

BIOLOGÍA DE SISTEMAS

JOHN JAIME DELGADO CRUZ

UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA
GRUPO DE BIOLOGÍA MOLECULAR, AMBIENTAL Y CÁNCER
POPAYÁN
2010

BIOLOGÍA DE SISTEMAS

JOHN JAIME DELGADO CRUZ

Monografía para obtener el título de Biólogo



Directora
MSc. Patricia Eugenia Vélez

Asesor
PhD. Pedro A. Moreno

UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA
GRUPO DE BIOLOGÍA MOLECULAR, AMBIENTAL Y CÁNCER
POPAYÁN
2010

Nota de aceptación

Director: _____

PATRICIA E. VÉLEZ, Ph.D. (c)

Jurado: _____

SONIA GAONA JURADO, Ph.D.

Jurado: _____

APOLINAR FIGUEROA CASAS, Ph.D.

Fecha de Sustentación 16 de Marzo de 2010

“La vida es emergente, está más allá de una inmanente o inherente propiedad de la materia. A pesar que ella surja de un mundo material, no puede ser reducida a éste”
Erwin Schrödinger

*A mis padres Norberto y Gaby, por su inagotable paciencia, amor y dedicación.
A mis hermanos por hacer que esto fuera un poco más fácil.
A mis amigos por el apoyo incondicional a pesar de las adversidades.
A todas las personas que han influenciado mi forma de pensar por que gracias a ellas fue posible plasmar este trabajo.*

AGRADECIMIENTOS

Un trabajo se agradece a sí mismo por el hecho de serlo. Pero esto no es tan fácil como a veces se piensa. El propio hecho de existir ésta monografía es una gran evidencia de la complejidad que rodea el desempeño individual. El poder agradecerle a Dios por su inmensa grandeza y su gran labor en la manutención de todo lo que nos rodea es lo primordial. Tener el placer de admirar su obra y lograr ser partícipe del conocimiento extraído de ella, es de por sí gratificante. El regalarme una familia tan especial, unos amigos tan acordes a mis propósitos y ponerme en contacto con muchísimas personas que también son participes de todo esto es más que suficiente. El darme la oportunidad de trabajar en complejidad me ha hecho más agradecido. Este trabajo no es solo mi producto, es algo de todos, porque en la complejidad nada se encuentra aislado. Es por eso que estos agradecimientos aunque estén dirigidos a unos pocos, en realidad son de todos.

Agradezco a la Universidad del Cauca por brindarme durante todos estos años la oportunidad de prepararme intelectualmente y personalmente. A la Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y de la Educación y al Departamento de Biología con todo su cuerpo Docente y Administrativo, por hacerme parte integral de su proceso de formación y brindarme el apoyo requerido para poder lograr mis metas. Muy fraternalmente agradezco a mi Directora de Proyecto Patricia E. Vélez por todo el apoyo moral y académico brindado a lo largo de mi carrera, y al docente Pedro A. Moreno por las sugerencias académicas realizadas para la consecución de este trabajo. A mis compañeros de carrera y a los integrantes del Grupo BIMAC, por su amistad y la colaboración, de algunos, en las correcciones de esta monografía.

Muy afectuosamente a mis padres, Norberto Delgado y Gaby Cruz; a mis hermanos, Rubén, Daniel, Katherine, Kevin y Anyela, por brindarme todo el apoyo incondicional, amor, confianza y sobre todo la fuerza para creer que todo esto era posible a pesar de las adversidades. A mis grandes amigos del alma Jonh Dueñas, Miguel Guevara, Víctor Mera, Diego Cortes y Luis Toro, por ser cómplices y artífices de parte de mi forma de ser y pensar. Y por supuesto a sus familias que me aguantan aún como su amigo. A Marly Aguilar que ha sido una parte muy importante en la culminación de este trabajo.

Además agradezco a todos los científicos que con su gran trabajo iluminan el camino del conocimiento. Permitiendo el continuo trasegar de muchos otros en ésta labor conducida para el bien común. En donde las diferencias se ven reflejadas en un mejor trabajo. ¿Qué sería de todo esto si pensáramos igual? ¿Qué pasaría si todo fuera igual?, creo que la “complejidad” no existiría.

CONTENIDO

RESUMEN	11
INTRODUCCIÓN	13
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
2. OBJETIVOS	16
2.1. OBJETIVO GENERAL	16
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
PARTE 1. ASPECTOS HISTÓRICOS Y EPISTEMOLÓGICOS DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS	17
1.1. ARISTÓTELES Y SU CONCEPCIÓN “HOLÍSTICA”	17
1.2. EL REDUCCIONISMO Y SU IMPORTANCIA EN EL DESARROLLO CIENTÍFICO	18
1.3. EL REDUCCIONISMO Y EL HOLISMO SE ENTRECROZAN PARA UNIR FUERZAS	21
1.4. LA DIALÉCTICA DE HEGEL COMO PARTE IMPORTANTE EN LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS	22
1.5. LA INVESTIGACIÓN DE SISTEMAS COMPLEJOS Y BIOLOGÍA DE SISTEMAS SE “INICIAN” Y FORTALECEN EN EL SIGLO XX	24
1.6. LAS RAÍCES DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS: UN NUEVO ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN	27
PARTE 2. CONCEPTOS FUNDAMENTALES	30
2.1. SISTEMA	30
2.1.1. <i>Definición de sistema.</i>	30
2.2. SISTEMA COMPLEJO	34
2.2.1. <i>Propiedades centrales de un sistema complejo.</i>	34
2.2.2. <i>Sistema Dinámico.</i>	34
2.2.3. <i>Los sistemas complejos como estructuras disipativas.</i>	36
2.3. TEORÍA GENERAL DE SISTEMAS	38
2.3.1. <i>Sistemas vivos e información.</i>	40
2.3.2. <i>Erwin Schrödinger y los sistemas vivientes.</i>	40
2.3.3. <i>Robustez de los sistemas biológicos.</i>	42
2.3.4. <i>Sistema de control.</i>	42
2.3.5. <i>Redundancia.</i>	43
2.3.6. <i>Diseño modular.</i>	43
2.3.7. <i>Estabilidad estructural.</i>	44
2.4. LA ESTRUCTURA DE LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS: ORGANIZACIÓN DE JERARQUÍAS CON PROPIEDADES EMERGENTES.	44
2.4.1. <i>Reconocer que los sistemas tienen una organización jerárquica.</i>	45
2.4.2. <i>Implicaciones evolutivas de la definición de sistemas.</i>	45
2.5. PROPIEDADES ESPECÍFICAS DEL SISTEMA Y SU COMPORTAMIENTO	46
2.5.1. <i>Control y autoorganización.</i>	46

2.5.1.1.	Control de la salida del sistema.	49
2.5.2.	<i>Interacciones entre diferentes niveles del sistema: causas ascendentes y descendentes.</i>	51
2.5.3.	<i>Estabilidad del sistema y respuesta a la perturbación.</i>	53
2.5.4.	<i>Modelos de control en sistemas: Comunicación mediante retroalimentación negativa y homeostasis.</i>	54
2.5.5.	<i>Modelo de control para actividades de proalimentación (Feed-Forward).</i>	55
2.5.6.	<i>Diseño de modelos supraorgánicos: Valor marginal y Teoría de Juegos.</i>	57
2.6.	EL ARTE DE MODELAR	58
2.6.1.	<i>Conceptos de modelos de sistemas complejos.</i>	59
2.6.1.1.	El significado de la palabra modelo.	59
2.6.1.2.	Propósitos e implicaciones de modelar.	60
2.7.	GRAN CANTIDAD DE INFORMACIÓN Y MUCHO POR HACER, LA ERA DE LAS ÓMICAS.	61
2.8.	BIOLOGÍA COMPUTACIONAL	66
2.9.	BIOINFORMÁTICA	66
2.9.1.	<i>Estado del arte.</i>	68
2.9.2.	<i>Papel de la Bioinformática en el estudio de la salud y la enfermedad.</i>	68
2.9.3.	<i>La Bioinformática dentro de los proyectos de investigación en ciencia de la vida.</i>	69
2.9.4.	<i>Tipos de análisis.</i>	70
2.9.5.	<i>Ontología.</i>	70
2.9.6.	<i>Bioinformática en la Genómica y Proteómica.</i>	70
2.10.	CAOS Y TEORÍA GENERAL DE SISTEMAS	71
2.11.	CAOS Y GEOMETRÍA FRACTAL EN LA NATURALEZA	76
2.11.1.	<i>Dimensión Fractal.</i>	77
2.11.2.	<i>Fractales Naturales.</i>	79
2.12.	INTELIGENCIA ARTIFICIAL	82
2.12.1.	<i>Conexionismo.</i>	83
2.12.2.	<i>Cadenas de Markov.</i>	83
2.12.3.	<i>Algoritmos Genéticos.</i>	84
2.12.4.	<i>Sistemas Difusos.</i>	85
PARTE 3. FUNDAMENTOS DE BIOLOGÍA DE SISTEMAS		87
3.1.	DEFINICIÓN DE BIOLOGÍA DE SISTEMAS	87
3.2.	ALCANCES, OBJETIVOS Y CARACTERÍSTICAS DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS.	89
3.2.1.	<i>Identificación de la estructura del sistema.</i>	91
3.2.2.	<i>Análisis del comportamiento del sistema.</i>	92
3.2.3.	<i>Control de sistemas.</i>	93
3.2.4.	<i>Diseño de Sistemas.</i>	93
3.3.	INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS	93
3.4.	TECNOLOGÍAS CLAVES EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS	100
3.4.1.	<i>Técnicas experimentales.</i>	102
3.4.2.	<i>Técnicas Computacionales.</i>	104
3.5.	PRINCIPIOS PARA UN PENSAMIENTO CLARO EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS	109
3.6.	METÁFORAS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS	110
3.6.1.	<i>Metáfora de la Máquina.</i>	110
3.6.2.	<i>Metáfora del Lenguaje.</i>	111
3.6.3.	<i>Metáfora del Sistema Orgánico.</i>	112

3.6.4.	<i>Metáfora del Organismo.</i>	113
3.6.5.	<i>Metáfora de la Información.</i>	113
3.6.6.	<i>Metáfora del Caos.</i>	113
3.7.	DENIS NOBLE Y LOS DIEZ PRINCIPIOS DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS	115
3.7.1.	<i>Primer principio: La funcionalidad biológica es multinivel.</i>	115
3.7.2.	<i>Segundo Principio: La transmisión de la información no ocurre en una sola vía.</i>	116
3.7.3.	<i>Tercer principio: El ADN no es el único transmisor de la herencia.</i>	118
3.7.4.	<i>Cuarto principio: La Teoría de la Relatividad Biológica; no presenta un nivel privilegiado de causalidad.</i>	120
3.7.5.	<i>Quinto principio: La ontología génica puede fallar si no se tiene un conocimiento a nivel superior.</i>	121
3.7.6.	<i>Sexto principio: No existen programas genéticos.</i>	123
3.7.7.	<i>Séptimo principio: No existen programas en ningún otro nivel.</i>	124
3.7.8.	<i>Octavo principio: No existen programas en el cerebro.</i>	124
3.7.9.	<i>Noveno principio: El sí mismo no es un objeto.</i>	125
3.7.10.	<i>Décimo Principio: Existe mucho más por descubrir; una verdadera "Teoría en la Biología" aún no existe.</i>	125
3.8.	ENFOQUES	126
3.9.	TECNOLOGÍAS DE MEDICIÓN Y MÉTODOS EXPERIMENTALES	130
3.9.1.	<i>Hacia unas mediciones comprensibles.</i>	130
3.9.2.	<i>Mediciones para Biología de Sistemas.</i>	131
3.9.2.1.	Factor de amplitud:	132
3.9.2.2.	Amplitud de series de tiempo:	132
3.9.2.3.	Amplitud sobre la característica:	132
3.10.	IDENTIFICACIÓN DE LA ESTRUCTURA DEL SISTEMA.	133
3.10.1.	<i>Identificación de la estructura de la red.</i>	133
3.10.2.	<i>Enfoque ascendente (bottom-up, de abajo hacia arriba).</i>	134
3.10.3.	<i>Enfoque descendente (top-down, de arriba hacia abajo).</i>	135
3.10.4.	<i>Identificación de parámetros.</i>	136
3.11.	ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DEL SISTEMA	137
3.11.1.	<i>Simulación.</i>	138
3.11.2.	<i>Métodos de análisis.</i>	140
3.12.	EL PROYECTO SISTEOMA	140
3.13.	SYSTEMS BIOLOGY MARKUP LANGUAGE (SBML). LENGUAJE DE ETIQUETAS PARA BIOLOGÍA DE SISTEMAS.	141
PARTE 4. ESTADO DEL ARTE, APLICACIONES E IMPACTOS DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS		143
4.1.	¿POR QUE SE DEBE HACER BIOLOGÍA DE SISTEMAS?	145
4.2.	¿QUIÉN SE BENEFICIARÁ DE ESTE ENFOQUE?	147
4.3.	LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS DENTRO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VIDA	147
4.3.1.	<i>Tipos de productos de investigación.</i>	148
4.3.2.	<i>Métodos.</i>	149
4.3.3.	<i>Análisis para áreas de investigación</i>	150
4.3.3.1.	Dimensiones de investigación en ciencias de la vida.	150
4.3.3.2.	Escogencia del área.	151
4.4.	SITUACIÓN ACTUAL DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS	152
4.4.1.	<i>Modelo de negocio de empresas relacionadas con Biología de Sistemas.</i>	152
4.4.2.	<i>Situación actual de la investigación en Biología de Sistemas.</i>	154

4.4.3.	<i>Principales proyectos en Biología de Sistemas.</i>	158
4.4.3.1.	Proyectos internacionales en Biología de Sistemas.	158
4.4.3.2.	Proyectos europeos.	159
4.4.4.	<i>Instituciones involucradas en el desarrollo académico de la Biología de Sistemas.</i>	162
4.5.	APLICACIONES DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS	167
4.5.1.	<i>Aproximaciones al modelamiento.</i>	167
4.5.1.1.	Modelos de células <i>in silico</i> .	169
4.5.2.	<i>Biología Sintética.</i>	171
4.5.3.	<i>En cuestiones relacionadas con la salud humana.</i>	173
4.5.4.	<i>Industria farmacéutica.</i>	173
4.5.5.	<i>Generación de nuevos fármacos.</i>	174
4.5.6.	<i>Modelamiento de sistemas biomédicos complejos.</i>	180
4.5.7.	<i>Metabolismo de drogas.</i>	182
4.5.8.	<i>Construcción de poblaciones humanas virtuales.</i>	183
4.5.9.	<i>Ingeniería metabólica.</i>	183
4.5.10.	<i>Aminoácidos de origen industrial.</i>	185
4.5.11.	<i>Bioprocesos.</i>	188
4.5.12.	<i>Medio ambiente.</i>	188
4.5.13.	<i>Biodefensa.</i>	190
4.6.	IMPACTOS DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS	190
4.7.	RETOS, LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS DE DESARROLLO DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS.	193
4.7.1.	<i>Retos y limitaciones.</i>	193
4.7.1.1.	Retos y barreras tecnológicas.	193
4.7.1.2.	Necesidades de difusión.	195
4.7.1.3.	Educación.	196
4.7.1.4.	Infraestructuras.	197
4.7.1.5.	Política científica.	197
4.7.2.	<i>Perspectivas de desarrollo de las aplicaciones de la Biología de Sistemas.</i>	197
4.7.2.1.	Perspectivas de la Biología de Sistemas a corto plazo.	197
4.7.2.2.	Perspectivas de la Biología de Sistemas a medio plazo.	198
4.7.2.3.	Perspectivas de la Biología de Sistemas a largo plazo.	198
	DISCUSIÓN	199
	CONCLUSIONES	205
	BIBLIOGRAFÍA	208
	ANEXOS	255
	GLOSARIO	277

Índice de Figuras

Figura 1. El todo es más que la suma de las partes.	17
Figura 2. El sistema no puede ser explicado por simple suma de sus partes.	18
Figura 3. Esquematización del análisis de los sistemas mediante la Biología Mecanicista.	19
Figura 4. Dialéctica hegeliana del movimiento histórico desde la tesis a la antítesis y a la síntesis.	22
Figura 5. Presentación del desarrollo de las ciencias biológicas como un movimiento de dialéctica hegeliana.	23
Figura 6. Las dos raíces de la Biología de Sistemas.	27
Figura 7. Representación esquemática del sistema, el entorno y el Universo. La frontera en este caso es la que permite la interacción del sistema.	31
Figura 8. Tipos de sistemas de acuerdo con su interacción con el entorno.	32
Figura 9. Esquematización de un sistema complejo dinámico.	33
Figura 10. Los dos tipos de análisis de sistemas biológicos.	33
Figura 11. Esquema general del metabolismo celular.	41
Figura 12. Control por proalimentación y retroalimentación.	43
Figura 13. Una jerarquía biológica simplificada.	44
Figura 14. Sistema esquematizado como el conjunto de un dispositivo generativo y un dispositivo fenoménico, que interactúa con el entorno.	47
Figura 15. Variación en la respuesta del cambio de concentración de una enzima u otra molécula esencial para la salida de una vía metabólica o proceso de un sistema complejo, como el crecimiento o desarrollo.	50

Figura 16. Influencia bidireccional de las causas en los diferentes niveles jerárquicos biológicos.	51
Figura 17. “Pirámide de la complejidad viviente”. Cuestiones claves y el tremendo potencial de la Biología de Sistemas.	52
Figura 18. Modelo de control básico de un sistema manipulando muchos aspectos del comportamiento del organismo y retroalimentación negativa.	54
Figura 19. Modelos en Biología.	59
Figura 20. Los datos <i>ómicos</i> proporcionan descripciones de casi todos los componentes e interacciones dentro de la célula.	63
Figura 21. Triángulos de Sierpinski.	79
Figura 22. Cambio de paradigma en Biología Celular y Molecular, de los componentes al análisis de sistemas.	88
Figura 23. Alcance y atribuciones de la Biología de Sistemas: usando las <i>ómicas</i> y la Bioinformática para el entendimiento de la actividad funcional.	90
Figura 24. Comparación del enfoque bioinformático (minería) y de Biología de Sistemas.	91
Figura 25. Redes de regulación génica: realización de circuitos genéticos.	92
Figura 26. Hipótesis de investigación en Biología de Sistemas.	94
Figura 27. Modelo de iteración y de bucle en Biología de Sistemas.	95
Figura 28. Integración sistémica de experimentos en húmedo y en seco (<i>in silico</i>) para el desarrollo de nuevas aplicaciones.	96
Figura 29. Los cuatro pasos principales en la implementación de la Biología de Sistemas.	97
Figura 30. Integración de la información <i>ómica</i> .	98
Figura 31. Integración de ciencias para llevar a cabo la Biología de Sistemas.	99
Figura 32. Diagrama del proceso de la Biología de Sistemas.	100

Figura 33. Relación entre técnicas experimentales y computacionales en Biología de Sistemas.	101
Figura 34. Tecnologías <i>ómicas</i> aplicadas en la investigación.	103
Figura 35. Aplicaciones de las Técnicas Computacionales en Biología de Sistemas.	104
Figura 36. Generación de modelos matemáticos en base a los datos experimentales.	106
Figura 37. Actitudes metodológicas generales que se refieren a la Biología de Sistemas.	110
Figura 38. Metáfora de la máquina en Biología.	111
Figura 39. Metáfora del lenguaje en Biología.	112
Figura 40. Metáfora de la información en Biología.	114
Figura 41. La cadena causal reduccionista ascendente.	116
Figura 42. La cadena causal reduccionista descendente y ascendente.	117
Figura 43. Concepto de nivel jerárquico y formas de abordarlos en Biología de Sistemas.	121
Figura 44. Herramientas de <i>software</i> para Biología de Sistemas y su flujo de trabajo.	139
Figura 45. Búsqueda del número de publicaciones realizadas por año que contienen “Systems Biology” como frase exacta en la base de datos de PubMed.	143
Figura 46. Aceptación de los campos de investigación que están impulsados por la generación de cantidades masivas de datos moleculares.	144
Figura 47. Modelos de negocio en Biología de Sistemas.	153
Figura 48. Biología de Sistemas en el descubrimiento de fármacos.	173
Figura 49. Tipos de modelos usados en el desarrollo de fármacos y su relación.	177

Figura 50. Etapas en el proceso de identificación y desarrollo de fármacos susceptibles de ser mejoradas mediante procesos de biosimulación y modelización.	179
Figura 51. Ventajas de la aplicación de la Ingeniería Metabólica.	185
Figura 52. Factores presentes en el medio que influyen a la célula y microorganismo y estructura molecular básica de los procesos biológicos.	186
Figura 53. Resumen de aplicaciones de la Biología de Sistemas a la mejora de procesos industriales.	187
Figura 54. Proceso iterativo para el desarrollo de modelos <i>in silico</i> del metabolismo microbiano.	189
Figura 55. Biología de Sistemas y su interrelación entre disciplinas.	191
Figura 56. Grado de relevancia de las diferentes barreras de la Biología de Sistemas.	196
Figura 57. Corrientes de pensamiento más relevantes en Biología de Sistemas.	255

Índice de Tablas

Tabla 1. Recursos de datos <i>ómicos</i> .	64
Tabla 2. Propiedades dimensionales.	78
Tabla 3. Dimensión fractal.	81
Tabla 4. Clasificación de análisis y técnicas experimentales.	102
Tabla 5. Sistemas Modelos.	155
Tabla 6. Iniciativas de estandarización.	157
Tabla 7. Proyectos/Organizaciones que desarrollan herramientas <i>in silico</i> para sistemas específicos de modelización y simulación.	160
Tabla 8. Cursos y programas relacionados con la Biología de Sistemas.	162
Tabla 9. Biología de Sistemas y descubrimiento de fármacos.	175
Tabla 10. Biosimulaciones y Modelos.	179
Tabla 11. <i>Ómicas</i> en Ingeniería metabólica.	184
Tabla 12. Modelos en Biodefensa.	190
Tabla 13. <i>Software</i> relacionado con la interacción de proteínas.	267
Tabla 14. Bases de datos sobre redes, visualización y herramientas para Biología de Sistemas.	268
Tabla 15. Compañías con proyectos de investigación en Biología de Sistemas.	270
Tabla 16. Estándares para Biología de Sistemas.	275

Índice de Anexos

ANEXO 1. Variantes del reduccionismo y del holismo.	255
ANEXO 2. Ejemplos de modelos de sistemas humanos en Biología de Sistemas.	258
ANEXO 3. Grupos y <i>software</i> relacionado con la interacción de proteínas.	267
ANEXO 4. Bases de datos sobre redes, visualización y herramientas para Biología de Sistemas.	268
ANEXO 5. Compañías internacionales con proyectos de investigación en Biología de Sistemas.	270
ANEXO 6. Propuesta de curso de Biología de Sistemas para el programa académico.	274
ANEXO 7. Estándares empleados en Biología de Sistemas.	275

RESUMEN

La Biología de Sistemas o Biología Sistémica es un nuevo campo científico que se interesa por el estudio de los sistemas biológicos (moleculares, organísmicos, ecosistémicos, etc.) basándose en el conocimiento de las propiedades que surgen como producto de las relaciones de sus componentes.

Esta monografía surge gracias al gran avance que ha tenido la Biología de Sistemas en los últimos años, en donde cada día se dispone de mayor cantidad de información en campos relacionados con la Biología, esto en gran medida gracias a la era post-genómica. Dicho impacto se ve reflejado en el incremento del número de publicaciones que contiene la frase “Biología de Sistemas” en la última década. Siendo un área de investigación científica que se preocupa del estudio de procesos biológicos usando un enfoque sistémico, lo cual la hace de manera indiscutible un tema de frontera para el desarrollo del nuevo conocimiento científico en las ciencias naturales, por no decirlo también, en otras áreas del conocimiento con las que existe una retroalimentación muy marcada, como lo es la Física, las Matemáticas, la Informática, tan solo por mencionar algunas.

La Biología de Sistemas se presenta entonces como una de las máximas actualidades científicas, debido a que esta implica el uso de mediciones sistémicas, con la finalidad de construir modelos computacionales de procesos biológicos. Se cumplen dos objetivos principalmente, el primero consiste en obtener grandes cantidades de información sobre los sistemas biológicos en su conjunto, a través de experimentos de alto rendimiento que proporcionan datos relativamente superficiales y ruidosos (ej. Proyecto Genoma Humano) del sistema analizado. El segundo objetivo de la Biología de Sistemas consiste en construir con estos datos una ciencia que permita conocer los principios que participan en el funcionamiento de los sistemas biológicos, basándose en las interacciones que existen entre los componentes de dicho sistema (ej. creación de modelos). Todo esto mediante el análisis de la estructura, la dinámica y la función de los sistemas en su “todo”, en lugar de examinar las características de las partes aisladas.

La Biología de Sistemas posee como bastiones fundamentales la Biología experimental, los análisis *in silico* y el análisis sistémico, algunos de los cuales actúan de manera separada, por lo cual en este nuevo enfoque investigadores teóricos y experimentales se colaboran de manera estrecha. Se genera entonces

una relación en la cual surge una cohesión entre el trabajo de laboratorio y el desarrollo y análisis de modelos. Su desarrollo como ciencia se obtiene gracias a dos grandes raíces una en la Biología y la otra en los Sistemas, co-ayudadas por los nuevos desarrollos informáticos.

Es en la actualidad la Biología de Sistemas una de las áreas de investigación con mayor impacto a nivel mundial debido a que su aplicación (Biología Sintética) se ve involucrada en todos los campos del desarrollo humano. Su impacto va mas allá de lo que se está realizando actualmente, ni siquiera nuestra imaginación puede prever hasta donde conducirá todo este nuevo flujo de información. Su visión de intentar entender la complejidad viviente a nivel sistémico la llevara durante mucho tiempo a trasegar de la mano con muchas otras áreas del conocimiento para lograr sus objetivos. Dicha visión integradora surge del nuevo paradigma de investigación basado en las teorías formuladas desde las Ciencias de la Complejidad. De ahí su carácter holístico que tiene como finalidad poder entender los sistemas biológicos mediante la formulación de teorías, modelos matemáticos y simulaciones.

Palabras claves: Biología de Sistemas (Biología Sistémica), Sistemas Complejos, Biología Computacional.

INTRODUCCIÓN

La ciencia ha avanzado tanto como el hombre lo ha querido y sus posibilidades se lo han permitido, pero esto siempre ha ocurrido en un proceso de constante evolución intelectual. Desde el desarrollo de la rueda, hasta la dilucidación de algunas secuencias genómicas (incluidas la humana), este proceso constante de adquirir conocimiento es más que evidente. Pero esto se ha logrado gracias a la diversidad de formas de pensar (que se han tenido o presentado a lo largo de la historia), de posibilidades y de abordajes para tener un mayor entendimiento de nuestro universo (entendido como todo lo que está relacionado con nuestra naturaleza), y por qué no decirlo, suplir ese deseo constante de conocimiento. Es gracias a todo esto y muchas cosas más que han surgido diferentes líneas de pensamiento e investigación que han tenido gran influencia en el desarrollo de la humanidad. Por esto, se hace importante el abordaje de las ciencias desde sus aspectos filosóficos hasta sus cuestiones meramente prácticas, ya que todos se encuentran relacionados como parte integral de un sistema de entendimiento.

Dado todo lo anterior, se debe tener en cuenta que la “verdad” está más allá de lo que pensamos como “real”, debido a que la ciencia “se mueve” a partir de nuestras creencias y de nuestras corrientes de pensamiento, fundamentadas en la proposición de teorías y de descubrimientos, y por lo tanto del progreso científico. Es por eso que se debe dimensionar y en algunos casos prever qué es lo que se debe hacer en un futuro, e intentar encaminar nuestro desarrollo científico por vías alternas, ya que en algunos casos no se desea tener nuevas perspectivas científicas, debido a que existe la creencia que esto creará un alejamiento de lo que se viene trabajando (y a lo cual se le ha dedicado gran cantidad de tiempo), cuestión muy errónea, porque en realidad lo que se hace es complementar la forma de abordar problemas y realizar labores investigativas. Es por eso que la Biología de Sistemas se presenta como una visión a futuro de un mejor conocimiento sobre los sistemas biológicos, ya que surge como un complemento del quehacer científico, debido a que esta permite entender de una mejor manera cómo se comportan los complejos sistemas biológicos, gracias a la integración del conocimiento de los componentes que se han estado estudiando por muchos años de manera aislada.

Entonces el trabajo en Biología de Sistemas debe hacerse debido a que se debe avanzar en los campos del conocimiento para obtener una nueva visión para el entendimiento, comprensión y solución de problemas en el ámbito biológico. Por lo

que la finalidad de este documento consiste en servir como texto introductorio, para toda persona que desee empezar en este nuevo enfoque científico.

Con el propósito de lograr un mejor entendimiento desde una visión biológica se evita de alguna manera el manejo de aspectos relacionados enteramente con áreas como la Física y las Matemáticas. Con lo anterior se pretende brindar al lector herramientas para introducirse en este campo del conocimiento y para que posteriormente este conocimiento pueda ser utilizado para cuestiones investigativas más profundas, o simplemente para explorar otras áreas del conocimiento. Para facilitar el aprendizaje de la Biología de Sistemas se ha realizado el siguiente abordaje temático, con lo cual se permitirá avanzar de manera progresiva en este campo del conocimiento. Las partes y la temática que componen esta monografía se presentan a continuación:

PARTE 1: Se presentan algunos aspectos históricos relacionados con el tema, así como algunos fundamentos epistemológicos, enfatizando en las escuelas o tendencias de pensamiento (reduccionismo y holismo), claves para el desarrollo y entendimiento de la Biología de Sistemas como ciencia.

PARTE 2: Luego de abordarse de dónde surge la Biología de Sistemas, se tratan aspectos teóricos relacionados con ella. Esto con la finalidad de crear buenas bases para afrontar el tema en cuestión. Dentro de los temas abordados, cabe destacar los conceptos de sistema, estructura de los sistemas biológicos, Bioinformática, entre otros.

PARTE 3: Esta parte aborda conceptos básicos de la Biología de Sistemas, su definición, principios, cuestiones teóricas, entre otros.

PARTE 4: Para finalizar se analiza el estado del arte, aplicaciones e impactos de la Biología de Sistemas. Se presenta información muy útil para trabajos de investigación que se deseen realizar, dicha información se encuentra relacionada con las diferentes bases de datos por áreas de interés, dónde estudiar Biología de Sistemas, grupos de investigación y otras cuestiones importantes para el desarrollo de la Biología de Sistemas en la humanidad y útiles para el nuevo explorador de este importante campo de interés científico.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el presente, la Biología de Sistemas es una de las máximas actualidades científicas debido a que cada vez se dispone de mayor cantidad de información genética [1], metabólica, proteica, organísmica, poblacional y ecosistémica. En consecuencia, se reconoce que esta es un área de investigación científica que se preocupa del estudio de procesos biológicos usando un enfoque sistémico, lo cual la hace de manera indiscutible un tema de frontera para el desarrollo del nuevo conocimiento científico en las ciencias naturales.

Actualmente, el número de publicaciones encontradas utilizando la frase "Biología de Sistemas" ha aumentado significativamente desde el año 1996 teniendo su auge a partir del año 2002 [2]. Es por esta razón que existe gran cantidad de información tanto de ella como de los sistemas complejos, pero desafortunadamente esta información no se encuentra de una manera adecuada para su aplicación en una gran cantidad de interrogantes, debido a que no permite crear una forma clara de abordar y solucionar las problemáticas. A raíz de esto el investigador se encuentra muchas veces sin las herramientas necesarias para la orientación, elaboración, abordaje y solución de problemas que se plantean desde el punto de vista de la Biología de Sistemas. Por tal motivo se hace entonces necesario crear documentos que permitan a los investigadores relacionarse con la Biología de Sistemas para que puedan guiarse y así evitar que su abordaje se haga de una manera más complicada.

Teniendo en cuenta que es muy importante poder entender la Biología a nivel de sistema, como por ejemplo el poder examinar la estructura, la dinámica celular y las funciones organísmicas, en lugar de las características de las partes aisladas de una célula o un organismo [3], lo cual la hace fundamental para el desarrollo de nuevo conocimiento en la Biología. Por esta razón, se debe tener preparación teórica y metodológica para esta revolución científica, haciendo indispensable la generación de documentos introductorios que sirvan para el conocimiento de este gran enfoque científico denominado Biología de Sistemas, que podría ser aprovechado de manera general para el abordaje de diversidad de aspectos en las ciencias naturales.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una monografía sobre el estado actual, bases y aplicaciones de la Biología de Sistemas.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar y describir el estado del arte de la Biología de Sistemas.
- Recolectar información pertinente, que permita crear una base teórica para el entendimiento y aplicación de la Biología de Sistemas.
- Generar una herramienta guía introductoria para el conocimiento y aplicabilidad de la Biología de Sistemas.

PARTE 1. ASPECTOS HISTÓRICOS Y EPISTEMOLÓGICOS DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Son muchos los aspectos históricos y epistemológicos que tienen relación con la Biología de Sistemas, debido a que están íntimamente involucrados con el propio desarrollo científico. A continuación se expondrán los aspectos históricos y corrientes epistemológicas más relevantes en Biología de Sistemas.

1.1. ARISTÓTELES Y SU CONCEPCIÓN “HOLÍSTICA”

Algunas de las bases epistemológicas que fundamentan aspectos de la Biología de Sistemas tienen sus inicios en las ideas planteadas por Aristóteles alrededor del año 350 a.C. [4]; en sus escritos este filósofo plantea que el término *sistema* debe describirse como una entidad que representa la integridad, a su vez esta entidad puede ser superficialmente dividida (fraccionada) en sus componentes (partes), pero las propiedades de esta entidad no pueden ser completamente explicadas exclusivamente por el conocimiento de las partes (figura 1).

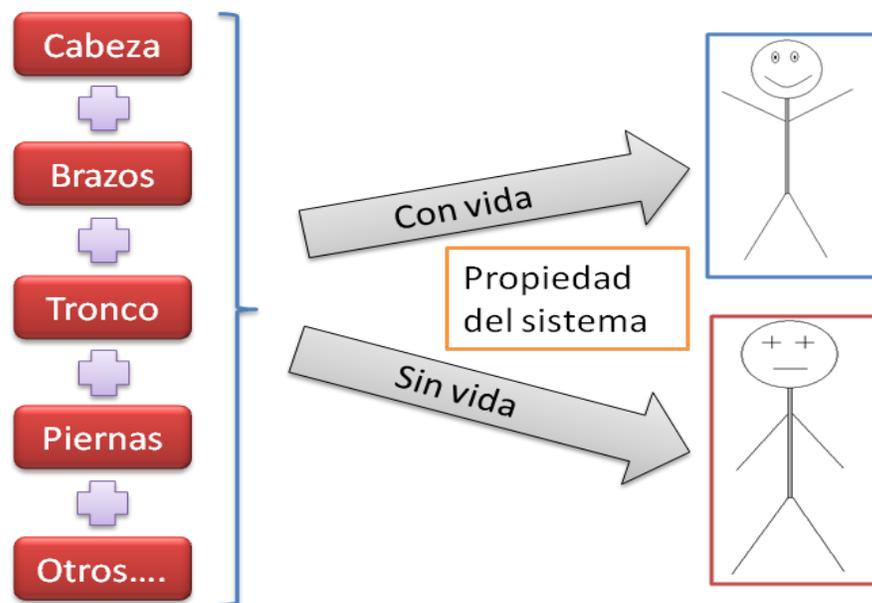


Figura 1. El todo es más que la suma de las partes. La existencia de un ser con vida o sin vida, es una propiedad del sistema que no puede ser solamente explicada por la suma de las partes, esta propiedad es la que se denomina propiedad emergente. Es decir aquella propiedad que se presenta cuando las partes están integradas e interactuando entre si y la cual no se encuentra en los componentes de manera aislada, o por simple unión de las partes, como se muestra en el ejemplo.

Según esta concepción, Aristóteles formula lo siguiente: “el sistema es más que la suma de las *partes*” o “el todo es más que las sumas de las partes”, esto es lo que se denomina la concepción holística [5], aunque para ese tiempo el término holístico no se encontraba acuñado. Para entender un poco más este concepto se puede tomar como ejemplo una cara humana, en ella se puede describir y enumerar muchas partes identificables como los ojos, la nariz, la boca, las cejas, las orejas, entre muchos otros componentes (los cuales se pueden tener completamente analizados), dicha partes a su vez se encuentran dispuestas espacialmente de una manera específica (con sus respectivas variaciones de tamaño y forma), esta disposición hace que se pueda reconocer un rostro humano. Los patrones que siguen los componentes hacen que se pueda reconocer el sistema, ya que si las partes son colocadas de manera arbitraria no se reconocería el rostro, ejemplo del sistema analizado (figura 2).

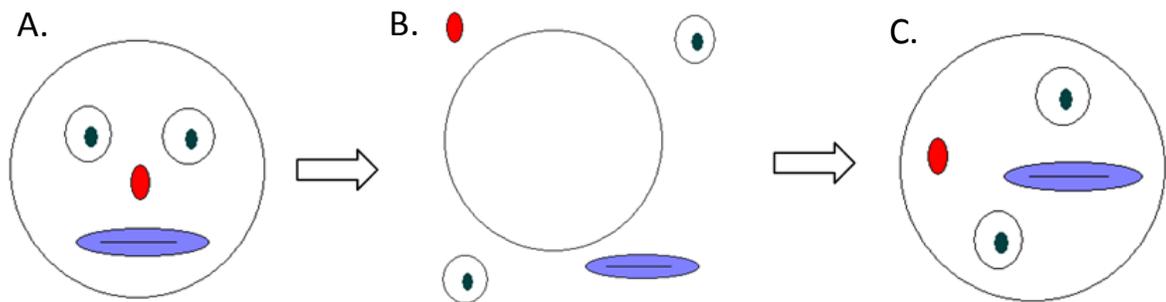


Figura 2. El sistema no puede ser explicado por simple suma de sus partes. (A) Representación esquemática de un rostro, (B) dicho sistema puede ser dividido en sus partes, (C) y a su vez armado de nuevo (suma de las partes): pero este sistema es más que la suma de sus partes, ya que podrían ser colocadas de cualquier manera, lo cual no representaría un rostro conforme a la representación inicial. Este ejemplo sencillo demuestra que, como en el caso de la figura 1, existen propiedades en los sistemas biológicos que no se pueden aplicar a partir de la suma de partes.

Estas ideas Aristotélicas prevalecieron hasta aproximadamente el siglo XVII, y luego fueron opacadas con el desarrollo de la Física experimental y la Biología basada en metodologías reduccionistas, ciencias que dieron en algunos casos poca importancia a los aspectos meramente teóricos, relacionados con el conocimiento de los sistemas.

1.2. EL REDUCCIONISMO Y SU IMPORTANCIA EN EL DESARROLLO CIENTÍFICO

Debido a que el conocimiento de las propiedades y funcionamiento de un sistema, resultaba ser una cuestión bastante compleja (hasta los tiempos actuales sigue

siendo así). En el siglo XVII surgen otras formas de abordar los problemas relacionados con este conocimiento, originándose una nueva corriente de pensamiento denominada *Reduccionismo*, esto gracias a René Descartes (1647), quien formuló que una situación compleja puede ser analizada mediante la reducción de términos a piezas manejables, examinándolas una por una y uniéndolas para conocer el comportamiento del sistema [6]. Entonces: “si alguien pudiera saber a ciencia cierta cuáles son los componentes minúsculos de todos los cuerpos, conocería perfectamente la totalidad de la naturaleza” [6]. Esta nueva forma de abordar los problemas influyó en una nueva corriente científica que unía a la Física y a la Matemática, siendo uno de sus mayores contribuyentes a esta corriente científica Sir. Isaac Newton (1687)[5].

Es gracias a todos estos trabajos que alrededor del siglo XVII surge la *Biología Mecanicista*, que se basa en principios del análisis biológico mecánico y fundamentación basada en el Reduccionismo. Dicha postura investigativa fue seriamente contrarrestada por la Teleología (fundamentos filosóficos relacionados con el holismo, basados en el análisis de los fines o propósitos de las causas finales, atribuyéndole una finalidad u objetivo a procesos concretos). Este tipo de Biología (mecanicista) se inició basándose en el desarrollo y análisis de los aparatos de relojería [7], en donde un organismo puede ser “armado y desarmado” tal como con un reloj bajo ciertos principios deterministas, de ahí su carácter de tipo mecánico (figura 3). El término de Biología Mecanicista fue formulado por el biólogo vegetal Jacques Loeb (1912), postulando que el comportamiento biológico está predeterminado por una “fuerza” que es idéntica entre todos los individuos de una misma especie y a partir de esto los organismos pueden ser tomados como máquinas complejas [8]. En este caso Loeb asumió que los mecanismos que regían el comportamiento biológico eran de carácter rígido e invariante, como si fuesen los engranajes de un reloj [8].

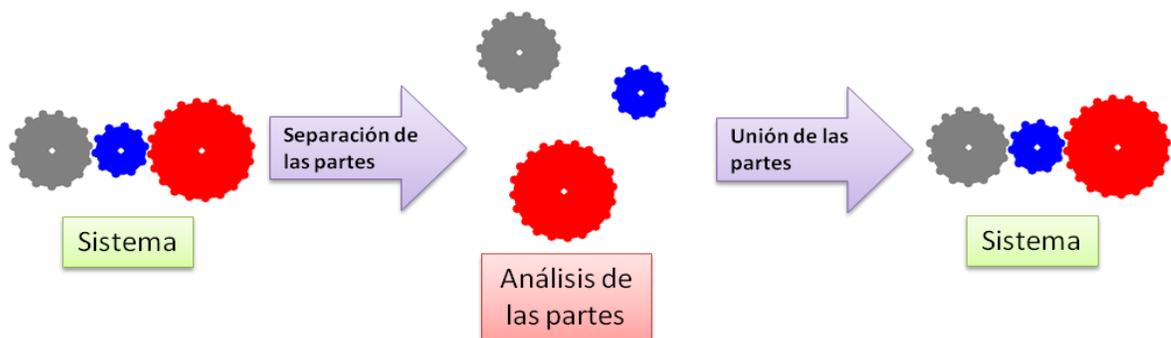


Figura 3. Esquematación del análisis de los sistemas mediante la Biología Mecanicista. El sistema puede ser separado en sus partes. Las partes pueden ser analizadas y a su vez unidas para volver a formar el sistema inicial.

Uno de los primeros trabajos que aplicaba la Teoría Mecanicista de Loeb fue el realizado por Weiss (1925), que observaba que los cambios de luz y gravedad en el comportamiento de un insecto conducían a una respuesta idéntica de comportamiento entre todos los individuos, en donde cada individuo aprovechaba o tomaba la última respuesta dada por el insecto inicial como única ruta de comportamiento, tal como si este comportamiento inicial modulara esa “fuerza” que hace funcionar el sistema de manera mecánica [9]. Sin embargo, este trabajo no tenía las características del mecanismo de reloj planteado por Loeb, ya que en años posteriores se logró determinar que el cambio en el comportamiento era producido por una cuestión denominada *retroalimentación negativa* la cual fue planteada más adelante por Norbert Wiener (fundador de la Cibernética), quien llamó sistemas teleológicos a los que tienen su comportamiento regulado por retroalimentación negativa [10]. La primera y fundamental revelación en este sentido fue la que aportó Darwin con la Teoría de la Selección Natural, mostrando cómo un mecanismo ciego puede producir orden y adaptación [11]. Como es evidente, este tipo de visión mecanicista no era tan clara en todos los casos debido a que en otros trabajos, cuando se medían las trayectorias de crecimiento de rizomas jóvenes, raíces, semillas e hipocótilos en respuesta a la luz y gravedad entre individuos similares, se obtenían resultados de carácter muy variable [12-14]. Estos datos son muy contradictorios con respecto a lo planteado por Loeb ya que cada uno de los individuos, a pesar de estar en las mismas condiciones de gravedad y luz, presentaba características únicas de distribución de sus estructuras en el ambiente. Por lo cual estos individuos podían responder a algunos patrones que podían ser medidos en la población en sí, pero que no debían ser aplicados como norma general a todos los individuos, debido a que cada individuo, como es conocido, tiene como característica ser una entidad única pero que posee unas propiedades fundamentales del sistema como tal, y por lo tanto puede tolerar algunas variaciones, cambios que en algunos casos una máquina no puede soportar ya que sus propiedades son muy específicas y los errores que puede resistir son muy pocos.

Hasta la actualidad esta forma de abordar los problemas presenta una cantidad de críticas (como generalmente ocurre), pero su forma de entender los sistemas ha servido y servirá para disgregar muchas cuestiones relacionadas con estos y que son muy complejas, como es el caso de generar modelos que presenten propiedades emergentes, en estos sistemas complejos su análisis llevaría una gran capacidad de cálculo por parte de las computadoras (recursos que en nuestra época no están disponibles debido a las limitantes tecnológicas). Es por eso que cabe destacar la “practicidad” y “aplicabilidad” del Reduccionismo en problemáticas científicas que de otra manera no podrían ser analizados.

1.3. EL REDUCCIONISMO Y EL HOLISMO SE ENTRECROZAN PARA UNIR FUERZAS

La reacción que causó el mecanicismo predictivo y el reduccionismo empezó a inquietar a algunos biólogos, teniéndose entre los siglos XIX y XX diversidad de objeciones. Fue gracias a los trabajos de Claude Bernard (1813-1878), que fue quizás el primer Biólogo de Sistemas [12] debido a sus trabajos sobre el medio interno de los organismos (*le milieu intérieur*), formulando un mecanismo de control del sistema denominado *homeostasis* [13]. Dichos trabajos empezaron el trabajo experimental sobre sistemas, retomándose así las ideas del filósofo griego Aristóteles. Posteriormente, gracias a Jan Smuts (1926) quien acuñó el término *Holístico* [14], surgió el fundamento sobre la nueva visión para analizar los sistemas naturales como por ejemplo las células, los tejidos, los organismos, las poblaciones, planteándose que poseen unas propiedades únicas y emergentes, argumento muy diferente a la “fuerza” de carácter mecánico que unía cada una de las partes del sistema planteada anteriormente. En esta nueva forma de comprender los sistemas se debe primero entender el comportamiento de un sistema, antes que las propiedades de los componentes individuales.

Afortunadamente, las contrariedades generadas con estas formas de pensamiento fueron superadas en parte gracias a las investigaciones realizadas en los campos de la neurofisiología (especialmente en el cerebro) [15] y en desarrollo animal [16], las cuales sugirieron que la estructura y el sistema entero se encontraban guiados por el comportamiento de todos los componentes del sistema. Estas investigaciones, que poseían una visión del tipo reduccionista - mecanicista, hicieron más evidente el elemento vital integrador y de dirección. Es por esto que en este momento, tanto el reduccionismo como la holística, que en algún momento se encontraban en extremos opuestos, llegaron a trabajar mancomunadamente, como aspectos complementarios. Con lo anterior queda claro que el estudio de los organismos debe hacerse tanto desde cada una de sus partes (reduccionismo) como también desde el funcionamiento entre todas ellas (sistemas: holismo). Por lo tanto, el estudio de los sistemas biológicos requiere el entendimiento de: control y diseño de sus estructuras, elementos que brindan estabilidad estructural, resiliencia, fortaleza, entre otros. Con la finalidad de tener una mayor comprensión sobre reduccionismo y holismo se presentan en el *anexo 1* las variantes más representativas sobre estas dos corrientes de pensamiento.

1.4. LA DIALÉCTICA DE HEGEL COMO PARTE IMPORTANTE EN LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Según la definición de Thomas Kuhn, un paradigma representa un procedimiento específico, ampliamente aceptado en la forma de ver la realidad en la ciencia [17]. En este sentido, la Biología de Sistemas es un nuevo *paradigma* de las ciencias biológicas, y que de manera agregada se ha popularizado en los últimos 10 a 15 años [18-22]. Sin embargo, su historia se remonta a los dos últimos siglos de investigación biológica y médica, comenzando con la teoría de Claude Bernard sobre la homeostasis [12,23]; la cual no es una propiedad exclusiva de los sistemas fisiológicos. A partir de esos estudios y hasta la época moderna la Biología de Sistemas y el conjunto de las ciencias de la vida parecen encajar perfectamente y continuar estrictamente con los fundamentos de la dialéctica hegeliana sobre los principios generales de la evolución histórica [24,25], aspectos que se hacen evidentes en el Método Científico.

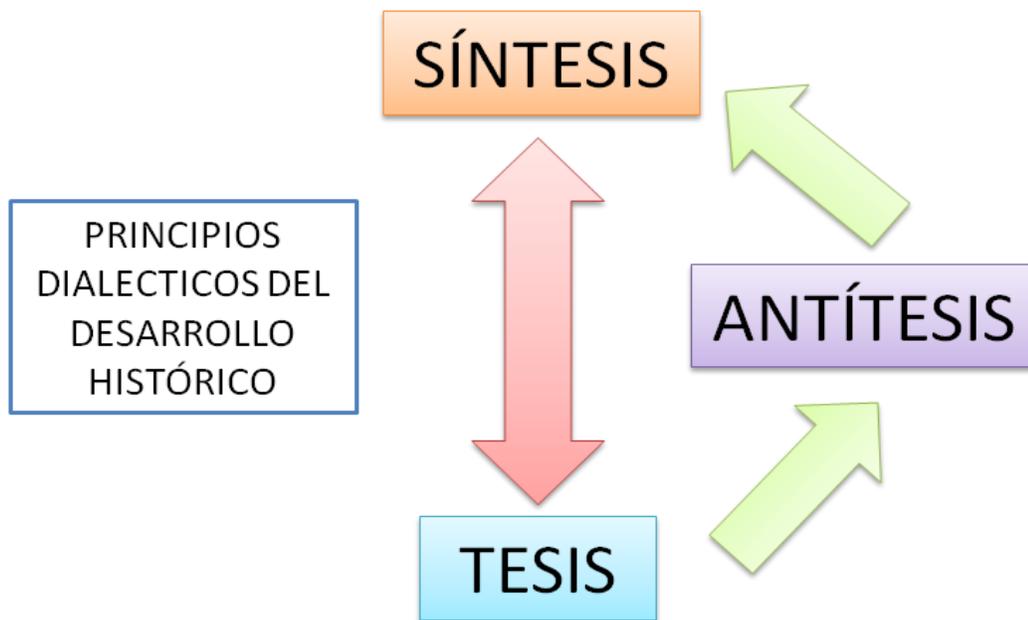


Figura 4. Dialéctica hegeliana del movimiento histórico desde la tesis a la antítesis y a la síntesis. Adaptado de Saks *et al*, 2009 [13].

Para Hegel, el verdadero conocimiento no solo consistía en comprender las partes sino el todo, la denominada *idea absoluta* [24,25]. Desde un punto de vista práctico (para no involucrarse en debates filosóficos entre materialismo e idealismo), la Idea Absoluta puede tomarse para representar el ideal, mediante el conocimiento detallado de los componentes de interoperabilidad (conexiones), de

los sistemas, en su conjunto. Lo cual es de hecho lo que la Biología de Sistemas quiere dilucidar, debido a que se desean conocer los aspectos sobre la complejidad de la vida, comprenderla en su "todo", es decir una Idea Absoluta de los sistemas biológicos. Para lograr el proceso de desarrollo y búsqueda de la lógica de la Idea Absoluta (la manera de lograr este objetivo), según Hegel, esta búsqueda se puede explicar mediante el flujo dialéctico denominado triadas [25]. Esta dialéctica está basada en tres componentes denominados la *tesis*, la *antítesis* y la *síntesis* [25]. Según este planteamiento, todo el conocimiento tiene como base un flujo triádico y dicho proceso es esencial para comprender los resultados. Para lograr pasar de una etapa a otra, el pensamiento como un proceso dialéctico debe "caer en lo negativo de sí mismo" [24]. Cada fase posterior contiene todos los estados iniciales y todas las etapas toman su propio lugar como un movimiento [25]. Por lo tanto, la tesis es la primera que tiene lugar en la reacción, la cual es contradicha por la antítesis o negación de la tesis, la tensión generada entre ambas (tesis y antítesis) se resuelve mediante la síntesis [25].

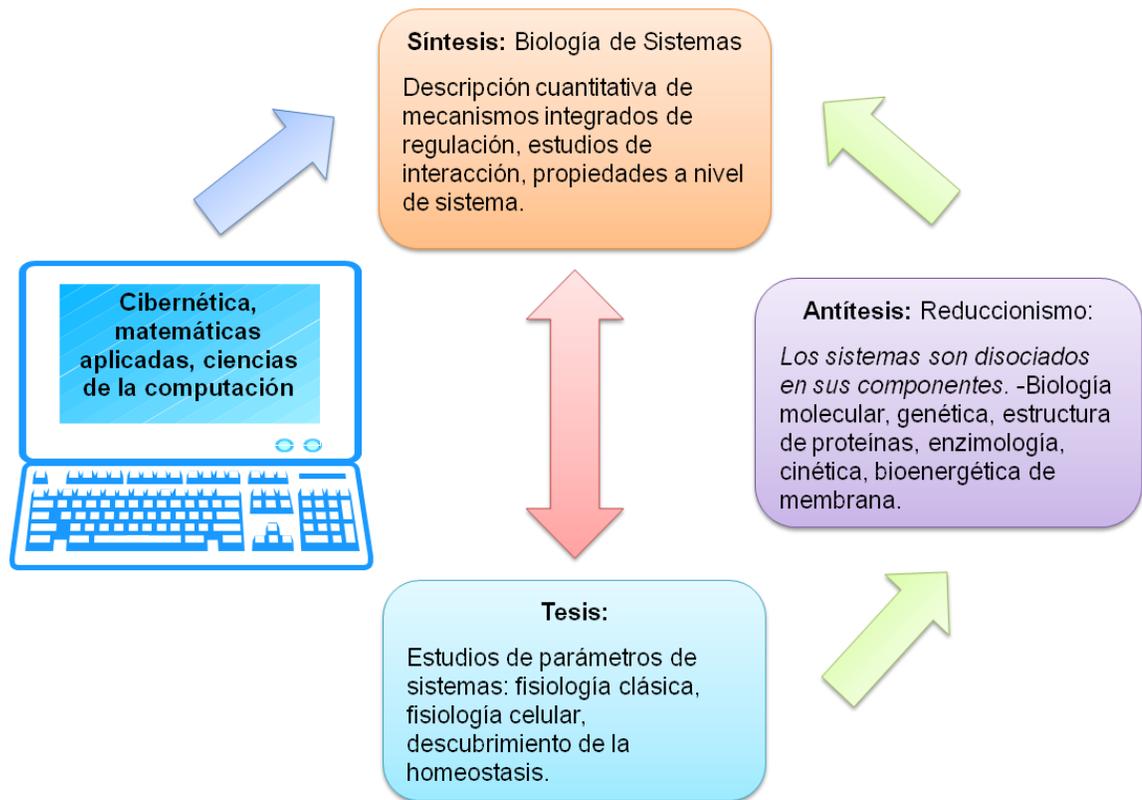


Figura 5. Presentación del desarrollo de las ciencias biológicas como un movimiento de dialéctica hegeliana. En tiempos de Claude Bernard, los problemas de la fisiología y la medicina experimental se formularon desde el punto de vista de la teoría de la homeostasis a nivel de órganos. Para resolver estos problemas, los componentes de la célula (proteínas, genes, mitocondrias, entre otras) fueron estudiados de manera aislada. En Biología de Sistemas, estos componentes son estudiados de nuevo en sus interacciones dentro de los sistemas intactos de interés. Adaptado de Saks *et al*, 2009 [13].

Dicho flujo dialéctico es fundamentado y explicado por Hegel y seguidores, mediante tres conceptos básicos: 1) cada cosa esta hecha por fuera de fuerzas opuestas/bandos opuestos (contradicciones); 2) los cambios graduales dan lugar a puntos de inflexión, donde una fuerza supera a las demás (un cambio cuantitativo conduce a un cambio cualitativo); 3) los cambios se mueven en espiral y no en círculos (a veces denominado "negación de la negación") [25] (figura 4). La descripción de Thomas Kuhn sobre la estructura de las revoluciones científicas [17] brinda una excelente ilustración sobre el segundo concepto básico de la dialéctica hegeliana cuando se aplica a la ciencia [13]. Cuando se mira la historia de la Biología de Sistemas, se encuentra un excelente ejemplo sobre la validez de estas leyes dialécticas. Si Hegel hubiera sido biólogo, podría haber predicho la aparición de la Biología de Sistemas como un paso necesario e inevitable en el camino para descubrir la "verdad definitiva", la Idea Absoluta de la vida [13]. Lo que se conoce actualmente sólo es el comienzo de este largo camino.

Siendo entonces la dialéctica hegeliana un proceso clave en la explicación del desarrollo de la Biología de Sistemas como parte del nuevo paradigma de investigación, se presenta la figura 5 a modo ilustrativo de cómo funcionan las etapas de tesis, antítesis y síntesis en este nuevo enfoque científico.

1.5. LA INVESTIGACIÓN DE SISTEMAS COMPLEJOS Y BIOLOGÍA DE SISTEMAS SE "INICIAN" Y FORTALECEN EN EL SIGLO XX

Las nuevas formas de pensar y de hacer ciencia fueron acercándose más a lo que se conoce como Sistemas Complejos y por ende a la Biología de Sistemas, campos de la ciencia que comenzaron a tornarse fuertes a comienzos del siglo XX como producto del interés por parte de muchos científicos en explicar el funcionamiento de los sistemas que se encontraban gobernados por situaciones de azar y, por lo tanto, *caóticas*.

Fue aproximadamente entre los años de 1948 y 1956 cuando Norbert Wiener y William Ross Ashby quienes, trabajando en el campo de la cibernética, formularon la Teoría Matemática de la Comunicación y Control de Sistemas a través de la regulación por retroalimentación, cuestiones estrechamente relacionadas con la Teoría de Control en Biología [10,26]. Estos trabajos sobre la estructura y función de los sistemas reguladores [10] tienen aplicación en Ciencias de la Computación, Ingeniería, modelamiento lógico (en electrónica y redes de información como internet), Fisiología, Biología Evolutiva, Neurociencias, Sicología, Antropología, Sociología, entre muchas otras [13]. Esto no es Biología de Sistemas pero es el comienzo de los fundamentos matemáticos de los sistemas complejos, de los cuales hace parte la Biología de Sistemas. La aplicación de la Cibernética en la

Biología es conocida como Biocibernética, la cual hace parte de la Biología Teórica desempeñando un papel importante en la Biología de Sistemas, tratando de integrar los diferentes niveles de información para entender cómo funcionan los sistemas biológicos [13]. Uno de los logros más importantes en estos campos fue logrado por Wiener con la Teoría de la Regulación por retroalimentación y su aplicación para la explicación de los mecanismos de la homeostasis [10] descubiertos por Claude Bernard.

Estos aportes matemáticos contribuyeron para que el biólogo Karl Ludwig Von Bertalanffy [27,28] formulara su Teoría General de Sistemas, la cual plantea que todos los sistemas parten de propiedades comunes, las cuales se encuentran formadas por las interconexiones de los componentes, existiendo en algunos casos similitudes en el diseño de su estructura detallada y control. Posteriormente Mihajlo Mesarović desempeñó un papel importante en el enfoque que debía tener la Biología de Sistemas como disciplina escribiendo [29]:

“A pesar del considerable esfuerzo e interés, la aplicación de la Teoría de Sistemas en la Biología no ha cumplido con las expectativas. (...) una de las principales razones para el retraso es que la Teoría de Sistemas no ha sido directamente relacionada con algunos de los problemas de vital importancia en la Biología. El verdadero avance en la aplicación de la Teoría de Sistemas a la Biología ocurrirá sólo cuando el biólogo comience haciéndose preguntas que estén basadas en los conceptos teóricos-sistémicos en lugar de utilizar estos conceptos para representar en otra forma los fenómenos que ya se han explicado en términos de principios biofísicos o bioquímicos. (...) si esto se realiza no se tendrá la "aplicación de los principios de ingeniería a problemas biológicos", sino más bien un campo de Biología de Sistemas con su propia identidad y en su propio derecho”

Lo planteado por Bertalanffy y lo escrito por Mesarović, supusieron el punto de partida para el desarrollo de la Biología de Sistemas, pero su institucionalización académica no se produjo sino hasta mediados del año 2001 [18].

En la década de 1960 se vio el desarrollo de varias aproximaciones al estudio de *sistemas complejos moleculares*, como por ejemplo el análisis del control metabólico y la Teoría de Sistemas Bioquímicos. Siendo en el año de 1962 cuando Denis Noble desarrolló el primer modelo computacional de un corazón latente. Entre 1900 y 1970 floreció el modelamiento cuantitativo de la cinética enzimática [30-32]. Además de empezarse a realizar simulaciones para estudiar la neurofisiología, dichos trabajos iniciaron gracias a los neurofisiólogos y ganadores del Premio Nobel Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley (1952) quienes

construyeron un modelo matemático para describir la acción potencial que se propagaba a través del axón de una neurona (axón de calamar) [33]. Surgió posteriormente a estos trabajos la Teoría de Catástrofes [34,35] que parte de una rama de la Matemática que se ocupa (de acuerdo con bifurcaciones en sistemas dinámicos) de clasificar los fenómenos caracterizados por súbitos desplazamientos en su conducta. En años posteriores se formula el Sistema Adaptativo Complejo [36-41] como la nueva ciencia de la complejidad, concepto que describe el surgimiento, adaptación y autoorganización de determinados sistemas; dicho campo científico está basado en simulaciones informáticas e incluye sistemas de múltiples agentes que han llegado a ser una herramienta importante en el estudio de los sistemas complejos (como por ejemplo los sistemas biológicos y sociales). De manera paralela se sientan las bases de la Teoría del Caos [42-51], la cual es una teoría matemática de sistemas dinámicos no lineales que describe bifurcaciones, extrañas atracciones y movimientos caóticos.

Después de muchos de estos trabajos aparece el éxito de la Biología Molecular a través de la década de 1980, esto pareado con un escepticismo hacia la Biología Teórica, lo cual causó que el modelamiento cuantitativo de procesos biológicos se convirtiera en un campo científico menor. Sin embargo, el nacimiento de la Genómica funcional en la década de 1990 y el inicio del desarrollo del Proyecto Genoma Humano en años posteriores, significó que una cantidad de información de alta calidad se encontrara disponible, mientras que el poder computacional explotaba de una manera estrepitosa, haciendo a los modelos elaborados lo más realistas posible. Cerca del año 2000, cuando los institutos de Biología de Sistemas estaban siendo establecidos en Seattle y Tokio [18], la Biología de Sistemas emergió como un movimiento en su propio derecho, como rama científica necesaria debido a la culminación de varios proyectos genoma, además del largo incremento de información gracias a las *ómicas* (Genómica, Proteómica, Interactómica, entre otras) y de campos como el de la Bioinformática. Desde entonces, varios institutos de investigación dedicados a la Biología de Sistemas han sido desarrollados. Desde el 2006, debido a la escasez de gente trabajando en Biología de Sistemas, varios programas en Biología de Sistemas han sido establecidos en diversas partes del mundo. Siendo claramente la Biología de Sistemas un campo interdisciplinario donde se ven involucrados principalmente biólogos e ingenieros de sistemas; dos grupos de científicos que normalmente no hablan el mismo idioma [2]. Recientemente en el año 2008 Denis Noble plantea los diez principios de la Biología de Sistemas [12], dándole un fundamento epistemológico-teórico a este nuevo enfoque (tema tratado en la parte 3). Por lo cual la Biología de Sistemas continuara siendo durante mucho tiempo un área de amplio crecimiento, debido a sus altas capacidades de expansión en muchas áreas del conocimiento, además de ser un enfoque muy importante en el desarrollo científico. Hasta la actualidad siguen siendo muchos los trabajos que se realizan teniendo como base la Biología de Sistemas para aplicaciones en

cuestiones como la Biología Sintética, siendo por esto una de las áreas de mayor expansión científica y sobre la que están puestas las mayores expectativas en el inicio de este nuevo siglo.

1.6. LAS RAÍCES DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS: UN NUEVO ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

En el caso meramente puntual de la Biología de Sistemas sus raíces surgen a partir de dos campos y de los cuales parte su nombre, estos son la Biología Molecular y el análisis de sistemas. De estos parte la fundamentación sobre el desarrollo de modelos y la generación de la Biología de Sistemas en el siglo XXI (figura 6). El primer circuito genético fue mapeado hace un poco más de cincuenta años, cuando fue descubierto en el año de 1957 la inhibición por retroalimentación de rutas biosintéticas de aminoácidos [52,53], así como la regulación inducida por la glucosa y la lactosa (en algunas bacterias), lo que conllevó a la definición del operón *lac* [54,55]. El descubrimiento de estos mecanismos de regulación inicia el desentrañamiento de la lógica molecular que subyace en los procesos celulares.

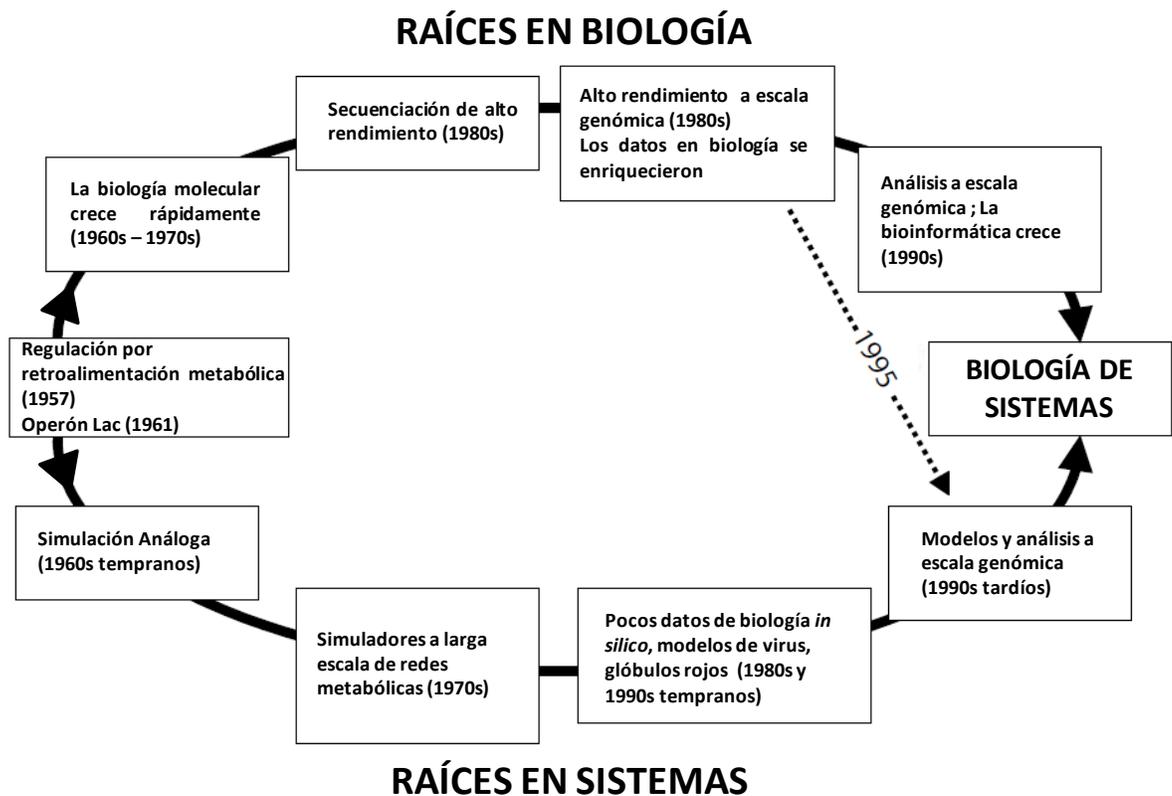


Figura 6. Las dos raíces de la Biología de Sistemas. Adaptado de Palsson, 2006[20].

Uno de los documentos con mayor influencia en las ciencias de la vida fue el publicado por Erwin Schrödinger en el año de 1944 titulado *What is Life?*. En este libro se relacionan los principios de organización de los procesos metabólicos celulares, lo que actualmente concierne a la Biología de Sistemas, sentando en ese momento desde la Física las bases para entender los sistemas vivos [56]. Posteriormente, se generaron parte de las aplicaciones de la Biología de Sistemas gracias a uno de los mayores descubrimientos llevado a cabo por Watson y Crick que identificaron la estructura del ADN [57], revolucionando así la manera de cómo se trabajaba en la Biología. La belleza de su trabajo radica en el hecho de descubrir una base molecular que permite describir fenómenos biológicos, como la herencia, el desarrollo, la enfermedad y la evolución, convirtiendo a la Biología en un terreno teórico sólido. Desde entonces, el campo de la Biología Molecular surgió y ha realizado enormes progresos hasta la actualidad debido a que la Biología Molecular permite entender los sistemas biológicos como máquinas moleculares, hoy en día se tiene una profunda comprensión de los procesos elementales detrás de la herencia, evolución, desarrollo, y la enfermedad. Dichos mecanismos incluyen la replicación, transcripción, traducción, entre otros [18].

En las décadas siguientes estos descubrimientos hicieron de la Biología Molecular un campo floreciente. Ya en la década de 1980 se empieza a ver la ampliación de algunos de los enfoques experimentales de la Biología Molecular. Secuenciadores automatizados de ADN comenzaron a aparecer y llegaron a la secuenciación en escala genómica a mediados de los años 90s. Gracias a estos desarrollos un número de genes y funciones de sus productos de transcripción se han identificado. Las secuencias de ADN de diversos organismos han sido plenamente secuenciadas, tales como *Escherichia coli*, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* y *Homo sapiens*, entre muchas otras y se han creado nuevas necesidades de generar métodos para obtener perfiles de expresión génica, que se pusieron a disposición para proporcionar mediciones a nivel de ARNm. En la actualidad se poseen herramientas para realizar mediciones a nivel de proteínas y sus interacciones, con su respectivo progreso día tras día [58,59]. Paralelamente a estos esfuerzos, varios métodos se han diseñado para perturbar la transcripción de los genes, tales como la pérdida de la función o eliminación de genes específicos y ARN de interferencia (ARNi) [18] con la idea de analizar la relación estructura-función y profundizar más en la comprensión de sus mecanismos de acción, bajo el concepto de mutagénesis dirigida.

La automatización, miniaturización y multi-plexación de varios ensayos dieron lugar a la generación de tipos adicionales de datos "ómicos". Los grandes volúmenes de datos generados por estos enfoques condujeron a un rápido crecimiento del campo de la Bioinformática. Aunque a finales de los 90s sus esfuerzos se centran principalmente en modelos estadísticos y métodos de clasificación de objetos, se reconoció que se necesitaba un marco más formal y

mecanicista necesario para analizar sistemáticamente los múltiples datos obtenidos por las tecnologías de alto rendimiento [60]. Esta necesidad dio lugar a la construcción de modelos a escala genómica. Tras los acontecimientos de finales del decenio de 1950 y principios de 1960, se iniciaron los esfuerzos para formular modelos matemáticos para simular las funciones de los circuitos genéticos descubiertos. Incluso en los comienzos del decenio de 1960, antes que se dispusiera de computadoras digitales, la función de tales circuitos se simulaban en ordenadores analógicos [61]. Estos esfuerzos se incrementaron hacia la simulación de grandes redes metabólicas en la década de los 70s [62-65]. A finales de los años 80s y principios de los 90s, modelos a escala celular de los glóbulos rojos humanos habían aparecido [66,67], modelos a escala del genoma de los virus se habían formulado y modelos a gran escala de la mitosis aparecían [68]. El advenimiento de secuenciación a escala genómica condujo al primer modelo metabólico a escala genómica para *E. coli* [69,70]. Los trabajos expuestos anteriormente, enmarcados en la Biología y los Sistemas, hacen parte de las raíces de la Biología de Sistemas. Dichas raíces Biológicas y Sistémicas se ilustran en la Figura 6. La rama superior de dicha figura tiene gran presencia en la comunidad científica, con un deslumbrante e inagotable flujo de descubrimientos y tecnologías emocionantes. Se podría decir que esta fue la raíz "biológica" de la Biología de Sistemas. La rama inferior no ha ganado mucha notoriedad, aunque, a diferencia de los Estados Unidos, esta actividad es bastante importante en Europa. El modelamiento de sistemas y simulaciones en Biología molecular se consideraban puramente teóricos y no como factor que contribuye a la comprensión real de la Biología. Sin embargo, ahora que la Biología se ha vuelto muy "rica en datos", la necesidad de teorías, la creación de modelos y la simulación han emergido como un nuevo y necesario campo. Se podría pensar en esta rama como la raíz de los "sistemas" que origina la Biología de Sistemas. Estas dos ramas debieron fusionarse para continuar trabajando sobre el terreno. Aunque si bien existen muchos libros y fuentes sobre la "raíz biológica", existen pocos para la "raíz de sistemas" [60].

PARTE 2. CONCEPTOS FUNDAMENTALES

2.1. SISTEMA

En nuestra sociedad la palabra sistema se encuentra involucrada en cantidad de asuntos de uso común como el sistema económico, el sistema político, el sistema social, el sistema planetario, el sistema de información, entre muchos otros, que hace a la palabra “sistema”, un vocablo muy común de nuestro léxico pero que muchas veces no se encuentra contextualizado. Situación muy común en el diario vivir, debido a que cuando se está acostumbrado a algo, difícilmente se realiza un análisis exhaustivo de la cuestión.

2.1.1. Definición de sistema.

Un sistema puede ser cualquier objeto, cualquier cantidad de materia, cualquier región del espacio seleccionada, para ser estudiado y ser aislado (mentalmente) de todo lo demás, lo cual que convierte entonces en el entorno del “sistema” [71]. De una manera más funcional, un sistema es un conjunto de partes o elementos organizados y relacionados que interactúan entre sí para “lograr un objetivo” o para conformarse en una organización dinámica con sus reglas internas y muy particulares (que serían el objeto del estudio). Los sistemas reciben (entrada) datos, energía o materia del ambiente y, del mismo modo, proveen (salida) información, energía o materia. Un sistema puede ser físico (concreto) por ejemplo una computadora, un televisor, un organismo, un ambiente natural, etc., o puede ser abstracto (conceptual) por ejemplo un *software*. Cada sistema existe dentro de otro más mayor, por lo tanto un sistema puede estar formado por subsistemas y partes, y a su vez este puede ser parte de un supersistema. Los sistemas tienen límites o fronteras que los diferencian del ambiente o de su entorno [71]. Ese límite puede ser físico (el gabinete de una computadora) o conceptual. El ambiente es el medio externo que envuelve física o conceptualmente a un sistema. La distinción entre sistema y entorno es arbitraria: el sistema es lo que el observador ha escogido para estudiar [72]. El sistema tiene interacción con el ambiente, del cual recibe entradas y a las cuales se le devuelven unas salidas. Al sistema y a su entorno se le denomina Universo [73] (figura 7). El ambiente puede también ser una amenaza para el sistema. Un grupo de elementos no constituye un sistema si no existe una relación e interacción entre ellos.

En términos generales los sistemas se clasifican en tres tipos (figura 8) de acuerdo con la interacción con su entorno [74]:

1. Sistema abierto: puede intercambiar masa y energía con su entorno.
2. Sistema cerrado: permite la transferencia de energía pero no de masa.
3. Sistema aislado: no permite la transferencia ni de masa ni de energía.



Figura 7. Representación esquemática del sistema, el entorno y el Universo. La frontera en este caso es lo que permite la interacción del sistema.

Los campos de investigación que se dedican al estudio de las propiedades generales de los sistemas incluyen la Teoría de Sistemas, Ciencia de Sistemas, Ingeniería de Sistemas y Sistémica. Dichas áreas investigan las propiedades abstractas de la materia y su organización, buscando conceptos y principios que son independientes del dominio específico, sustancia, tipo o escala temporal de su existencia. La mayoría de los sistemas comparten las mismas características comunes. Estas características comunes son las siguientes [75]:

- Los sistemas son abstracciones de la realidad.
- La estructura de los sistemas está definida por sus partes y su composición.
- Los sistemas tienen un comportamiento que involucra entradas, procesos y salida de material, información o energía.
- Los sistemas tienen inter-conectividad, las diversas partes del sistema tienen funcionalidad, así como relaciones estructurales entre sí.

Las partes (subsistemas) que componen los sistemas más evolucionados son numerosas y las interacciones entre esas partes son muy complejas (figura 9). Los

resultados que producen las interacciones entre las partes del sistema hacen que los estados futuros del sistema queden limitados a un número de posibilidades, por ello la descripción del sistema entero puede ser más breve que la enumeración de todos los estados posibles de las partes del sistema, ya que cada elemento influencia las posibilidades o estados de los otros y en consecuencia disminuye el número de los grados de libertad de que podrían gozar estos componentes si estuvieran aislados [76].

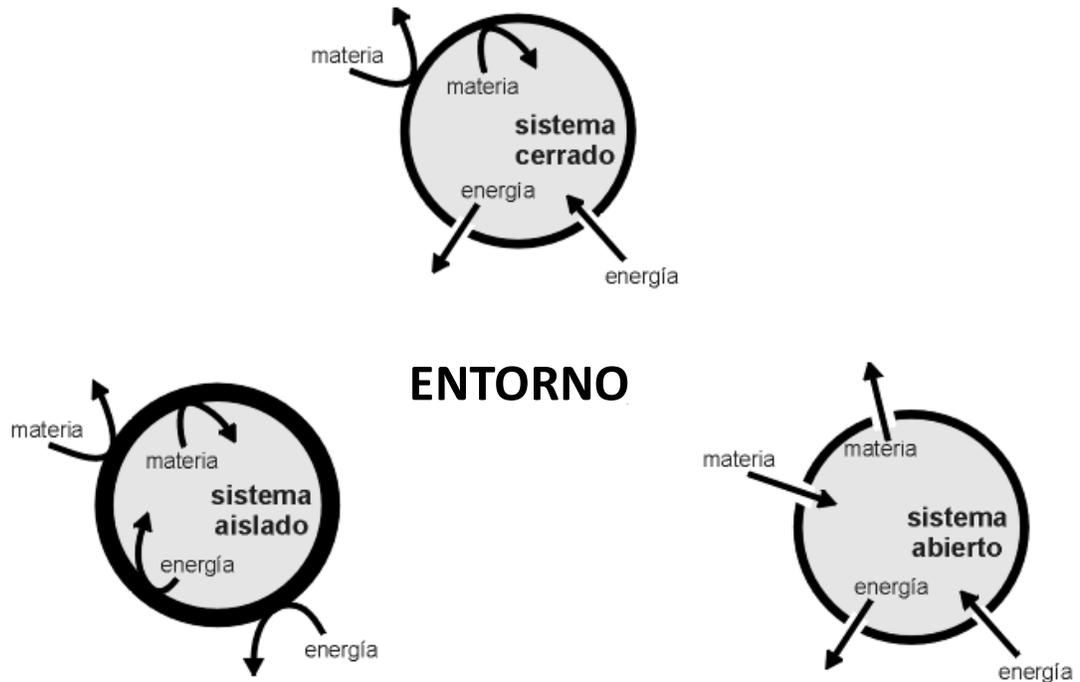


Figura 8. Tipos de sistemas de acuerdo con su interacción con el entorno. Recuérdese que el intercambio del sistema con su entorno también puede ser de otro tipo (información). Adaptado de Barrull, 1994 [73].

Margalef en el año de 1991 ilustra este concepto haciendo notar que la red de interacciones entre los componentes del sistema no es uniforme y generalmente es muy parcial. Si todas las interacciones o conexiones fueran semejantes e intensas, el sistema sería una cosa rígida, a la que llamaríamos, probablemente, un objeto [76]. Comparar un tren con un grupo de automóviles en una carretera ayuda a precisar esta noción, los vagones están unidos unos a otros de manera relativamente rígida, mientras que los automóviles se relacionan unos con otros a través de un mecanismo más elástico, que pasa o que incluye a los correspondientes conductores y los circuitos de retroalimentación en que están implicados [76]. En el caso de los automóviles los grados de libertad de las partes del sistema es mucho mayor [75].

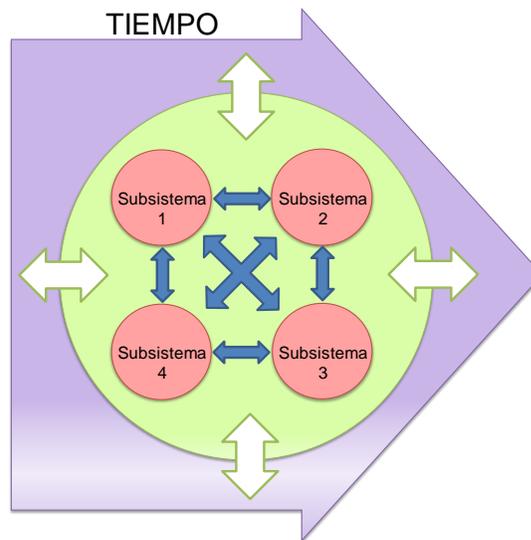


Figura 9. Esquematación de un sistema complejo dinámico. Se puede observar las posibles relaciones entre los subsistemas, los cuales van a interactuar con el entorno. En este caso el círculo mayor es el sistema que contiene varios subsistemas. Tanto el sistema como los subsistemas están en continua relación entre ellos y con el entorno. A su vez dicho tipo de sistemas se encuentran cambiando a través del tiempo (flecha), de ahí su carácter dinámico.

En el análisis de los sistemas biológicos se pueden distinguir dos tipos de sistemas: 1) el sistema natural, el cual es un aspecto del mundo fenomenológico bajo ciertas consideraciones y 2) el sistema formal, el cual es la estructura matemática empleada para representar el sistema natural (figura 10) [77]. Un sistema formal, teoría o modelo matemático es una colección de conceptos. El establecimiento de relaciones entre los conceptos es el proceso de elaboración de modelos. El modelamiento matemático es el proceso mediante el cual se interpreta un sistema natural utilizando un modelo matemático [77]. Establecer la validez o verdad de los conceptos exige *a priori* el concepto de espacio-tiempo [77].

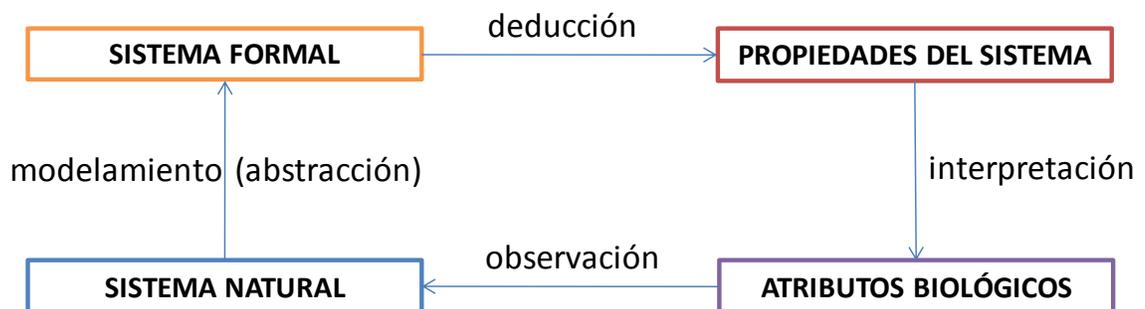


Figura 10. Los dos tipos de análisis de sistemas biológicos. El modelamiento matemático es un proceso mediante el cual se establece una representación abstracta de un modelo natural. Para que un modelo sea una representación válida, es necesario relacionarlo con atributos observables de un sistema biológico. Adaptado de Wolkenhauer, 2008 [77].

2.2. SISTEMA COMPLEJO

Un *sistema complejo* está compuesto por varias partes interconectadas o entrelazadas [78] cuyos vínculos contienen información adicional y oculta para el observador. Como resultado de las interacciones entre elementos, surgen propiedades nuevas que no pueden explicarse a partir de las propiedades de los elementos aislados. Dichas propiedades se denominan propiedades emergentes. A continuación se darán algunos ejemplos para poder diferenciar entre sistema complejo y sistema simple.

Ejemplos de sistemas complejos: los gobiernos, las familias, el cuerpo humano (visto desde la perspectiva fisiológica), el cerebro, los ecosistemas, el clima, la economía, un computador [78].

Ejemplos de sistemas simples: un péndulo, una rueda de hilado, la órbita planetaria [78].

2.2.1. Propiedades centrales de un sistema complejo.

Para poder describir un sistema complejo se deben analizar las características que tiene el sistema. Cada una de estas características puede ser medida y proveer métodos de clasificación o descripción del sistema. Estas características se nombran a continuación [78]:

- 1) Elementos y su número.
- 2) Interacciones y su fuerza.
- 3) Formación/Operación y sus escalas de tiempo.
- 4) Diversidad/Variabilidad.
- 5) Ambiente y sus demandas.
- 6) Actividades y sus objetivos.
- 7) Espacio/Tiempo.
- 8) Relaciones causa y efecto.

2.2.2. Sistema Dinámico.

Un *sistema dinámico* es un sistema complejo que presenta un cambio o evolución de su estado en el tiempo, el comportamiento en dicho estado se puede caracterizar determinando los límites del sistema, los elementos y sus relaciones (figura 9); de esta forma se pueden elaborar modelos que busquen representar la estructura del mismo sistema [78]. Al definir los límites del sistema se hace, en primer lugar, una selección de aquellos componentes que contribuyan a generar

los modos de comportamiento, y luego se determina el espacio donde se llevará a cabo el estudio, omitiendo toda clase de aspectos irrelevantes [78].

En el caso de la naturaleza se tiene que se rige por las *Leyes Universales Dinámicas*, las cuales son independientes de los componentes exactos (químicos, físicos, fisiológicos, eléctricos, entre otros) del sistema dinámico. Estos sistemas dinámicos en la naturaleza están cambiando constantemente debido a las fluctuaciones en los procesos en todas las escalas del tiempo. Dichas fluctuaciones temporales de los procesos dinámicos están involucradas en una escala invariante en el tiempo (en estos sistemas la forma de la salida no cambia con el retraso de la entrada, es decir no depende de cuando ocurre) y por lo tanto son fractales temporales [79]. El estudio de la estructura *fractal* es un área independiente multidisciplinaria de investigación que sirve para definir los patrones espaciales basándose en el concepto de fractales el cual fue introducido por Benôit Mandelbrot [80,81]. A pesar de que esta escala invariante (*autosimilar*) característica de las fluctuaciones temporales de los sistemas dinámicos tiene una larga historia de observaciones de más de 30 años, no se hizo un estudio minucioso de esta escala sino hasta los años 90 [82]. El concepto unificado de *fractales* espacio-temporales fue identificado como una característica crítica de autoorganización [83] gracias a diversidad de estudios como el de las fluctuaciones en el tiempo de las corrientes atmosféricas, según se conoce, existen diversos parámetros meteorológicos tales como la presión, temperatura, velocidad del viento, entre otros, en los cuales existen patrones de aumento o disminución de estos en la medida que transcurre el tiempo; tales patrones irregulares de variabilidad atmosférica (temporales) presenta estructuras autosimilares (fractales).

Los sistemas biológicos presentan alto grado de similaridad (similitud), creando fenómenos cooperativos *autoorganizados* [84] y *sinérgicos* [85-87]. Estas características analizadas desde la visión de la Física no han sido identificadas totalmente [79], debido a que muchas de estas correlaciones de autosimilaridad (sus partes tienen la misma forma o estructura que el todo) no están completamente relacionadas con la Mecánica Cuántica. Esto se debe a que cuando se generan los modelos, estos son independientes de los detalles exactos y particulares (sus partes), como los agentes químicos, físicos, fisiológicos, entre otros, y en donde el comportamiento del sistema no se encuentra implícito en las partes. Por lo que se hace necesario conocer las propiedades de los sistemas dinámicos y, por lo tanto fortalecer la Teoría General de Sistemas [88-91] para que sea aplicable a todos los sistemas dinámicos presentes en la naturaleza.

2.2.3. Los sistemas complejos como estructuras disipativas.

El concepto de estructura disipativa hace referencia a estructuras alejadas del equilibrio, lo cual fundamenta una explicación plausible sobre los procesos de la vida. Prigogine las denomina *estructuras disipativas*, y comenta sobre ellas que, en condiciones de equilibrio, cada molécula ve sólo lo próximo que la rodea [92]. Pero cuando dichas moléculas se encuentran ante una estructura de no-equilibrio, como las grandes corrientes hidrodinámicas, los relojes químicos o seres vivos, tienen que existir señales que recorran todo el sistema (información), y por lo tanto, tiene que suceder que los elementos de la materia empiecen a ver más allá, lo cual conduce a que la materia se vuelva sensible [92]. En dichas estructuras disipativas se relacionan tres elementos fundamentales [92]:

- **Función:** es decir, la actividad elemental (información para la autoorganización, ecuaciones químicas, ecuaciones de dinámica de poblaciones, entre otras). La función en los sistemas se relaciona claramente con la estructura y la información. La diferenciación de los cuerpos vivos se extiende al manejo de información. Los componentes han asumido funciones distinguidas, con el desarrollo de lo que se podría llamar códigos o gramáticas y su integración en sistemas de copias (como por ejemplo el ADN, entre muchos otros componentes de los sistemas vivos). Tal como lo plantea Margalef, el ojo está hecho para la luz y la luz para el ojo [76].
- **Estructura:** es la organización de la función en el espacio y en el tiempo (formación de una onda, redes de interacción, entre otras).
- **Fluctuación:** o conjunto de sucesos elementales que suponen una separación estadística de la media y susceptibles de engendrar una nueva estructura.

También los sistemas complejos están sometidos a perturbaciones del medio que alteran sus condiciones y pueden generar una crisis en la estabilidad del sistema. Las perturbaciones ponen en juego fuerzas que agravan las fluctuaciones en lugar de corregirlas, dentro de estas se pueden incluir a [93]:

- La retroalimentación positiva acentúa y amplía la desviación.
- Las desviaciones se transforman en tendencias.
- Los fenómenos desmesurados de crecimiento o de decrecimiento de algún elemento o factor.
- La propagación de procesos rápidos que pueden generar una desintegración en cadena.
- La fuerza de rozamiento que causa procesos de cambio.

La *crisis* es potencialmente evolutiva (adaptativa). Toda *evolución* nace siempre de acontecimientos que desvían la tendencia existente e introducen antagonismo en el seno del sistema, lo cual conduce a desorganizaciones/organizaciones más o menos dramáticas o profundas [75]. Dicha crisis en los sistemas complejos se manifiesta entre ciertos umbrales temporales [75].

Cuando en un sistema complejo existe una perturbación, sea de fuera o desde dentro (que no sea predecible) del sistema, se genera una entrada extra de energía que vuelve a poner en marcha procesos dentro del sistema que siguen ciertas rutas determinadas y que acaban, a su vez, al perder el mencionado excedente de energía disponible (producto de la perturbación), lo que genera que el sistema se mantenga en un intervalo (dominio) de complejidad creciente [76].

La degradación de la energía en sistemas naturales acompaña a un enriquecimiento de estructuras diferentes, pero que pueden considerarse que encierran mucha información [75]. El problema es si un nuevo pulso de energía puede borrar esta información. Una crisis puede borrar la información adquirida sólo parcialmente debido a que siempre se proyecta alguna información, un vestigio de lo ocurrido, a través del sistema de perturbaciones y hacia el futuro [76]. En otras palabras, se observa que no se puede borrar totalmente la historia. El choque (hace decenas de millones de años) de planetoides contra la Tierra destruyó cantidades de información durante la transición del mesozoico al terciario, pero ello contribuyó probablemente a limpiar el terreno, necesario para facilitar la evolución de los mamíferos [76].

El carácter de la crisis no está solamente en la explosión, en la aparición del desorden o en la incertidumbre [75]. Se encuentra también en la perturbación o el bloqueo sufrido por la organización, está en la desregulación que provoca en el sistema [75]. Y cuanto más profunda es la crisis, más hay que buscar el nudo de la crisis en un lugar profundo y oculto en el corazón del dispositivo de regulación [75].

Según un análisis que se realiza sobre la complejidad, se indica que los sistemas complejos presentan dos tipos básicos de fluctuaciones [75]:

- Períodos de “equilibrio” con fluctuaciones no trascendentales que inducen cambios que no alteran las relaciones fundamentales que caracterizan la estructura del sistema.

- Etapas críticas con fluctuaciones que exceden *umbrales*, definidos para cada situación particular y que producen disrupciones de las estructuras. En este caso, la disrupción de la estructura depende no sólo de la magnitud de la fluctuación sino también de sus propiedades intrínsecas, las cuales se designan como condiciones de estabilidad del sistema. Estabilidad e inestabilidad son, por consiguiente, propiedades estructurales del sistema. Con base en estas se definen otras propiedades también estructurales, tales como la vulnerabilidad, (propiedad de una estructura que la torna inestable bajo la acción de la perturbación o resiliencia).

Debido a estas crisis perturbadoras, en un mismo tipo de sistema pueden ocurrir diversas reacciones tales como: modificaciones significativas con un porcentaje de incremento de la complejidad en relación a la situación anterior (menos probables), estabilidades que asumen la perturbación sin modificaciones significativas o la destrucción del sistema en sí mismo [75].

2.3. TEORÍA GENERAL DE SISTEMAS

La Teoría General de Sistemas [88,94,95] (cuyas variantes son también conocidas bajo los nombres de cibernética, investigación de sistemas o sistemas de pensamiento) es una cultura académica que promueve la organización funcional como un concepto primario instrumental para la definición y descripción de los sistemas. Para lograr esto, Bertalanffy [88,94,95] sostuvo que todos los sistemas comparten la propiedad común de estar compuestos por elementos interrelacionados, en cuyo caso podrían compartir similitudes en la estructura detallada y su modelo de control. Esta profética e imaginativa Teoría General de Sistemas ha recibido recientemente el soporte para el reconocimiento de una estructura común de los sistemas estables, la cual está representada por centros y conectores. Los centros están conectados a muchos de los componentes (conectores), cada uno de los cuales está vinculado a otros pocos componentes [96-98]. Actualmente, numerosos sistemas económicos, industriales, lingüísticos, políticos, de gestión, informativos, celulares, ecológicos y psicológicos, están siendo estudiados bajo este enfoque (incluidas las redes de proteínas existentes dentro de las células) ya que se cree que poseen este tipo de estructura [15,99-106].

En términos generales esta teoría tiene como finalidad poder buscar reglas de valor general, aplicables a cualquier sistema y en cualquier nivel de la realidad. En resumen, esta teoría se basa en la suposición de:

1. El comportamiento de los sistemas (funcionamiento) en su conjunto se rige por normas generales (o leyes).
2. Las normas no necesitan ser expresadas en términos de las propiedades de los componentes (partes) del sistema y lo ideal sería no darle mucha relevancia a las leyes seguidas por las partes.

Tradicionalmente, la Teoría General de Sistemas ha sido conocida en varias encarnaciones prácticas complementarias (paradigmas) [107] que exploran diferentes maneras de superar los recelos de metodologías reduccionista, para poder acercarse a definiciones para el trabajo sobre complejidad. Algunas de estas encarnaciones son:

1. Teoría del caos [44].
2. Autómatas celulares [108,109].
3. Teoría de Catástrofes [110].
4. Sistemas Jerárquicos [104].
5. Modelamiento y Simulación [111].
6. Criticalidad Autoorganizada [83].

Los tres primeros casos (el caos, autómatas celulares y las catástrofes) son encarnaciones de la Teoría General de Sistemas quienes a su vez son variantes de los sistemas dinámicos, los cuales pueden estar representados por un conjunto finito de ecuaciones diferenciales. La cuarta encarnación de los paradigmas de la Biología de Sistemas (sistemas jerárquicos) aparentemente constituye un punto focal de la metodología. Por un lado, el postulado de la existencia de sistemas jerárquicos y el concepto de jerarquía constituyen una condición de pensamiento claro, mientras que, por otra parte, la organización jerárquica puede ser usada para suponer que el funcionamiento (acción) en un nivel de jerarquía no tiene que ser reducible al funcionamiento en otro nivel [5]. El número cinco es una disciplina para el desarrollo de una comprensión a un nivel de la interacción de las partes de un sistema y del sistema en su conjunto [111]. El último es un concepto utilizado para describir clases de sistemas dinámicos que poseen puntos críticos como un atractor en su evolución temporal (tiende hacia un estado en particular) [83].

En resumen, el objetivo de la Teoría General de Sistemas consiste en el estudio de todos los sistemas complejos, independientemente del tipo de componentes, lo cual se encuentra centrado en conceptos tales como: límites, entrada-salida, estado del espacio, retroalimentación, control, información, jerarquías, redes y espacio-tiempo [10,28].

2.3.1. Sistemas vivos e información.

La información biológica, característica de los sistemas vivos, corresponde a un fenómeno de memoria organizativa capaz de mantener la complejidad, la originalidad y la improbabilidad del sistema viviente [76]. La dinámica de la vida comparada con la dinámica de los sistemas físicos se diferencia de éstos, en que en un período de su existencia se produce un incremento de la complejidad del sistema, venciendo temporalmente la segunda ley de la Termodinámica, alimentándose del orden existente en su entorno [56]. Esto se produce porque el sistema complejo se considera como un depósito de información creciente que le permite incrementar su grado de autoorganización durante una parte importante de su vida [75].

La Teoría de Sistemas y de la Información aporta una nueva manera de leer los sistemas biológicos. A la vez que la Química y la Termodinámica acometían por “debajo” el concepto de vida, la complejidad comunicativa y organizativa (el concepto de programa) se infiltraba por “arriba” en la célula, incluso la más elemental, presentándose a ésta, de repente y de manera sorprendente, con cuestiones análogas a una fábrica automática [75]. Pero, más aún que una superfábrica, el ser celular puede considerarse como un sistema de moléculas, en tanto que constituye una asociación organizada compleja de individualidades al mismo tiempo semejantes y diferenciadas (moléculas) que participan en una unidad sistémica común [75]. Estas aseguran su protección por autodefensa (inmunología), las cuales actúan para su perpetuación o para su desarrollo mediante un proceso de producción y de intercambios (metabolismo) [75]. Dichos mecanismos animan su funcionamiento mediante intercomunicaciones incesantes entre individuos y mediante un aparato organizador, que transmite la información según un cuasi lenguaje, que especializa a los individuos [75]. Este se realiza según principios de división del trabajo, que realiza un control, una estimulación y una inhibición a partir de una dualidad organizativa entre el aparato generativo y el dispositivo fenoménico [75]. Al igual que en una sociedad, los individuos (moléculas en este caso) se ven sometidos a la degradación, es decir, a la senilidad y a la muerte, y se renuevan sin cesar mediante la producción de nuevos individuos [93].

Esta “meta-visión sistémica” hace que se pueda interpretar con concepciones similares los sistemas de diferente nivel jerárquico, que va desde el nivel de organización química de las células (desde su nano nivel), pasando por la organización de los seres vivos, hasta los sistemas sociales más complejos [75].

2.3.2. Erwin Schrödinger y los sistemas vivientes.

Los sistemas vivos son sistemas dinámicos. La principal conclusión de Schrödinger fue basada en el hecho que las células vivas tienen que ser sistemas

abiertos, con intercambio de materia y energía con el medio que la rodea, esto con el objetivo de mantener su alta organización estructural y funcional, y por lo tanto poseer una *entropía* interna baja [56]. Para la consecución de dicho objetivo se realiza un aumento de la entropía mediante reacciones catabólicas [13]. Por lo cual, todo proceso, suceso o acontecimiento, es decir, todo lo que pasa en la naturaleza, significa un aumento de la entropía de aquella parte del mundo donde ocurre [56]. Por lo tanto, un organismo vivo aumentará continuamente su entropía o, como también puede decirse, produce *entropía positiva* (y por ello tiende a aproximarse al peligroso estado de entropía máxima que es la muerte) [56]. El organismo sólo puede mantenerse lejos de ella, es decir mantenerse vivo, extrayendo continuamente entropía negativa de su medio ambiente, es decir de lo que un organismo se alimenta es de *entropía negativa* [56]. Así, Schrödinger escribió: "el punto esencial del metabolismo es aquel en el que el organismo consigue librarse a sí mismo de toda la entropía que no puede dejar de producir mientras está vivo" [56].

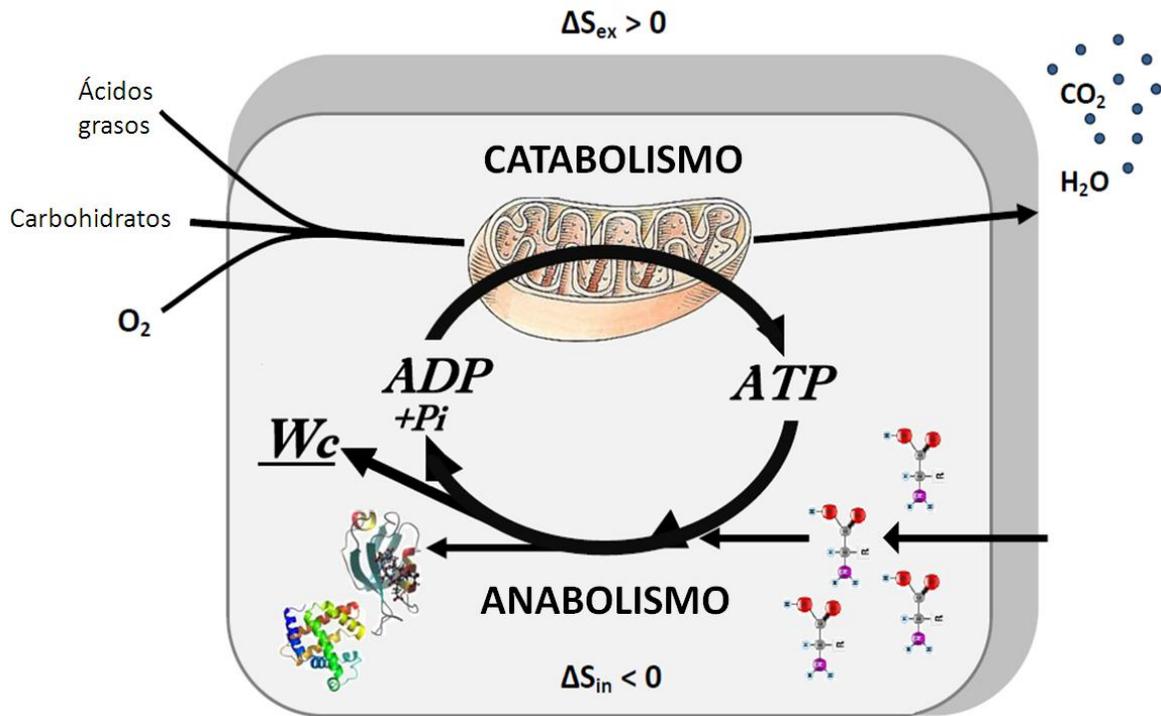


Figura 11. Esquema general del metabolismo celular. Termodinámicamente, una célula es un sistema abierto, de acuerdo con el principio de Schrödinger de extracción de negentropía. El aumento de la entropía en el medio extracelular y la disminución de ésta en el metabolismo celular se hacen necesarios para el mantenimiento de la organización estructural de biopolímeros como las proteínas, ADN y ARN, así como del mantenimiento de la organización estructural fina de la célula mediante el funcionamiento correcto de los procesos metabólicos en compartimientos. De esta manera, la célula puede vivir de acuerdo con las leyes de Termodinámica. El esquema muestra el papel central de los procesos bioenergéticos en la vida celular gracias al acoplamiento de catabolismo con anabolismo. Adaptado de Saks, 2007 [112]. S_{ex} = entropía exterior; S_{in} = entropía interior; W_c = Energía (trabajo) cinética.

En sistemas metabólicos celulares, las reacciones catabólicas pueden aumentar la entropía del medio circundante mediante el acople de las reacciones anabólicas (biosíntesis), lo cual mantiene la estructura celular y la organización necesaria con una disminución de la entropía [13]. Las reacciones catabólicas principales son la degradación oxidativa de los ácidos grasos y carbohidratos como la glucosa, las cuales también son la fuente de energía metabólica necesaria para el desempeño de cualquier tipo de trabajo celular [13]. Estos procesos quedan demostrados en la figura 11 que describe el metabolismo integrado de la célula como un sistema abierto que intercambia materia y energía con el medio que la rodea. Para la vida, los sistemas metabólicos necesitan estar en un estado estacionario lejos del equilibrio, y el cómo mantener la organización intracelular y el estado de entropía baja es explicado por la Termodinámica del no-equilibrio: los estados organizados se mantienen mediante la disipación de materia y energía, es por eso que también se conocen como estructuras disipativas [113-116].

2.3.3. Robustez de los sistemas biológicos.

La solidez es uno de los rasgos esenciales de los sistemas biológicos. Entender el mecanismo detrás de la robustez es particularmente importante porque proporciona en profundidad la comprensión de cómo el sistema mantiene sus propiedades funcionales en contra de diversas perturbaciones [18]. En concreto, se debe ser capaz de entender cómo los organismos responden a los cambios en el medio ambiente (privación de alimento, atrayentes químicos, exposición a diversos agentes químicos que se unen a los receptores, temperatura, etc.) y fallos internos (daños en el ADN, mal funcionamiento genético en las rutas metabólicas, entre otros) [18]. Obviamente esto es sumamente importante para comprender la función intrínseca del sistema, aspecto muy relevante para encontrar la cura de muchas enfermedades, esto incluido entre la gama de aplicaciones que se poseen.

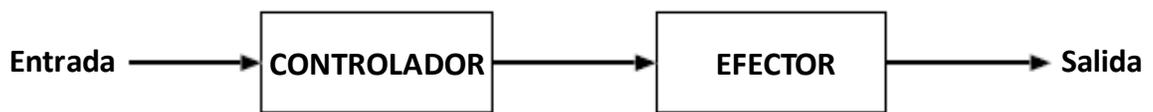
Para la ingeniería de sistemas, la solidez y la estabilidad se logran mediante el uso de: (1) sistema de control, (2) redundancia, (3) diseño modular y (4) estabilidad estructural. La hipótesis aquí es que el uso de dicho enfoque es una característica intrínseca de los sistemas complejos, ya sean naturales o artificiales [18]. A continuación se explican cada uno de estos puntos.

2.3.4. Sistema de control.

Diversos esquemas de control son utilizados en ingeniería de sistemas complejos y algunos se encuentran también en diversos aspectos de los sistemas biológicos [18]. El control por proalimentación y el control por retroalimentación son dos de los sistemas de control (figura 12); ambos se encuentran por doquier en los sistemas biológicos [18]. El control por proalimentación es un control de bucle abierto en el que un conjunto de secuencias de reacciones predefinidas es

conducido por un determinado estímulo [18]. La retroalimentación es un sofisticado sistema de control que cierra el bucle de la señal del circuito para lograr el control deseado del sistema [18]. Un sistema de retroalimentación negativa detecta la diferencia entre la salida deseada y la producción real para compensar esta diferencia por la modulación de la entrada [18]. Si bien existen métodos que utilizan el control por proalimentación, el control por retroalimentación es más sofisticado y garantiza un control adecuado del sistema y también puede ser usado junto con el control por proalimentación [18]. Este es uno de los métodos más utilizados en ingeniería de sistemas para aumentar la estabilidad y robustez del sistema [18].

CONTROL POR PROALIMENTACIÓN



CONTROL POR RETROALIMENTACIÓN

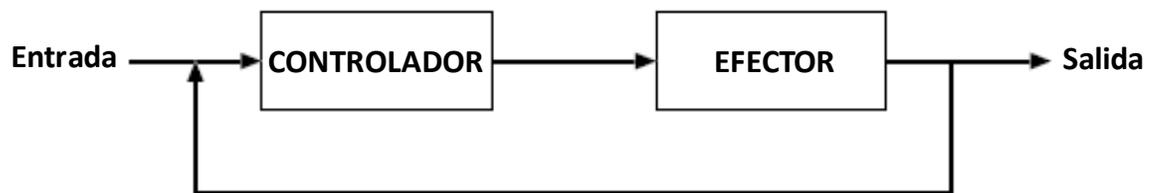


Figura 12. Control por proalimentación y retroalimentación. Adaptado de Kitano, 2001 [18].

2.3.5. Redundancia.

Es un método ampliamente utilizado para mejorar la robustez del sistema contra los daños a sus componentes mediante el uso de múltiples vías para cumplir con la función [18]. Genes duplicados, genes con funciones similares y los múltiples codones para los aminoácidos son ejemplos básicos de redundancia [18]. También existe una redundancia a nivel de circuito, como múltiples rutas de transducción de señales (metabolismo intermediario) y circuitos metabólicos que pueden ser funcionalmente complementarios bajo diferentes condiciones [18].

2.3.6. Diseño modular.

Previene daños causados por la difusión sin límite y también mejora fácilmente el desarrollo evolutivo de algunos de los componentes [18]. Al mismo tiempo, un módulo multifuncional puede ayudar a superar la falla del sistema en una parte crítica al utilizar los módulos en otras partes menos críticas. Los sistemas celulares son ejemplos típicos de sistemas modulares [18].

2.3.7. Estabilidad estructural.

Algunos circuitos de regulación de genes están diseñados para ser estables para una amplia gama de variaciones de parámetros y de polimorfismos genéticos [18]. Tales circuitos suelen incorporar múltiples atractores, cada uno de los cuales corresponde al estado funcional del circuito, por lo que sus funciones se mantienen a pesar del cambio en los parámetros y los polimorfismos genéticos [18].

2.4. LA ESTRUCTURA DE LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS: ORGANIZACIÓN DE JERARQUÍAS CON PROPIEDADES EMERGENTES.

Las propiedades de los sistemas son el resultado de dos importantes características: los sistemas tienen una estructura jerárquica y la estructura se mantiene unida por numerosos vínculos que construyen redes muy complejas (Teoría General de Sistemas) [117,118].



Figura 13. Una jerarquía biológica simplificada. Cada nivel en la jerarquía presenta una propiedad emergente, como resultado de la interacción compleja de los componentes de niveles inferiores. Además, cada nivel contiene diversos subsistemas (algunos simples y otros complejos) que poseen propiedades emergentes que también pueden ser ubicadas en la organización jerárquica. Adaptado de Trewavas, 2006 [117].

2.4.1. Reconocer que los sistemas tienen una organización jerárquica.

Woodger a inicios del siglo XX se refirió a la organización como una propiedad fundamental de los sistemas vivos [118]. Realizó énfasis en que la mayoría de los organismos superiores inician su ciclo de vida como células individuales [118]. Durante su desarrollo aparecen células con una típica diversidad, distribución espacial y orden temporal [118]. Las células están limitadas a este orden de desarrollo y su libertad de comportamiento está restringida por este. Cuando se aísla una célula de este conjunto, se libera de estas limitaciones de organización y su comportamiento cambia [118]. Por lo tanto, la organización es una propiedad supra-celular y representa un nivel de control superior al de cualquier célula individual [118]. Posteriormente, se reconoció que muchos sistemas se construyen a partir de la organización de jerarquías [104,119-121] (figura 13).

2.4.2. Implicaciones evolutivas de la definición de sistemas.

Weiss planteó dos puntos de interconexión de los sistemas biológicos. El primero consiste en que todos los sistemas presentan mayores variaciones en los niveles inferiores que en los niveles superiores [122]. El segundo plantea que la salida de las vías individuales es más ordenada dentro de un sistema de lo que se esperaría de operaciones al azar de estas vías por fuera del sistema [122]. El comportamiento molecular por lo tanto está sujeto a restricciones que son dirigidas por las propiedades del nivel superior del cual emerge [122]. Lo anterior fue ampliado por Bateson quien propuso que la intrincada relación y la capacidad de todos los organismos para hacer frente a una contingencia ambiental, ocurre debido a la interacción entre los genes y el medio ambiente [103], mecanismo que antes había sido establecido por Schmalhausen [123], Waddington [124,125] y Rendel [126]. En otras palabras, el sistema real se extiende hacia el exterior del organismo individual, enmarcado en sus parámetros biológicos y ambientales.

Ésta perspectiva de sistemas ha tenido una importante influencia en el entendimiento de los mecanismos evolutivos. El intrincado comportamiento en un organismo suscitado por las variaciones ambientales complejas llegó a ser considerado como el verdadero enfoque sobre las fuerzas selectivas que actúan en la naturaleza [127-129]. Según lo planteado, todo el ciclo de vida puede ser objeto de selección natural [130,131]. En contraste, una alternativa reduccionista hace hincapié en el gen como el objeto de selección, aunque autores como Gould [132] ofrecen una crítica devastadora de la hipótesis de selección genética desde una fuerte perspectiva de sistemas.

2.5. PROPIEDADES ESPECÍFICAS DEL SISTEMA Y SU COMPORTAMIENTO

2.5.1. Control y autoorganización.

Los sistemas biológicos, como todos los sistemas, se componen de redes de componentes interdependientes que integran el sistema en un conjunto unificado [117]. Los vínculos se demuestran mediante la modificación a nivel de un componente y observando los efectos comunicativos en otros [117]. Además, la fuerza (sensibilidad) de conexión puede determinarse mediante la medición de la magnitud de la respuesta [117]. Las diversas formas de comunicación que operan dentro de la jerarquía de un sistema, son esenciales para comprender el comportamiento global del sistema [117]. El desarrollo de la Teoría de la Información es uno de los mayores avances producidos por los ingenieros de la comunicación [133]. Desafortunadamente ha encontrado muy poco uso en la Biología ya que utiliza la incertidumbre estadística y *bits* binarios por lo que la información comunicada no está relacionada con la información biológica, debido a que la información comunicada en las células y los organismos por lo general depende del contexto y de su uso específico [117].

Los sistemas complejos poseen mecanismos de control, los cuales son esenciales para su mantenimiento [117]. Es por esto que existe una cierta convergencia en el comportamiento de los diferentes elementos del sistema [117]. Debido a esto la actividad de cada componente depende de sus relaciones con los componentes que lo rodean, y aparece como guiada o bajo el control de mecanismos de retroalimentación, o regulación y control mutuo de unas partes sobre otras [75]. Del resultado de dicho proceso de control se genera un grado de autoorganización que conforma la complejidad del sistema [93]. El que las relaciones no sean igualmente intensas entre todos y cada uno de los elementos, facilita el desarrollo de la noción de jerarquía en el interior del sistema [76].

La autoorganización [93] del sistema, se basa en el acoplamiento de un dispositivo generativo (que dispone del control de la información) y de un dispositivo fenoménico, que reacciona directamente con el entorno y realiza intercambios internos [75] (figura 14). Es decir, existe una parte del sistema que trabaja en su mayoría con variables informativas y otra parte que mantendría el componente estructural del sistema [75]. Según Morin, lo que genera el sistema es aquello que garantiza o determina la conservación, la transmisión, la producción y la reproducción de su estructura y de la organización compleja (improbables físicamente), es decir aquello que mantiene, conserva o incrementa dicha complejidad [93].

El concepto de información en este marco organizativo, es aquello que liga y controla la energía [75]. Margalef afirma que la información no puede desvincularse de su soporte material y que se genera al paso de la energía [76]. Esto llevaría a hablar de una magnitud (la información) asociada a la capacidad del sistema de organizar la energía y por ello a conducir el flujo perturbador hacia la generación de orden interno es decir a generar complejidad y organización en el tiempo [75]. La información dicta operaciones improbables físicamente (desde el punto de vista termodinámico) que se convierten, desde ese momento en necesario para mantener la organización del sistema [93]. Este patrimonio informativo y regulador constituye el capital de improbabilidad del sistema, constituyendo además el capital organizativo del mismo, es decir determinando un comportamiento con un cierto grado de complejidad inherente [75]. De ahí que cualquier organismo mantiene su coherencia de acción gracias a la posesión de medios para la adquisición, uso, retención y transmisión de la información [10].



Figura 14. Sistema esquematizado como el conjunto de un dispositivo generativo y un dispositivo fenoménico, que interactúa con el entorno. Adaptado de Antequera, 2004 [75].

La información hace que las diversas partes del sistema adopten funciones diversas orientadas a mantener la estabilidad del mismo en el tiempo [75]. En cualquier sistema se reconocen gradientes de organización, donde unos componentes están más abiertos a la entrada de energía e información, y comparten mayor indeterminación con los sucesos elementales que otros más

estables y cerrados (ej. nivel de reproducción de las células epiteliales *versus* la relativa “sostenibilidad” del número de neuronas) [75]. En donde las partes más complejas del sistema disfrutan de mayores grados de libertad que las más simples [75]. Dichas interconexiones que se generan permanentemente entre las células cerebrales son muy elevadas en relación a las conexiones entre células de otros tejidos más estructurales. Por lo tanto son un componente estructural jerarquizado y diferenciado, en los que cada parte se especializa funcionalmente para integrarse en la totalidad, y en la que una o varias de ellas ejercen como sistemas de control [75].

La razón por la cual se mantiene esta estructura ocurre gracias a mecanismos tales como la retroalimentación negativa, la cual sirve para conservar la estabilidad [75]. Debido a lo anterior, la organización de un sistema no se define por un solo estado, sino por diversos estados distintos en función de su capacidad de adaptación [75]. Dicha organización del sistema presenta determinadas propiedades que Morin desarrolla como sigue [93]:

- Organización de la variedad: Jerarquía, diferenciación, especialización y comunicación.
- Autorregulación: retroalimentación negativa, homeostasis.
- Multiestasis: Aptitud para aceptar como satisfactorio un número de estados diversos.
- Equifinalidad: Aptitud para alcanzar un fin por medios distintos según las dificultades encontradas.
- Multifinalidad: Actividades dedicadas a numerosas finalidades u objetivos diferentes, unos de otros.
- Aptitud para el desarrollo o evolución (adaptabilidad).

Se presupone que el sistema tiene cierta finalidad, aunque sea a veces sólo la de su propia subsistencia, pero esta finalidad puede estar compuesta de diversos objetivos [75]. Entonces el sistema al perseguir éstos y relacionarse con su entorno puede modificar su propio desarrollo, evolucionando en un “ser” diferente [75].

Esta complejidad le permite al sistema [75]:

- a. La diferenciación de sus partes y la jerarquía entre ellas.
- b. El mantenimiento del equilibrio interno ante las perturbaciones del entorno.
- c. La capacidad de alcanzar diversos estados de organización.

- d. La capacidad de conseguir objetivos distintos en función de su complejidad y obtener rutas diferentes para conseguirlos.
- e. La capacidad para evolucionar en función de los requerimientos del entorno o de sus propias necesidades o aspiraciones.

Según Morin [93], el sistema es auto-eco-organizador puesto que su entorno participa de su organización. Cuanto más autónomo se hace un sistema vivo, más se convierte al mismo tiempo en dependiente de su entorno, a través de la multiplicidad de relaciones vitales, que su propia complejidad debe establecer con el entorno [93]. Por ello su independencia es proporcional a su dependencia respecto al ecosistema [93]. La dualidad entre estabilidad y evolución (adaptación) son las características del desarrollo de los sistemas complejos [75].

2.5.1.1. Control de la salida del sistema.

Para entender esta cuestión se pueden tomar como ejemplo las rutas metabólicas, las cuales son sistemas muy “simples” [134]. En términos generales, un grupo de enzimas (componentes) están unidas entre sí por los sustratos y productos, y la ruta tiene una salida que se puede medir (flujo) [134]. La tecnología actual permite la manipulación precisa de los niveles de una enzima en particular en muchas rutas lo cual ha dado lugar a diversos avances en la comprensión sobre el comportamiento de este tipo de sistemas [117]. Kacser y Burns [135] desarrollaron métodos de medición sin ambigüedades para conocer el control ejercido por una enzima en particular. La forma más simple de evaluar el control consiste en medir la sensibilidad con la cual responde la salida en una progresiva reducción de la enzima en particular [117]. La figura 15 resume las curvas de respuesta encontradas en numerosas enzimas (y de otras importantes moléculas reguladoras). De esto se puede inferir que la enzimas (*in vivo*) existen típicamente en concentraciones que no tiene rangos limitados para ejercer un control substancial [117]. Mayor información acerca de este tema la proporciona Fell [134].

El control suele ser compartido entre todas las enzimas de la secuencia en distintos grados y por algunas enzimas que se encuentran fuera de la secuencia directa [117]. Las ideas tradicionales de los tipos de pasos limitantes en las cuales todos los controles son llevados a cabo por una enzima no han podido ser comprobados experimentalmente por lo que estas ideas se han descartado en su mayoría [117]. Sólo mediante el incremento de la actividad de prácticamente todas las enzimas de la secuencia puede aumentarse sustancialmente el flujo a través de la secuencia metabólica [136]. La manipulación del comportamiento de los sistemas sólo puede ser lograda mediante la modificación sensata de muchos pasos, cuestión muy aplicada en el análisis de los sistemas más complejos [137].

Sin embargo, el análisis detallado del control de otros sistemas como la fotosíntesis, respiración y otras rutas metabólicas indican claramente que los valores de control de cada enzima han cambiado enormemente cuando las condiciones internas y externas (ambiente) son alteradas [138-140]. Los pasos claves que pueden ser usados para hacer cambiar un sistema, a su vez deben estar relacionados con las circunstancias ambientales, lo cual limita el valor de la Teoría de Control para predecir posibles puntos de chequeo [117]. Esto recuerda anteriores deducciones hechas por Bateson relacionadas con el comportamiento del sistema en su contexto ambiental [103].

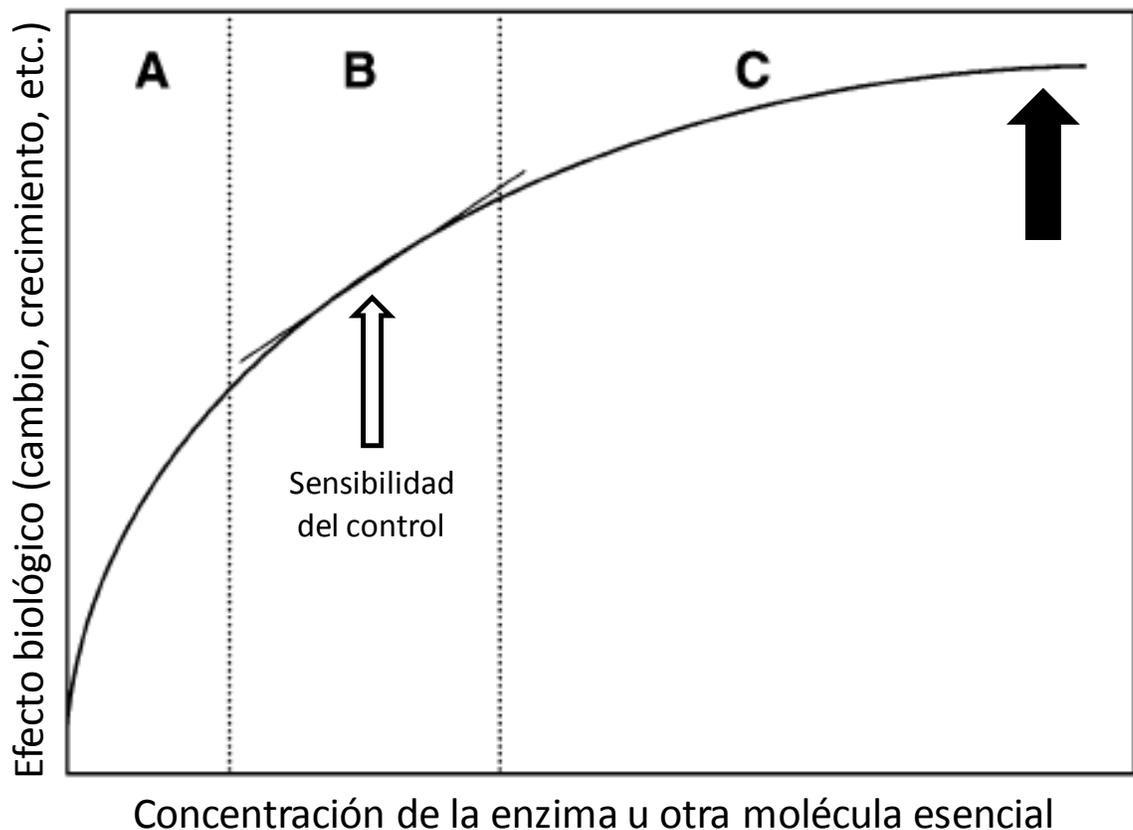


Figura 15. Variación en la respuesta del cambio de concentración de una enzima u otra molécula esencial para la salida de una vía metabólica o proceso de un sistema complejo, como el crecimiento o desarrollo. Con el aumento de la concentración, la curva resulta del aumento limitado por otras moléculas asociadas. La región A es típicamente ocupada por sistemas en la que una mutación o inhibición se ha producido para disminuir la cantidad de la molécula esencial. La región B es la más típica para moléculas cuya cantidad influye en el control de las características del sistema. La región C es típica para muchas moléculas esenciales que tienen poca influencia directa en el control del comportamiento del sistema, pero que por mutación o inhibición puede ser trasladada a la región A. El control de la sensibilidad a la tangente de la curva está indicado sólo para la región B. La sensibilidad es mucho mayor y menor en las regiones A y C respectivamente. La flecha en negro indica la posición típica de una enzima en una ruta metabólica. Modificado de Trewavas, 2006 [117].

2.5.2. Interacciones entre diferentes niveles del sistema: causas ascendentes y descendentes.

Poliany fue el que primero clarificó la relación entre niveles en una jerarquía [141]. Mostró que los niveles adyacentes se restringe mutuamente pero no se determinan mutuamente, y destacó que el nivel superior aprovecha los componentes de niveles inferiores para llevar a cabo conductas que no puede realizar por su cuenta [141]. Un ejemplo simple es la jerarquía lingüística (letras, palabras, frases, párrafos, etc.) ordenada en términos de percepción con una complejidad cada vez mayor [117]. Considérese una frase en concreto (nivel superior) y las palabras que la componen (nivel inferior) [117]. El significado de la frase es su propiedad emergente y ésta limita el significado de las palabras que son utilizadas en la frase [117]. El significado proporciona una limitación sobre el conjunto descendente, en la elección de las palabras y el uso de estas, que sirven a la función de nivel superior [117]. Pero a su vez, las palabras limitan los significados que pueden ser construidos [117].



Figura 16. Influencia bidireccional de las causas en los diferentes niveles jerárquicos biológicos.

Existen varios ejemplos de cómo funciona dicho asunto en la práctica biológica. Las mutaciones en el ADN pueden tener un efecto sobre los niveles emergentes superiores tales como la célula, el fenotipo, “deme” (un grupo de organismos en el cual la mezcla genética es similar) e incluso especies, cuestión que se denomina causalidad ascendente. En cambio, la expresión de cualquier mutación (o gen) se ve limitada por la base genética, en este caso desde el nivel superior de la célula [117]. Campbell fue el primero en describir estas limitaciones de nivel superior como causalidad descendente [142]. Los *demes* están compuestos de pequeños grupos de individuos entrecruzados (por lo tanto interconectados), una propiedad emergente se genera a través de la complejidad de los vínculos reproductivos [117]. Las poblaciones de especies a su vez se construyen a partir de cambios en el balance, producidos por los demes con diferentes capacidades proliferativas [143,144]. Un fenotipo mutante es probablemente por experiencia un *fitness* (aptitud biológica) diferente en una clase de demes en comparación con otra [132]. La aptitud del individuo está entonces limitada por todos los demás miembros interconectados del “deme”. Por eso en todos los niveles de la jerarquía biológica, la influencia va en ambas direcciones, tanto ascendente y descendente (figura 16).

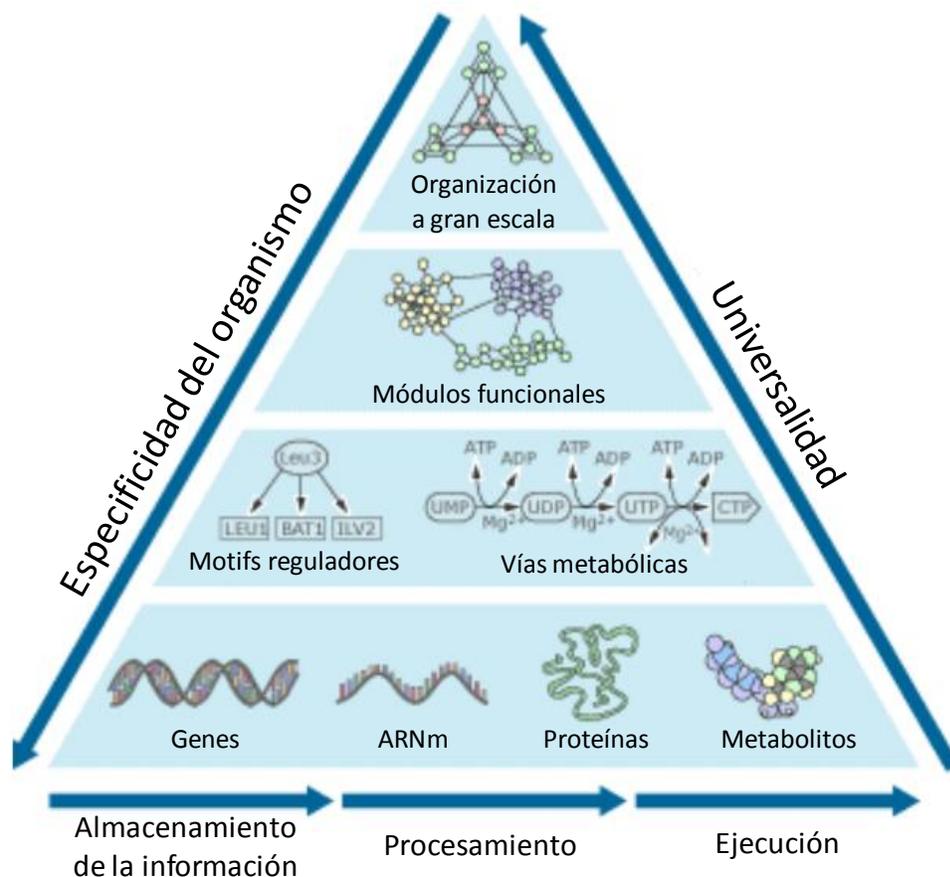


Figura 17. “Pirámide de la complejidad viviente”. Cuestiones claves y el tremendo potencial de la Biología de Sistemas. Adaptado de Oltvai y Barabasi, 2002 [145].

Las causas descendentes pueden tener una influencia más directa que una simple limitante, aunque esto continúa siendo polémico [146]. Por ejemplo, se ha observado que la mayoría de las mutaciones bacterianas del operón *lac* parecen presentarse únicamente en presencia del agente seleccionador [147]. En plantas mediante la observación de los efectos medioambientales de diferentes balances minerales en la morfología durante 10 a 12 generaciones [148-150], se ha descubierto que en respuesta al estrés, tanto el fenotipo de la planta y sorprendentemente el genotipo parecen haber cambiado [151-153]. Incluso mutaciones específicas parecen capaces de reparación [154]. Estos y otros ejemplos [155,156] sugieren que las señales ambientales, mediadas a través del sistema celular, en algunas circunstancias pueden generar o reparar mutaciones en el ADN con algún grado de especificidad, lo que proporciona pruebas sobre la influencia directa de causas descendentes [117]. La influencia del medio ambiente mediante el control de metilación del ADN y la actividad de los transposones son dos de los muchos mecanismos posibles para determinar éstas influencias [155,157,158]. Nuevos mecanismos de causalidad descendente serán descubiertos, por lo que se avecina en el futuro un campo emocionante de investigación. Dichas relaciones de causalidad y su potencial en la Biología de Sistemas se pueden observar en la figura 17.

2.5.3. Estabilidad del sistema y respuesta a la perturbación.

Una tendencia intrínseca de cualquier sistema es la estabilidad. Los sistemas tienen una especie de entropía informacional que los lleva al estado más probable de estabilidad óptima [102]. La tendencia natural de los subsistemas hacia una estabilidad o resiliencia individual es anulada por las interacciones más complejas, la comunicación y los controles por retroalimentación que hacen parte de todo el sistema [117]. Dicho comportamiento expone la dificultad de hacer investigación mediante un enfoque reduccionista de las propiedades relacionadas con los componentes internos y externos, debido a que dichos subsistemas están sistemáticamente interactuando en la vida real [117].

Los primeros que propusieron los conceptos relacionados con sistemas enfatizaron que los organismos son sistemas abiertos que se mantienen en un continuo (estado de equilibrio) flujo de materia y energía [27,159-162]. Algunos modelos simples de sistemas se han construido, pero lamentablemente incorporan una retroalimentación negativa poco reconocible [117]. Cuando la entrada fue cambiada, la salida de estos sistemas simples alcanzaba un nuevo estado de equilibrio basado en tres clases de comportamientos: cambio hiperbólico simple, excesos iniciales y subrespuestas [117]. Cualquiera que fuera la trayectoria que se tomaba dependía simplemente de las condiciones iniciales, es decir el estado del sistema en ese momento [117].

2.5.4. Modelos de control en sistemas: Comunicación mediante retroalimentación negativa y homeostasis.

La retroalimentación negativa es uno de los más importantes elementos de control encontrados en los sistemas biológicos (figura 18). La información sobre el rendimiento real de un conjunto de reacciones (o comportamiento) es monitoreada y retroalimentada de una fase anterior, lo que permite una reducción de la diferencia entre un resultado óptimo (o deseado) y un resultado real [117]. La retroalimentación negativa estabiliza los resultados (la salida) y permite a los sistemas biológicos operar con resiliencia [163]. Probablemente existen cientos, incluso miles, de estos bucles de control en los sistemas biológicos operando dentro de las células y entre células, tejidos e incluso poblaciones [117].

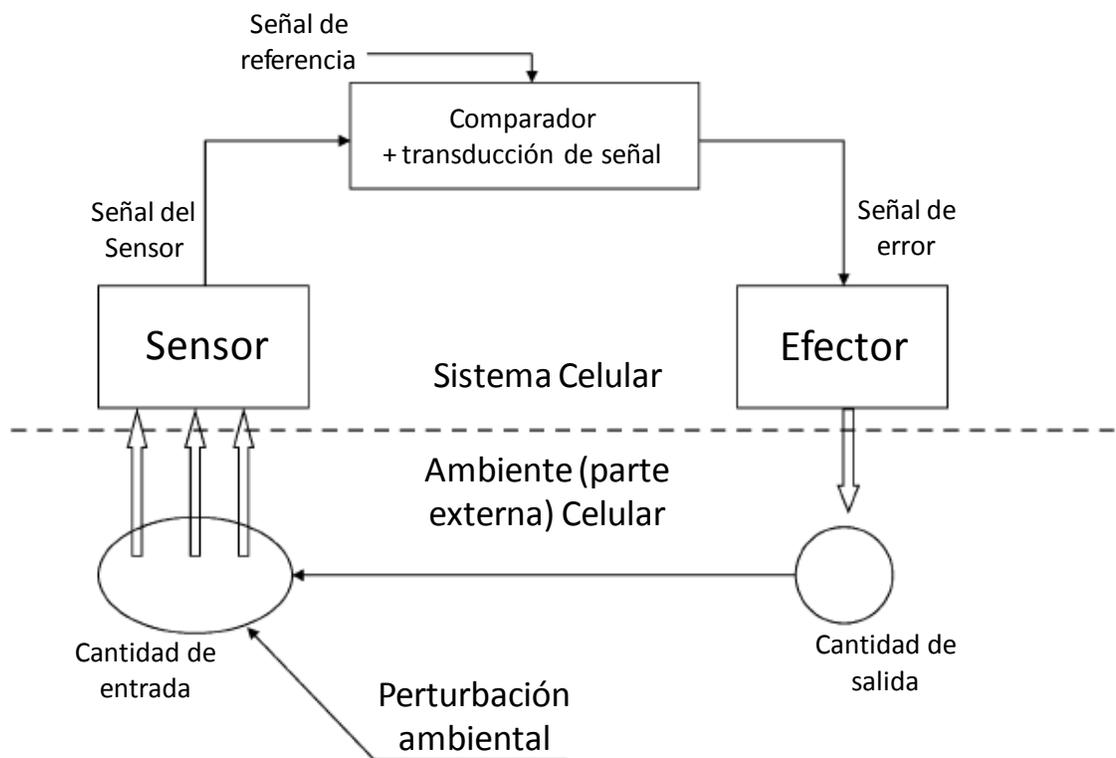


Figura 18. Modelo de control básico de un sistema manipulando muchos aspectos del comportamiento del organismo y retroalimentación negativa. El primer elemento consiste en la evaluación de una salida mediante un bucle de retroalimentación usando un comparador que evalúa la entrada actual utilizando una señal de referencia predeterminedada. En sistemas complejos celulares y sistemas de tejidos, la señal de referencia aun es desconocida. Adaptado de Trewavas, 2006 [117].

La variedad ambiental puede poner en peligro la estabilidad interna del sistema biológico. Debido a que los mecanismos de transcripción, traducción y replicación suelen estar rodeados por retroalimentación negativa y mecanismos de fidelidad de lectura que sirven para bloquear o deshacer el daño [117]. El control por

choque de calor y la reparación del ADN son ejemplos típicos. La variedad ambiental también puede ser beneficiosa, debido a que se puede traducir en cambios benéficos del comportamiento [117]. El reconocimiento de los mecanismos de control por retroalimentación negativa fue ilustrado hace algún tiempo gracias al análisis de las propiedades estables de la sangre de mamíferos frente a los enormes cambios ambientales [164,165]. Aunque Cannon se referían principalmente a la composición de sangre, él también incluía en sus estudios cuestiones como el hambre y la sed [165]. Por ejemplo, la existencia de hambre lleva a la búsqueda de alimentos y por lo tanto a la eventual satisfacción al comer [165]. Existe aquí una cualidad reconocible de retroalimentación, donde existe un punto de ajuste interno que indica satisfacción [165]. Unidades análogas al ejemplo anterior existen en muchas plantas, las cuales sirven para compensar la baja disponibilidad de energía lumínica, minerales y agua, mediante la reorientación del tejido de crecimiento y cambios compensatorios en las hojas y raíces para mejorar la absorción de nutrientes [117]. En las células sanguíneas la urgencia interna es un punto de referencia que puede explicar la sed, pero la situación es menos clara para la luz y los minerales en las plantas [117].

Los primeros ejemplos de retroalimentación molecular fueron detectados en las bacterias en las cuales los productos finales (Ile y CTP) inhiben enzimas de manera temprana en la secuencia sintetizada [52,53]. Se comprobó que todas las enzimas tempranas caracterizadas que respondieron de esta manera, eran enzimas multiméricas que se encontraban unidas a una molécula reguladora (a menudo el producto final de la secuencia metabólica) en distintos lugares retirados del sitio catalítico, lo cual provoca cambios conformacionales que afectan la catálisis [117]. Estas enzimas denominadas alostéricas [166] se encuentran en abundancia en los seres vivos. Por ejemplo en las plantas, se encuentran en la biosíntesis de lisina, biosíntesis de nitrógeno, metabolismo de carbohidratos, biosíntesis de giberelinas y disparan la actividad de los meristemos [167-170]. Si existe un retraso en la retroalimentación, se pueden generar oscilaciones a largo plazo, como se observa en el crecimiento de las plantas e incluso en el calcio citosólico [171,172].

2.5.5. Modelo de control para actividades de proalimentación (Feed-Forward).

Las señales ambientales pueden dar lugar mecanismos de proalimentación que operan dentro del organismo individual y sus células. Estos mecanismos son diferentes de los mecanismos de retroalimentación negativa que se ocupan de la estabilidad en lugar del cambio. La proalimentación es activada en células individuales, pero sólo después de recibir información de todo el organismo [117]. Uno de los más prominentes mecanismos celulares de proalimentación, son los cambios en el estado de fosforilación proteica, y el cual sirve para ilustrar algunos aspectos del control [117]. La presencia de una gran cantidad de proteínas

quinasas y fosfatasa en los genomas de los organismos (aproximadamente un cuarto a un tercio de las proteínas celulares son quinasas o son sus sustratos proteicos) indica su importancia [117]. Debido a que la fosforilación de proteínas es rápida, la regulación por las proteínas quinasas permite la rápida creación o destrucción de las interconexiones de las redes o simples modificaciones de la fuerza de la vinculación [117]. Pero en todo caso, el resultado neto es específicamente redirigir el flujo de información a través del complejo celular y las redes metabólicas para cambiar la expresión de muchos genes [117].

Las proteínas quinasas y fosfatasa primero se identificaron en animales [173,174] y luego en plantas [175,176]. Estos segundos mensajeros son pequeñas moléculas liberadas en el citoplasma o a nivel de una membrana celular como resultado de la ocupación de un receptor y ellas difunden la información a los componentes de transducción de señales descendentes, desencadenando una serie de interacciones moleculares que alteran el estado fisiológico de la célula. La detección del primer segundo mensajero quinasa (proteína quinasa dependiente de 3' 5' AMP cíclico) en el reino animal brindan una nueva visión sobre la importancia crucial de la fosforilación como un importante mecanismo de control celular [177]. El primer segundo mensajero descubierto en plantas fue la quinasa dependiente de Ca^{+2} [178].

Los intentos por entender el mecanismo de control por proalimentación que permite cambios fuertes en el comportamiento temprano de los sistemas, han dado lugar a los siguientes tres principios básicos, en donde el mecanismo de fosforilación de proteínas representan la versión biológica de estas especificaciones de control [117].

1. *Control coordinado de Draper*: este modelo de control es una continuación de los estudios en orientación inercial [117]. Para el control de un sistema dado, los elementos de control deben ser capaces de introducir cambios en el sistema en un tiempo que sea menor a la decima parte del tiempo característico de cambio de las partes del sistema que necesitan ser controladas [179,180]. Por ejemplo un cambio en la expresión génica normalmente toma minutos y un segundo mensajero y control por fosforilación toma segundos [117]. Si esto no ocurriera así, es como tener un vehículo viajando a 60 Km/h en una carretera sinuosa con unos frenos que requieren un minuto para responder, el resultado como es lógico sería un choque eminente, es por eso que el mecanismo de control debe responder más rápidamente.

2. *Ley de la variedad requerida*: está ley se deduce del primer principio y establece que debe existir una variedad equivalente en los controles tanto como la variedad ambiental que deba ser controlada [117]. En los sistemas biológicos, tanto las

señales internas y externas necesitan ser transducidas por células individuales y la variedad de proteínas quinasas ofrecen parte de esa complejidad de control que se hace necesaria [117]. Ashby muestra que este principio es obvio: si se desea fotografiar 20 sujetos se requieren diferentes exposiciones y distancias en una cámara que posea al menos 20 configuraciones diferentes si todos los negativos deben ser sometidos a una densidad y nitidez uniforme [26].

3. *Cambio de la estructura del sistema y función*: debido a la falta de sistemas individuales (en general), los factores limitantes y la manipulación de muchas interconexiones son esenciales para que el sistema cambie [15,181]. La innovadora Teoría de Sistemas es la más reciente descripción de cómo los cambios en las múltiples conexiones envueltas en mecanismos proalimentados impulsan a los sistemas en una determinada dirección [182]. Es por eso que la gran variedad de proteínas quinasas y sustratos quinasas permiten alteraciones en muchos pasos metabólicos y de señalización [117].

2.5.6. Diseño de modelos supraorgánicos: Valor marginal y Teoría de Juegos.

Utilizando un sencillo análisis matemático, Simon demostró que si el comportamiento de un organismo es aleatorio, entonces las posibilidades de sobrevivir de manera eficaz serían cero [183]. Los organismos usan señales de su ambiente que le permiten la selección no aleatoria de rutas específicas de adaptación, lo que conduce a una elevada probabilidad de satisfacer las necesidades de alimentos o la cuestión reproductiva [117]. Se ha identificado que dicho comportamiento (como objetivo), se destaca dentro de la discusión de sistemas como una propiedad holística [184,185]. Por ejemplo en las plantas superiores la obtención de alimento surge de la explotación, ésta crece a través de los gradientes de los recursos (luz, agua y minerales) y prolifera cuando es localizado un terreno rico en recursos, cambiando para esto su fenotipo [186,187]. El objetivo final entonces es un óptimo *fitness*.

Sin embargo, este *fitness* es relativo y representa una propiedad de un sistema complejo, estructurada por otros miembros de la especie y basada en una mezcla de cooperación y competencia [117]. Por ejemplo, el número de semillas, en parte, está relacionado con las reservas acumuladas, azúcares y minerales [117]. El conflicto que surge de la competencia por los recursos limitados y la conducción interna del individuo hacia la optimización del *fitness* necesita la introducción de determinadas tácticas para la recolección de recursos [117].

El valor marginal para las tácticas de obtención de alimento, primero caracterizado por Charnov, tiene como finalidad optimizar la búsqueda de alimento para asegurarse que la proporción entre gasto y obtención de energía esté maximizada

[188]. Esas tácticas de obtención de alimentos han sido reportadas tanto en animales como en plantas [189]. Las interacciones de comportamiento entre los individuos también han sido descritas por la Teoría de Juegos, planteada inicialmente por von Neumann y Morganstern [190], y ampliada posteriormente de manera sustancial por Maynard Smith [191]. Se han probado las predicciones de la Teoría de Juegos en el comportamiento egoísta de plantas que compiten activamente por los recursos [192]. Además de observarse que el crecimiento de la raíz se ve ampliamente asociado con el robo de nutrientes de sus competidores vecinos, lo cual cumple las predicciones teóricas [117]. Otros ejemplos en la naturaleza relacionados con Teoría de Juegos han sido resumidos por de Jong y Klinkhamer [193].

2.6. EL ARTE DE MODELAR

Independientemente del mecanismo específico de cómo la observación se realiza, representa y registra, la mayoría de personas estarían de acuerdo en que observaron un objeto, fenómeno o proceso, el cual debe ser distinguido de su imagen (representación) en la mente del observador [5]. En determinadas circunstancias, la representación de la realidad observada puede ser incluida en una actividad (mental) que aparece para simular los fenómenos reales o procesos [5]. Este proceso avanzado de interpretación se refiere a menudo como un *modelo* de un específico y típico aspecto observable de la realidad [5].

Estos modelos son convencionales para poder discriminar (tal como se presenta en la figura 19) [194]:

- i) El mundo de las ideas, a través, de otros constructos mentales.
- ii) El mundo de la observación de datos.

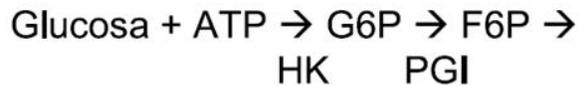
La mayoría de científicos reconocen que dichas discriminaciones están unidas en ciclos iterativos, de la siguiente manera: mejoramos nuestra imagen mental del mundo llevando a cabo experimentos que producen datos, y dichos datos son utilizados para generar conjeturas que se alimentan en la siguiente parte del proceso adecuado, el cual diseña y realiza el siguiente conjunto de experimentos como parte de un programa experimental [194]. Ese ciclo puede ser visto como el ciclo de "*que fue primero, el huevo o la gallina*", pero para *cualquier persona* existe una clara distinción entre los dos puntos esenciales de partida (ideas o datos) [194]. Esto también ocurre en los círculos de financiación científica, donde la actividad se trata de *ideas* (es decir, hipótesis) impulsada o conducida por los datos [194]. Esto desde el punto epistemológico se denomina el análisis hipotético-deductivo, donde el proceso se basa en intentar refutar nuestra hipótesis para que en la medida se fortalezca o debamos aceptar otras hipótesis.



ADN → ARN → PROTEÍNA

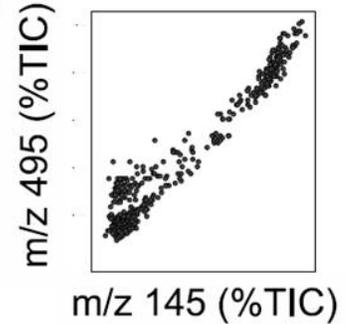
(b) $\sum C^J_E = 1$

(c)

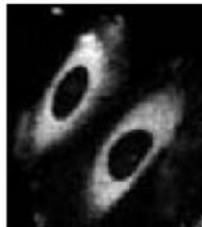


(e) si [glucosa] > 10 mM
el paciente es diabético

(d)



(g)



(f)

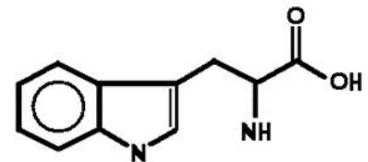


Figura 19. Modelos en Biología. El uso de todo tipo de modelos es totalmente común en la Biología, los ejemplos incluyen (a) diagramas (aquí una secuencia de bases del ADN y el dogma central), (b) leyes (el teorema de la sumatoria del control de flujo del análisis de control), (c), gráficos, en el sentido matemático de los elementos con nodos y aristas (una ruta bioquímica), (d) tramas (covariación, de 2 metabolitos en una serie de experimentos), (e) relaciones (una regla que describe el uso de una concentración de un metabolito para el diagnóstico de una enfermedad), (f) fórmulas químicas (triptófano) y (g) imágenes (células de mamífero). Adaptado de Kell y Knowles, 2006 [194].

2.6.1. Conceptos de modelos de sistemas complejos.

2.6.1.1. El significado de la palabra modelo.

Ésta palabra ha sido utilizada en ciencia con gran diversidad de significados. Las tres definiciones generales más populares son [5]:

- Un modelo de una fórmula de un lenguaje (formal) se define en la teoría de la lógica como una interpretación del lenguaje de tal manera que la fórmula genere la verdad (la fórmula es una cadena de símbolos bien formada de un alfabeto aceptado).
- Un modelo de un fenómeno observable o proceso es otro objeto, fenómeno o proceso que generalmente es más fácil de controlar y entender que el

original. En este sentido, un modelo es la representación de lo observado (sujeto de observación), diseñado por el observador de manera que pueda facilitar una mayor comprensión del sujeto de observación.

- c. Un modelo es un mapeo cuyo dominio es un objeto real observado (naturalmente fuera de la imaginación del observador), fenómeno o proceso y que tiene un contra-dominio que es un sistema formal con su propio alfabeto y reglas de inferencia.

En los anteriores casos el primer significado metodológico (a.) se refiere a la realización concreta de cuestiones abstractas (cadenas bien formadas en un lenguaje formal), que pueden ser probadas por la existencia de ciertas propiedades (siendo una cuestión objetivamente verdadera) [194]. Los otros dos conceptos de un modelo (b. y c.) evocan la idea de describir las operaciones que contribuyen a la eficiente representación de la realidad observada por un observador o intérprete de las observaciones [194]. En Biología de Sistemas generalmente se abordan estas dos últimas nociones. Basándose en estas cuestiones algunos de los protocolos para modelar son los siguientes [194]:

- La relación para modelar de Hertz-Rosen
- Representación de Secuencias: Corte epistémico

2.6.1.2. Propósitos e implicaciones de modelar.

Existen varias razones principales por las que se deben realizar modelos de sistemas y procesos biológicos [194]. Estas pueden ser caracterizadas como variaciones de la simulación y predicción [194]. Mediante *simulación* se entiende la producción de un modelo matemático o computacional de un sistema o subsistema, que tiene como finalidad tratar de representar o reproducir algunas propiedades que el sistema presenta [194]. Aunque a menudo se toman como sustancialmente diferentes (muchos consideran que no es así), la *predicción* involucra la producción de un tipo similar de modelo matemático que simula y luego predice el comportamiento de un sistema relacionado con el sistema inicial descrito anteriormente [194]. Es evidente que la simulación y la predicción están relacionadas la una con la otra y el importante *concepto general* describe que la capacidad de un modelo deriva de la capacidad de predecir las propiedades de un sistema relacionado bajo un conjunto de condiciones separadas [194]. Así pues, algunas de las cuestiones (de hecho probablemente las principales razones) que se deben tener en cuenta en un modelo (biológico) de un sistema incluyen [194]:

- Comprobar si el modelo es adecuado, en el sentido que refleja (o puede ser capaz de reflejar) hechos conocidos experimentalmente.

- Analizar el modelo a fin de entender qué partes del sistema contribuyen en mayor medida en algunas propiedades de interés.
- Generación de hipótesis y pruebas, lo que permite analizar rápidamente los efectos de la manipulación de las condiciones experimentales en el modelo sin tener que realizar experimentos complejos y costosos (o para restringir el número que se deben realizar).
- Probar que cambios en el modelo pueden mejorar la coherencia de su comportamiento con las observaciones experimentales.

Kell y Knowles [194], brindan información profunda sobre los pasos para llevar a cabo un modelo dependiendo de las necesidades y algunos tipos de modelos disponibles.

2.7. GRAN CANTIDAD DE INFORMACIÓN Y MUCHO POR HACER, LA ERA DE LAS ÓMICAS.

En los últimos años y gracias a las tecnologías de alto rendimiento, y automatización, entre muchas otras, se han generado grandes volúmenes de información muy importantes para los biólogos. Es por eso que se han unido grandes esfuerzos para darle un “significado” a esa información que se encuentra “dispersa” o poco entendible, ya que ésta se encuentra en forma de “código”. Un ejemplo de esta información es la que se obtiene de los proyectos genoma que se están llevando a cabo, en la cual se obtiene el “código genético” de los organismos pero no se conoce *a priori* su significado. Es gracias a esto que surge la era de las *ómicas*, impulsada por esa gran cantidad de información y demasiado por hacer y conocer. Las bases de datos mundiales se están colaborando entre sí, compartiendo el trabajo de la recepción, procesamiento, anotación, conservación y almacenamiento [195]. No obstante, aún quedan sin resolver algunas sutilezas en la detección de genes y elementos reguladores dentro de los análisis hechos al genoma total [196]. El rápido desarrollo y la difusión de datos sobre arreglos producen nuevos retos, aunque el biólogo puede quedar en estado crítico debido a que puede ahogarse en esta avalancha de datos [196]. Afortunadamente, existen actualmente muchos proyectos en marcha para hacerle frente a esta cuestión [195].

Pero estos grandes volúmenes de información no solo se observan en este campo. Por ejemplo, los satélites de la Administración Atmosférica y Oceánica (NOAA) de los Estados Unidos, los cuales son usados para monitorear el cambio climático global, generan aproximadamente un *Terabyte* de datos por día [197].

Esta avalancha de información disponible ha impulsado el desarrollo de importantes técnicas como la minería de datos que se dedica a descubrir detalles que son de valor práctico para las diversas aplicaciones [198]. Sin ir más lejos, si se analiza toda la información disponible de los Trabajos de Grado e investigaciones que se encargan de analizar cuestiones puntuales en Biología en nuestro país (inventarios de flora y fauna, análisis de ecosistemas, entre otros), existe un gran potencial de información valiosa que está siendo “subutilizada” y que podría ser aprovechada mediante abordajes de Bioinformática.

Es por eso que estos volúmenes de datos obtenidos en la era post-genómica, son un eslabón clave en las investigaciones venideras sobre el entendimiento de los seres vivos [196], debido a que es uno de los primeros niveles jerárquicos que se debe entender y que actualmente está más asequible. Aunque su tamaño no sea tan grande en comparación con otros conjuntos de datos modernos, se generan importantes desafíos para su entendimiento [196]. Por ejemplo, muchas plataformas tecnológicas, tanto de *hardware* como de *software*, están disponibles para varios tipos de datos “ómicos”, pero algunos de ellos son propensos a la introducción de artefactos técnicos [199]. Esto puede llegar a sesgar los datos, lo que puede generar la obtención de falsas diferencias en las muestras en ausencia de una causa biológica real [196]. Además, la uniformidad y la representación de datos estandarizados no ha sido adoptada [200], lo que complica la comparación cruzada de experimentos. La calidad de los datos, el contexto y las variaciones entre laboratorios representan importantes obstáculos que deben ser superados en las ciencias a escala genómica [195,201].

A pesar de estos “problemas”, sin embargo, los investigadores están haciendo progresos en la identificación, extracción e interpretación de conocimientos biológicos a partir de conjuntos de datos ómicos [196]. Un buen enfoque para lograrlo requiere la integración de datos ómicos. En primer lugar, introducir muchos de los métodos y tipos de datos ómicos que actualmente están a disposición de los investigadores [196]. Algunas de estas metodologías de alto rendimiento como la secuenciación del ADN a mediados de 1990 fue seguida rápidamente por innovaciones tecnológicas que proporcionan mediciones a escala genómica para muchas de las especies moleculares que existen dentro de la célula (figura 20). La descripción de la red celular que estos datos ómicos proporcionan para un determinado tiempo y/o condición se pueden clasificar en tres grandes categorías: componentes, interacciones y estados funcionales [196]. Los datos sobre componentes brindan información sobre el contenido molecular específico de la célula o sistema [196]. Los datos sobre las interacciones especifican la conectividad que existe entre las distintas moléculas, lo cual puede ser definido como el “andamiaje” de la red interna de la célula o sistema [196]. Por último, los datos del estado funcional ponen de manifiesto el comportamiento global, o fenotipo, de la célula o sistema [196]. La tabla 1, muestra algunos de los repositorios de estos datos útiles que son de acceso público.

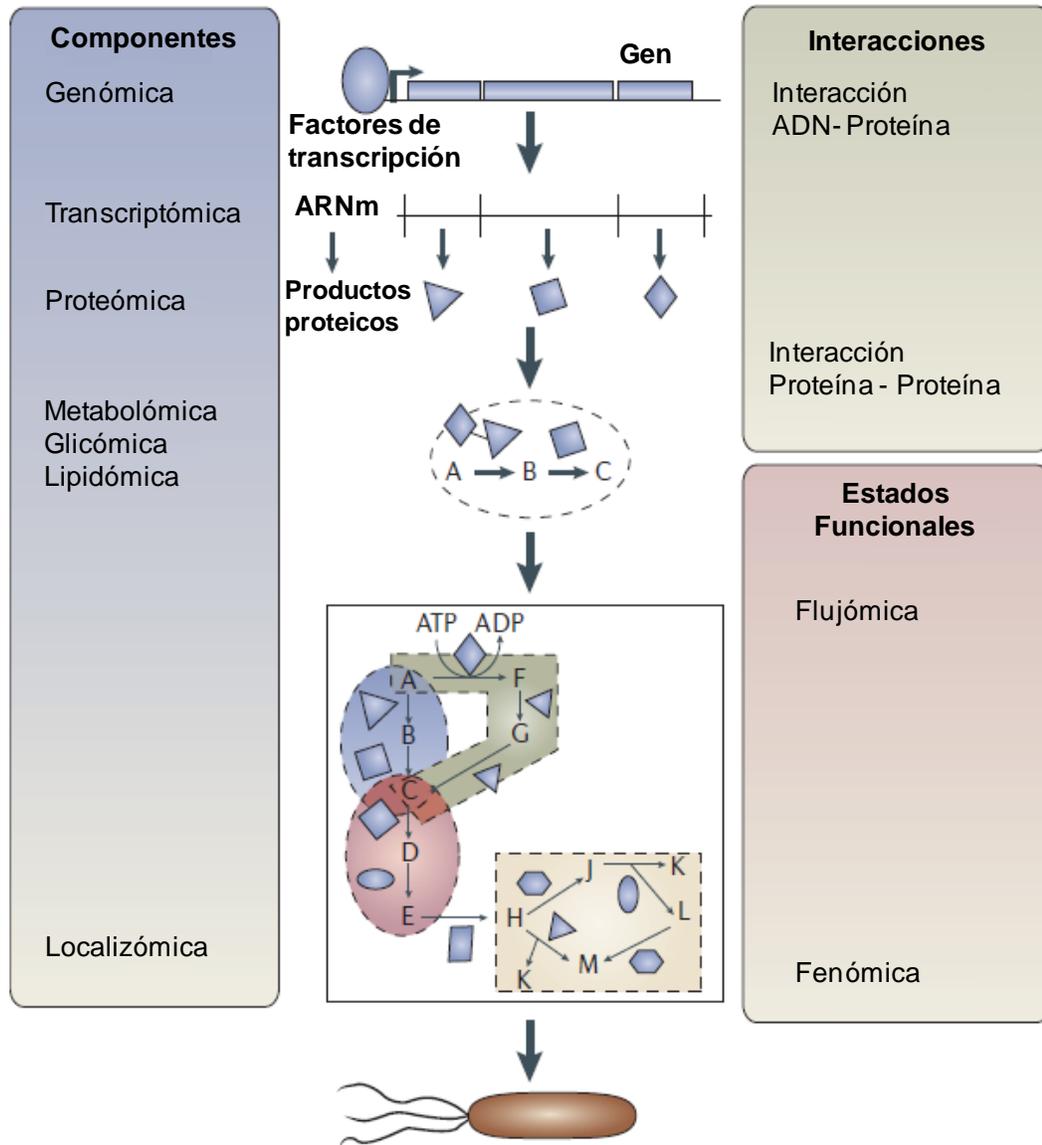


Figura 20. Los datos ómicos proporcionan descripciones de casi todos los componentes e interacciones dentro de la célula. La vía central presenta el flujo de información biológica del genoma hasta el fenotipo celular final, en este caso los datos ómicos disponibles que se utilizan para describir esos procesos se indican en las casillas adyacentes. Desde el principio, el ADN (Genómica) es primero transcrito a ARNm (Transcriptómica) y traducido a las proteínas (Proteómica), las cuales pueden catalizar las reacciones que actúan en y dan lugar a los metabolitos (Metabolómica), glicoproteínas y oligosacáridos (Glicómica) y lípidos (Lipidómica). Muchos de estos componentes pueden ser marcados y localizados dentro de la célula (Localizómica). Los procesos que son responsables de la generación y la modificación de estos componentes celulares están generalmente dados por las interacciones moleculares, por ejemplo, las interacciones proteína-ADN en el caso de la transcripción, y las interacciones proteína-proteína en los procesos de traducción, así como reacciones enzimáticas. En última instancia, las vías metabólicas comprenden redes integradas, o mapas de flujo (flujómica), que dictan el comportamiento celular, o fenotipo (Fenómica). Adaptado de Joyce y Palsson, 2006 [196].

Tabla 1. Recursos de datos ómicos.

Tipo de datos	Recurso en Línea	Descripción	URL
<i>Componentes</i>			
Genómica	Genomes OnLine Database (GOLD)	Repositorio de los proyectos genoma terminados y en curso	http://www.genomesonline.org
Transcriptómica	Gene Expression Omnibus (GEO)	Microarreglos y SAGE (basado en genoma) con amplios perfiles de expresión	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo
	Stanford Microarray Database (SMD)	Microarreglos (basados en genoma) con amplios datos de expresión	http://genome-www.stanford.edu/microarray
Proteómica	World-2DPAGE	Vínculos a datos 2D-PAGE	http://us.expasy.org/ch2d/2d-index.html
	Open Proteomics Database (OPD)	Espectrometría de masas basada en datos proteómicos	http://bioinformatics.icmb.utexas.edu/OPD
Lipidómica	Lipid Metabolites and Pathways Strategy (LIPID MAPS)	Base de datos de lípidos a escala genómica	http://www.lipidmaps.org
Localizómica	Yeast GFP Fusion Localization Database	Datos sobre la localización de las proteínas de la levadura a escala genómica	http://yeastgfp.ucsf.edu
<i>Interacciones (Interactómica)</i>			
ADN-proteína	Biomolecular Network Database (BIND)	Interacciones ADN-proteínas publicadas	http://www.bind.ca/Action/
	Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE)	Base de datos sobre elementos funcionales del ADN humano	http://genome.ucsc.edu/ENCODE/index.html
Proteína-proteína	Munich Information Center for Protein Sequences (MIPS)	Vínculos a datos y recursos relacionados con la interacción proteína-proteína	http://mips.gsf.de/proj/ppi
	Database of Interacting Proteins (DIP)	Interacciones proteína-proteína publicadas	http://dip.doe-mbi.ucla.edu
<i>Estados Funcionales</i>			
Fenómica	RNAi database	Datos tamizados sobre ARNi de <i>C. elegans</i>	http://mai.org
	General Repository for Interaction Datasets (GRID)	Interacciones sintéticas letales en levadura	http://biodata.mshri.on.ca/grid
	A Systematic Annotation Package for Community Analysis of Genomes (ASAP)	Datos de microarreglos sobre delecciones de un gen de fenotipos de <i>E. coli</i>	http://www.genome.wisc.edu/tools/asap.htm

Algunos recursos relacionados con datos ómicos. Lógicamente estos no son los únicos que se pueden encontrar a disposición pública, pero si hacen una parte representativa de la disponibilidad existente en este campo de investigación. Adaptado de Joyce y Palsson, 2006 [196]. GFP, Proteínas Fluorescentes Verdes (Green Fluorescent Protein); ARNi, ARN de interferencia; SAGE, Análisis Serial de Expresión Génica (Serial Analysis of Gene Expression). (Acceso de los vínculos Enero de 2010).

A continuación se brindan algunas definiciones sobre algunas de las nuevas ciencias *ómicas* (debido a que cada tanto aparece una nueva):

Genómica: se define como el estudio de toda la secuencia del genoma y la información contenida en él, es claramente el más maduro de los diferentes campos *ómicos* [196].

Transcriptómica: éste campo proporciona información acerca de la presencia y la abundancia relativa de los transcritos de ARN, lo cual indica los componentes activos dentro de la célula [196].

Proteómica: tiene como objetivo identificar y cuantificar los niveles celulares de cada proteína que es codificada por el genoma [196].

Metabolómica/metabonómica: busca identificar el conjunto completo de los metabolitos o el metaboloma de la célula [196].

Localizómica: trata sobre identificar la localización sub-celular de todas las proteínas en la célula, esto puede proporcionar información clave para conocer la función celular de las proteínas individuales, además de conocer los posibles socios con los cuales interactúa [196].

Interactómica: busca conocer las interacciones existentes entre componentes celulares [196]. En la actualidad se investiga las interacciones de ADN-proteína y proteína-proteína.

Fenómica: se refiere a la determinación por alto rendimiento de la aptitud o viabilidad celular en respuesta a las perturbaciones génicas y/o ambientales [196].

Anatómica: es la formalización de nuestro conocimiento del anatoma (el conjunto completo de los tejidos y órganos asociados con un organismo) de manera que sean fácilmente comprensibles. Conociendo las relaciones entre los tejidos para producir un formalismo jerárquico que incorpore tanto los tejidos y su complejidad, además de las relaciones del uno con el otro [202].

Metagenómica: investiga el genoma de comunidades enteras de microorganismos, mediante el estudio del material genético obtenido directamente de las muestras del ambiente analizado [203].

Citómica: puede ser considerada como un nuevo nombre para citometría [204]. Operacionalmente se define como el análisis de citometría multimolecular de la heterogeneidad celular y del sistema celular, basado en el análisis exhaustivo de las mediciones realizadas [204].

Nutrigenómica: ofrece un nuevo conocimiento sobre los efectos de la dieta en la salud, mediante el reconocimiento de los nutrientes que tienen la habilidad de interactuar y modular mecanismos moleculares subyacentes a las funciones fisiológicas del organismo [205].

En términos generales la lista de *ómicas* cada vez se hace más larga, si se desea más información se puede consultar el diccionario de *-omas* y *-ómicas* disponible en <http://www.genomicglossaries.com/content/omes.asp> [206].

2.8. BIOLOGÍA COMPUTACIONAL

La Biología Computacional es una disciplina muy amplia, tan amplia como los numerosos campos de la Biología y los métodos de cómputo [207]. De manera sencilla, la Biología Computacional se describe como el uso de computadoras y matemáticas con el fin de poder resolver problemas dentro de la Biología [207]. La computación involucra el conocimiento aplicado y relaciones hipotéticas en una forma matemática que describa el fenómeno [207]. El uso de métodos computacionales en la investigación biológica ha tomado diferentes vías, por lo general dichos caminos dependen del enfoque biológico y método computacional guiado por el investigador principal [207]. En general, los términos utilizados se refieren al desarrollo y uso de descripciones matemáticas de una hipótesis de trabajo [207]. Varios de estos caminos hacen referencia a enfoques investigativos como la Bioinformática, Biología Cuantitativa, Biología de Sistemas, Biología Celular Computacional, Biomodelado Computacional, Genómica Computacional, predicción de estructura de proteínas, entre muchas otras. Para interés de ésta monografía se tratará en esta parte la primera de dichas aplicaciones.

2.9. BIOINFORMÁTICA

La Bioinformática en un sentido estricto puede ser definida como un campo en el que se entrecruzan la Biología y la Ingeniería de Sistemas, este campo es el responsable del almacenamiento, distribución y análisis de la información biológica [208]. Se convirtió en una disciplina independiente en los años noventa, consolidando actividades previamente dispersas en los distintos departamentos y facultades universitarias [208]. La formación de Programas de Postgrado en Bioinformática, la fundación de sociedades y grupos regionales, la creación de grupos de investigación y programas, las convocatorias de propuestas específicas por los organismos de financiación, las inversiones sustanciales por parte de las industrias, el desarrollo de plataformas tecnológicas y por último, la publicación de revistas especializadas han contribuido al reconocimiento de esta actividad multidisciplinaria como un campo autónomo [209]. De hecho, todo lo anterior contiene las características de una revolución científica.

La Bioinformática surge entonces como una respuesta a las necesidades que plantea el procesamiento de gran cantidad de datos que existen actualmente en la Biología. Sin embargo este es sólo el primer paso en la remodelación de las ciencias de la vida ya que para seguir avanzando, se debe regresar al estudio de sistemas biológicos en su conjunto: el corazón y el sistema cardiovascular, el cerebro, el sistema nervioso, los organismos, por citar tan solo algunos ejemplos. Avanzar en esta disciplina implicará preparar científicos que trabajen en estrecha colaboración entre sí, en áreas como la Biología, la Ingeniería de Sistemas, la Matemática y la Física, entre otras. El gran logro que se pretende alcanzar debe ser el de modelar *in silico* muchos de los sistemas biológicos [210], con el fin de realizar ensayos desde una plataforma computacional, basándose en los datos experimentales existentes.

Dado lo anterior la Bioinformática deriva del conocimiento obtenido mediante el uso de análisis computacional de datos biológicos. En la actualidad es un campo de gran crecimiento [208], esto gracias a su interdisciplinariedad, y al uso de técnicas y conceptos de la Informática, Estadística, Matemática, Química, Bioquímica, Genética, Física, Lingüística, entre muchos otros campos [195]. Esto se ve reflejado en la gran cantidad de literatura que se encuentra y aplicaciones disponibles en este campo. La información biológica utilizada para fines bioinformáticos puede ser obtenida de múltiples fuentes como la información almacenada en las secuencias de ADN, resultados experimentales de varias fuentes, la estructura tridimensional de las proteínas, arreglos de expresión de genes, estadísticas de pacientes, literatura científica, entre muchas otras [195].

En la actualidad la Bioinformática, hace parte integral en la mayoría de los campos de la Biología, en donde sus principales aspectos de investigación son los siguientes [195]:

- 1) Manejo y expansión del conocimiento.
- 2) Manejo de datos y minería.
- 3) Estudio y diseño de soportes.
- 4) Análisis de datos.
- 5) Determinación de funciones.
- 6) Modelamiento y Simulación.
- 7) Otras

El impacto de la Bioinformática ha sido tan grande en la Biología, que se ha generado un cambio de paradigma, pasándose de una ciencia meramente experimental a un campo híbrido experimental y computacional [211].

2.9.1. Estado del arte.

Actualmente son muchas los elementos claves desarrollados por la Bioinformática para el desarrollo científico. Uno de estos es el establecimiento de búsquedas rápidas en bases de datos mediante el uso de BLAST (Basic Local Alignment Search Tool, ya sea de ADN o de proteínas) [212], el *matching* (cantidad de veces que empata una secuencia con otras secuencias) de toda la base de datos de secuencias de proteínas [213], la detección de estructuras complejas de genes [214], el modelado por homología de estructuras proteicas [215] y el plegado de secuencias proteicas que no tienen homólogos [216], lo cual la hace una de las mayores herramientas Bioinformáticas actuales.

Son muchas las áreas en donde la Bioinformática tiene amplio desarrollo y su uso en estas incluyen principalmente [195]:

- Herramientas para comparar secuencias de ADN y proteínas, búsqueda de genes y búsquedas genómicas.
- Identificación de secuencias funcionales que no codifican para proteínas, como secuencias reguladoras.
- Bases de datos de imágenes.
- Filogenia.
- Modelamiento y Simulación.
- Datos funcionales basados en la secuencia integrada de microarreglos, interferencia de ARN.
- Datos de variación genética humana (Ej. Polimorfismos de un solo nucleótido, mapas de haplotipos, secuenciamiento).
- Herramientas de minería de nueva literatura y textos.
- Nuevas "ómicas": Transcriptómica, Metabolómica, Lipidómica, Glicómica, Interactómica, Spliceómica, Reactómica, etc.

2.9.2. Papel de la Bioinformática en el estudio de la salud y la enfermedad.

Existe un gran volumen de investigaciones en este campo. Pero existe una tendencia de solamente almacenar una cantidad mínima de datos que representan solo buenos resultados, generalmente de una forma muy elaborada, por lo cual más información debe aún ser conservada [195]. Además en ciencias de la salud existe entre el médico y el paciente sobre el que está orientado la investigación, se debe tener un acuerdo de confidencialidad, y el cual a su vez se convierte en un tema clave. Cuando el bioinformático investiga, el nivel del manejo de los datos personales se encuentran enmarcados en una serie de consideraciones legales y éticas [195]. Incluso en los derechos de propiedad intelectual, la protección está orientada al mundo de los fármacos, por lo cual las licencias de libre uso son invaluable ya que se aprovecha al máximo la transferencia y uso de los datos [195]. Se observa en la actualidad el uso de la Bioinformática en áreas como la

Inmunología (Bioinformática Inmunológica) para el área de diseño de vacunas, así como el impulso de investigaciones debido al incremento de número de casos de algunas enfermedades (como por ejemplo el asma) [195]. Por lo cual el acceso y la comprensión de esta información distribuida y heterogénea es esencial, pero el desarrollo de esto es complejo, donde los procesos consumen tiempo ya que se deben analizar miles de fuentes relevantes de información [195]. Existe entonces una rápida evolución de los conceptos, el dominio de la terminología y el análisis de enfoques, cuestiones que pueden hacer más confusa la situación. Además las estructuras de datos están en constante evolución, creando continuamente nuevas fuentes de datos, con recursos y aplicaciones altamente heterogéneos, debido a que estos datos y resultados obtenidos son de diferente calidad, profundidad y alcance [195]. Por ello, se debe buscar la colaboración y el consenso, cuestiones esenciales para una mayor comprensión y entendimiento del tema.

2.9.3. La Bioinformática dentro de los proyectos de investigación en ciencia de la vida.

La Bioinformática en la actualidad juega un papel fundamental en el diseño integrado de los experimentos. Los proyectos basados en Genómica (una de las ciencias de la vida), reconocen que una parte muy importante de los recursos deben ser dedicados a la Bioinformática, con el fin de poder planear los procedimientos experimentales y el análisis, la interpretación y publicación de los resultados, así como el almacenamiento de datos y resultados en forma accesible y comprensible (*bodegas de datos*) [195]. Los laboratorios ya están contratando sus propios expertos en Bioinformática con el fin de poder seguir el ritmo creciente de la gran cantidad de técnicas disponibles [195]. Este trabajo detallado solo es posible gracias a la disponibilidad de métodos efectivos en la *World Wide Web*, proveedores de servicios fiables y la proximidad que se tenga con otros expertos en Bioinformática [195]. De esta manera la forma en que los biólogos abordan los problemas de manera específica es a menudo influenciada por la disponibilidad de métodos bioinformáticos para el diseño, la gestión y la interpretación de resultados.

Los campos *ómicos* y la Bioinformática provee la conexión clave entre los diferentes tipos de datos recogidos, mediante las nuevas técnicas de alto rendimiento (*high-throughput*). Se tienen en la actualidad a disposición cientos de genomas, miles de estructuras de proteínas, interacción de proteínas determinadas por híbridos de levadura y miles de genes con su expresión monitoreada en cientos de experimentos, y millones de polimorfismos de nucleótido simple [195]. Por lo cual el manejo de esta enorme cantidad de datos requiere potentes sistemas integrados de Bioinformática. Las cuestiones relacionadas con la interoperabilidad de bases de datos, representación de la información y la descripción de los datos (*ontología*), están siendo tratados en ámbitos como la extracción automática de información de literatura relacionada

con la Biología, la cual es una actividad que ha aumentado considerablemente [195].

2.9.4. Tipos de análisis.

En los campos *ómicos*, la Bioinformática ofrece la conexión clave entre todas las diferentes formas de datos recogidos por las nuevas técnicas de alto rendimiento [195]. Se tiene a disposición mucha información sobre cientos de genomas, miles de estructuras proteicas, interacciones de proteínas, decenas de miles de genes (con su expresión), millones de polimorfismos, entre muchos otros. El manejo de la enorme cantidad de datos requiere potentes sistemas integrados de Bioinformática [195]. Cuestiones relacionadas con la interoperabilidad de las bases de datos, la representación de la información (ej. bodegas de datos) y descripción de los datos (el tan abusado término "ontología") están siendo tratados en la actualidad [195]. En ámbitos como la extracción automática de la información presente en la literatura biológica, se ha incrementado la actividad enormemente [195]. Por lo que el desarrollo de algoritmos de análisis de datos se hace necesario para abordar los numerosos problemas no resueltos [195]. El desarrollo de algoritmos está siendo orientado biológicamente, si bien los enfoques de la Física e Ingeniería también son esenciales [195]. La creación de redes se hace necesaria para crear planteamientos integradores y prevenir el desarrollo de muchas soluciones al mismo problema [195].

2.9.5. Ontología.

Es un sistema de codificación de conocimientos en la cual una vía como tal, es legible por un computador [195]. Esta surge con la finalidad de facilitar la comunicación y el intercambio de información entre diferentes sistemas y entidades [195]. Las ontologías son fundamentales para la clasificación y descripciones funcionales, y la interpretación siempre que se necesite un contexto biológico que sea significativo [195]. En el caso de la función, no se tiene una métrica universal y solamente puede ser descrito en el proceso en el cual está envuelto la molécula [195]. Según el contexto, una sola molécula puede tener muchos o incluso innumerables funciones (por ejemplo el agua).

2.9.6. Bioinformática en la Genómica y Proteómica.

La habilidad para predecir productos de genes de secuencias genómicas está cambiando rápidamente [195]. Un objetivo fundamental es identificar los productos de los genes (ARN y proteínas) los cuales pueden ser actualmente detectados en las células [195]. Para esto es necesario encontrar todas las moléculas codificantes *in vivo* e *in vitro*, debido a que se tiene una limitada capacidad de predicción *in silico*, donde muchos de los problemas interpretativos están sin resolver [195]. En un principio la Genómica fue conducida para la recolección de datos e interpretación impulsada por hipótesis [195]. Una nueva dirección de esto

radica en proporcionar herramientas sencillas a fin de poder tener acceso a bases de datos y realizar análisis para construir modelos generalizados de procesos biológicos [195]. El mejor enfoque es la Genómica Comparativa dirigida hacia estudios funcionales con la mejora de herramientas de análisis de secuencias y minería de texto, y nuevas soluciones para la representación del conocimiento [195]. La regulación génica es un área clave y se hace necesario tener bien definidos experimentos y un andamiaje computacional [195]. Los datos de secuencias son extremadamente valiosos y las nuevas secuencias tienen una buena relación entre calidad y precio, especialmente con los costos de secuenciación cada día más bajos [195]. Por lo cual el valor añadido que tienen los nuevos genomas es muy importante, ya que una secuencia es la base necesaria para muchos experimentos modernos [195]. Las nuevas secuencias genómicas brindan información adicional más allá del organismo como tal, aumentando el valor de los datos obtenidos previamente (como por ejemplo elementos reguladores), y esta comparación puede conducir a un mejor entendimiento de los sistemas biológicos [195].

2.10. CAOS Y TEORÍA GENERAL DE SISTEMAS

Se conoce que el objetivo de la Teoría General de Sistemas consiste en estudiar los sistemas complejos. En donde la organización de un sistema es el conjunto de relaciones que lo definen como una unidad y la estructura es el conjunto de relaciones entre estos componentes. Por lo que se está reconociendo universalmente que el sistema es más que la suma de estos componentes. Aunque superficialmente diferentes, muchos tipos de sistemas biológicos muestran patrones de conectividad que son esencialmente similares [217]. En la mayoría de los modelos de sistemas biológicos (por ejemplo, los sistemas dinámicos, autómatas celulares y el estado de espacio), los patrones de conectividad entre los elementos son *isomórficos*, cuando se relacionan gráficamente [217]. Estos isomorfismos sugieren que algunas fuentes de comportamiento emergente pueden ser de carácter universal [217].

William Ross Ashby formuló la Ley de la Variedad Requerida para sistemas adaptativos, en donde el principio de todo sistema dinámico debe ser el de poder autoorganizarse y la necesidad de que cada regulador de un sistema debe ser también un modelo de ese sistema [26]. Arvid Aulin propuso una ley similar denominada Regulador Jerárquico Necesario, la cual explica que el regulador rige tanto los sistemas de control y las sociedades [218]. Herbert Alexander Simon, estudio las técnicas para resolver problemas en sistemas adaptativos (personas, organizaciones, computadores, etc.) utilizados para hacer frente a la complejidad y proponiendo una explicación evolutiva para la organización jerárquica [219].

Los principios de variación y selección que fueron formulados por Charles Darwin, con la finalidad de explicar el origen de las especies biológicas [11], han sido reformulados en teorías modernas sobre evolución como las propuestas por Richard Dawkins [220]. Stephen Gould y Niles Eldredge propusieron la *Teoría del Equilibrio Puntuado*, según la cual la evolución es ampliamente caótica, un proceso imprevisible, caracterizado por largos períodos de estancamiento, intercalado con ráfagas de cambios bruscos [221]. Stuart Kauffman ha tratado de entender cómo las redes que se activan mutuamente o inhiben la activación de genes pueden dar lugar a la diferenciación de órganos y tejidos durante el desarrollo embrionario [222,223]. Esto a su vez lo llevó a investigar las propiedades de las *redes Booleanas* de diferentes tamaños y grados de conexión, proponiéndose que la autoorganización expuesta por dichas redes de genes o reacciones químicas son un factor esencial en la evolución, complementario al de la selección Darwiniana realizada por el medio ambiente [223]. El modelo matemático de Kauffman está basado en el concepto de *paisaje adaptativo* (originalmente introducido por Sewall Wright) [223]. Para su estudio, el paisaje adaptativo es una distribución de valores de aptitud sobre el espacio de los genotipos [217]. La evolución consiste en atravesar un paisaje adaptativo en donde los picos representan la aptitud óptima [217].

Christopher Langton, inspirado en las obras de Dawkins y Kauffman, inició un nuevo enfoque denominado *vida artificial* que trata de desarrollar sistemas tecnológicos (programas de ordenador y robots autónomos) que exhiben propiedades similares a la vida como la reproducción, la sexualidad, los agrupamientos y la coevolución [224]. Langton también propuso la tesis general que dice: los sistemas complejos surgen y se mantienen en el *borde del caos*, entre el estrecho dominio de la constante inmovilidad y la turbulencia caótica [224]. El estado entre el *orden* y el *caos* (el borde del caos) es algunas veces un estado "informativo", debido a que las partes no están tan rígidamente montadas como ocurre en el caso del orden y, al mismo tiempo, no están tan sueltas como sucede en el proceso del caos [217]. El sistema en esta cuestión es lo suficientemente estable como para mantener la información y una cantidad adecuada de inestabilidad que puede ser disipada [217]. Los sistemas en el borde del caos presenta almacenamiento y difusión de información [217]. En este borde del caos, la información puede propagarse través de largas distancias sin un decaimiento apreciable de la señal, permitiendo así una correlación de largo alcance en el comportamiento: ordenando configuraciones que no permiten que la información se propague al todo y desordenando configuraciones que causen que la información decaiga en un ruido aleatorio [217]. Los organismos vivos habitan en el borde del caos, debido a que presentan tanto orden como caos al mismo tiempo, puesto que ambos deben estar presentes para poder sobrevivir [217].

En la "Escuela de Bruselas" de Prigogine se ha demostrado que los sistemas físicos y químicos que se encuentran lejos de equilibrio termodinámico tienden a *autoorganizarse* y por ende a formar *estructuras disipativas* [113,225,226]. Los procesos irreversibles y *estados de no equilibrio* resultan ser características fundamentales del mundo real [217]. Ilya Prigogine distingue entre *sistemas conservativos* (que se rigen por las tres leyes de conservación, de la energía, momento traslacional y momento angular, las que dan lugar a procesos reversibles) y *sistemas disipativos* (sujetos a flujos de materia y/o energía) [226]. Este último sistema da lugar a procesos irreversibles, lo más curioso es que la mayor parte de la naturaleza está compuesta de sistemas disipativos [217]. Los sistemas disipativos conservan su identidad, gracias a la interacción con el mundo exterior, en donde el no-equilibrio se convierte en una fuente de orden [217]. La autoorganización es emergencia espontánea de estructuras y comportamientos ordenados en sistemas abiertos que se encuentran en un estado lejano del equilibrio, dicha propiedad se describe matemáticamente por ecuaciones no lineales [217].

Hermann Haken, sugirió el nombre de *sinérgica* para el campo que estudia los patrones colectivos que emergen de muchos componentes que interactúan [85-87]. La sinérgica se aplica a los sistemas que están lejos del equilibrio, en donde los conceptos clásicos de Termodinámica ya no son adecuados [217]. Debido a que se expresa el hecho que el orden puede surgir del caos y, a su vez, puede ser mantenido por las corrientes de materia y energía [217]. Los sistemas y los puntos de inestabilidad (en su *umbral*) son impulsados por un *principio de esclavitud* el cual explica que: las cantidades de larga duración (el patrón macroscópico) puede esclavizar cantidades de corta duración (las partículas caóticas), forzando el orden en ellas (lo que se convierte en *parámetros de orden*) [217]. El sistema exhibe una "forma" estable, basado en el movimiento caótico de sus partículas en un "forma" inestable, el cual esta forjado por la estructura y comportamiento macroscópico del sistema en su conjunto [217]. Cerca de la inestabilidad, las formas estables son "esclavizadas" por formas inestables, siendo entonces ignoradas [217]. El sistema en lugar de tener que lidiar con millones de partículas caóticas, puede centrarse en las cantidades macroscópicas [217]. De hecho, los grados de libertad del sistema se reducen [217]. Haken muestra cómo se pueden escribir ecuaciones dinámicas para el sistema, y cómo dichas ecuaciones matemáticas reflejan la interacción entre fuerzas estocásticas ("oportunidad") y fuerzas deterministas ("necesidad") [87].

Manfred Eigen ha introducido el concepto de autoorganización natural a través del concepto de *hiperciclos*, explicado como un ciclo auto-catalítico (un ciclo de ciclos de ciclos) de reacciones químicas [227]. Luego resultó que la vida también puede verse como el producto de una jerarquía de tales hiperciclos [217]. Los hiperciclos son capaces de evolucionar a estados cada vez más y más complejos [217].

Ocurriendo una competencia por los recursos naturales por parte de estos hiperciclos, quedando entonces sujetos a la selección natural [217].

El físico Per Bak y colaboradores han demostrado que numerosos sistemas complejos pueden evolucionar espontáneamente al borde crítico entre orden y caos, este fenómeno llamado *criticalidad autoorganizada*, puede proporcionar una explicación de la dinámica del equilibrio puntuado planteado en evolución biológica [83].

El modelado de sistemas no lineales en Física ha conducido al concepto de caos como un proceso determinista caracterizado por su extrema sensibilidad a las condiciones iniciales [228]. Los *autómatas celulares*, creados por John von Neumann en su investigación sobre la complejidad de autómatas auto-reproducibles, son modelos matemáticos de procesos dinámicos distribuidos y caracterizados por un discreto espacio-tiempo [229]. Estos modelos se han utilizado ampliamente para estudiar fenómenos como el caos, atractores y la analogía entre dinámica y computo mediante la simulación por computadora [109]. En contraste la Teoría de las Catástrofes propone una clasificación matemática del comportamiento crítico de fenómenos naturales discontinuos [110], extendiendo el trabajo realizado anteriormente por el biólogo D'Arcy Thompson [230].

John Henry Holland creó lo que se conoce como *algoritmos genéticos* (un paralelo de representaciones computacionales de procesos como la variación, recombinación y selección basados en la aptitud que subyace en la mayoría de los procesos de evolución y adaptación [231].

Heinz von Foerster formuló el orden basado en el principio de ruido [232] y la *cibernética de segundo orden* o cibernética de la observación de sistemas (cibernética de la cibernética), según la cual los modelos de sistemas cambian a sistemas muy similares que son propuestos por aquel que realiza el modelo [233]. Su énfasis en procesos auto-referenciales circulares, ha sido plasmado de manera elaborada en trabajos sobre *sistemas autopoieticos* [234]. La *autopoiesis* (auto-producción) denota el hecho de que los organismos producen sus propios componentes, mientras que el ambiente es la fuente de perturbaciones que deben ser compensadas con la finalidad de poder mantener la organización del sistema [234]. Los *sistemas cibernéticos* son simplemente un caso especial de sistemas autoorganizados[217].

Entre las características comunes de los sistemas complejos, están las redes causales que contienen ciclos, en particular, ciclos de auto-refuerzo [217]. La

dinámica de sistemas propuesta por Jay Wright Forrester, está basada en el análisis de ciclos de retroalimentación positiva y negativa en redes que poseen muchas variables interaccionando, este enfoque fue la base del famoso modelo mundial presentado en un informe del Club de Roma (en donde las simulaciones realizadas arrojaron que el sistema de manejo de los recursos mundiales era insostenible y está abocado al colapso prontamente) [101]. Lo que cabe señalar es que el modelo del Club de Roma no predijo realmente lo que sucedió en el medio ambiente en nuestra época. Kenneth Ewart Boulding propuso un modelo relacionado, basado en flujo evolutivo de la sociedad, integrando la Ecología y la Economía [235]. Esta transición de evolución biológica a intercambios sociales naturales, llevó al modelado de procesos económicos y sociales, creando dos nuevos campos interdisciplinarios denominados *Econofísica* y *Sociodinámica* [236-238].

Benoît Mandelbrot es el fundador del campo denominado *geometría fractal* [80], en la que dichos modelos de repetición de estructuras auto-similares (patrones en el espacio) a diferentes escalas, exhiben leyes de potencia [217]. Los *fractales* son objetos geométricos caracterizados por alguna forma de autosimilaridad, es decir, partes de un fractal, que cuando se magnifican a una escala adecuada, parecen ser similares al todo [217]. Las líneas costeras son aproximadamente fractales [217]. Los fractales están estrechamente relacionados con el caos (la geometría de los atractores extraños es geometría fractal) [217]. Así pues, la dinámica no lineal de sistemas caóticos puede mostrarse a sí misma como fractalidad en el dominio del tiempo (oscilaciones, con pequeñas oscilaciones similares en la escala del tiempo impuesto sobre las aún pequeñas oscilaciones similares en la escala del tiempo impuestas sobre estas, entre otras) [217]. Paar y colaboradores demostraron que un simple mecanismo de osciladores acoplados con disipación débil puede llevar a una compleja coexistencia que implican varias modalidades de *fractales truncados*, es decir, su autosimilaridad se extiende a lo largo de unos pocos órdenes de magnitud, por ejemplo, los fractales biológicos, a diferencia de los matemáticos, están necesariamente truncados [239]. Dicha fractalidad puede desempeñar un papel en la generación de algunas características básicas de los sistemas biológicos [217].

Los sistemas adaptativos complejos están presentes en toda la naturaleza. Entre los que se pueden incluir el cerebro y los ecosistemas. Inclusive hasta en otros aspectos como la economía se pueden encontrar. Estos sistemas comparten una serie de aspectos: cada uno de estos es una red de agentes que actúan en paralelo y en interacción; el comportamiento del sistema se deriva de la cooperación y la competencia entre sus agentes; cada uno de estos sistemas tiene muchos niveles de organización, con agentes en cada nivel que actúa como bloques de construcción para los agentes de un nivel superior [217].

2.11. CAOS Y GEOMETRÍA FRACTAL EN LA NATURALEZA

Métodos de *dinámica no lineal* y *Teoría del Caos Determinista* proporcionan herramientas para el análisis y modelado de fenómenos caóticos, y también proveen descriptores cuantitativos efectivos de la dinámica subyacente y la estructura fractal del sistema [217]. La geometría fractal, una nueva rama de la geometría, ha suscitado una nueva visión fundamental de cómo los sistemas vivos y no-vivos son el resultado de la fusión espontánea de fluctuaciones autosimilares durante muchos periodos de tiempo y de cómo están organizados los sistemas en complejos y recursivos patrones anidados sobre múltiples niveles espaciales [217]. La geometría fractal ha demostrado ser una herramienta útil en la cuantificación de la estructura de una amplia gama de objetos idealizados y naturales, desde las Matemáticas puras, a través de la Física y la Química, hasta la Biología y la Medicina [217].

Pero los *fractales* se conocen desde hace mucho tiempo, a pesar del hecho de que no se los nombre como fractales [217]. El primer fractal fue propuesto por un matemático polaco llamado Wladyslaw Sierpinski, en la actualidad éste fractal se conoce como "Alfombra de Sierpinski" [217]. Este concepto de fractal aparece en la Medicina y la Biología mucho antes que en Matemáticas, por ejemplo, en el concepto chino de un *homúnculos*, el cual dice que se puede encontrar una especie de cartografía de todo el organismo prácticamente en cada uno de los órganos (oreja, pie, la retina del ojo, etc.), este principio es la base de diferentes ramas de la acupuntura, como la auriculoterapia.

Mandelbrot quien inventó el concepto dice: "Yo acuñé la palabra *fractal* del adjetivo latín *fractus* [80]. Su correspondiente verbo latino *frangere* significa "romper": crear fragmentos irregulares [80]. Por lo tanto, es razonable y también apropiado para nuestras necesidades [80]. Ya que sumado a "fragmentado", (como en fracción o refracción), *fractus* también significa "irregular", ambos significados están vinculados en el concepto de fragmentos" [80]. Así, el término *fractal* se aplica a los objetos en el espacio o fluctuaciones en el tiempo que posean una forma de autosimilaridad y no se puedan describir dentro de una sola escala absoluta de medición [217]. Los fractales son recurrentemente irregulares en el espacio-tiempo, con temas repetidos, como ocurre con las capas de una cebolla, a diferentes niveles o escalas [217]. Los fragmentos de un objeto fractal o secuencia son exactos o copias estadística del todo, y los cuales se pueden hacer coincidir con éste mediante el desplazamiento y estiramiento [217]. Las estructuras espaciales de muchos sistemas vivos son fractales, mientras que las relaciones escalares de secuencias fractales se observan en muchos procesos fisiológicos [217].

Los *sistemas dinámicos no lineales* a menudo poseen atractores caóticos [217]. Aquí la metáfora de la Teoría del Caos está relacionada íntimamente a la geometría fractal debido a que los atractores extraños tienen una estructura fractal [217].

2.11.1. Dimensión Fractal.

La dimensión fractal es una medida de cuán "compleja" es una figura *autosimilar* [217]. En un sentido tosco, es la medida "de cuántos puntos" se encuentran en un determinado conjunto [217]. Un plano es "más grande" que una línea, mientras que un *triángulo de Sierpinski* se encuentra en algún lugar entre estos dos conjuntos [217]. Por otra parte, estos tres conjuntos tienen el mismo número de puntos en el sentido de que cada conjunto es incontable [217]. Sin embargo, de alguna manera, la dimensión fractal captura la noción de "cuán grande es el conjunto" [217].

El objeto fractal tiene la propiedad de que su estructura fina se revela, cuando el objeto se magnifica, muy similar a la complejidad morfológica que significa algo más que su estructura fina, debido a que al ir incrementando su resolución y detalle se va manifestando progresivamente dicha complejidad [217]. La dimensión fractal mide el ritmo de adición de detalle estructural relacionado con el incremento de ampliación, de escala o resolución [217]. La dimensión fractal, por lo tanto, sirve como un *cuantificador de complejidad* [217]. Por esta razón, la dimensión fractal de un objeto da una idea de que tan elaborado es el proceso que lo genera, debido a que cuanto mayor sea la dimensión, mayor es el número de grados de libertad que probablemente han estado involucrados en ese proceso, lo cual indica la complejidad del mismo [217].

Los objetos considerados en la geometría euclidiana son conjuntos integrados en un espacio euclidiano, y la dimensión del objeto es la dimensión de la integración con el espacio [217]. Una de estas cuestiones es la asociación de la *dimensión topológica* con objetos euclidianos, en donde se sabe que un punto tiene una dimensión de 0, una línea una dimensión de 1, un cuadrado es bidimensional (2D) y un cubo tridimensional (3D) [217]. Sin embargo, la colección real de puntos en una dimensión es superior a 0, en líneas reales es mayor que 1, en una superficie real es mayor de 2, etc. En cada nivel, ésta dimensión de un objeto pasa de un número entero al siguiente, por lo que la complejidad del objeto aumenta, debido a que aumenta la zona que se debe llenar cuando se pasa de 1 a 2, volumen que aumenta para llenar cuando se pasa de 2 a 3, y así sucesivamente [217]. Un ejemplo conocido de origen natural es el fractal de las curvas costeras. No se pueden utilizar dimensiones topológicas para los fractales, para esta cuestión se

utiliza lo que se denomina dimensión Hausdorff-Besikovitch, comúnmente conocida como dimensión fractal [217].

De hecho, una definición formal de un fractal dice que este es un objeto para el cual la dimensión fractal es mayor que la dimensión topológica [217]. Una consecuencia de esta definición utiliza el concepto de autosimilaridad, en donde un fractal es un objeto hecho de piezas similares al todo [217]. La noción de autosimilaridad es la propiedad básica de los objetos fractales [217].

Tabla 2. Propiedades dimensionales.

<i>Objeto</i>	<i>Dimensión</i>	<i>Número de copias</i>
Línea	1	$2=2^1$
Cuadro/Triángulo	2	$4=2^2$
Cubo	3	$8=2^3$
Cualquier figura autosimilar	D	$P=2^D$
Triángulo de Sierpinski	1,58	$3=2^D$

Propiedades dimensionales de constructos abstractos. Modificado de Klonowski, 2007 [217]. D = dimensión fractal; P = piezas autosimilares.

Usando este concepto de autosimilaridad se tiene una forma de calcular la dimensión fractal [217]. Por ejemplo, una dimensión puede consistir en subdividir una línea en segmentos de intervalos autosimilares m , cada uno con la misma longitud y cada uno de los cuales puede ser magnificado por un factor n para obtener el segmento original [217]. Un cuadrado o un triángulo se puede subdividir en n^2 copias autosimilares de sí mismo, cada una de las cuales puede ser magnificada por un factor de n para obtener el objeto original [217]. De manera similar, un cubo se puede descomponer en n^3 copias auto-similares de sí mismo, cada una de los cuales debe ser magnificada por un factor de n para obtener el cubo original [217] (tabla 2). Si se toma la magnitud (n) y se eleva a la potencia de la dimensión (D), se puede obtener el número de piezas autosimilares en el objeto original (P), como se puede observar a continuación [217]:

$$P = n^D$$

Al despejar D en la ecuación se obtiene:

$$D = \log(P) / \log(n)$$

Utilizando esta fórmula, se puede calcular la dimensión fractal de algunos fractales [217]. Un fractal matemático tiene infinitos patrones repetitivos que pueden ser hechos mediante la aplicación de una norma determinada [217]. Por ejemplo, un triángulo de Sierpinski S puede ser descompuesto en tres figuras congruentes,

cada una de las cuales tiene exactamente la mitad del tamaño de S , si se amplía alguna de las tres piezas de S por un factor de 2, se obtiene una réplica exacta de S ; esto quiere decir que S se compone de tres copias autosimilares de sí mismo, cada uno con un factor de magnitud igual a 2 [217] (figura 21).

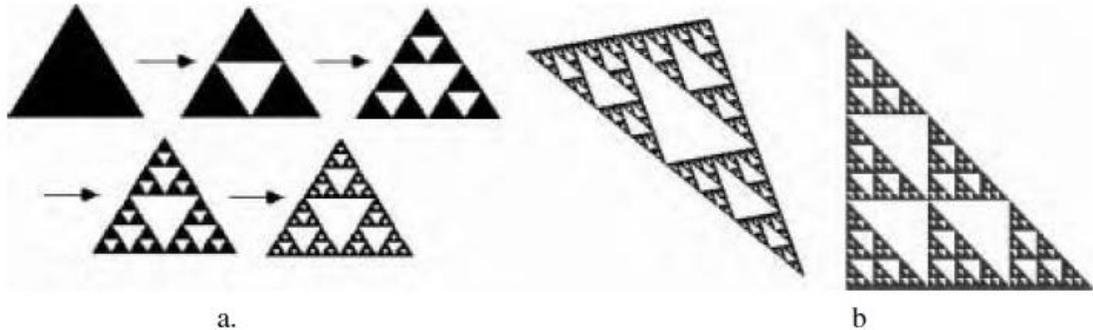


Figura 21. Triángulos de Sierpinski (concepto de autosimilaridad y cálculo de D). (a) la regla para crear un triángulo de Sierpinski es la siguiente: conectar los puntos medios de los lados de un triángulo (de esta manera se crean cuatro triángulos más pequeños) y posteriormente se quita el triángulo del medio; este procedimiento genera tres pequeños triángulos similares al inicial, este procedimiento se puede continuar realizando bajo la misma regla (después de diez repeticiones se tienen hasta 29.524 triángulos). Teóricamente se puede repetir las veces que se desee (infinitamente). (b) diferentes tipos de triángulos de Sierpinski. Tomado de Klonowski, 2007 [217].

Entonces la dimensión fractal de un triángulo de Sierpinski es (tabla 2):

$$D = \log 3 / \log 2 = 1,58$$

En principio, un fractal generado teóricamente o matemáticamente es auto-similar a través de un ilimitado rango de escalas, mientras que las imágenes fractales naturales tienen sólo un rango limitado de autosimilaridad [217].

2.11.2. Fractales Naturales.

Un fractal matemático tiene una infinita cantidad de detalle. Esto significa que a mayor aumento se añade información adicional, con lo que incrementa el tamaño total [217]. En los no fractales, sin embargo, el tamaño siempre permanece igual, sin importar el aumento aplicado [217]. Cuando se realiza un gráfico \log (*tamaño del fractal*) vs \log (*factor de ampliación*), se obtiene una línea recta [217]. Para los no fractales, esta línea es horizontal debido a que el tamaño (por ejemplo, la longitud de un segmento, el área de un triángulo y el volumen de un cilindro) no cambia. Para objetos fractales, ésta línea no es horizontal debido a que el tamaño aumenta con la ampliación [217]. El método geométrico para calcular la dimensión fractal consiste en calcularla a partir de la pendiente de dicha recta [217].

Tanto para el cálculo de la dimensión fractal mediante el método de similitud y el método geométrico se necesita la medición del tamaño fractal [217]. Para muchos fractales esto es prácticamente imposible [217]. Para esos fractales se aplican métodos tales como el conteo de cajas (box-counting) [217] y “sandbox”, entre otros.

Los seres vivos tienen muchos sistemas que poseen estructura fractal, siendo el aparato respiratorio el mejor ejemplo. Este aparato está compuesto de tubos, a través de los cuales el aire pasa a sacos microscópicos llamados alvéolos. La tráquea (el tubo principal del sistema) se divide en dos tubos más pequeños, llamados bronquios, cada uno conducen el aire a un pulmón. Los bronquios, a su vez, se dividen en pequeños tubos, que se dividen aun más. Esta división sigue más y más hasta llegar a los tubos más pequeños, llamados bronquiolos, que llevan el aire a los alvéolos. Otra evidencia que soporta el hecho que los pulmones son fractales viene de la medida de la superficie alveolar, la que resultó ser de 80 m² con microscopía de luz y 140 m² en un mayor aumento con microscopía electrónica [217]. El aumento de tamaño con la ampliación es una de las propiedades de los fractales [217]. La estructura fractal del árbol bronquial está dada para un uso óptimo de los recursos necesarios en el pulmón, cuestiones como la distribución eficiente de sangre y aire. Así, la morfología de pulmón está directamente relacionada con su función y los cambios en su estructura pueden estar asociados con una disfunción [217]. Desde que se definió que el árbol bronquial es una estructura fractal, su dimensión fractal se puede utilizar como una herramienta útil para la detección de cambios en su estructura y la cuantificación de las enfermedades pulmonares [217].

Una división muy similar también puede encontrarse en los vasos sanguíneos. Las arterias, por ejemplo, que comienzan con la aorta, se dividen en pequeños vasos sanguíneos. Los cuales se dividen en otros más pequeños hasta llegar a los capilares, que al igual que los alvéolos, están muy cerca los unos de los otros. Debido a esto, los vasos sanguíneos también pueden ser descritos como fractales [217].

Las estructuras fractales biológicas tales como los pulmones y el entramado vascular representan probablemente el diseño óptimo para sus funciones particulares, como lo es el flujo de aire y la circulación de la sangre respectivamente [217]. Es muy posible que otros fractales, como los árboles dendríticos neuronales, también estén óptimamente diseñados pero esta vez para el flujo de un importante producto básico: *la información* [217]. Es bien sabido que la superficie del cerebro humano contiene un gran número de pliegues. Dicho

conjunto posee una dimensión fractal que está entre 2,73 y 2,79, el valor más alto encontrado en el reino animal [217].

Otro ejemplo de fractal biológico consiste en el plegado de la membrana nasal lo cual permite una mayor área de superficie para la detección de los olores [217], cuestión muy similar a la del intestino delgado a diferencia que este lo hace con la finalidad de incrementar el área de absorción de nutrientes. Sin embargo, en los seres humanos, esta membrana es menos plegada que en otros animales, lo que hace que los seres humanos tengan una menor sensibilidad a los olores [217]. También las membranas de los organelos celulares como la mitocondria y el retículo endoplasmático están plegadas. Algunas dimensiones fractales de ciertas estructuras biológicas se encuentran en la tabla 3. Cabe destacar que la fractalidad también ha sido encontrada en diversas biomoléculas como el ADN y las proteínas [217].

Tabla 3. Dimensión fractal.

Estructura anatómica	<i>D</i>
Tubos bronquiales	cerca de 3
Arterias	2,7
Cerebro humano	2,73-2,79
Membrana alveolar	2,17
Membrana mitocondrial (externa)	2,09
Membrana mitocondrial (interna)	2,59
Retículo endoplasmático	2,72

Dimensión fractal (*D*) de algunas estructuras anatómicas. Adaptado de Klonowski, 2007 [217].

El método de similitud para calcular la dimensión fractal en trabajos sobre Matemática fractal, tal como el triángulo de Sierpinski, está compuesto por un cierto número de versiones idénticas de sí mismo [217]. Los objetos naturales como las costas o las raíces no muestran exactamente la misma forma, pero lucen muy similares cuando se analizan en escalas más pequeñas [217]. Debido a su invariancia de escala estadística se llaman *autosimilares estadísticamente* [217]. La copia en miniatura de una estructura puede ser distorsionada, por ejemplo, sesgada; para este caso, existe la noción de *autoafinidad*, en donde al interior de una estructura auto-afín el factor de escala no es constante [217].

Determinadas estructuras, como los cuasi-cristales o redes de cristales muestran una amplitud de escala similar, aunque no son estrictamente imágenes idénticas [217]. Incluso en los sistemas que parecen totalmente desordenados, como los cristales o redes de polímeros, se puede observar la autosimilaridad estadística (repetición de estructuras locales características y algunas correlaciones típicas

entre ellas), si se utiliza la descripción probabilística de la red [217]. Este es el rasgo más característico de la autosimilaridad: la información fundamental sobre la estructura de un sistema complejo está contenida en muestras (partes) muy pequeñas, y se pueden reproducir todos sus rasgos esenciales mediante la adición y repetición de subconjuntos similares hasta el infinito, aunque estos no sean estrictamente idénticos, como ocurre en el entramado cristalino (cuasi-cristales o redes cristalinas) [217].

Para finalizar cabe destacar que D es una *medida cuantitativa descriptiva*, es un valor estadístico, en el sentido que representa un intento de estimar un único valor numérico para una propiedad (complejidad) de un objeto basado en una muestra de datos del objeto [217].

2.12. INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La afirmación de que la simulación por ordenador puede producir nueva información probablemente no es más que la articulación de una explicación ofrecida por Simon [240]. Se debe admitir que una simulación no es mejor que los "supuestos" incorporados en ella, y que una computadora puede hacer solamente lo que está programada para hacer, sin embargo, se dice: "a pesar de estas dos afirmaciones, la simulación nos puede decir cosas que no sabemos" [219]. Un punto a favor es que las deducciones lógicas realizadas con estas metodologías resultarían muy dispendiosas si un humano las trabaja a lápiz y papel. La otra cuestión es que se puede usar la computadora para probar diferentes modelos, hasta encontrar uno que se adapte mejor a los datos observados, lo que conlleva a nuevos conocimientos sobre las leyes naturales [240].

Es importante darse cuenta que ninguno de estos procesos conducen a que un algoritmo cree nueva información [240]. El primer proceso revela simplemente la información ya presente en las premisas incluidas en el algoritmo [240]. El segundo proceso, que usa simulaciones de inteligencia artificial para probar modelos computacionales, es simplemente la estimación de parámetros Bayesianos [241] realizados sub-óptimamente [240]. En ambos casos, el algoritmo no crea nueva información [240]. Dado esto, la nueva información es proporcionada por el usuario humano, una computadora simplemente revela las consecuencias que ya están presentes, pero oculta a la sensibilidad humana [240]. Mediante la explotación de este saber, los humanos pueden aprender cosas más rápidamente utilizando una computadora que por medio del uso de un lápiz. Sin embargo, en ambos casos, es el humano, el que aprende, analiza, interpreta y crea nueva información, siendo entonces el desempeño del computador una

cuestión no más inteligente que la realizada por un lápiz [240], es decir del brindado por una herramienta.

Así, a pesar de la abrumadora evidencia acerca de que el cerebro y la mente son irreductibles y no-algorítmicos, se oye de vez en cuando la afirmación que los programas de *inteligencia artificial* "aprenden" o crean nueva información así como lo hace el cerebro [240]. Para comprender la mencionada cuestión se presentan cuatro ejemplos enmarcados en abordajes comunes de análisis de problemas en inteligencia artificial: conexionismo, cadenas de Markov, algoritmos genéticos y sistemas difusos. Aclarando que todos estos procesos simplemente cambian la información existente, sin añadir nada nuevo a la misma [240]. Aunque existe una gran visión en la cual esta realidad cambie en no muy poco tiempo.

2.12.1. Conexionismo.

Es innegable que con las redes neuronales se pueden hacer cuestiones útiles [242]. Lo que queda en entredicho es el hecho de si realmente aprenden. Fundamentalmente, las redes neuronales se basan en una curva ajustada algorítmica llamada el *perceptrón* [240]. La prueba que el perceptrón converge en un número finito de pasos muestra que este es justamente otro algoritmo [243]. Todo lo que esté realmente hace es resolver iterativamente (repetitivamente) un conjunto de desigualdades para descubrir las superficies de decisión implícitas en los datos [240]. La función de las capas ocultas en el proceso no es más que permitir la posibilidad de que las superficies de decisión puedan ser deducidas de datos que pueden ser no lineales [240].

La atribución de un comportamiento tal "como un cerebro" basado en el paradigma conexionista falla al no reconocer que la realidad física de los cerebros es mucho más que las redes de neuronas conectadas sinápticamente [244]. Además, el peso numérico que tiene por objeto describir "la fuerza" es una descripción superficial de una conexión sináptica [245,246]. En otras palabras, la estructura vinculadora de inferencias de algoritmos inspirados en el paradigma conexionista sólo se parece superficialmente a la estructura vinculadora causal del cerebro y falla en que no caracteriza la mayoría de los procesos cerebrales [240].

2.12.2. Cadenas de Markov.

El comportamiento "inteligente" a veces se explica en términos de cadenas de Markov [240]. En este caso las variables aleatorias X , Y , Z , se dice que forman una cadena de Markov en el orden (identificado por $X \rightarrow Y \rightarrow Z$), si la distribución condicional de Z depende solamente de Y , además de ser condicionalmente independiente de X [247]. En concreto, X , Y , Z forman una cadena de Markov $X \rightarrow$

$Y \rightarrow Z$ en donde la función de peso probable conjunta puede escribirse como $p(x, y, z) = p(x) p(y|x) p(z|y)$ " [247].

Algunas personas argumentan que las cadenas de Markov se comportan de manera inteligente porque adicionan nueva información a su proceso [240]. Lamentablemente dicha nueva información no se hacen, irónicamente, la Teoría sobre la Cadena de Markov conduce a una conclusión totalmente opuesta [240]. "La desigualdad en el procesamiento de los datos se puede utilizar para mostrar que una manipulación no ingeniosa de los datos puede mejorar las inferencias que pueden hacerse a partir de los datos" [240]. Luego de varias páginas de simbolismo matemáticos, Cover y Thomas demostraron que si $X \rightarrow Y \rightarrow Z$ entonces $I(X;Y|Z) \leq I(X;Y)$ [240]. En lenguaje plano, "la dependencia de X y Y decrece (o se mantiene sin cambios) por la observación de una variable aleatoria descendente Z" [247].

2.12.3. Algoritmos Genéticos.

La optimización de procesos puede ser una herramienta útil para el modelado del comportamiento de los seres vivos [248]. También se supone que es un comportamiento inteligente debido a que de alguna manera se caracteriza por una optimización de procesos [240]. De hecho, la mayoría de los algoritmos de inteligencia artificial tienen un optimizador que es el corazón del proceso [240]. Esto conlleva a la observación de que es posible producir un algoritmo que "aprenda" de manera directa por evolución, en una vía similar a la que ocurre en un modelo de evolución biológica [240].

Es bien sabido que el gradiente de descenso es un optimizador insuficiente, ya que está atrapado en el primer *mínimo local* que se encuentra [240]. Un algoritmo de optimización global busca el *mínimo global* en una función objetivo que es excavada con mínimos locales sub-óptimos [240]. Muchos operan basados en conjeturas que no están bien formadas [240]. Esto lleva directamente al teorema del "no almuerzo gratis" ("no free lunch" o también conocido por sus siglas en inglés como NFL), que no es un optimizador global, es generalmente superior a adivinar al azar en todo un conjunto de funciones objetivo [249].

Los defensores de la afirmación de que los algoritmos genéticos realizan conjeturas mejores que el *teorema del almuerzo gratis* utilizan el siguiente análisis [240]: "el esquema consiste en que ésta evolución implícita durante el proceso informativo posterior a las conjeturas es el lugar más prometedor para buscar en la función espacial objetivo". De hecho, esta recopilación de información a partir de malas conjeturas hace que se generen conjeturas mejor formadas a través de una especie de "aprendizaje" [250].

Sin embargo, lo que se interpreta como aprendizaje es simplemente un proceso de deducir la información que ya está presente en la función objetivo [240]. Los optimizadores globales, incluidos los algoritmos genéticos, ni aprenden, ni añaden nuevos datos [240]. Toda la información ya está presente en la función objetivo y está a la espera de ser revelada [240]. Como un algoritmo que resuelve una ecuación, un optimizador simplemente descubre información que ya estaba allí cuando el problema se había especificado [240]. Los algoritmos globales de optimización tienen muchas aplicaciones útiles en la ingeniería y cabe aclarar que muchas de estas aplicaciones bien diseñadas de algoritmos genéticos convergen mucho más rápido que otros optimizadores [240].

La programación genética, por parte de algoritmos genéticos que desarrollan los programas de computadora no sólo son eso, sino que pueden generar un duplicado e incluso mejora el diseño de muchos dispositivos patentados [251]. De hecho, esto parece resolver la cuestión de una vez por todas que los algoritmos pueden generar novedad [240]. O así parece, si se entiende el proceso de invención. La invención se basa en una ambigua descripción de una necesidad, la construcción de un dispositivo que cumple con la necesidad y el desarrollo de especificaciones inequívocas después de que el dispositivo se construye [240]. La programación genética es un algoritmo, y su entrada debe ser claramente especificada [240]. Pasando por la necesidad de claras especificaciones, una tarea realizada por el programador y no por el programa, ahí es donde reside la invención [240]. La evolución de una implementación especificada de esta manera es clara, pero aunque por muy dramático que parezca, sigue siendo una deducción basada en la reorganización de la información presentada [240].

Este proceso puede ser comparado con una frase de Alba Edison que dicta que: "el genio es 1% de inspiración y un 99% de transpiración". Agregando un poco a esto que sin el 1% de inspiración, el 99% del sudor se pierde. Un humano pone en la programación genética el 1% que importa, lo cual consiste en el secuestro de nueva información mediante la creación de especificaciones claras [240]. Posteriormente el programa genético se ejecuta en una computadora que simplemente reemplaza el 99% de sudor [240] (atenuado por un ventilador a motor que lo refrigera). Es por eso incorrecto inferir que el algoritmo crea la novedad, debido a que ésta no la crea él por su propia cuenta [240].

2.12.4. Sistemas Difusos.

El atributo de *difusidad* significa la medida de la dilución de una propiedad [240]. La dilución de la propiedad se confunde a veces con incertidumbre probabilística, y se supone que la incertidumbre se confunde con la incertidumbre que se plantea en la predicción del comportamiento de los procesos inteligentes [240]. La difusidad, es la medida de la dilución de una propiedad, no está relacionada con

probabilidad, debido a que es una medida de la incertidumbre acerca de la ocurrencia de un evento [240].

Para apreciar la diferencia se puede analizar el siguiente ejemplo [240]. Imaginen que se tienen diez pozos. Suponiendo que existe una toxina presente en el agua, de tal manera que si la toxina está presente en una concentración de menos del 20%, no es dañina. Si se presume que se tiene *a priori* el conocimiento que cada uno de los pozos tiene la misma probabilidad de 0,1 de ser miembro de la clase del tóxico letal. La pregunta es la siguiente: ¿Estaría seguro de beber de alguno de esos pozos? La respuesta más segura es no, porque mientras que nueve de los pozos no contienen ninguna toxina en absoluto, el décimo es mortal. Sin ninguna información sobre cual es cual, el beber de cualquiera de ellos llevaría un riesgo de uno en diez de morir por la toxina. Suponiendo, por otra parte, que se tiene un conocimiento *a priori* de que los pozos tiene un miembro difuso igual a 0,1 de ser de la clase de tóxico letal. ¿Es seguro beber de alguno de ellos? La respuesta es sí, porque no importa si se ha seleccionado el que contiene la dosis de toxina (concentración de 10%) ya que ésta es una dosis inocua. Aunque personalmente iría a otro lugar a buscar un pozo que no esté contaminado.

Las normas de los miembros de conjuntos difusos se definen por una simple apelación a la lógica escueta [252]. El grado de pertenencia en un elemento dado en un conjunto establecido es determinado por el llamamiento a una función miembro, pero ¿de dónde provienen los miembros de la funciones? "Las funciones miembros difusas pueden tener diferentes formas dependiendo de la preferencia del diseñador o experiencia" [252]. En otras palabras, en su fundación, se hace referencia a una tabla de búsqueda de formas geométricas simples [240]. Puede haber alguna inventiva por parte del diseñador de la función miembro, pero el algoritmo simplemente baraja de modo inequívoco los datos claros puestos en él [240]. Al igual que las demás técnicas de inteligencia artificial señaladas anteriormente, los algoritmos de lógica difusa tienen muchas aplicaciones útiles en ingeniería. Sin embargo, una vez más, emular la capacidad del cerebro para hacer frente a la información ambigua no es una de ellas [240].

PARTE 3. FUNDAMENTOS DE BIOLOGÍA DE SISTEMAS

3.1. DEFINICIÓN DE BIOLOGÍA DE SISTEMAS

La Biología de Sistemas [3,253,254] es probablemente uno de los más importantes campos de investigación emergentes actuales. Su definición ha sido objeto de gran cantidad de discusiones [3,253,255-257], dándose en muchos casos definiciones de acuerdo al campo científico en el que se maneje esta forma de abordar problemas [258]. Esta falta de consenso surge en gran parte por la razón de que es un nuevo e importante paradigma de investigación [259] (figura 22). Debido a esto, más que interesarse en su propia definición, debe existir un mayor interés, en comprender hacia donde debe ir dirigida la investigación en este campo científico tan atrayente. A continuación, se exponen algunas definiciones para la Biología de Sistemas:

- Kitano [18]: "la Biología de Sistemas es un nuevo campo de la Biología que tiene por objeto comprender los sistemas biológicos a nivel global".
- Kunal y Lee [260]: "La Biología de Sistemas es un nuevo campo de la ciencia que analiza los sistemas, a nivel de comprender y describir cuantitativamente la interacción entre todos los componentes individuales de la célula".
- Cassman *et al* [261]: "La Biología de Sistemas se define como el estudio para la comprensión de los comportamientos de las redes biológicas y en particular sus aspectos dinámicos, lo presente, requiere la utilización del modelamiento matemático, el cual está estrechamente vinculado a la prueba que se desea realizar".
- Stephen y Rung [262]: "La Biología de Sistemas se define como el estudio de todos los elementos en un sistema biológico y su relación el uno con el otro en respuesta a la perturbación".
- De Haro y Panda [263]: "La Biología de Sistemas puede definirse como la identificación sistemática e integral de los componentes de un determinado sistema biológico y la consiguiente delimitación de la interacción funcional entre estos, a fin de poder entender y predecir el comportamiento del sistema".
- Decker *et al* [1]: "La Biología de Sistemas es el enfoque sistemático y holístico que sirve para comprender los sistemas vivientes, al menos en la medida de lo posible, para así poder obtener una descripción cuantitativa del sistema".

- Barret [264]: "La Biología de Sistemas trata del estudio a escala global de los procesos biológicos en la célula, organismo, o incluso la comunidad, basado en términos de sus constituyentes moleculares y de cómo estos interactúan de manera funcional".
- Westerhoff y su grupo [22]: "La Biología de Sistemas es la ciencia que tiene como objetivo entender cómo la función biológica ausente en las macromoléculas de forma aislada, surge cuando éstas son componentes de sus respectivos sistemas".

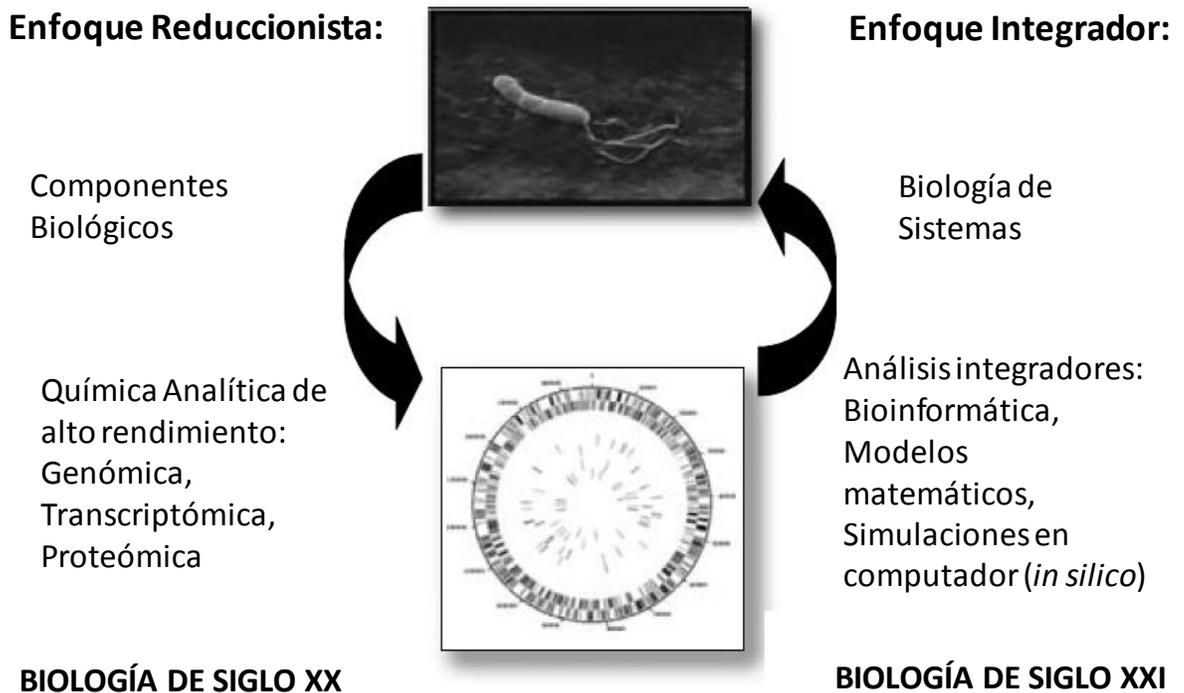


Figura 22. Cambio de paradigma en Biología Celular y Molecular, de los componentes al análisis de sistemas. Adaptado de Palsson, 2006 [20].

Todas estas definiciones tienen como patrón que la Biología de Sistemas es un enfoque que tiene como finalidad explicar el comportamiento de un sistema basado en las relaciones de sus componentes individuales [265]. Por esta razón, uno de sus principales objetivos es el desarrollo de métodos formales de cohesión que sirvan para describir, razonar, y predecir la evolución general de los sistemas biológicos [266]. Esto tiene como propósito el poder desentrañar la conceptualización y las bases de los procesos dinámicos, retroalimentación, procesamiento de señales y mecanismos necesarios para la vida [267]. Pero esto se logra gracias a los avances en la ciencia y la tecnología, debido a que estos

facilitan el desarrollo de este emergente y transversal campo científico, permitiendo a los investigadores estudiar la forma en que los componentes biológicos funcionan [262].

En resumen, se podría plantear que la Biología de Sistemas o Biología Sistémica es un nuevo campo científico que se interesa por el estudio de los sistemas biológicos (moleculares, orgánicos, poblacionales, ecosistémicos, entre otros) basándose en el conocimiento de las propiedades que surgen como producto de las relaciones de sus componentes.

3.2. ALCANCES, OBJETIVOS Y CARACTERÍSTICAS DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS.

El alcance de la Biología de Sistemas es potencialmente muy amplio y una gran variedad de conjuntos de técnicas pueden ser utilizados para lograr los objetivos de investigación. Por eso se requieren los esfuerzos colectivos de múltiples áreas de investigación, tales como la Biología Molecular (usando mediciones de alta precisión), Informática, Matemática, Física, Teoría de Control y campos científicos de la ingeniería, entre muchos otros. Esta nueva forma de hacer investigación contribuirá a suplir las necesidades que tienen lugar en cuatro áreas principales de investigación: (1) las *ómicas* y otras investigaciones en Biología Molecular, (2) estudios computacionales, tales como simulación, desarrollos en Bioinformática y de herramientas de *software*, (3) análisis de la dinámica de los sistemas y (4) para el progreso de las tecnologías de alto rendimiento (ampliando el rango de sus mediciones) [18].

Para lograr los objetivos de la Biología de Sistemas se deben integrar metodologías experimentales y de modelamiento, que permitan explicar la organización estructural y funcional de los sistemas biológicos complejos como redes o interacciones dinámicas (figura 23) [77]. La Biología de Sistemas no es Bioinformática o la integración de datos de tecnologías *ómicas* (figura 24) [77]. Estos campos son importantes y complementarios pero no marcan un cambio de paradigma para entender cuestiones como la función celular como un sistema bien organizado de procesos dinámicos [77]. La Biología de Sistemas presenta un cambio de enfoque, que va desde la identificación y caracterización de los componentes de los sistemas biológicos complejos, hacia la comprensión de la actividad funcional [77]. Tal como se plantea: “la vida es una relación entre moléculas y no una propiedad de una molécula; la causalidad es el principio de explicación del cambio, es una relación, no entre componentes, pero si entre los cambios del estado de los componentes” [77].

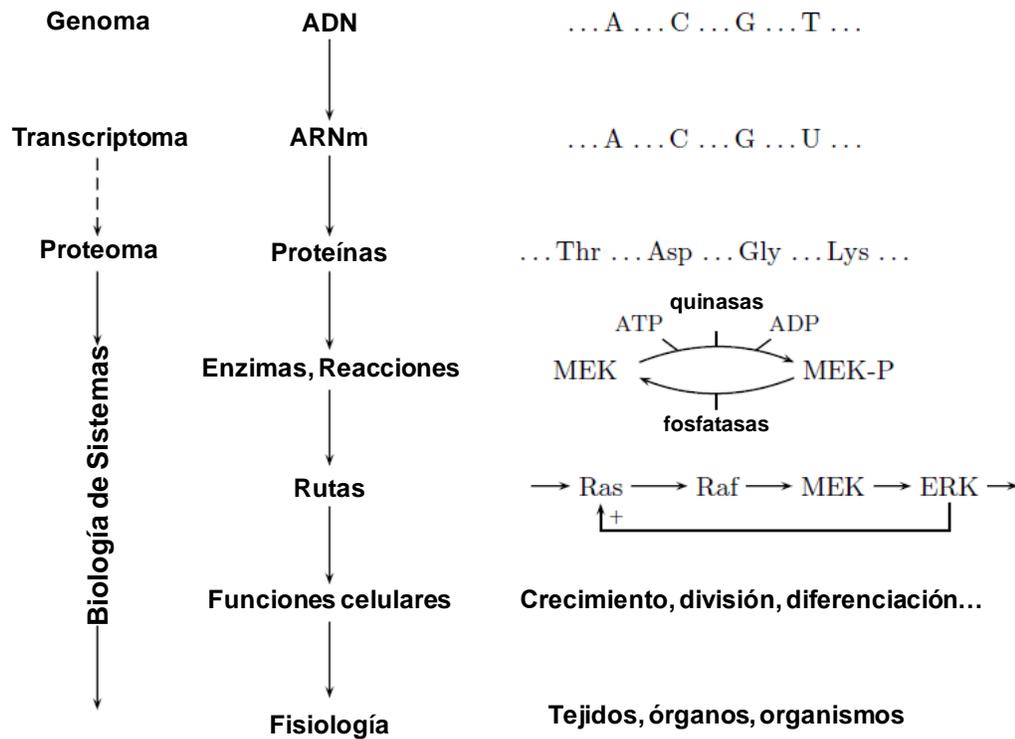
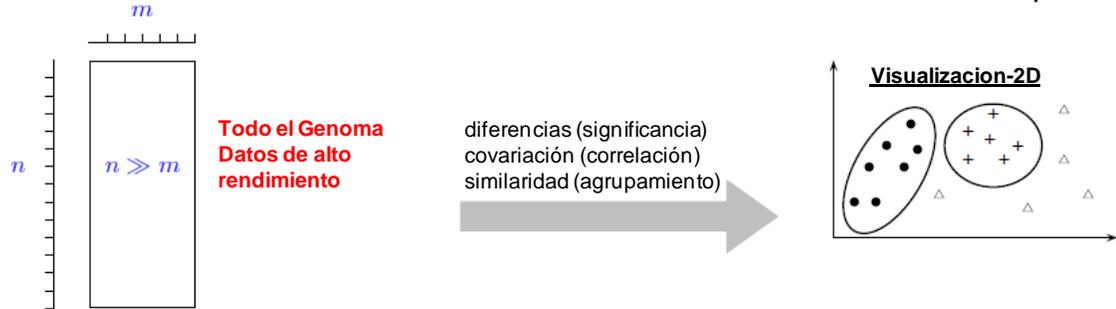


Figura 23. Alcance y atribuciones de la Biología de Sistemas: usando las ómicas y la Bioinformática para el entendimiento de la actividad funcional. Adaptado de Wolkenhauer, 2008 [77].

Dentro de las principales características que posee la Biología de Sistemas se pueden mencionar [268]:

- Estudia los sistemas biológicos de una forma global (ej. a nivel molecular).
- Contrasta (difiere) con la aproximación clásica lineal (un gen → una proteína).
- Integra el conocimiento de diferentes plataformas o disciplinas (Genómica, Transcriptómica, Proteómica, Metabolómica, Fisiología, Patología, entre otras).
- Maneja una gran colección de datos procedentes de estudios experimentales.
- Propone modelos matemáticos que pueden explicar algunos de los fenómenos biológicos estudiados.
- Proporciona soluciones matemáticas que permiten obtener predicciones para los procesos biológicos.
- Realiza estudios de comprobación de la calidad de los modelos descritos por medio de la comparación entre las simulaciones numéricas y los datos experimentales.

ENFOQUE DE MINERÍA DE DATOS: Reconocimiento de patrones



ENFOQUE DE SISTEMAS: Modelamiento dinámico

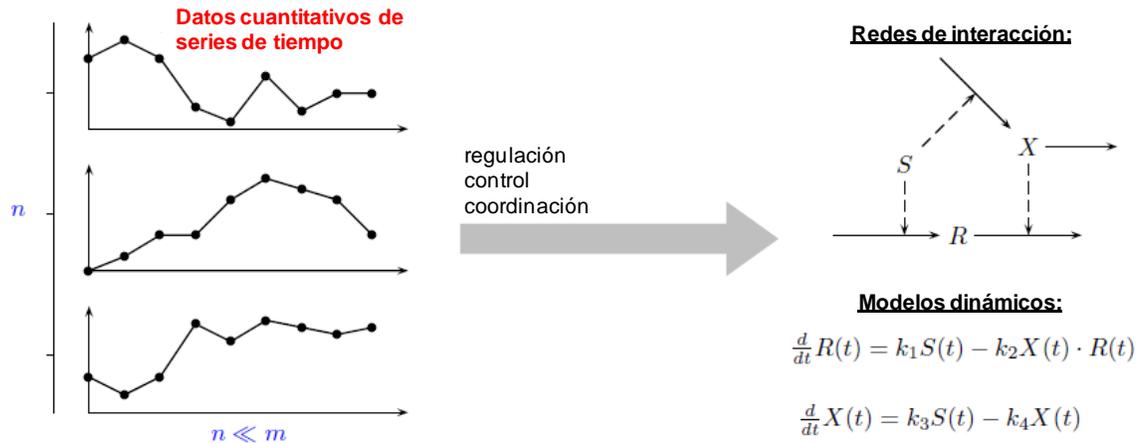


Figura 24. Comparación del enfoque bioinformático (minería) y de Biología de Sistemas. Nótese que en el caso de minería lo que interesa es encontrar ciertas "similitudes" entre el grupo de datos. En el caso de la Biología de Sistemas busca es el entendimiento de la función con respecto al tiempo. Adaptado de Wolkenhauer, 2008 [77].

De manera específica, a fin de comprender los sistemas biológicos como sistemas, se deben tener en cuenta las siguientes estrategias [3]:

3.2.1. Identificación de la estructura del sistema.

En primer lugar, las estructuras del sistema deben ser identificadas, principalmente las relaciones reguladoras de los genes e interacciones de proteínas que proveen información sobre la transducción de señales y las vías metabólicas, así como las estructuras físicas de los organismos, células, organelos, cromatina y otros componentes [3]. Tanto las relaciones topológicas de los componentes de la red, así como los parámetros para cada relación necesitan ser identificados [3].

El uso de técnicas de alto rendimiento como los microarreglos de ADN, chips de proteínas, PCR en tiempo real (RT-PCR) y otros métodos para controlar los

procesos biológicos en gran volumen es un punto fundamental [3]. Sin embargo, los métodos para identificar plenamente genes y redes metabólicas de estos datos aún no se han establecido claramente [3].

La identificación de las redes de regulación génica (figura 25) en organismos pluricelulares es aún más compleja, debido a que involucran gran cantidad de información producto de las señales de la comunicación célula-célula y una configuración espacial física tridimensional [3]. La identificación de la estructura de los organismos multicelulares inevitablemente implica no sólo la identificación de la estructura de las redes reguladoras genéticas y las redes metabólicas, sino también la comprensión de las estructuras físicas de los animales en su totalidad, precisamente a nivel celular [3].

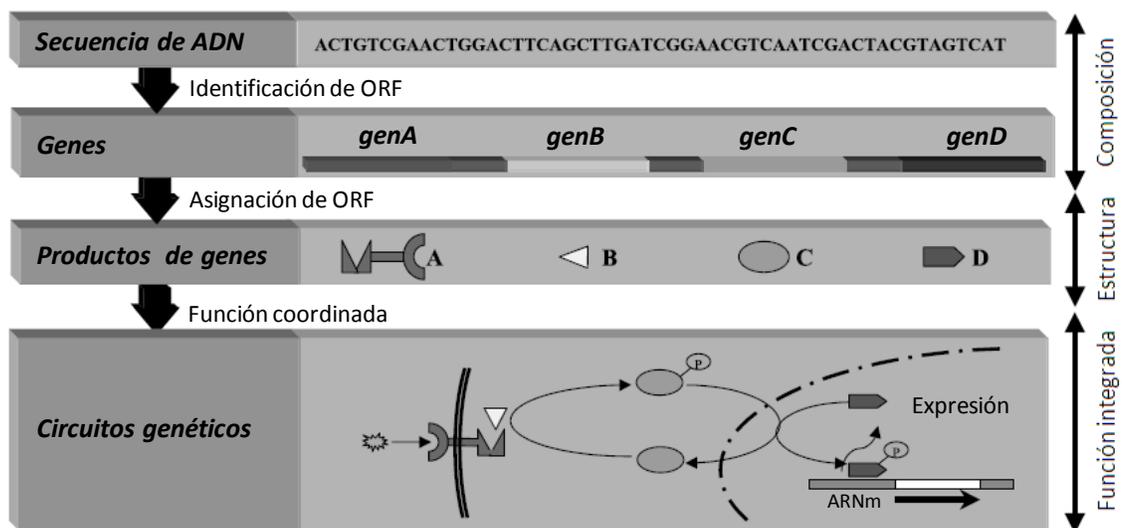


Figura 25. Redes de regulación génica: realización de circuitos genéticos. De la secuencia, a los genes, de la función del producto del gen a las funciones de múltiples componentes celulares. Adaptado de Palsson, 2006 [20].

3.2.2. Análisis del comportamiento del sistema

Una vez que la estructura del sistema está identificada en cierta medida, su comportamiento necesita ser entendido [3]. Diversos métodos de análisis se pueden utilizar. Uno de estos consiste en conocer la sensibilidad de ciertos comportamientos del sistema con respecto a perturbaciones externas, así como la rapidez con que el sistema retorna a su estado normal después de haberse aplicado dichos estímulos [3]. El anterior análisis pone de manifiesto no sólo las características a nivel de sistema, sino que también proporciona información importante para diversas aplicaciones como el desarrollo de nuevos tratamientos

médicos mediante el descubrimiento de las células que responden a determinados productos químicos a fin de que los efectos secundarios puedan ser reducidos al mínimo [3].

3.2.3. Control de sistemas.

Con el fin de aplicar los conocimientos obtenidos mediante la comprensión de la estructura y comportamiento del sistema, se hace necesaria la investigación sobre métodos que permitan controlar el estado de los sistemas biológicos [3]. Como por ejemplo: ¿Cómo se pueden transformar células que están funcionando mal en células sanas? ¿Cómo se pueden controlar células cancerígenas para convertirlas en células normales o causarles apoptosis? ¿Se pueden controlar los mecanismos de diferenciación de una célula madre para convertirla en un tipo de célula específica? Si se logra desarrollar este tipo de tecnologías de control se beneficiará enormemente la salud humana [3].

3.2.4. Diseño de Sistemas.

En última instancia, es fundamental el poder establecer tecnologías que permitan diseñar sistemas biológicos con el objetivo de ofrecer soluciones a nivel sistémico, como por ejemplo, la cura para ciertas enfermedades [3]. Un ejemplo que se está poniendo en práctica consiste en el diseño y cultivo de órganos de tejidos propios del paciente. Esta técnica de clonación de órganos sería de enorme utilidad para el tratamiento de enfermedades que requieren trasplantes de órganos. También pueden existir algunas aplicaciones de ingeniería mediante el uso de materiales biológicos para la robótica o computación. Gracias al uso de materiales que tengan capacidad de autorepararse y autosostenerse, con lo cual se genere toda una revolución industrial [3].

3.3. INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS

La investigación en Biología de Sistemas incluye gran cantidad de áreas, desde (a) desarrollos teóricos, (b) llevar a cabo experimentos tanto *in vivo* e *in vitro*, (c) hasta simulaciones *in silico*. Todas estas cuestiones deben encontrarse interrelacionadas, por lo que las hipótesis de investigación deben estar muy vinculadas en estos campos de investigación. Es muy claro que por cuestiones de manejo de la información, la mayoría de investigaciones en Biología de Sistemas se están llevando a cabo en el análisis de *microsistemas* (redes metabólicas, células, etc.) más que en *macrosistemas* (como por ejemplo ecosistemas), aunque en ambas cuestiones se están haciendo grandes esfuerzos.

En la actualidad la identificación de la lógica reguladora génica [269] y las redes bioquímicas son uno de los mayores retos. Los métodos convencionales para la

creación de modelos de redes incluyen la realización de una serie de experimentos para identificar las interacciones específicas y la realización de un análisis exhaustivo de la literatura [3]. Además existen varios intentos en curso para crear bases de datos a gran escala sobre las redes de regulación genética y bioquímica [270,271]. Aunque estas bases de datos son buenas fuentes de conocimiento, las estructuras de muchas de las redes están aún por identificar [3], existiendo un muy buen campo de trabajo.

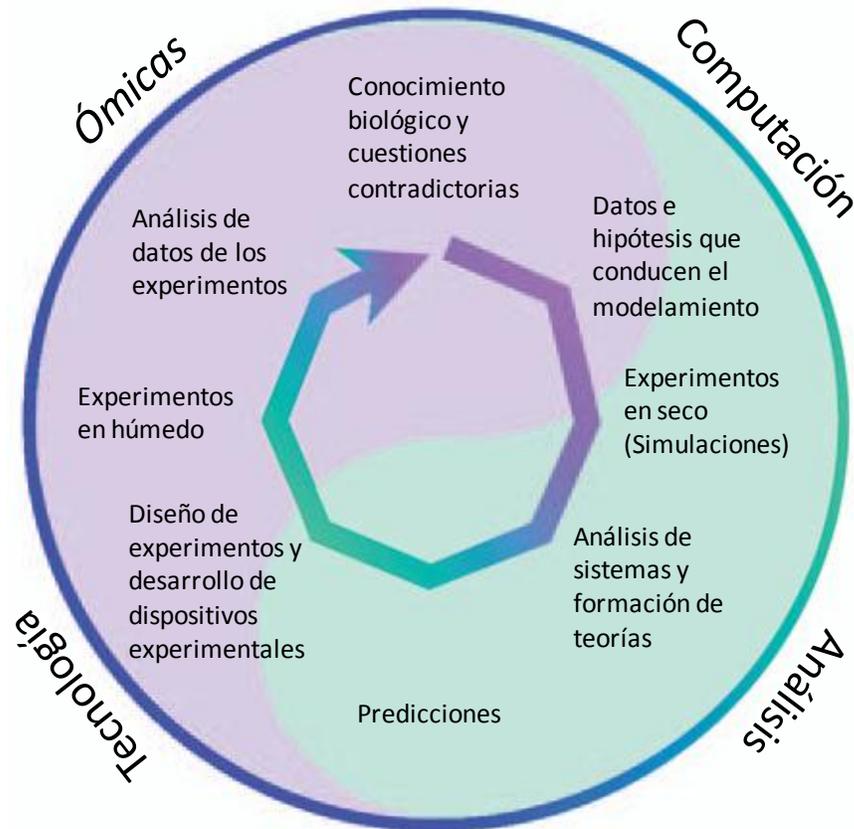


Figura 26. Hipótesis de investigación en Biología de Sistemas. Modificado de Kitano, 2002 [3].

Una cantidad importante de investigaciones se han realizado sobre el perfil de expresión, en el que el análisis por agrupamiento (*clustering*) se utiliza para identificar genes que se coexpresan con genes de función conocida [272]. Aunque el análisis por agrupamiento proporciona información clave sobre la *correlación* entre genes y fenómenos biológicos, no revela la *causalidad* de las relaciones reguladoras. Varios métodos han sido propuestos para descubrir automáticamente las relaciones reguladoras únicamente basándose en datos de microarreglos [273]. En la actualidad, estos métodos utilizan la información derivada de la

abundancia de ARNm, lo cual genera un margen limitado para inferir causalidad basándose en la regulación transcripcional [3]. Los mecanismos postranscripcionales y postransduccionales de regulación deben estar incorporados en datos a gran escala, debido a que muchas de las propiedades aún no se han medido con la precisión suficiente o con tecnologías de alto rendimiento [3]. Aunque no es posible incorporar todos los datos deseados dentro del sistema de descubrimiento automatizado, el análisis de la regulación transcripcional puede proporcionar información muy útil debido a las hipótesis posibles que se generan y que permiten inferir la estructura de la red [3]. En general, cuando existen varias hipótesis generadas por el análisis de descubrimiento automatizado, se refleja aún una falta de información [3]. Este tipo de análisis puede ser combinado con algoritmos de toma de decisiones basados en entropía que sirven para sugerir teóricamente un experimento de manera que se reduzca el número de hipótesis ambiguas de la red [3]. Todo lo anterior, conlleva a una determinación útil del orden óptimo de los experimentos necesarios para resolver las hipótesis ambiguas [274]. El progreso en esta área llevaría a incrementar el énfasis en la investigación conducida por hipótesis en la Biología (ver figura 26).

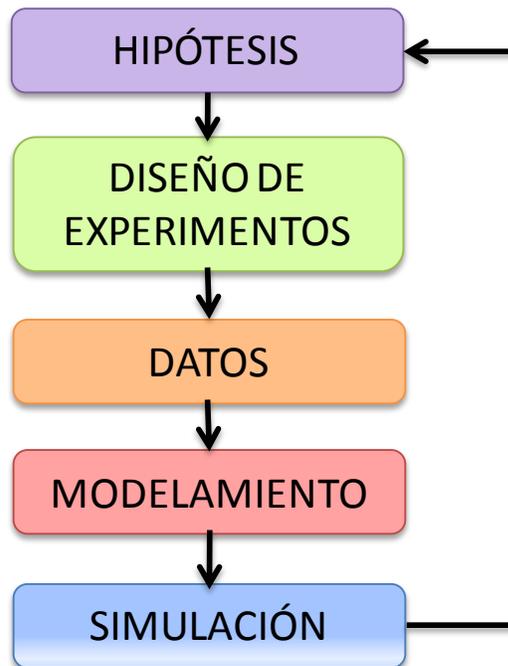


Figura 27. Modelo de iteración y de bucle en Biología de Sistemas. La Biología de Sistemas requiere del modelo de iteración y del bucle que se ilustra aquí. El diagrama representa el papel de modelos matemáticos y la simulación en la comprobación de hipótesis así como también la generación de hipótesis a través de la predicción. El propósito del modelamiento consiste en apoyar el diseño experimental, ayudando a identificar cuales variables se deben medir y por qué. Adaptado de Wolkenhauer, 2008 [77].

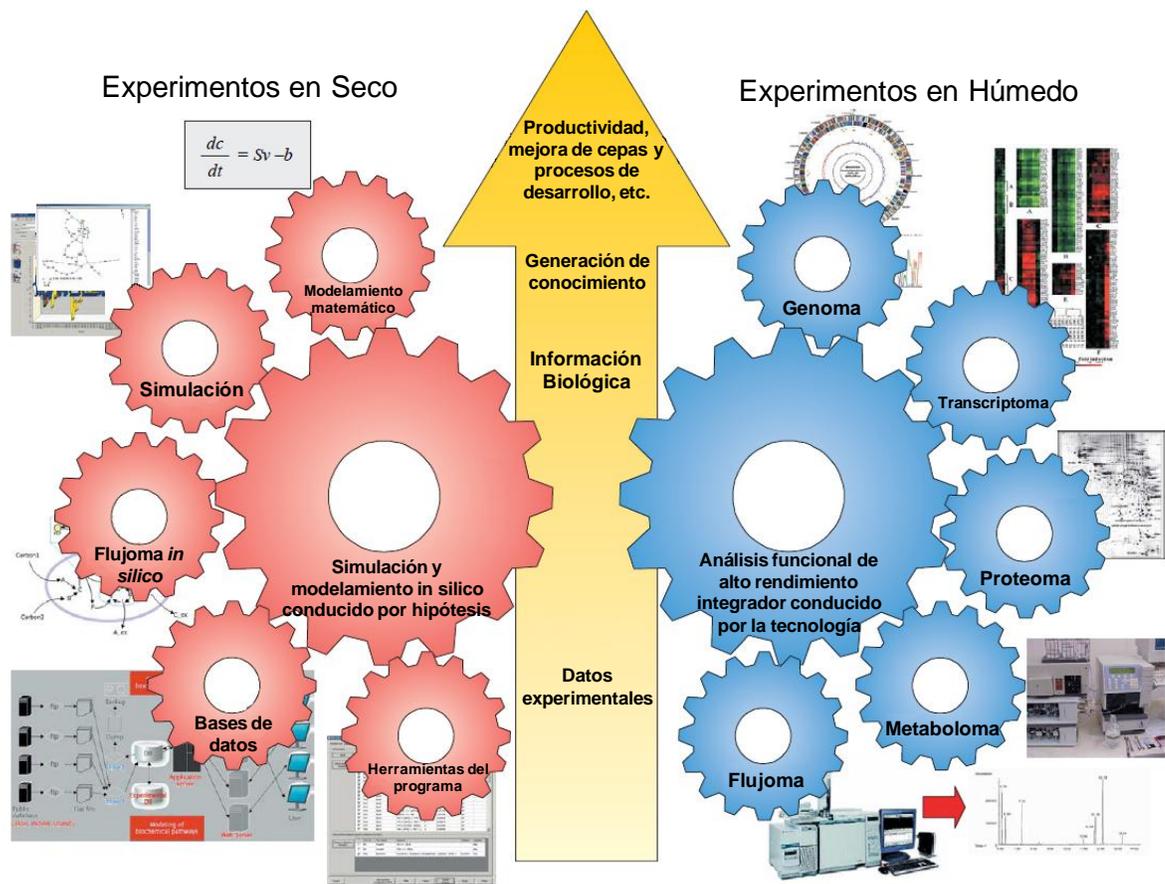


Figura 28. Integración sistémica de experimentos en húmedo y en seco (*in silico*) para el desarrollo de nuevas aplicaciones. Los experimentos de alto rendimiento conducen a la acumulación de grandes cantidades de datos de tipo *ómico*, los cuales pueden ser analizados en conjunto con el modelamiento y simulación *in silico*, facilitando la mejora de la tensión existente a través del ciclo de investigación biotecnológica. Adaptado de Lee *et al.*, 2005 [275].

La investigación conducida por hipótesis en Biología de Sistemas (figura 26), consiste en un ciclo de investigación que comienza con la selección de cuestiones contradictorias de significancia biológica y la creación de un modelo que represente dicho fenómeno [3]. Estos modelos pueden ser creados manualmente o automáticamente [3]. El modelo mencionado representa un conjunto computable de supuestos e hipótesis que deben ser probados o soportados experimentalmente [3] (figura 27). Los experimentos en seco (*dry experiments*), como la simulación, en los modelos computacionales muestran la adecuación de los supuestos e hipótesis integrados en cada modelo [3] (figura 28). Los modelos inadecuados expondrían incoherencias que serían visibles con los hechos experimentales establecidos y por lo tanto deben ser rechazados o modificados [3]. Los modelos que superen ésta prueba pueden convertirse en sujetos de un

análisis minucioso del sistema, en donde una serie de predicciones pueden realizarse [3]. Un conjunto de predicciones puede ser obtenido mediante un modelo correcto obtenido entre los modelos que compiten, seleccionados mediante el uso de experimentos en húmedo (*wet experiments*) [3] (figura 28). Aquellas experiencias exitosas son las que eliminarán los modelos inadecuados [3]. Los modelos que sobreviven a este ciclo se consideran coherentes con las pruebas experimentales existentes [3]. Si bien este es un proceso idealizado para la investigación en Biología de Sistemas, se tiene gran esperanza en los avances de la investigación en las ciencias de la computación, métodos analíticos, tecnologías para la medición y las *ómicas*, las cuales transformarán gradualmente la investigación biológica, para así poder adecuar este ciclo conducido por hipótesis en una ciencia más sistemática [3]. Este proceso de desarrollo investigativo de la Biología de Sistemas también se puede observar de manera resumida en la figura 27 y la integración sistémica de los experimentos en húmedo y en seco en la figura 28.

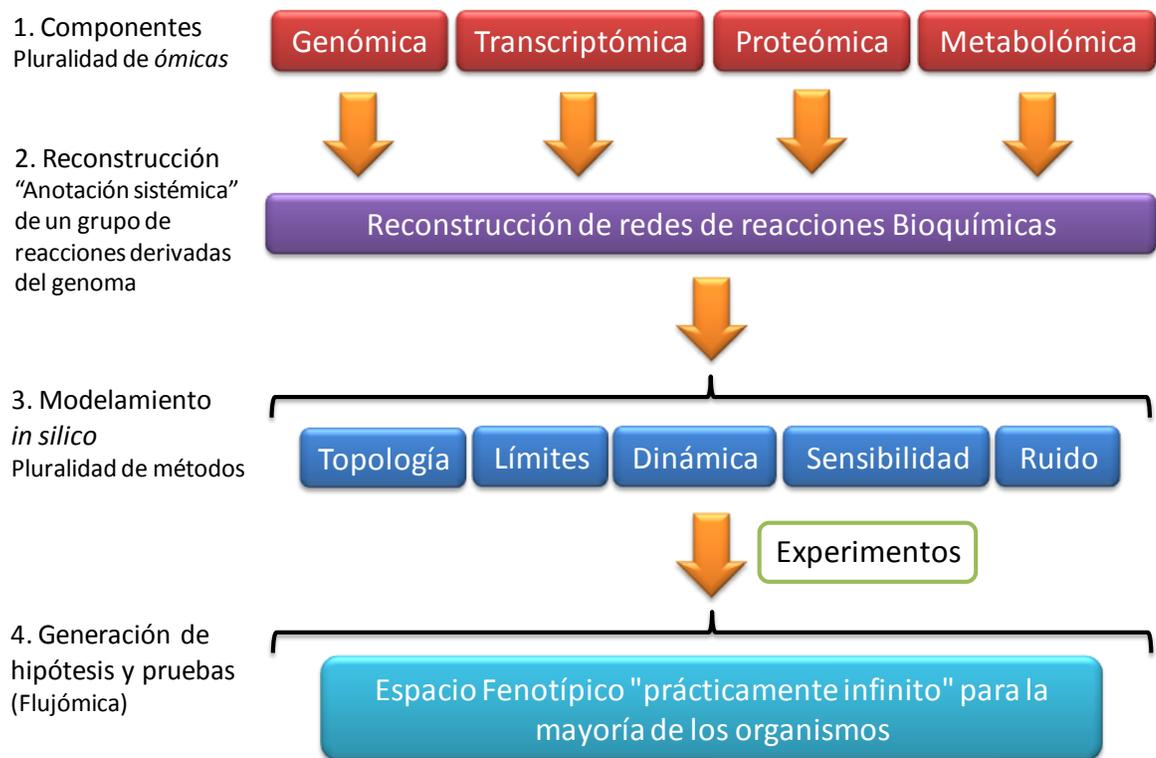


Figura 29. Los cuatro pasos principales en la implementación de la Biología de Sistemas. El segundo paso es único, mientras que los otros son diversos, como lo son la interfaz entre datos de alto rendimiento y los análisis *in silico*. Adaptado de Palsson, 2006 [20].

Todo este proceso de producción de conocimiento está generado dentro del nuevo paradigma de investigación en donde está incluida la Biología de Sistemas. Este proceso se resume en cuatro pasos (figura 29). El primero consiste en la lista de los componentes biológicos que participan en el proceso de interés, en donde los componentes deben ser enumerados [20]. El segundo se basa en estudiar las interacciones entre dichos componentes por lo que se deben construir "diagramas de cableado" de los circuitos del sistema [20]. Dicho proceso incluye la construcción de redes genéticas, bioquímicas, etc. Como tercer paso la red reconstruida se describe matemáticamente y sus propiedades son analizadas [20]. Los modelos de computadora se generan en este paso para analizar, interpretar y predecir las funciones biológicas que pueden surgir de las redes reconstruidas [20]. El último paso consiste en utilizar los modelos para simular, analizar, interpretar y predecir resultados experimentales [20]. Dicha predicción corresponde esencialmente a la generación de hipótesis específicas que pueden ser probadas experimentalmente [20]. Estos modelos *in silico* de las redes reconstruidas se mejoran de manera iterativa (repetitiva) [60] (figura 27).

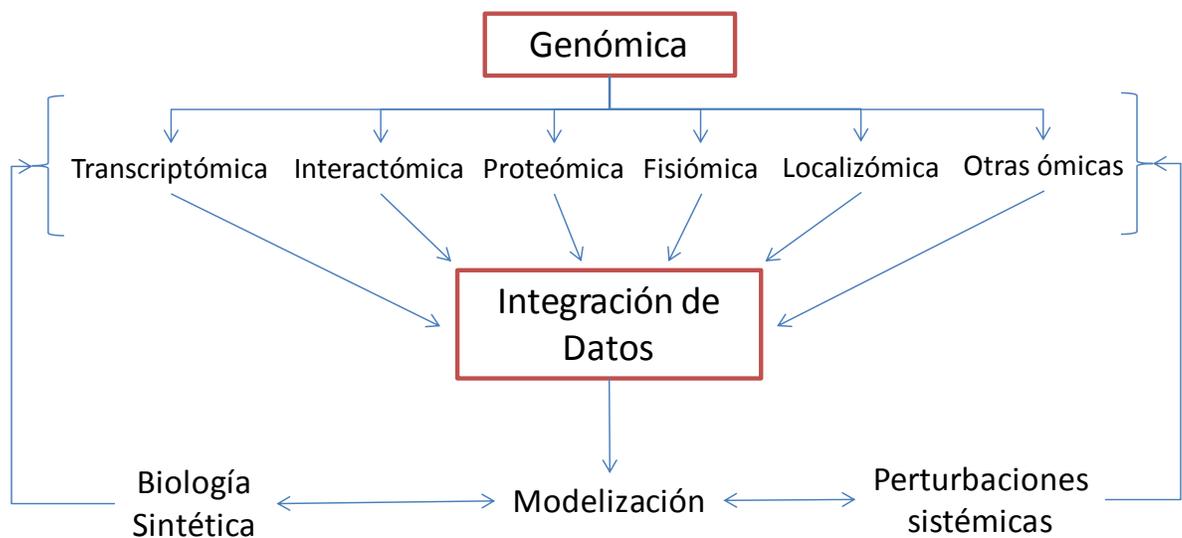


Figura 30. Integración de la información ómica. Adaptado de Ge *et al.*, 2003 [276].

Con respecto a cómo se encuentra el trabajo en estos puntos, en la actualidad existe un gran trabajo creativo que ha llevado al desarrollo de las tecnologías de alto rendimiento (paso 1), se han formulado y desarrollado variedad de métodos matemáticos para el análisis de las redes (paso 3) y se empieza a comprender parte del espacio fenotípico mediante la experimentación (paso 4), el cual es esencialmente infinito [20]. En contraste a toda esta complejidad en las cuestiones anteriores, el esfuerzo realizado en la reconstrucción (paso 2) conduce a un resultado [20] (figura 29). La reconstrucción puede culminar en la generación de

una serie de reacciones químicas que tienen lugar dentro de una célula y la base de su función [20]. Aunque la Biología de Sistemas está actualmente considerada como un esfuerzo a nivel celular el cual representa una ciencia generada por la Genómica, cada vez se presenta conceptualmente como un campo más amplio que se encuentra en desarrollo [20]. En la medida en que esto comience a ocurrir se comenzara a hablar de Biología de Sistemas de tejidos, órganos, organismos, poblaciones, ecosistemas y así sucesivamente.

En resumen la Biología de Sistemas surge como consecuencia de la denominada *era postgenómica*, en la que cada vez se van integrando los conocimientos acumulados en diversos “atlas” del ser humano y de otros seres vivos, en los cuales se podrán interrelacionar de modo funcionalmente significativo diversos niveles de comprensión de la materia viva: génico, regulatorio, celular, fisiológico, adaptativo, entre otros [268]. Las estrategias de investigación en Biología de Sistemas se pueden entender como una combinación de las aproximaciones *ómicas*, integración de datos, modelización y Biología Sintética (figura 30). Todo esto enmarcado dentro de la multidisciplinariedad de grandes campos de investigación (figura 31) y dentro de un proceso de desarrollo típico de la Biología de Sistemas (figura 32).

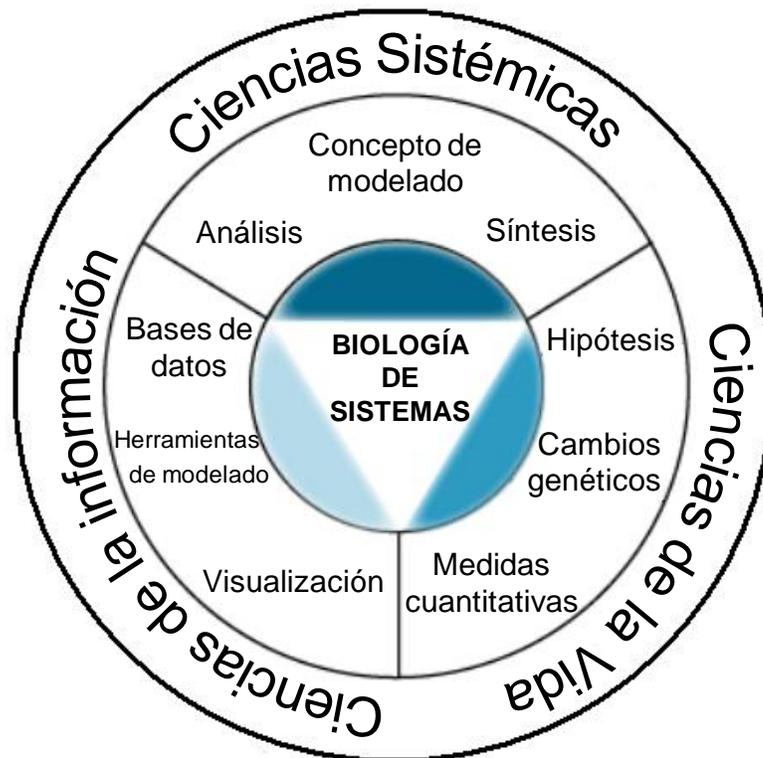


Figura 31. Integración de ciencias para llevar a cabo la Biología de Sistemas. Adaptado de Systems Biology Group (University of Stuttgart) [277].

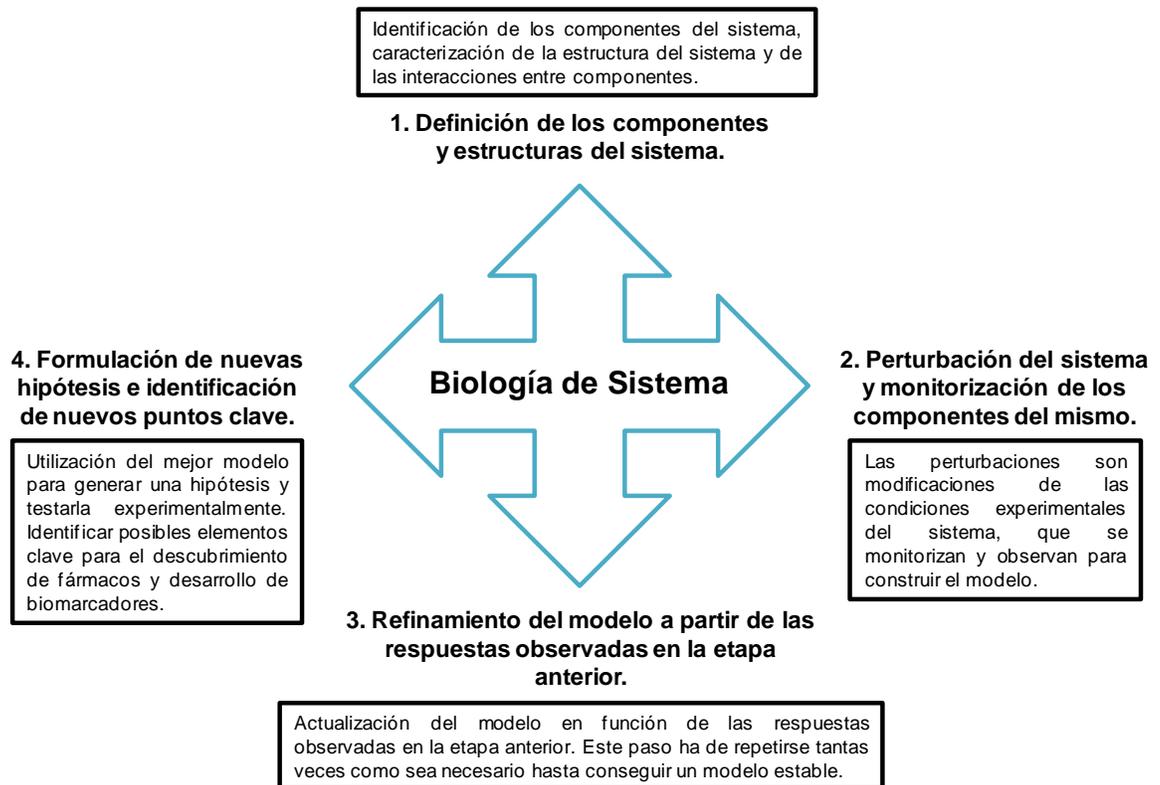


Figura 32. Diagrama del proceso de la Biología de Sistemas [278]. Adaptado de López *et al.*, 2007 [268].

3.4. TECNOLOGÍAS CLAVES EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Los principales cambios tecnológicos que han hecho posible el impulso de la Biología de Sistemas son el desarrollo de tecnologías de alto rendimiento, así como tecnologías emergentes que permiten la generación de datos cuantitativos de elevada precisión y resolución [268]. Sin embargo, lo que realmente ha supuesto un impulso de la Biología de Sistemas ha sido el Proyecto Genoma Humano, el cual ha permitido grandes desarrollos en el diseño de *software* que permite el análisis de genomas completos y otro tipo de conjunto de datos biológicos [268]. Además que a raíz del proyecto Genoma Humano se generó gran cantidad de información biológica y quedó evidenciado que los sistemas de información son esenciales en Biología [268].

Las principales tecnologías empleadas en Biología de Sistemas se pueden dividir en dos grandes categorías: Técnicas experimentales y Técnicas computacionales (figura 33) [268]. Los análisis experimentales producen gran cantidad de datos de tipo biológico que han de ser transformados en conocimiento, lo que se consigue

mediante el empleo de diferentes tecnologías computacionales, dicho proceso es clave para el desarrollo de la Biología de Sistemas [268].

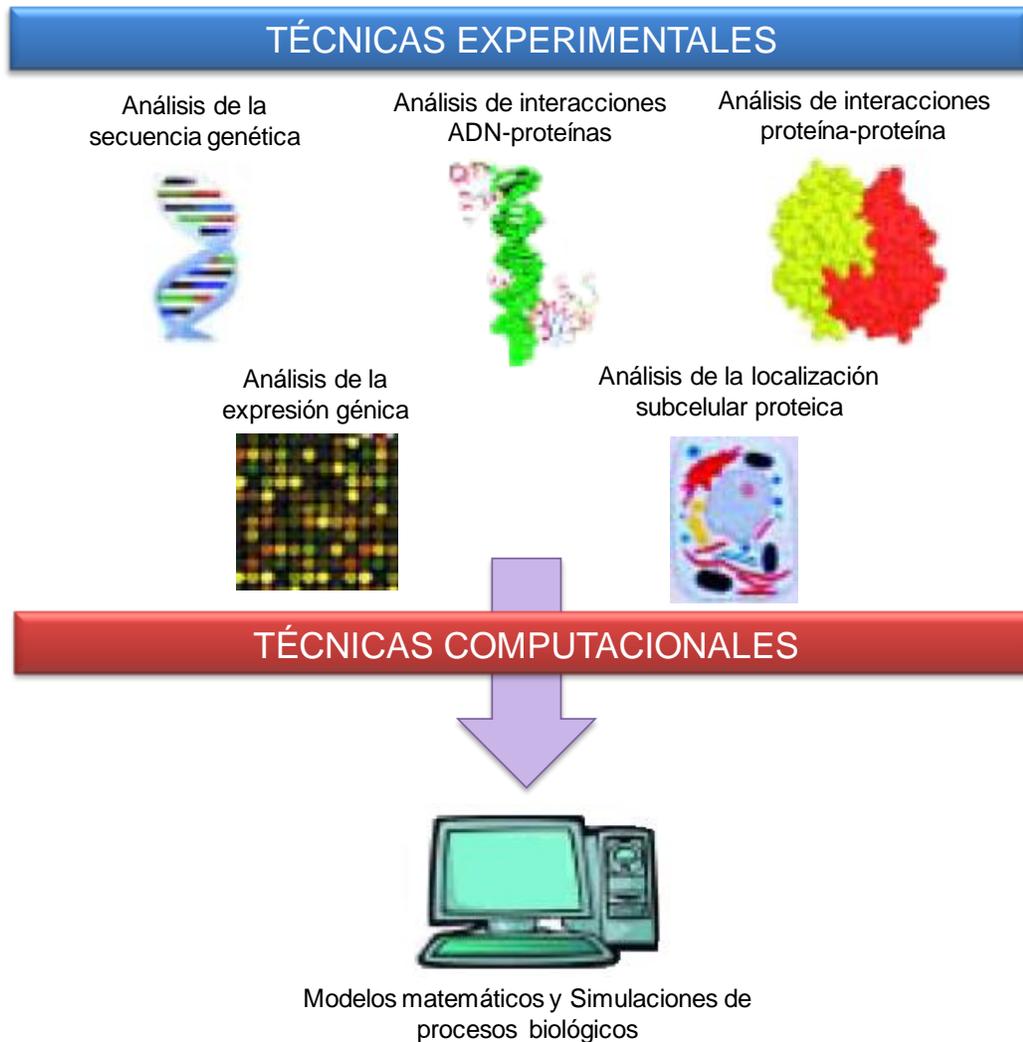


Figura 33. Relación entre técnicas experimentales y computacionales en Biología de Sistemas. Adaptado de López *et al.*, 2007 [268].

No obstante, aunque es posible realizar una separación entre técnicas computacionales y experimentales, en realidad no existe una separación clara entre ellas. Los datos procedentes de experimentos a gran escala requieren de una interpretación y evaluación intensiva por medio de técnicas computacionales. Por otra parte, estas últimas emplean datos experimentales para elaborar sus predicciones e incluso necesitan en ciertos momentos de una validación de sus modelos mediante nuevos datos experimentales [268], por esta razón la

vinculación entre ambas técnicas es un aspecto clave por lo que en la práctica no se toman por separado ya que hacen parte integral de la Biología de Sistemas (figura 33).

3.4.1. Técnicas experimentales.

Dentro de estas se engloban las técnicas que permiten [268]:

- el análisis de la secuencia genética,
- el análisis de la expresión génica,
- el análisis de las interacciones ADN-proteínas,
- el análisis de las interacciones entre proteínas y
- el análisis de la localización subcelular proteica.

Tabla 4. Clasificación de análisis y técnicas experimentales.

Análisis	Técnicas
<p>Análisis de la secuencia genética: Secuenciación del genoma del organismo, descripción de los genes que regulan o forman parte de una red de interacción. Variación genética responsable de la diferente expresión de proteínas (polimorfismos).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Secuenciación de ADN. - Genotipificación. - Identificaciones de deleciones genéticas. - Knockouts ARNi.
<p>Análisis de la expresión génica: Descripción de genes regulados positiva y negativamente en respuesta a perturbaciones genéticas o ambientales. Identificación de los genes expresados en función del tejido y condiciones.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Microarreglos (Microarrays) de ADN. - Marcaje de ADN.
<p>Análisis de interacciones ADN-proteínas: Descripción de los genes regulados por determinados factores de transcripción en condiciones definidas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inmunoprecipitación de cromatina. - Biochips (localización de sitios de unión, ChIP-chips).
<p>Análisis de interacciones proteína-proteína: Descripción de las proteínas presentes en complejos enzimáticos, poros nucleares, citoesqueleto. Identificación de proteínas que modifican otras proteínas durante las cascadas de señalización.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sistemas doble híbrido. - Purificación por afinidad. - Espectrometría de masas. - Proteómica cuantitativa.
<p>Análisis de la localización subcelular proteica: Localización de la síntesis de proteínas y destino de las mismas dentro de la célula.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Separación celular por <i>cell sorting</i>. - Marcaje molecular por medio de genes trazadores o anticuerpos.

Clasificación de análisis y técnicas experimentales empleadas en estrategias de Biología de Sistemas. Adaptado del Institute for Systems Biology [279].

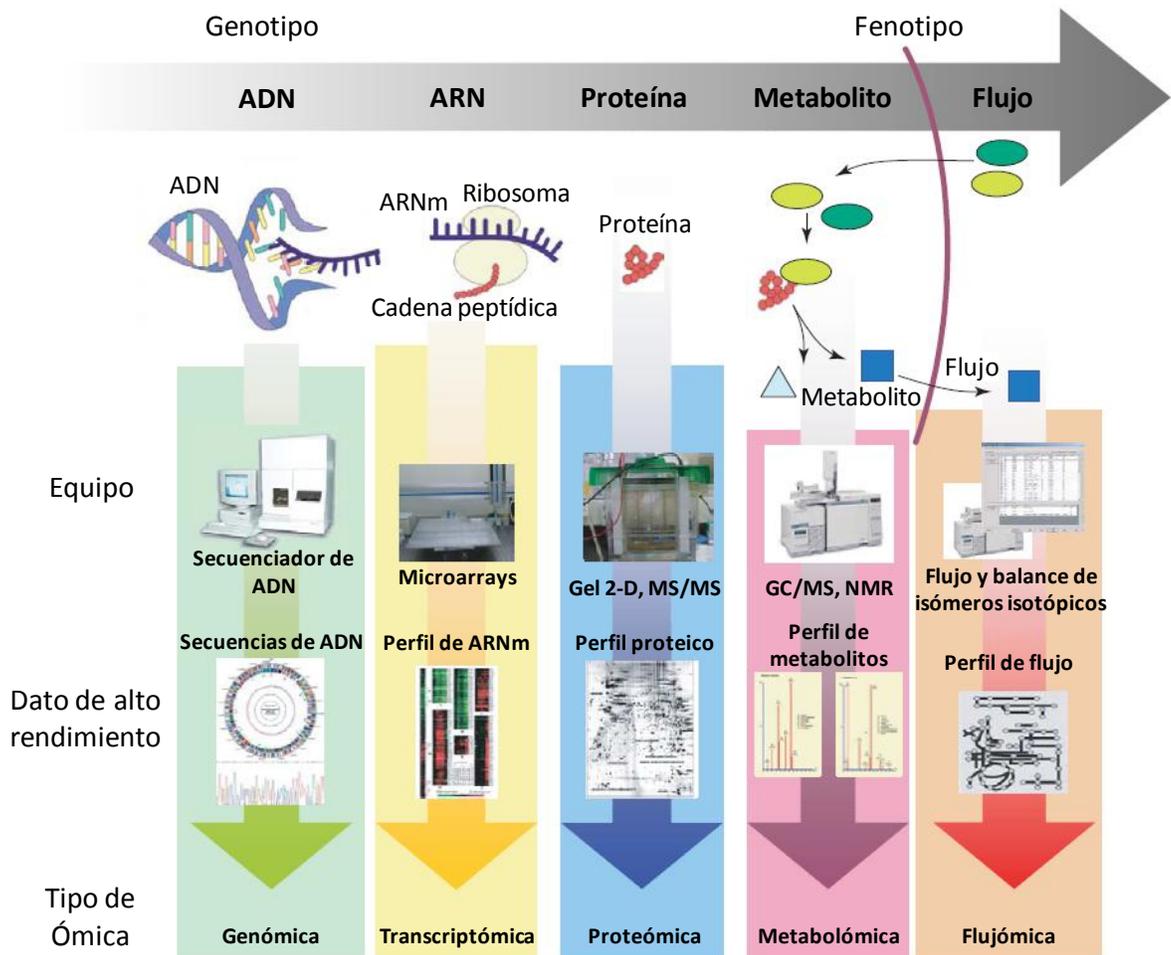


Figura 34. Tecnologías ómicas aplicadas en la investigación. Cada una de estas avanza gracias a los diferentes equipos existentes, como lo son los Secuenciadores de ADN, Microarreglos (Microarrays), gel 2-D, MS/MS (Espectrometría de Masas Tándem), GC/MS (Cromatografía de Gases/Espectrometría de Masas), NMR (Espectroscopia de Resonancia Magnética nuclear) y Flujo y balance de isómeros isotópicos. Adaptado de Lee *et al.*, 2005 [275].

Con la finalidad de llevar a cabo dichos análisis son diversas las técnicas empleadas (figura 34). El análisis de la expresión génica es una de las técnicas más empleadas, consiguiendo su máxima eficacia mediante tecnologías de microarreglos [268]. La detección de concentraciones de proteína es mucho más complicada, y hasta la fecha las técnicas más empleadas son la electroforesis bidimensional para la etapa de aislamiento y la espectrometría de masas en la identificación y cuantificación [268]. El sistema doble híbrido permite la detección de asociaciones proteína-proteína que confirman el interactoma [268]. En cuanto a las técnicas empleadas para determinar la función de las proteínas, las más prometedoras consisten en los chips de proteínas, capaces de realizar un análisis a gran escala de la actividad bioquímica de las proteínas [268]. Los tipos de

análisis y técnicas experimentales utilizadas en Biología de Sistemas se ven resumidos en la tabla 4.

3.4.2. Técnicas Computacionales.

Las técnicas computacionales más empleadas en Biología de Sistemas se basan en el desarrollo de algoritmos mediante los cuales la información obtenida por las técnicas experimentales es procesada y transformada en conocimiento [268] (figura 35). Gracias a estos algoritmos computacionales es posible realizar operaciones de *clustering* o agrupaciones de datos que poseen información semejante, o inferir la estructura o función de una proteína desconocida a partir de la secuencia e información estructural de proteínas homólogas, utilizando para ello un algoritmo de homología, por citar tan solo algún ejemplo [268]. El objetivo final de estas técnicas consiste en realizar simulaciones de procesos biológicos o desarrollar modelos matemáticos, que permitan predecir el comportamiento de los sistemas biológicos complejos y en último término, modificar o incluso diseñar estos sistemas teniendo como finalidad una determinada necesidad [268] (como por ejemplo el desarrollo de un nuevo fármaco).

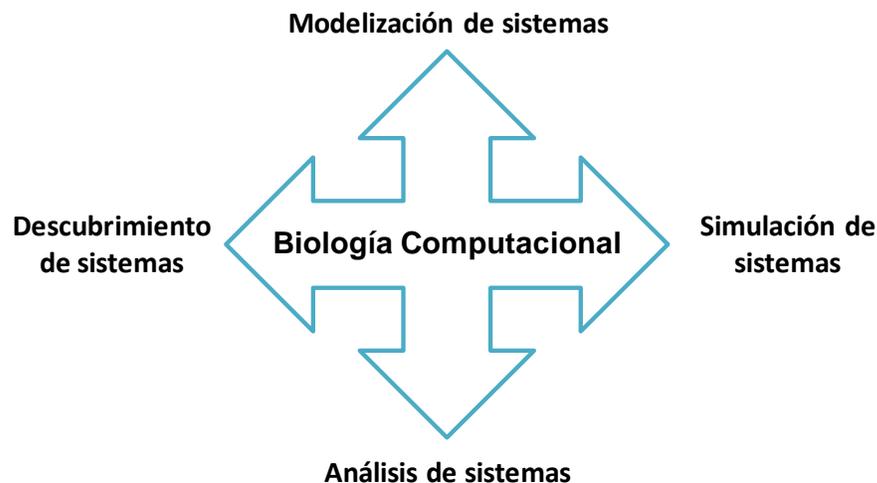


Figura 35. Aplicaciones de las Técnicas Computacionales en Biología de Sistemas. Adaptado de López *et al.*, 2007 [268].

Las aproximaciones experimentales de Proteómica, Transcriptómica, Genómica, entre otras, proporcionan gran cantidad de información, dichos datos procedentes de tan solo de una de estas aproximaciones proporcionan información únicamente de un determinado tipo de componente como por ejemplo genes o proteínas, por lo que es necesario una integración de estos datos por medio de una aproximación más global (sistémica) [268]. Dicho acercamiento se logra gracias a las técnicas computacionales las cuales proporcionan una herramienta que facilita el tratamiento de toda esta información de manera integrada y permiten la mejora

en las *anotaciones* acerca de las funciones de genes y proteínas, además de hacer posible la formulación de hipótesis biológicas [268].

En Biología de Sistemas uno de los aspectos claves se basa en el *análisis del comportamiento* del sistema. Debido a que es fundamental comprender en qué medida afectan los cambios externos al sistema y de qué forma responde y modifica su comportamiento el sistema para adaptarse a dichos cambios [268]. Las tres herramientas fundamentales que permiten realizar dichos análisis del comportamiento de sistemas son: (a) el análisis teórico, (b) las simulaciones computacionales y la minería de texto [268]. Aunque se debe tener en cuenta que uno de los aspectos críticos en el desarrollo de modelos matemáticos y de simulaciones de procesos biológicos consiste en la estandarización de experimentos *in vitro* e *in vivo* [268], afortunadamente existen grandes esfuerzos que conllevan a la superación de algunas de estas dificultades. A continuación se analizan estas tres cuestiones fundamentales para el desarrollo de la Biología de Sistemas.

a) El *análisis teórico* de sistemas biológicos mediante modelos matemáticos se ha utilizado ampliamente en Biología en el estudio de ecosistemas y de dinámica de poblaciones [268]. Del mismo modo, en Biología de Sistemas el objetivo del análisis teórico consiste en utilizar el lenguaje matemático para describir el comportamiento de los sistemas biológicos [268]. Las principales herramientas teóricas utilizadas en Biología de Sistemas son aquellas que en Física se utilizan para el estudio de los sistemas dinámicos complejos como ecuaciones diferenciales, análisis de bifurcaciones, análisis de balances de flujos o análisis de control metabólico por citar algunos ejemplos [268].

Como se analizó anteriormente los sistemas biológicos son sistemas complejos, es decir, sistemas que cambian en el tiempo y que están constituidos por diferentes partes que se encuentran interconectadas entre sí, y por ese motivo son susceptibles de estudio mediante el uso de estas herramientas matemáticas [268]. Siendo el objetivo último de estos análisis el planteamiento de un modelo matemático que permita desarrollar predicciones sobre el comportamiento del sistema en cuestión [268]. El desarrollo y mejora de dichos modelos está basado en la retroalimentación entre los componentes de la Biología de Sistemas (figura 36).

Los modelos matemáticos utilizados con mayor frecuencia en Biología de Sistemas varían en cuanto a la complejidad de los mismos y en la manera en que afrontan el problema objeto de estudio [268]. Los modelos estadísticos y métodos de agrupación son un tipo de modelo matemático de aplicación en Biología de

Sistemas [268]. Estos son de gran utilidad para realizar un análisis de datos y para estructurar la información procedente de las técnicas experimentales, pero presentan el problema de que son modelos estáticos y no tienen capacidad predictiva [268]. Otro tipo de modelos empleado comúnmente en Biología de Sistemas son la Redes Neuronales y los Modelos de Markov [268]. A diferencia de los anteriores, este tipo de modelos sí que presenta capacidad predictiva y permiten la realización de un análisis de datos más profundo que en el caso de los modelos estadísticos [268]. Este tipo de modelos son de gran utilidad para la construcción de rutas pero no pueden ser utilizados para la realización de simulaciones debido a que son modelos que dependen de los datos que los constituyen [268]. Un tercer tipo de modelo son los modelos cinéticos, modelos gracias a los cuales se pueden realizar simulaciones de la respuesta dinámica de los sistemas biológicos frente a diferentes estímulos o perturbaciones del sistema [268]. Por último, los modelos metabólicos representan un marco para el análisis integrado de datos procedentes de tecnologías de alto rendimiento, gracias a este tipo de modelos es posible realizar análisis de fenotipos, de datos de expresión génica o de concentraciones de metabolitos [268]. En el *anexo 2* se muestran algunos ejemplos de modelos de sistemas humanos en Biología de Sistemas.

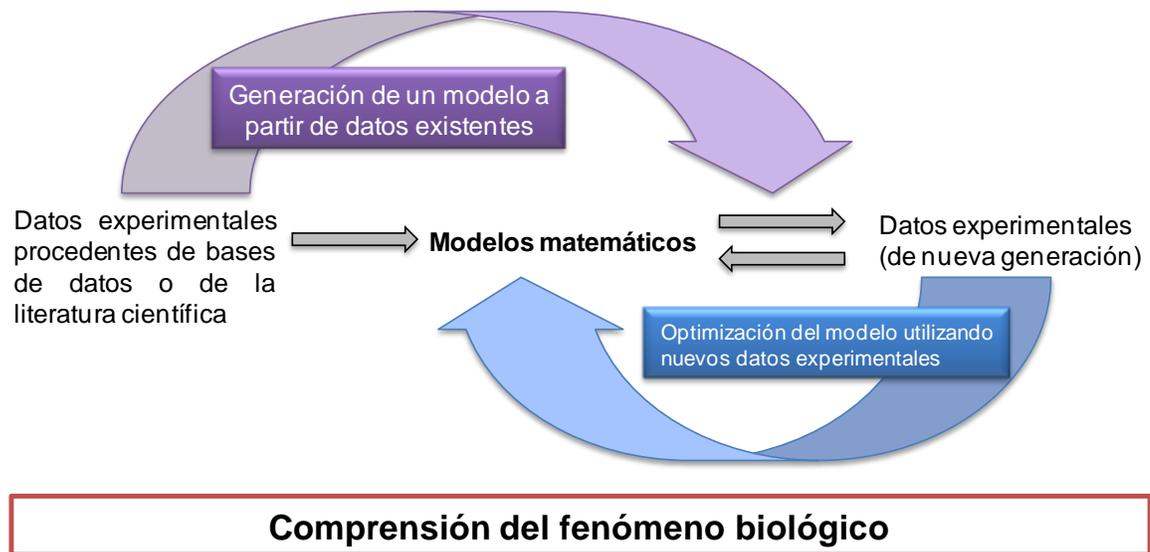


Figura 36. Generación de modelos matemáticos en base a los datos experimentales. Adaptado de López *et al.*, 2007 [268].

En resumen, los modelos matemáticos utilizados comúnmente en Biología de Sistemas son los siguientes [280]:

- Modelos estadísticos: distribución de la información en grupos según semejanzas; validación de resultados.
- Redes neuronales o modelos de Markov: estudio de interacciones y desarrollo de algoritmos de predicción.
- Modelos cinéticos: realización de análisis cuantitativos y simulaciones dinámicas.
- Modelos metabólicos: descripción de las funciones de células completas en base a las funciones de los componentes del sistema.

b) Las *simulaciones computacionales* juegan un papel fundamental en la investigación en Biología de Sistemas [268]. Su objetivo consiste en reproducir en la computadora de forma fidedigna el comportamiento de un sistema biológico [268]. En estas simulaciones se integran datos experimentales y de análisis teórico por lo que se deben tener presentes ciertos requerimientos de *software* muy concretos los cuales se listan a continuación [3] (figura 44):

- una base de datos o bodega de datos en la que se almacenen todos los datos experimentales,
- un simulador (por ejemplo de células, tejidos, entre otros),
- un *software* para la optimización de parámetros,
- un *software* que permita el análisis del sistema y de sus bifurcaciones,
- un *software* gracias al cual se puedan formular hipótesis y
- un *software* que permita la visualización de los resultados en la pantalla del computador.

Existe un gran número de grupos de investigación que dedican su actividad científica al desarrollo de este tipo de *software* para la Biología de Sistemas, en el *anexo 3* se presenta un resumen de grupos que desarrollan *software*. En el *anexo 4* se resumen bases de datos importantes en Biología de Sistemas.

Las diferentes herramientas teóricas y computacionales propias de la Biología de Sistemas permiten el estudio de las interacciones biológicas que se producen a un determinado nivel (jerarquía), como por ejemplo, las redes biomoleculares dentro de las que encontramos redes metabólicas, redes transcripcionales, o redes de regulación [268]. Permitiendo comprender los mecanismos biológicos debido a que proporciona una forma de representar los componentes celulares y sus interrelaciones, lo cual permite la identificación y caracterización de los *módulos funcionales* [268]. Esta representación no ha de ser estática, sino que debe ofrecer información acerca de los componentes del sistema, sus interacciones, y el papel que desempeñan en el funcionamiento global de la red [268]. El estudio de las

redes celulares se puede realizar mediante dos estrategias bien diferenciadas, que aunque poseen la misma finalidad, se acercan al problema desde puntos de vista contrarios [268].

La primera estrategia aborda las redes celulares directamente, para ir desgranándolas poco a poco en subredes de menor complejidad, que formarían *clústers* o agrupamientos de proteínas [268]. De esta forma se obtendría por ejemplo información acerca de nuevas rutas metabólicas o de señalización, así como interacciones hasta ahora desconocidas entre proteínas interrelacionadas entre sí [268]. La segunda estrategia se centra en estudiar interacciones en este caso conocidas con anterioridad, para ir caracterizando poco a poco la estructura tridimensional de complejos macromoleculares mediante técnicas de alta resolución [268]. El objetivo de esta estrategia consiste en poder reconstruir virtualmente redes celulares e incluso la célula completa a partir de estos complejos proteicos [281]. Ambas estrategias se nutren de información que debe estar previamente recogida y almacenada en bases de datos especializadas en interacciones proteína-proteína, así como de estructuras 3D proteicas [282].

c) La *minería de textos* (*text mining*) es una tecnología emergente cuyo objeto es la búsqueda de conocimiento en grandes colecciones de documentos no estructurados [268]. Se trata de una tecnología de carácter horizontal y gran importancia para el tratamiento de la información [268]. Otro aspecto en el que las tecnologías de minería de textos encuentran una prometedora área de aplicación es el de la *web semántica* [268]. Este nuevo modelo de *web* pretende construir toda una estructura de metadatos (información sobre la estructura y significado de los datos almacenados) e incluirlos en los documentos de forma que sean navegables, identificables y “comprensibles” por las máquinas [268]. Los sistemas de minería de textos permiten el análisis léxico de los textos y especialmente la construcción automática de estructuras de clasificación y categorización que se codifican en forma de *tesauros* [268]. Las tecnologías relacionadas con la minería de textos serán esenciales para el desarrollo de la Biología de Sistemas debido a que proporcionarán herramientas adicionales para el descubrimiento de diversos tipos de relaciones entre los componentes de un sistema biológico [283].

Hasta la fecha por ejemplo, alrededor del 90% de la literatura científica en el área de biomedicina se encuentra almacenada en la base de datos PubMed [284], principalmente debido a que es un recurso de libre acceso y en un formato sencillo. El problema que presenta esta base de datos es que no se puede acceder al contenido íntegro de muchas de sus referencias y para desarrollar el potencial de la minería de textos, es necesario extraer información a partir de referencias cruzadas, además de figuras y tablas [268]. Por este motivo, ya están en marcha algunas iniciativas como DOAJ [285], PubMed Central [286], y Highwire

Press [287], bases de datos de libre acceso que contienen referencias con textos completos.

3.5. PRINCIPIOS PARA UN PENSAMIENTO CLARO EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Uno de los aspectos claves en Biología de Sistemas consiste en la apariencia de complejidad basada en la completa dependencia del lenguaje objeto en la cual el observador plantea las preguntas causales (¿Qué? ¿Cómo? y ¿Por qué?), su formulación y como se transmiten las respuestas [5]. El lenguaje objeto de observaciones científicas [28,288-293] está destinado a ser simple, pero la situación observada casi siempre parece ser compleja, por lo menos *a priori*. Por lo tanto, el observador se ve obligado a preguntar y realizar preguntas que estén relacionadas con los siguientes *principios de pensamiento claro* antes, durante y después del acto de observación, como sigue [5]:

1. Principio de corrección formal: La eficacia del razonamiento en la ciencia debe ser conforme a las reglas de la lógica. Es decir, debe ser formalmente correcto.
2. Principio de causalidad: cada objeto científicamente explicable, proceso o fenómeno (un hecho) se puede pensar como un material o lógica, producto de una causa (como un hecho, objeto o proceso).
3. Principio de organización jerárquica (un postulado de la existencia de la jerarquía de las cosas): cada objeto científicamente explicable, proceso o hecho pertenece a una organización jerárquica (un sistema jerárquico) y, al mismo tiempo, contiene cosas organizadas jerárquicamente.
4. Principio de fraccionabilidad lógico-lingüística: cada sistema explicable científicamente puede ser representado como un subsistema (o parte) de un plausible (o bien definido) sistema más grande que puede ser particionado en subsistemas cuyas propiedades se cree que son plausibles o bien definidas. Para evitar la llamada regresión infinita, además se asume la existencia de la mínima parte (átomos lógico-lingüísticos) que no se puede dividir en partes más pequeñas.
5. Principio de suficiencia de material [288,294]: todos los conceptos y los constructos lingüísticos (en particular, definiciones) utilizados para explicar las observaciones de los sistemas naturales no tienen que ser ciertos, pero deben corresponder a la realidad del hecho a un máximo grado posible. Las explicaciones deben ser relevantes y lo más pertinentes como sean posibles al

proceso actual observado o fenómeno que se trata de explicar (verdades triviales o irrelevantes no deben ser aceptadas como explicaciones válidas).

Los anteriores principios son sin duda las normas, que surgen como una necesidad de una interpretación semántica y pragmática de las reglas de ideas claras que es una de las razones para que la Biología de Sistemas tenga una metodología científicamente viable de modelamiento, así como con la distinción entre un sistema natural y su modelo [5].

La Teoría General de Sistemas, junto con el reduccionismo y el holismo, hacen parte de las actitudes necesarias para el desarrollo de la Biología de Sistemas. Lo anterior se resume en la siguiente figura:

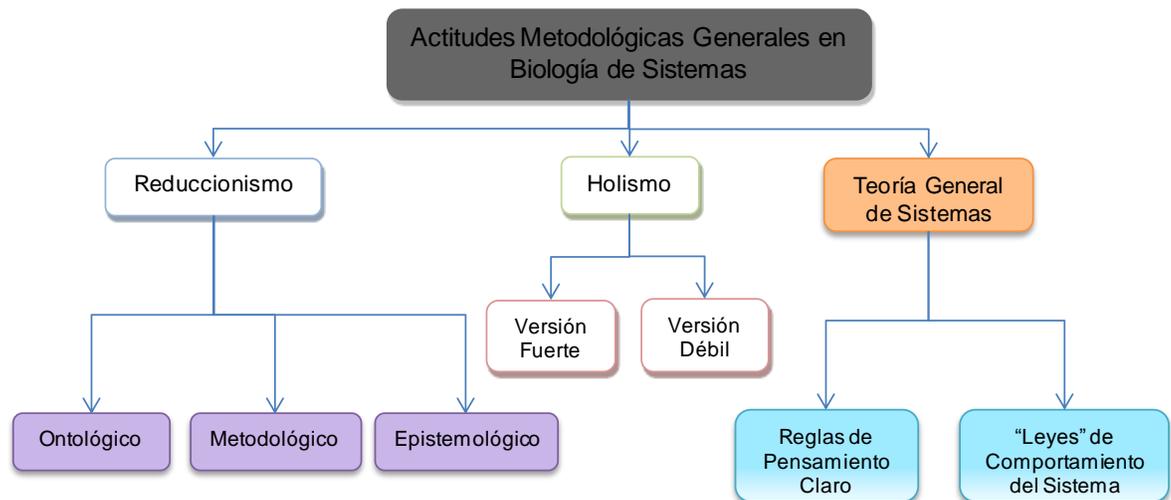


Figura 37. Actitudes metodológicas generales que se refieren a la Biología de Sistemas. Para simplificar, se puede asumir que las normas de pensamiento claro son parte de la Teoría General de Sistemas. Esta suposición puede ser “dañina” porque el idioma (natural) y la lógica residen detrás de todos los aspectos posibles del razonamiento. Modificado de Konopkra, 2007 [5].

3.6. METÁFORAS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS

3.6.1. Metáfora de la Máquina.

Un objeto biológico (como una célula, un órgano, un organismo, una población, entre otros) es considerado como una máquina (un dispositivo mecánico, tal como el mecanismo de relojería) [5]. La configuración simplificada de estos matices de significados de esta metáfora en Biología se muestra en la figura 38.

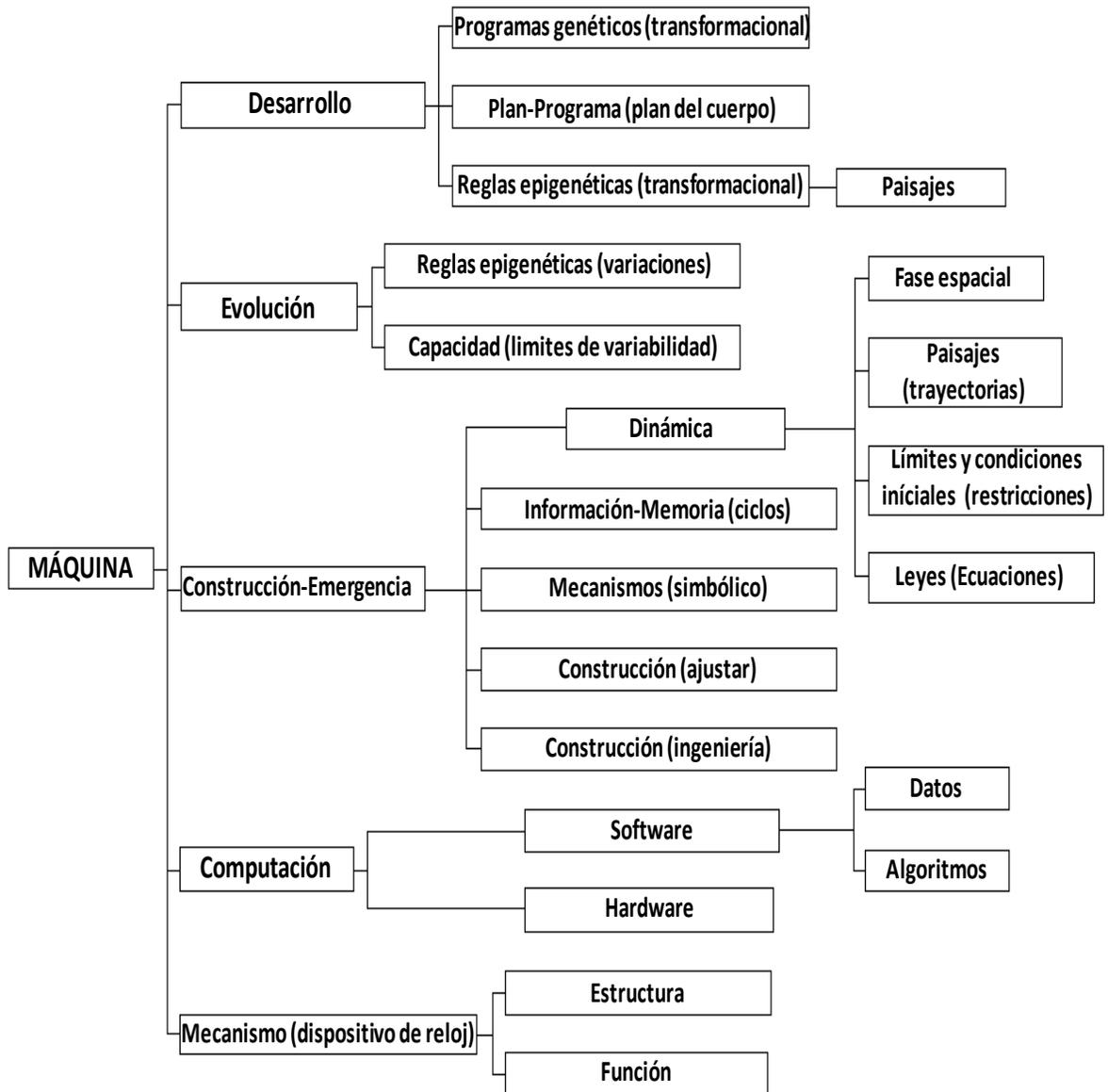


Figura 38. Metáfora de la máquina en Biología. La más característica configuración de significados. Adaptado de Konopka 2007 [5].

3.6.2. Metáfora del Lenguaje.

Los objetos biológicos (tales como genomas, proteínas, vías metabólicas, entre otros) son considerados como textos escritos en un guión desconocido en un idioma desconocido [5]. Los significados transmitidos por esos presuntos textos son vistos como sujetos a "descifrar" por eruditos laboriosos. La configuración simplificada de estos matices de significados de esta metáfora en Biología se muestra en la figura 39.

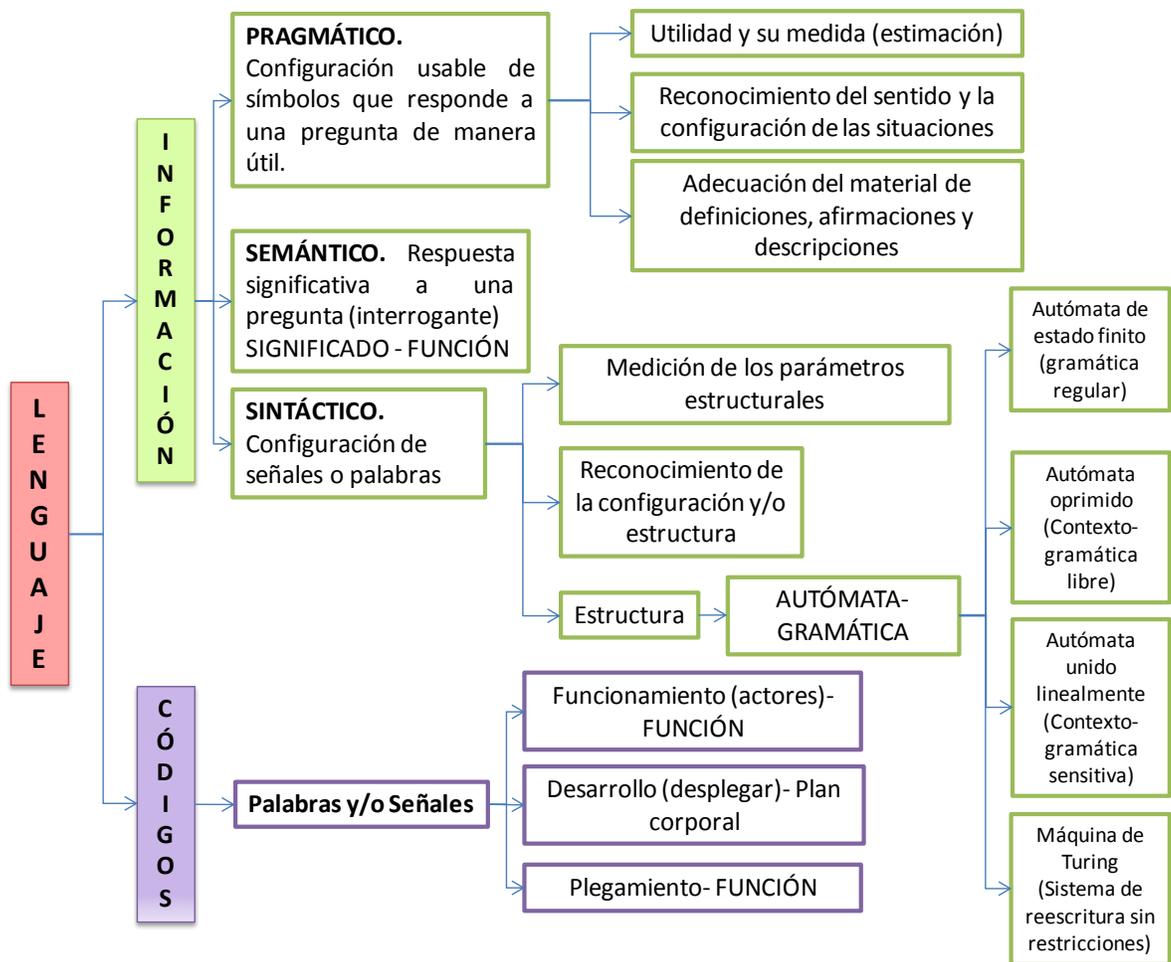


Figura 39. Metáfora del lenguaje en Biología. La más característica configuración de significados. Una configuración característica del significado para la metáfora de la información (una variante lingüística del mismo) se muestra en la parte superior de este diagrama. Adaptado de Konopka 2007 [5]. Automátón (plural: autómatas o automatones): es una máquina autooperada (autónoma).

3.6.3. Metáfora del Sistema Orgánico.

Los objetos biológicos tienen verdaderas propiedades orgánicas las cuales son responsables del estado de permanecer vivo [5]. Sin embargo, si estas propiedades se combinan de manera aislada de cosas vivas no necesariamente llevan a un organismo vivo actual [5]. Estas simplemente pueden ser materializadas en una forma que, en muchos aspectos, es similar a un organismo, pero no un organismo en sí [5]. Tal configuración pre-organísmica de la materia puede evolucionar hacia organismos, pero existen también otra opción no-organísmica para esta evolución [5]. La mayor aplicación de esta metáfora ocurre en Ecología donde se pueden observar variedad de ejemplos [295].

3.6.4. Metáfora del Organismo.

Un organismo se considera una unidad de materia viva, capaz de adaptarse y evolucionar [5]. El organismo puede ser caracterizado de forma similar a como ocurre en un sistema orgánico, pero también implica la propia historia y memoria del mismo [5]. En principio, el sistema orgánico más su historia quieren escapar del significado biológico principal de esta metáfora [5]. El origen del término "organismo" se refiere a la metáfora de la máquina.

3.6.5. Metáfora de la Información.

El "alma" aristotélica de las cosas (incluidos los seres vivos) se refiere a su organización interna como un sistema. La información puede ser representada (comunicada) como la esencia de dicha organización [5]. Los significados específicos de esta metáfora (las submetáforas) se pueden encontrar en todos los demás conceptos metafóricos antes mencionados [5]. Por ejemplo, la figura 40 muestra la configuración de su significado dentro de la metáfora de la máquina, mientras que la figura 39 muestra el significado de "información" en la metáfora del lenguaje. Autores como Konopka [107] brindan gran información sobre este concepto en un contexto biológico.

3.6.6. Metáfora del Caos.

Esta metáfora es más complicada que las otras metáforas, debido a que el significado emocional de la palabra "caos" difiere mucho de su sentido formal en la ciencia actual [217]. La palabra caos está relacionada con algo aparentemente impredecible e inseparable, sin embargo está plenamente determinado, dado que posee un conjunto específico de condiciones "incalculables", la aparente imprevisibilidad no es un artefacto de la estructura del caos, es un indicio de nuestra ignorancia de las condiciones iniciales [217]. El caos puede observarse sólo en los sistemas no-lineales, es decir, en el que la influencia de un cambio de cualquier estado variable depende del estado actual del sistema y/o su reacción a cualquier estímulo externo, lo cual no es directamente proporcional a la fuerza (magnitud) de este estímulo [217].

Un sistema lineal tiene *estados de equilibrio*; cuando el sistema pierde ese equilibrio "muere" [217]. Los sistemas no-lineales también son llamados *atractores*. Un *atractor* es un subconjunto de estados del sistema en los que se encuentra atraído el sistema a través del tiempo; un sistema que llegue a un estado que pertenezca a su atractor permanece "vivo" (los diferentes procesos en el sistema no se detienen, pero el estado del sistema sigue limitándose a estos estados pertenecientes al sistema atractor) [217]. La esencia misma del sistema caótico es la presencia de un *atractor caótico* [217]. Se le llama atractor extraño, pero se demostró que mientras que todos los atractores caóticos son extraños, no todos los atractores extraños son caóticos [296]. Esta presencia de atractores caóticos

es lo que hace que la dinámica no-lineal de los sistemas caóticos sea extremadamente sensible a las condiciones iniciales [217].

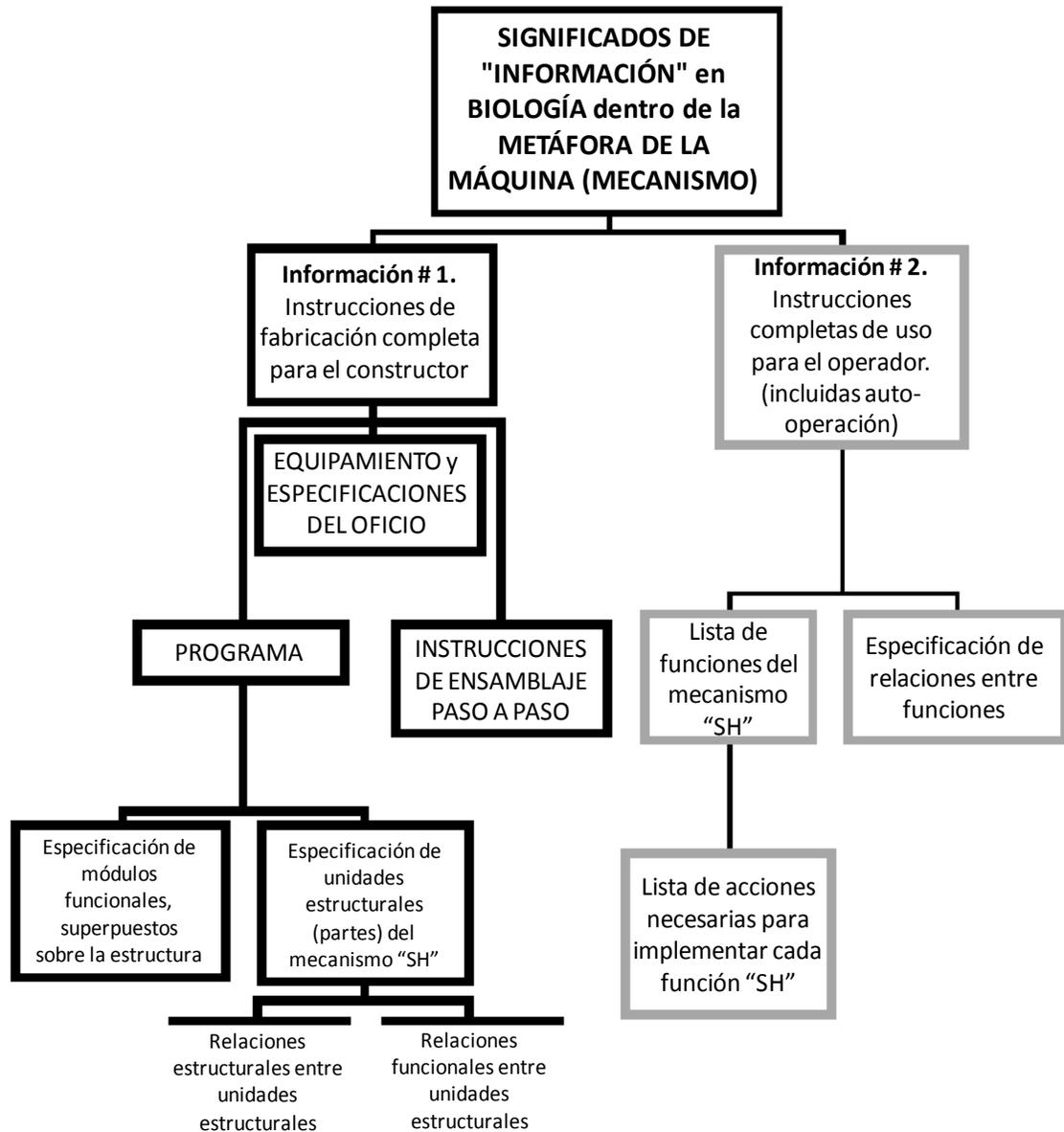


Figura 40. Metáfora de la información en Biología. La más característica configuración de ésta metáfora dentro de la metáfora de la máquina. La configuración de su significado dentro de la metáfora del lenguaje se puede observar en la figura 39. Curiosamente, la teoría estadística de la transmisión de señales electromagnéticas (Teoría de Shannon: indicada mediante el símbolo "SH") entra en esta configuración de significados en tres lugares solamente. Todos los demás matices de significados de "información" en Biología no parecen tener nada con la Teoría de Shannon (que incorrectamente ha sido nombrada por él y otros como "Teoría de la Información") [5]. Adaptado de Konopka, 2007 [5,13].

Muchos campos han sido tocados por ésta metáfora del caos, entre ellos se encuentra la Biología de Sistemas. La Biología se distingue entre todas las ciencias porque parece equiparar aleatoriedad con caos [217]. El caos no es aleatorio, está totalmente determinado [217]. Este juega un papel esencial en la creación de *formas y complejidad*, explicado en la presencia de estructuras fractales disipativas e irreversibles, que juegan un papel determinante en la generación y configuración de las formas de vida [217].

Los estudios concernientes al razonamiento sistemático con el uso de metáforas continuaran efectuándose en el futuro, dentro de la Biología de Sistemas y ciencias de la computación en general [5]. Idealmente, debería ser posible desarrollar un método de selección (si no el diseño) de metáforas, para su aplicación en determinados escenarios con la mayor idoneidad [5].

3.7. DENIS NOBLE Y LOS DIEZ PRINCIPIOS DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Denis Noble, inspirado en parte por los trabajos realizados por Claude Bernard ha analizado la epistemología, los principios generales, de muchos estudios importantes especialmente en campos como la Fisiómica [13], para lograr establecer diez principios [12] que se deben tener en cuenta en Biología de Sistemas. Estos principios se resumen a continuación:

3.7.1. Primer principio: La funcionalidad biológica es multinivel.

Este principio es obviamente cierto y a partir de él se pueden derivar los demás principios [12]. Siendo éste la base para la comprensión del fenómeno de la vida desde un punto de vista fisiológico. Además de ser una idea muy general de lo planteado por Bernard hace ya algún tiempo [12]. El problema radica en que la Biología reduccionista intenta negar esta verdad; formulando que existe un programa o mapa que guía el desarrollo de los organismos, como si estuviera determinado genéticamente [12] o como plantea Richard Dawkins: “Ellos (los genes) crean nuestro cuerpo y mente” [220]. Lo realmente cierto es que los tramos de ADN (los genes) no hacen nada por su propia cuenta [12]. Son solo bases de datos que utiliza el organismo para su todo, por lo cual ellos deben estar coordinados con el resto de componentes de un organismo (hacen parte del mismo bote) [12]. Entonces los genes como moléculas de ADN son entidades “capturadas” que no pueden tener vida independiente del organismo [12].

3.7.2. Segundo Principio: La transmisión de la información no ocurre en una sola vía.

El dogma central de la Biología Molecular [297] plantea que la información fluye de ADN a ARN, de ARN a proteínas, las cuales pueden formar redes de proteínas y así progresivamente a través de todos los niveles hasta llegar a la conformación del organismo [12]. Formulando que la información no fluye de otra manera [12]. Mediante dicha forma de analizar los organismos se puede lograr reconstruir todos los niveles si se conoce lo suficiente acerca de genes y proteínas [12]. Este enfoque ascendente (figura 41) de la Biología de Sistemas solo necesita del uso la Bioinformática [12]. Pero este dogma esta algo incompleto, debido a que la información contenida en el código de ADN (A, T, G y C) puede brindar información de la proteína que se realizará, pero no cuanto de esta debe tenerse [12]. La cual es una característica fundamental de toda célula viva [12]. Dentro de los procesos involucrados se pueden citar los mecanismos de retroalimentación que modulan el aumento o disminución de la producción de proteínas [12].

CADENA CAUSAL REDUCCIONISTA

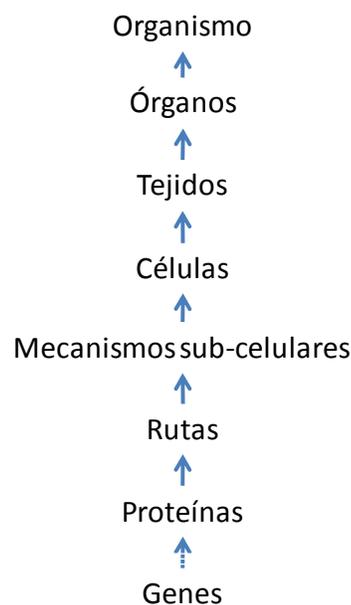


Figura 41. La cadena causal reduccionista ascendente. Esta comienza con el flujo de información desde el ADN a proteínas (línea punteada), nunca en otra vía y se extiende del mismo modo a los niveles superiores. Adaptado de Noble, 2006 [298].

Este sistema de control por retroalimentación es la base de procesos como la diferenciación celular, en la cual todas las células nucleadas del cuerpo contienen la misma información genética [12] (a excepción de las células germinales, que

contienen la mitad). Sin embargo el patrón de expresión de una célula muscular es diferente al de una célula nerviosa [12]. Es muy claro que en todos estos procesos de diferenciación la secuencia de ADN juega un papel fundamental, pero no indican en qué dirección se transmite la información [12]. Los genes también son dirigidos por las células y estas a su vez por los tejidos que les dicen que hacer, que tan frecuentemente deben transcribirse y cuando deben parar [12]. Esta manera de regulación se denomina por causas descendentes en el cual los niveles superiores determinan el rol que los niveles inferiores deben desempeñar, como por ejemplo el papel que el genoma debe llevar a cabo en cada tipo de célula (figura 42).

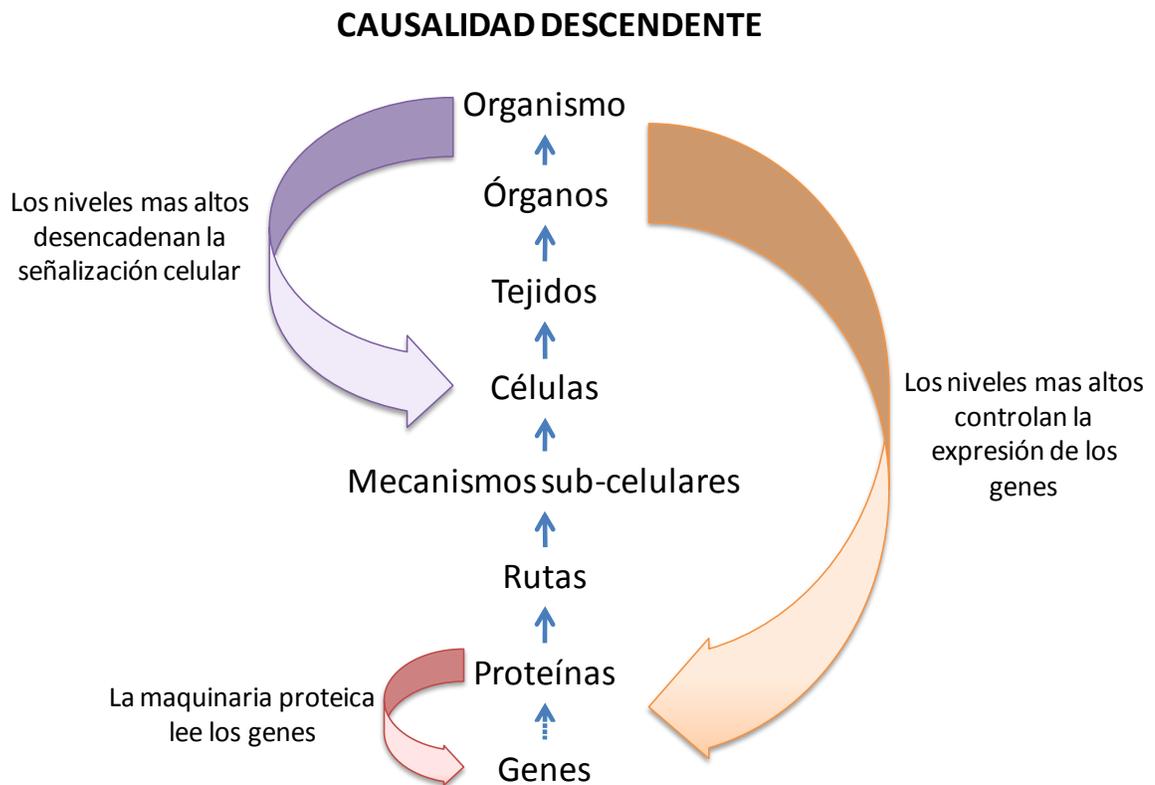


Figura 42. La cadena causal reduccionista descendente y ascendente. La figura 41 ha sido completada mediante la adición de formas de causalidad descendente, en la cual los altos niveles conducen proceso como la señalización celular y expresión proteica. Estos bucles de causalidad ascendente y descendente pueden ser contruidos entre todos los niveles de organización biológica. Adaptado de Noble, 2006 [298].

Por lo cual el dogma se encuentra algo incompleto, pero en muchas vías es totalmente correcto, debido a que las secuencias proteicas no se pueden volver a traducir en formas de ADN [12]. Esta forma original del dogma es correcta, pero existen cada vez más pruebas (en trabajos realizados en plantas y

microorganismos) que los factores ambientales pueden hacer cambiar el genoma [12], particularmente por la transferencia de genes [299]. Por lo tanto no se puede excluir del uso original del dogma central pero se debe añadir que la información está también determinada por el organismo y el medio ambiente [12].

Además el código de ADN en si mismo está marcado por el organismo [12]. El conocimiento de este mecanismo es una prioridad creciente en el campo de la epigenética [300]. En donde al menos dos de estos mecanismos son actualmente conocidos a nivel molecular: 1) la metilación de las bases de citosina y 2) el control por interacción con las colas de histonas en torno a las cuales se enrolla el ADN [12]. Surge a partir de lo anterior varios interrogantes, como por ejemplo si estos marcajes son realmente modificaciones del código genético, por lo cual quedan muchas preguntas por responder [12]. Aunque queda claro que durante el tiempo de vida de un organismo, la trasmisión de la información está lejos de ocurrir en una sola vía [298].

3.7.3. Tercer principio: El ADN no es el único transmisor de la herencia.

Antes de ser transmitida la información genética a la siguiente generación, esta pasa por un proceso de “limpieza”, dejándola sin efectos epigenéticos (los que incluyen las metilaciones de citosina) [12]. Por lo que el genoma generalmente vuelve a un estado “sin marcar” [12]. El proceso involucrado no puede ser explicado apelando al dogma central, porque este es una simple re-expresión de una misma idea, teniéndose el riesgo de una lógica circular [12]. Para ello, primero se tiene que analizar la idea que la genética, tal como se entiende, es sólo acerca del ADN [12]. Es por eso que la clonación no es un proceso que funcione correctamente, debido a que se está utilizando ADN viejo para la formación de un nuevo organismo [12].

El concepto original de gen ha cambiado [301-304], este en sus etapas iniciales se concebía como aquella unidad heredable que permitía la aparición de las características fenotípicas (color de ojos, numero de extremidades, forma del cuerpo, entre otros), así como de cuestiones más complejas como la inteligencia, la personalidad, la sexualidad, entre otras [12]. Es decir la idea original de gen no es diferente a la de tramos de secuencias de ADN, por lo que las características nombradas se deben enteramente a las secuencias de ADN [12]. Esto es una cuestión falsa debido a que al óvulo se le transmiten (cuando es fecundado) características epigenéticas por parte del espermatozoide [305], quizás a través del ARN además de su ADN [12]. De manera agregada se deben tener en cuenta todas las influencias epigenéticas dadas por la madre y el medio ambiente [12]. Por supuesto, el espermatozoide brinda el punto de partida para el inicio de la “crianza” antes que la propia “naturaleza”, pero la distinción entre estos aún es borrosa [12]. Las proteínas que inician la transcripción de los genes en el óvulo y

que imponen un patrón de expresión en el genoma son inicialmente de la madre, además de la existencia de influencias que continuarán a lo largo del desarrollo en el útero [12]. Por lo que la línea divisoria entre “naturaleza” y “crianza” no es muy notoria, estando el Lamarckismo (sobre la herencia de los caracteres adquiridos), escondido en esta borrosa hendidura a un nivel que aún no está definido [155,306]. Tal como dice el genetista evolucionista John Maynard Smith "El (Lamarckismo) no es tan evidentemente falso, como a veces se cree" [307].

La herencia en los óvulos es importante por dos razones [12]. Primero, posee una maquinaria de lectura del ADN (un conjunto de alrededor 100 proteínas que están asociadas a la arquitectura del ribosoma), que hacen que el ADN pueda ser utilizado como templete para la fabricación de nuevas proteínas [12]. Segundo, el conjunto de otros elementos celulares como mitocondrias, retículo endoplasmático, microtúbulos y membranas, además de una serie de productos químicos organizados específicamente en compartimentos celulares, también son heredados al nuevo organismo [12]. Estas estructuras contienen lípidos, los cuales no son codificados por el ADN [12]. Sin estos lípidos no podrían existir estos compartimentos, y por lo tanto las células.

Podría ser entonces la herencia epigenética y su exclusión de la línea celular germinal un requisito para la armonía multicelular [12]. Este puede ser el punto de partida para la formación de los diferentes patrones de expresión genética en las células, estimado en aproximadamente 200 en el proyecto Fisioma Humano [308]. Lo interesante es el gran número de patrones de expresión genética que pueden existir, pero de estos se toman tan solo un puñado para que funcionen en el organismo como un todo [12]. Evidentemente ésta cuestión lleva alrededor de 2 billones de años de experimentación [12].

Cada tipo de célula es tan compleja como la mayoría de genes que son expresados es muchos tipos celulares [12]. En este sentido todas las células del cuerpo tienen el mismo conjunto de genes y la codificación para cada tipo celular es transmitida por marcaje genético, más que por una complementariedad genética [12]. Quizás esta es la clave para el reajuste de la herencia en la línea germinal [12]. En la cual los cambios adaptativos generan nuevos patrones de expresión genética, conduciendo cambios de expresión en casi todas las líneas celulares [12]. No existiría otra manera de transmitir una mejora a las siguientes generaciones tan solo con el marcaje de las líneas celulares germinales, debido a que este cambio también debe influenciar los patrones de expresión en muchos otros tipos de células del cuerpo [12]. Por supuesto, en algunos tipos de células estos cambios pueden generar beneficios mientras que en otros pueden generar un daño [12]. Esto tiene sentido en términos de los pocos ejemplos que han sido

encontrados [307] y en contraste con el dogma central es una explicación a nivel de sistema [12].

El concepto de código aplicado al ADN es una cuestión meramente metafórica [12]. Es una metáfora útil pero se debe tener conocimiento de sus limitaciones [12]. Una de estas radica en el hecho de creer que sólo la información que es codificada es importante, como cuando se habla del genoma como “el libro de la vida” [12]. Pero el resto de la herencia celular no está codificada, de hecho, ni siquiera es digital [12]. La razón es simple, debido a que el resto de la maquinaria celular no necesita tener “un código para” o ser “traducida en” otra cosa porque se encuentra “representado” por ella misma [12]. En este sentido las líneas celulares germinales son tan “inmortales”, como lo es el ADN, por la razón que mucha de su información se transmite directamente sin necesidad de ser codificada [12]. Por lo que se debe tener cuidado de pensar que sólo digitalmente la información es “codificada” tal como importa en el estudio de la herencia genética [12].

3.7.4. Cuarto principio: La Teoría de la Relatividad Biológica; no presenta un nivel privilegiado de causalidad.

Una propiedad fundamental de los sistemas envuelve múltiples niveles jerárquicos entre los cuales existen mecanismos de control por retroalimentación [12]. Estos niveles jerárquicos no presentan privilegios de causalidad [12]. Es decir, el control que ejerce un nivel sobre el otro no es producto de una causa sino de un proceso que ocurre en el sistema, debido a la existencia de una retroalimentación entre todos los niveles (muy similar a lo que ocurre en los ciclos) [12]. En este modelo de acción se resalta la progresividad, la relación entre cada etapa y la interacción jerárquica de cada uno de estos componentes en esta cascada de eventos de acción y reacción.

El concepto de nivel jerárquico por sí mismo es una cuestión metafórica [12]. No existe un sentido literal en el cual genes y proteínas están “por debajo” de células, tejidos y órganos [12]. En realidad es una forma conveniente de clasificación biológica para referirse a los diferentes niveles, lo cual sería muy difícil de comprender sin el uso del concepto (figura 43). Pero se debe evitar el engaño de la metáfora de pensar en cosas “superiores” e “inferiores”, debido a que no se tiene justificación para referirse que un nivel de causalidad es superior a otro [12]. Este sería un mal uso de la metáfora de nivel jerárquico. El único sentido para que un determinado nivel pueda decirse que está privilegiado, está basado con respecto a cada función, en que éste es el nivel en que dicha función se encuentra integrada, siendo entonces el trabajo del biólogo, el determinar en qué nivel ocurre [12].

La idea que no existe un nivel privilegiado de causalidad tiene una gama más amplia de aplicaciones que la meramente biológica [303,309,310]. En el campo de la Física existe la idea de la no existencia de escalas privilegiadas, la cual es el principio de la Teoría de la Relatividad de Escalas [311]. Existe una evidente correlación entre la escala y nivel, desde los niveles inferiores y superiores de cualquier sistema en donde operan las diferentes escalas [12]. Por esta razón, algunos han propuesto la aplicación del marco de la Teoría de Relatividad de Escalas y sus herramientas matemáticas para afrontar el desafío de la integración a múltiples escalas en Biología de Sistemas [312,313]. Pero aún es demasiado pronto para saber si esto puede proporcionar una base sólida para una verdadera teoría en la Biología de Sistemas [12]. Además tampoco es aún posible el decidir qué principios son específicos para la Biología de Sistemas y cuáles de estos tienen una importancia más allá de las fronteras de la Biología [12].

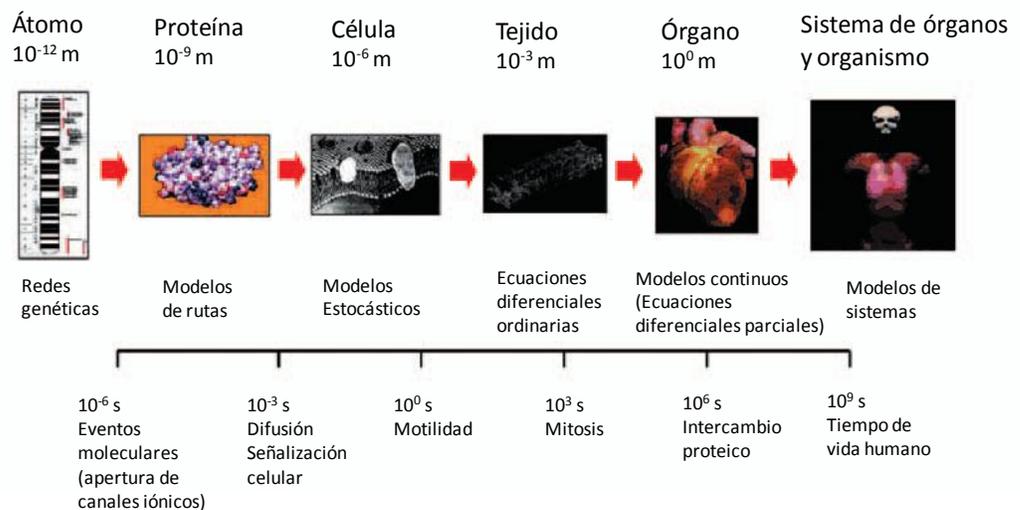


Figura 43. Concepto de nivel jerárquico y formas de abordarlos en Biología de Sistemas. Adaptado de Noble, 2006 [298].

3.7.5. Quinto principio: La ontología génica puede fallar si no se tiene un conocimiento a nivel superior.

Los genes son definidos por los genetistas moleculares como regiones del ADN que codifican para proteínas [12]. La función biológica se plantea como consecuencia de múltiples interacciones entre las diferentes proteínas en el contexto de la maquinaria celular [12]. Cada función depende de muchos genes y muchos genes actúan en diferentes funciones [12]. En el contexto científico, los genes son etiquetados de acuerdo a la proteína que codifican. En el campo de la Genética la pregunta a responder no radica en conocer qué genes son codificados por un segmento de ADN, sino cuales de estos están involucrados en un nivel superior como por ejemplo en una determinada característica fenotípica [12]. Es

decir, no existe una correspondencia uno a uno entre genes o proteínas y una función biológica de un nivel superior [12].

Muchas de las asociaciones encontradas entre un gen y una función son descritas mediante experimentos donde el gen no se encuentra expresado o sufre de mutaciones que impiden su funcionamiento normal [12]. Un buen ejemplo de esto consiste en la lista de “genes del cáncer” que han sido identificados de esta manera, mediante el análisis del aumento de la probabilidad de generarse un cáncer por mutaciones o deleciones de estos genes [12]. Aunque se cree que esta característica no es la razón por la que fueron seleccionados en el proceso evolutivo [12]. En este sentido, no existe “genes del cáncer”, tal como lo pone el Consorcio de Ontología Génica [314]: “la oncogénesis no es un término válido de ontología genética porque causar cáncer no es la función normal de cualquier gen”. Otro buen ejemplo es el de los “genes reloj” (*clock genes*), envueltos en el ritmo circadiano [12]. La mutación en un solo gen, de estos genes que ciclan, es suficiente para suprimir el periodo circadiano de las moscas de la fruta [315], por lo cual este gen juega un papel fundamental en un ritmo biológico a un nivel superior [12]. En consecuencia, los niveles de expresión de este gen son parte generadora fundamental del ritmo, como producto del cambio de la proteína que codifica en el ciclo diario [12]. Esto se debe a que la proteína se encuentra envuelta en un bucle de retroalimentación negativa con los genes que la codifican [316]. Sin embargo, este mecanismo no funciona aislado [12]. Deben existir algunas conexiones con los receptores sensibles a la luz, además puede estar envuelto en otras funciones [12]. Tal como lo plantearon Foster y Kreitzman [317]: “lo que se llama el gen reloj puede tener una función muy importante en el sistema, pero también puede estar envuelto en otros sistemas; sin una imagen completa de todos los componentes y sus interacciones, es imposible decir cómo hace parte de un oscilador generador de ritmicidad, el cual hace parte de la entrada y de la salida”. En una frase, no es tan sencillo como se cree [317].

Por lo anterior, se debe evitar el engaño producido por la ontología genética [12]. Debido a que rara vez la primera función que se descubre en un gen es la única y quizás no puede ser una de las más importantes, entonces la ontología genética requerirá una visión a un mayor nivel para tener éxito en su misión [12]. Además, los métodos actuales para analizar la relación genotipo-fenotipo adolece de una importante limitación metodológica porque al determinar los efectos de los cambios (mutaciones) en el genoma, no se puede inferir *a priori* la relación causal directa entre los genes de tipo silvestre y el fenotipo [12]. Esto lo único que revela son las “diferencias” producidas como consecuencia del “cambio” en el genotipo [12]. Todos los efectos causales “comunes” para los genes de tipo silvestre y genes mutados están ocultos [12], debido a que como es conocido, generalmente no se puede saber cuál es el “cambio inicial” o la que podría llamarse la “mutación

fundadora” de dicho cambio. Lo que se observa entonces puede ser sólo la punta del iceberg [12].

La ontología génica como se concibió originalmente, en su sentido más amplio por los genetistas, consiste en relacionar los genes con sus características en un nivel superior [12]. Lo que es una cuestión muy difícil y con muchas complicaciones [12]. En la ontología génica se asignan tres categorías para un gen, llamadas función molecular, procesos biológicos y componentes celulares, los cuales no están destinados al entendimiento de la función en un nivel superior [12]. Debido a que están excluidas de forma expresa los dominios proteicos o características estructurales, las interacciones proteína-proteína, las características anatómicas o histológicas por encima del nivel de los componentes celulares (incluidos los tipos de células), interacciones con el medio ambiente, evolución y expresión [12]. En otras palabras, se excluye prácticamente todo lo que clásicamente se entiende por fisiología y la mayoría de aspectos de la Biología Evolutiva [12].

3.7.6. Sexto principio: No existen programas genéticos.

Los programas genéticos están en todos los lugares siendo uno de los escaños más altos de la revolución en genética molecular [12]. Inventados por los famosos premios Nobel Monod y Jacob [318]. Su atractiva idea nació durante los primeros días de la computación electrónica, cuando las computadoras eran alimentadas con cinta de papel o códigos en tarjetas perforadas con determinadas secuencias de instrucciones [12]. Estas instrucciones fueron claramente separadas de la propia máquina que realiza las operaciones, debido a que los científicos dictaban las operaciones [12]. Por otra parte, la codificación era digital, existiendo una analogía evidente con el código del ADN [12].

El análisis empieza pensando en si se pueden encontrar programas genéticos de manera similar a como ocurre en los programas de una computadora [12]. Cuestión que hasta el momento no ha sido encontrada. Esto a razón que el genoma es utilizado como una base de datos para todo el organismo [12]. Por lo que para encontrar un programa se debe ir más allá de un nivel genómico [12]. Como se expuso anteriormente, en la mayoría de ocasiones los organismos no involucran solamente en sus procesos las redes genéticas, debido a que existen cuestiones relacionadas con las proteínas que codifican y los cambios de la concentración de estas afectan el transporte a través de la membrana nuclear por ejemplo [12]. Es por eso que existe una intrincada red gen-proteína-lípidos-célula, la cual por cuestiones de nomenclatura se le ha llamado red genética, generando entonces cierto “alimento” para un determinismo genético [12]. Esto es algo erróneo porque es conocido que ningún nivel está por encima de otro, y el mal funcionamiento o ausencia de una de las partes afecta todo el sistema [12].

Además resulta extraño llamar a una red de interacciones un programa, porque estas en realidad serían algo similar a un “proceso” [12]. Cuestión muy relacionada a la planteada por el genetista vegetal Enrico Coen [319]: “los organismos no son fabricados simplemente de acuerdo a un conjunto de instrucciones; no existe una manera fácil de separar las instrucciones del proceso que se lleva a cabo, para caracterizar el plan de ejecución”. En resumen, el concepto de programa en Biología de Sistemas es completamente redundante, debido a que este no agrega nada más de lo que un enfoque de sistemas de dicho proceso pueda revelar [12].

3.7.7. Séptimo principio: No existen programas en ningún otro nivel.

Con respecto al anterior principio surge el interrogante sobre dónde encontrar los “programas de la vida” [12]. Queda claro que a nivel de genoma no se puede, entonces si no es ahí entonces no se puede encontrar en otro lugar [12]. Por eso se puede concluir que no existen tales programas en ningún otro nivel [12]. Entonces el concepto de programa en todos los niveles es una cuestión redundante, debido a que las redes o eventos que se desean interpretar como programas son en realidad las funciones que se desean entender [12]. Si bien la causalidad funciona dentro y entre todos los niveles de los sistemas biológicos, existen ciertos niveles en los que se han integrado tanto las funciones que puede referirse a ellos como importantes niveles de abstracción [12]. Con respecto a este punto, existen científicos que plantean que el nivel correcto de abstracción es la célula y no el genoma; otros agregan niveles importantes de abstracción que incluyen órganos y sistemas [12].

3.7.8. Octavo principio: No existen programas en el cerebro.

Francis Crick en su libro *La Hipótesis Asombrosa (The Astonishing Hypothesis)* escribió: “*Usted, sus alegrías y sus penas, sus recuerdos y sus ambiciones, su sentido de identidad personal y libre albedrío, son en realidad no más que el comportamiento de un vasto conjunto de células nerviosas y sus moléculas asociadas*” [320]. Esta es la variación de la idea que en algún sentido u otro, la mente es solo una función del cerebro [12]. Sería como decir que el páncreas segrega insulina, las glándulas endocrinas secretan hormonas... y el cerebro “secreta” conciencia [12]. Muchos han planteado un lugar en donde ésta puede encontrarse, pero incurriendo en el error de creer que de una manera u otra el cerebro es una clase de espacio de ejecución en el cual el mundo de las percepciones es reconstruido dentro de nuestras cabezas y presentado como una forma de teatro cartesiano (imaginar un diminuto teatro en el cerebro donde existe una parte física que desempeña la tarea de observar todos los datos de los sentidos proyectados en una pantalla en un instante particular, tomando decisiones y enviando órdenes) [12]. Pero esto deja sin responder donde está el “Yo”, la conciencia misma que mira esas reconstrucciones, que debería estar en

otra parte del cerebro que pueda ver estas representaciones del mundo exterior [12].

Existe aquí un error similar al de imaginar que deben existir programas en el genoma, células, tejidos y órganos del cuerpo [12]. No existen tales programas, incluso en el cerebro [12]. La actividad del cerebro y del resto del cuerpo es simplemente la actividad de la persona, de ella misma [12]. Una vez más, el concepto de programa es superfluo. Las redes nerviosas, la química de nuestros cuerpos, junto con todas sus interacciones funcionan en un contexto social en la que cualquier deliberación premeditada tiene sentido, somos actores intencionales, buscarle algo más a estos procesos es un error [12].

3.7.9. Noveno principio: El sí mismo no es un objeto.

En resumen, la mente no es un objeto separado que compite por la actividad e influencia con las moléculas del cuerpo [12]. Los biólogos modernos han abandonado la idea de distinción de sustancia, debido a que se aferran a una versión materialista por equivocación [321], esto se basa en la idea de que en alguna parte del mismo cerebro se encuentra como un proceso neuronal [12]. La razón por la que el nivel de integración es demasiado bajo radica en que el cerebro y el resto de nuestro cuerpo son esenciales gracias a atributos tales como la conciencia, lo cual les da sentido [298], son herramientas (tal como la idea del genoma como base de datos) en un proceso de integración que se realiza en un nivel superior que involucra las interacciones sociales [12]. No se puede atribuir el concepto de "individualidad" (*self-ness*) exclusivamente a nosotros mismos sin hacerlo también a otros [322]. Contrariamente a la opinión de Crick, por lo tanto, nosotros mismos somos en efecto mucho "más que el comportamiento de un vasto conjunto de células nerviosas y sus moléculas asociadas", precisamente porque las interacciones sociales son esenciales para la comprensión de cómo las intenciones podrían ser [12]. Esta filosofía es más fácil de entender si se tiene una visión sistémica de la Biología, debido a que en muchos sentidos es una extensión del punto de vista de un nivel más alto de integración en un organismo [12].

3.7.10. Décimo Principio: Existe mucho más por descubrir; una verdadera "Teoría en la Biología" aún no existe.

Tener tan solo diez principios es algo restrictivo, pero señala que se tienen de cierta manera ideas vagas [12]. Además no se tiene una auténtica teoría en la Biología [12]. La Teoría de la Evolución no es una teoría en el sentido en que se usa el término basado en aspectos aún no muy definidos, resulta ser más una explicación histórica, tal como una posición propia de la necesidad de explicar [12]. Ni siquiera se conoce si son eventos difíciles, por no decir imposibles, de analizar completamente desde una perspectiva científica [12]. Existe la sospecha que si pudiéramos regresar el reloj del tiempo y volverlo a hacer correr, se

acabaría con algo parecido a la variedad de especies que se tienen hoy en día en la Tierra [132], por lo que queda por conocer la “fuerza” que rige ese proceso.

Debido a lo anterior se deben buscar principios generales que podrían constituir la base de una auténtica *Teoría en la Biología* la cual es un objetivo importante de la Biología de Sistemas: lograr identificar la lógica por la cual los organismos que encontramos en la actualidad han tenido éxito en la competencia por sobrevivir [12]. En la búsqueda de esa lógica, no deberían existir limitaciones para la búsqueda solamente en los niveles inferiores [12], debido a que gran parte de la lógica de los sistemas vivos se encuentra en los niveles superiores, porque son estos niveles en los que a menudo la selección ha operado [132,323] y determina si los organismos viven o mueren. Este es el nivel en el que funciona la Fisiología [12]. Por lo tanto, la Fisiología desempeña un papel importante que contribuye a la realización de la Biología de Sistemas [12].

3.8. ENFOQUES

En términos generales la Biología de Sistemas presenta una gran variedad de enfoques, tales como la identificación y validación de las redes, la creación de bases de datos, el desarrollo de herramientas para la adquisición de datos y desarrollo de *software*, así como el uso de *software* de modelado y simulación [261], y el desarrollo de modelos computacionales a fin de que la respuesta del sistema biológico a cualquier tipo de perturbación se pueda predecir [3,324], todos estos enfoques deben apartarse de procesos tradicionales y “reduccionistas” [194].

Como tal, la Biología de Sistemas se basa en la integración de los datos experimentales procedentes de un número cada vez mayor de tecnologías [325], Genómica, Proteómica, Metabolómica, Interactómica, entre otras. Todo esto apunta al entendimiento del comportamiento de los organismos en términos de las interacciones espacio temporales entre sus componentes celulares, como los genes, proteínas, metabolitos y organelos [326], para lograr descifrar rutas metabólicas, de regulación y de señalización, entre otras; dentro de los diferentes niveles como las células, los tejidos, los órganos, los organismos, las redes complejas de estos organismos y los ecosistemas [259,265]. Esta integración logra uno de los más importantes aportes de la Biología de Sistemas, además de reducir la enorme cantidad de datos que existen y así de esta manera poder entregar información útil sobre el sistema de interés [326]. Como finalidad se pretende encontrar una ruta que unifique [264] y relacione los diferentes niveles de organización viviente, tales como, el aparato digestivo, el sistema inmunológico en los mamíferos o los sistemas de fotosíntesis de las plantas, órganos, células, o las

rutas moleculares, redes presentes en las células y genes, entre otros [18]. Por lo tanto, la Biología de Sistemas integra la información de las disciplinas clásicas como la Biología Celular, la Biología Molecular, la Fisiología, la Genética y las nuevas áreas *ómicas* [263].

La Biología de Sistemas, a un nivel más profundo de comprensión, está involucrada con la Termodinámica irreversible y la Teoría Cinética no lineal de sistemas abiertos que se basan en la mecánica estadística de sistemas no equilibrados [327]. Con esto se apunta a entender el comportamiento de la dinámica de las redes vivientes en un contexto global tal como el estado de la célula, órgano, organismo, ecosistema [326]; mediante la explotación de los recursos computacionales existentes. El uso de cada uno de estos recursos tiene sus propios inconvenientes [328], por lo que se debe saber integrar la metodología de datos que permiten abordar de manera eficaz tanto el ruido aleatorio como el sesgo sistemático en los datos [326].

Debido a que la Biología de Sistemas implica el uso de mediciones globales, para construir modelos computacionales de procesos biológicos [329], se deben tener dos objetivos claros [18]. El primero, consiste en obtener grandes cantidades de información sobre los sistemas biológicos en su conjunto, a través de experimentos de alto rendimiento que proporcionan datos relativamente superficiales y ruidosos; el Proyecto Genoma Humano es un ejemplo típico: el conocimiento obtenido es altamente valioso, y se obtuvo gran cantidad de información mediante una vía automatizada y relativamente eficiente, pero esto fue tan sólo el principio, para lograr entender el genoma humano [18]. Un esfuerzo similar se presenta actualmente en la Genómica, la Transcriptómica, la Proteómica y la Metabolómica, entre otras [330]. El segundo objetivo de la Biología de Sistemas, es la de construir con estos datos una ciencia que permita conocer los principios que participan en el funcionamiento de los sistemas biológicos, basándose en las interacciones que existen entre los componentes [18]. Los sistemas biológicos evidentemente están muy bien diseñados, pero que aun cuando son muy complejos, permiten percibir la existencia de unas interacciones entre sus componentes que obedecen a un gran número de instrucciones complejas, muchas aun sin descubrir, que hacen a éste diseño muy bien estructurado y robusto [18]. Por lo anterior, se deduce que estos sistemas tienen tan sólo uno de los principales defectos de la ingeniería: no han sido diseñados en una forma estándar, es decir, como un sistema en el cual se conocen las reglas, los componentes y se puede abstraer un modelo, lo cual hace que no sean fácilmente comprensibles [18]. Por lo tanto, se tiene que los principios generales de operación de la Ingeniería y de otras disciplinas, con las cuales existe familiarización, no son plenamente aplicables a estos sistemas biológicos complejos [18]. Comprender entonces como funcionan estos principios implica necesariamente un esfuerzo multidisciplinario, utilizando ideas de la Física, las

Matemáticas y la Computación, que permitan explicar “la realidad biológica” de manera más holística y posiblemente más exacta [18]. Estas son las promesas de la Biología de Sistemas, que enseña los nuevos principios de funcionamiento de los sistemas biológicos, para que probablemente sean aplicables a otras ciencias, y así poder ayudar a comprender cómo funcionan los sistemas complejos de una manera pragmática [330].

Aplicando esta nueva forma de abordar este tipo de problemáticas, se pueden modelar los sistemas biológicos y hacer explícita la relación entre los elementos de un sistema, es decir los parámetros (Ej. la concentración inicial de proteínas y los metabolitos que las controlan, y todas las constantes cinéticas de las proteínas para sus sustratos, productos y efectores, en una ruta metabólica) y las variables (el tiempo dependiente de las concentraciones de metabolitos y su flujo) [18]. Por lo tanto, si se desea un mejor modelo se deben tener mayores requerimientos, exigiendo mayores mediciones de parámetros, por lo cual se gasta mayor cantidad de energía en la medición de las variables [331] además de mayores recursos para el procesamiento de datos [18].

La metodología que utiliza la Biología de Sistemas se puede describir como un proceso iterativo que incluye: (1) la recopilación de datos y la integración de toda la información disponible (de ser posible todos los componentes y sus relaciones en el sistema), (2) sistema de modelado, (3) la experimentación a nivel global, y (4) la generación de nuevas hipótesis [18,332,333]. Esto permite que la Biología de Sistemas presente un enfoque que aumente en gran medida nuestra comprensión del problema, así como obtener una visión holística de la forma y la función de los sistemas biológicos [334]. Uno de los primeros pasos en esa dirección debe ser, el de aplicar con cierto éxito formalismos existentes en diferentes subcampos de las Matemáticas, la Física, la Lógica y las Ciencias de la Computación [18]. En estos campos los problemas se centran en la interconexión y la integración de algunos de estos formalismos [266]. En particular, se deben enfrentar tres grandes enfoques de modelación: (1) el enfoque tradicional, sugerido por los matemáticos (basados en sistemas de ecuaciones diferenciales) y la metodología para el cálculo de procesos [335]; (2) los métodos relativos a la evaluación de los modelos y (3) la Teoría de Autómatas (híbridos) [336-338]. Entonces la Biología de Sistemas es algo más que un conjunto de observaciones en un sistema que debe contener además, un modelo matemático o computarizado del sistema, como mínimo [18]. Pero teniendo en cuenta que el modelo matemático debe decir algo útil sobre el sistema, en otras palabras, el modelo debe ser capaz de ofrecer predicciones sobre el comportamiento del sistema [18].

La Biología de Sistemas implica el desarrollo de la comprensión de un sistema biológico a través de un modelo matemático, basado en las interacciones de los componentes del sistema, lo cual da lugar a la expresión de este conocimiento en términos cualitativos y cuantitativos, particularmente en términos manejables para el almacenamiento electrónico y posterior comunicación [18]. Un ejemplo muy típico de un "sistema biológico" tan antiguo como la Biología Moderna, es el planteado en el Ciclo de Krebs [339] (ciclo del ácido cítrico o ciclo de los ácidos tricarbóxicos) como forma de plantear una ruta metabólica. Sin embargo, el Ciclo de Krebs representa un ejemplo de cómo el trabajo arduo de análisis enzima por enzima puede ser acumulado a través del tiempo. Este ciclo es un sistema sin duda, pero no tiene un enfoque de Biología de Sistemas, ni está constituido dentro de la Biología de Sistemas Moderna [18]. Una vez que este conocimiento es enmarcado en un modelo de simulación dinámico, puede ser usado por la Biología de Sistemas [18]. Muchos enfoques de la Biología de Sistemas han sido utilizados en Fisiología y en el modelaje de los efectos de medicinas, como en la Farmacocinética y Farmacodinámica [18]. Los cambios claves que hacen posible el aprovechamiento moderno de la Biología de Sistemas son la evolución reciente de las tecnologías de alto rendimiento en muchos ámbitos de la Biología, así como el desarrollo de nuevas tecnologías que permiten la generación de nuevos tipos de datos cuantitativos de alta precisión y resolución [18]. Además, la evolución reciente de la Teoría de Sistemas Complejos ha proporcionado los conceptos matemáticos y las herramientas necesarias para entender algunos de los fenómenos dinámicos observados en el mundo viviente [18]. El análisis de esta pequeña fracción de los datos disponibles, ha llevado a la generación de conciencia sobre la importancia que tiene el entendimiento de la Biología, salud, enfermedad y medicinas en un enfoque integrado para el estudio de los procesos implicados [18]. Incluso con la situación actual de conocimiento, la Biología de Sistemas ha logrado grandes contribuciones para el entendimiento y aplicación directa a la salud. Un ejemplo de esto son los ritmos circadianos, debido a que estos solo pueden ser descritos utilizando Biología de Sistemas. De esta manera si se adaptan modelos de manera cuidadosa se pueden realizar predicciones acerca de los procesos de enfermedad y como los medicamentos pueden aplicarse de manera óptima, lo que constituye el inicio de la terapia personalizada [18]. Por ejemplo, la hora en que deben ser administrados los medicamentos para la quimioterapia o la optimización de tratamientos para enfermedades como la diabetes, pueden ser optimizados utilizando este enfoque [340].

La Biología Computacional y la Biología Experimental han estado durante décadas como disciplinas separadas [18]. Por su parte, la Biología de Sistemas surgió como una nueva disciplina en la cual teóricos y experimentalistas se colaboran de manera estrecha, de manera ideal desde el planeamiento hasta el estudio experimental [18]. Por lo cual existe una colaboración continua e iterativa entre el modelador y el experimentalista de tal manera que el modelador tenga el conocimiento biológico acerca del sistema y tome parte en el desarrollo de nuevos

experimentos y el experimentalista entienda los principios de convertir la información biológica en descripciones matemáticas [18]. La necesidad de una estrecha relación surge como parte de la falta de bases de datos con información suficiente para la modelización, como contraste para muchos análisis de Bioinformática que se puede basar en la buena estructura y tipos simples de comparación de datos, como las secuencias de ADN [18]. Un tema importante es la construcción de sistemas complejos desde los genes hasta los ecosistemas mediante la combinación de diferentes bases y tipos de datos [18]. Este enfoque ha sido utilizado con cierto éxito, pero en general se crean más preguntas que respuestas [18]. Los escenarios emergentes de este tipo de enfoque son sensibles a la manera precisa de cómo el sistema se está construyendo [18]. Los datos son importantes, pero la manera en que estos datos son utilizados en el modelamiento es mucho más importante [18]. En el mundo académico este aspecto es de interés para el desarrollo de modelos complejos basados en diversos tipos de información. Producto de esos adelantos se han realizado muchas "células virtuales" que presentan comportamientos muy similares al de una célula viva [18]. Sin embargo, la industria tiene muchos problemas con la validación, debido a que se pone en juego grandes cantidades de dinero en un medicamento o bioproceso basado en un modelo computacional que brinde información útil, precisa y completa, es decir, lo más cercanamente posible al proceso biológico [18]. Esto no se logra solamente mediante una buena información [18]. Por el contrario, la manera en que el modelo es construido, la íntima interacción entre sus partes e incluso el *software* usado para realizar los cálculos son aspectos críticos. Esto significa que el desarrollo de herramientas en Biología de Sistemas es crítico y necesitan ser tanto prácticas como visionarias [18]. La Biología de Sistemas provee a muchas disciplinas diferentes en las ciencias de la vida, así como a la Bioinformática, tecnologías de la información, Teoría de Dinámica de Sistemas, entre otras [18]. Siendo entonces la Biología de Sistemas una ciencia que por derecho propio, y en la medida de lo posible, tiene por objeto descubrir los principios desconocidos y "leyes" que se producen en los sistemas biológicos [18].

3.9. TECNOLOGÍAS DE MEDICIÓN Y MÉTODOS EXPERIMENTALES

3.9.1. Hacia unas mediciones comprensibles.

Un conjunto de datos comprensibles deben ser elaborados para captar una imagen de todo el sistema (como por ejemplo un organismo de interés) [18]. Para lograr esto se pueden utilizar los datos de toda la secuencia genómica del organismo, además de incluir un análisis de microarreglos que pueda medir el nivel de expresión de todos los genes conocidos que estén fácilmente disponibles, entre otras mediciones [18]. Además, se pueden utilizar datos provenientes de estudios sobre las interacciones proteína-proteína, por ejemplo, mediante el método de dos híbridos [58,59]. Algunos grandes esfuerzos se están llevando a

cabo para obtener datos de alta resolución sobre la localización espacio-temporal de proteínas [18], los cuales pueden ser utilizados en este tipo de análisis.

C. elegans es un ejemplo de un organismo multicelular intensamente medido. Su linaje completo celular se ha identificado [341,342], la topología de su sistema neuronal está plenamente descrita [343], su secuencia de ADN ha sido plenamente identificada [344], existe un proyecto para la descripción completa de los patrones de expresión génica durante el desarrollo usando todo un montaje de hibridación *in situ* [345,346] (gran parte de esta información puede ser consultada en <http://nematode.lab.nig.ac.jp/>), el análisis multifractal del genoma [347], así como trabajos que se encuentran en marcha en aspectos relacionados con la construcción de una sistemática y exhaustiva biblioteca de mutantes [18]. Además, una serie de proyectos se encuentran en proceso para la medición de la actividad neuronal en vivo y la construcción automática de linajes celulares en tiempo real utilizando un avanzado procesamiento de imágenes combinado con microscopía especial [273,348].

Si bien la levadura y el *C. elegans* son ejemplos de la amplia y exhaustiva “comprensión” que se tienen sobre los sistemas biológicos, existen iniciativas similares que están siendo planificadas para una variedad de sistemas biológicos [18]. Aunque estos estudios se limitan actualmente a la comprensión de los componentes del sistema local y su relación con otros componentes, la combinación de dichos trabajos experimentales exhaustivos, las investigaciones teóricas y computacionales proporcionan una base viable para llevar a cabo Biología de Sistemas.

3.9.2. Mediciones para Biología de Sistemas.

A pesar de los esfuerzos para lograr un sistemático y preciso conjuntos de datos, las exigencias de la Biología de Sistemas son mayores para los biólogos experimentales en comparación con las prácticas actuales de la Biología [18]. Para esto se requiere un amplio conjunto de datos y un control de calidad de los datos obtenidos, a fin que puedan ser utilizados como punto de referencia en la identificación del sistema, modelamiento y simulación [18]. Finalmente, muchos de los procedimientos experimentales actuales deberán ser automatizados para que los experimentos de alto rendimiento se lleven a cabo con un control preciso de calidad [18]. Cabe decir que no todos los experimentos biológicos se llevarán a cabo en un sistema automatizado, por lo que una importante contribución será hecha por los experimentos a pequeña escala [18]. Sin embargo, los experimentos en gran escala sentarán las bases para la comprensión a nivel de sistema [18].

Mediciones de alto rendimiento, amplias y precisas son parte importante de las ciencias biológicas [18]. Aunque existen amplias expectativas para un enfoque computacional con la finalidad de superar las limitaciones del enfoque tradicional de la Biología, esto nunca podrá ser generado sin los datos obtenidos experimentalmente bajo estudios computacionales bien fundamentados [18]. Para que el análisis del sistema a nivel computacional pueda tener éxito, las medidas que se obtengan tienen que ser completas, cuantitativamente exactas y sistemáticas [18]. Si bien el requisito de precisión cuantitativa es obvio, los otros dos criterios necesitan ser aclarados. De manera amplia pueden ser clasificados en tres tipos [18]:

3.9.2.1. Factor de amplitud:

La amplitud en términos de factores que pueden ser medidos, como el número de genes y proteínas, es importante debido a que la regulación es llevada a cabo de forma intensiva por factores (genes y proteínas) que están relacionados con los genes y las proteínas de interés [18]. A menos que todos los genes y las proteínas sean medidos, el grado de eficacia se refiere a la medición de los factores de interés lo cual es más importante, que la cantidad de factores medidos [18].

3.9.2.2. Amplitud de series de tiempo:

En el modelado y análisis de un sistema dinámico, es importante para capturar su comportamiento series de tiempo muy finas [18]. Tradicionalmente los experimentos biológicos tienden a medir sólo el cambio antes y después de un determinado evento [18]. Para análisis computacional, los datos medidos en un intervalo de tiempo son esenciales, en comparación con los puntos de muestreo tradicionales [18].

3.9.2.3. Amplitud sobre la característica:

Existen casos en los que varias características, tales como el nivel de transcripción, la interacción de proteínas, la fosforilación, la localización y otras características, deben ser medidas intensivamente para el objetivo en específico [18].

"Sistemático" significa que las mediciones deben realizarse de tal manera que los datos obtenidos pueden ser integrados de manera coherente. La manera ideal para una medición sistemática es la medición simultánea de múltiples funciones para una sola muestra. No es suficiente el desarrollo de un sofisticado modelo y realizar un análisis utilizando solo el ARNm o un nivel de proteínas. Múltiples cantidades de datos deben ser integrados. Entonces, cada conjunto de datos tienen que ser obtenidos utilizando muestras que sean consistentes en las

distintas mediciones. Si las muestras se preparan en formas sustancialmente diferentes, dos conjuntos de datos no pueden integrarse. Aunque esta cuestión suena obvia, existen muy pocos conjuntos de datos que cumplan con esa condición [18].

3.10. IDENTIFICACIÓN DE LA ESTRUCTURA DEL SISTEMA.

Existen diversas estructuras de sistemas que deben ser identificadas, tales como la relación estructural entre las células en el proceso de desarrollo, la configuración detallada del contacto célula-célula, membrana, estructuras intracelulares, redes reguladoras genéticas, entre otras [18]. Con el fin de comprender un sistema biológico, se debe identificar la estructura del sistema [18]. Por ejemplo, para identificar una red reguladora genética, se deben tener en cuenta aspectos como la identificación de todos los componentes de la red, la función de cada uno de los componentes, las interacciones y todos los parámetros asociados [18]. Todos los posibles datos experimentales deben ser utilizados para realizar esta tarea [18]. Al mismo tiempo, el uso de estos resultados obtenidos experimentalmente pueden permitir la predicción de genes e interacciones desconocidas, esto a su vez puede ser verificado experimentalmente [18].

La dificultad es que esa red no se puede deducir automáticamente de los datos experimentales teniendo como base algunos principios o normas universales, debido a que los sistemas biológicos evolucionan a través de procesos estocásticos y no son necesariamente óptimos [18]. Además, existen muchas redes y valores de parámetros que se comportan de manera similar a los de la red que se desea analizar [18]. Se debe entonces identificar la verdadera red de todos estos múltiples candidatos. El proceso para realizarlo puede dividirse en dos tareas principales, el identificar la estructura de la red e identificar los parámetros.

3.10.1. Identificación de la estructura de la red.

En términos generales la Biología de Sistemas permite entender algunas cuestiones actuales como la emergencia, el mantenimiento y la perpetración de actos de función biológica que juegan en un papel fundamental en cientos de procesos simultáneos [18]. Para lograr esto se integran los conocimientos biológicos sobre las propiedades interactivas de los componentes en modelos matemáticos, para así poder calcular la emergencia de la función del sistema [349]. Como se analizó anteriormente para lograr estos objetivos se utilizan dos tipos de enfoques: el ascendente (*bottom-up*) y el descendente (*top-down*) [349,350]. Ambos enfoques están relacionados con las diferentes historias de las ciencias biológicas [351]. Estas tienen como objetivo común el entendimiento de cómo las propiedades de los sistemas (o redes) en su conjunto se derivan de las

propiedades y las interacciones entre sus componentes [352]. Estas redes podrán incluir aspectos tales como la señalización, la genética y las redes metabólicas [352]. Estos enfoques difieren en su perspectiva, en el tamaño de las redes que se consideran y en su precisión. Además que los dos métodos se utilizan para diferentes propósitos [353].

3.10.2. Enfoque ascendente (*bottom-up*, de abajo hacia arriba).

La Biología de Sistemas *bottom-up* no se basa en gran medida en las *ómicas*. Es un enfoque anterior a la Biología de Sistemas *top-down*, y se desarrolló a partir de los esfuerzos relacionados con la construcción de los primeros modelos matemáticos del metabolismo en los años 60's [354,355], el desarrollo de la cinética de la enzima [356-359], el análisis del control metabólico [135], la Teoría de Sistemas Bioquímicos [360], la Termodinámica del no-equilibrio [113,361,362] y el trabajo pionero sobre aspectos emergentes de redes realizado por investigadores como Jacob, Monod y Koshland [363,364].

Este enfoque trata de construir una red basada en la recopilación de datos experimentales independientes, en su mayoría a través de búsquedas en la literatura y algunos experimentos para obtener datos de aspectos muy específicos de la red de interés [18]. Entre los primeros intentos basados en este enfoque se tienen los circuitos de decisión de fagos lambda [365], y trabajos realizados en *Drosophila* como la embriogénesis temprana [366-368], la formación de las patas [369], la formación del ala [370], la formación del ojo en grupos de omatidias [371], un modelo de formación del ojo basado en difusión-reacción [372] y la identificación de los morfogenes (o las interacciones de los genes que determinan estructuras y posiciones topológicas funcionales) por abstracción de este conocimiento basado en las interacciones posicionales de “paquetes de genes o de información genética”. Este enfoque es adecuado cuando la mayoría de las relaciones de las redes están relativamente bien entendidas, por lo que es particularmente adecuado para el final del escenario de juego donde la mayoría de las piezas son conocidas y se está tratando de encontrar las últimas piezas [18]. Cuando la mayoría de los parámetros están disponibles, el principal objetivo del estudio es construir un modelo preciso de simulación que pueda ser usado para analizar las propiedades dinámicas del sistema mediante el cambio de parámetros que no se pueden hacer en el propio sistema, y para confirmar que los resultados de la simulación genera conocimiento, este conocimiento debe ser consistente con los datos experimentales disponibles [18].

Existen bases de datos e iniciativas que permiten describir los genes y las rutas metabólicas. Ejemplos típicos de estos son las bases de datos del KEGG [270] y Eco-Cyc [271]. Estas bases de datos son de enorme utilidad para la realización de

modelos y simulación. Estos modelos deben ser precisos y representados de tal manera que la simulación y el análisis puedan hacerse sin problemas [18].

Algunos de los trabajos ascendentes sobre Biología de Sistemas implican la construcción de modelos cinéticos detallados sobre procesos que son subredes en una célula [352]. En estos se consideran procesos como la difusión (transporte activo o facilitado) y las reacciones catalizadas por enzimas [352]. Posteriormente estos modelos son mejorados experimentalmente, para al final poder lograr que el modelo tenga un comportamiento cercano a la realidad [18]. Este proceso al final se traduce en la creación de una célula *in silico* [18]. La reducción de las células a células *in silicio* ha facilitado la comprensión de las células reales [352], lo que se traduce en un progreso del entendimiento de estas unidades fundamentales de la vida.

3.10.3. Enfoque descendente (*top-down*, de arriba hacia abajo).

La Biología de Sistemas *top-down* surgió de la revolución de las *ómicas* [352]. Las *ómicas* generan grandes bases de datos, que pueden ser derivadas de la Flujiómica, la Metabolómica, la Proteómica, la Transcriptómica, entre otras, gracias a la perturbación de una célula viva [352]. Estas perturbaciones pueden implicar la adición de nutrientes o toxinas, cambios de temperatura, adición de ligandos de señalización y mutaciones [352]. Usando una variedad de herramientas, tales datos se analizan con el objetivo de extraer información particular sobre el papel que desempeñan las moléculas dentro de la célula y la caracterización de sus redes, por ejemplo, para la predicción de nuevas interacciones [352]. Entonces los experimentos prueban la función predicha y la fortaleza de las interacciones. La mayoría de las técnicas experimentales no son lo suficientemente cuantitativas para probar las predicciones de manera rigurosa, pero este aspecto está comenzando a llamar la atención [352]. Considerando que los primeros experimentos se concentraron más en los datos instantáneos (es decir en un solo punto de tiempo), hoy en día se llevan a cabo experimentos con varias muestras a través del tiempo, lo que es más costoso, pero también mucho más perspicaz [352]. La Biología de Sistemas *top-down* es un enfoque que puede ser muy adecuado para la caza de interacciones moleculares desconocidas y productos intermedios, es decir, para completar la caracterización molecular de la red existente en las células, proceso que fue iniciado por las biociencias moleculares [353].

Este enfoque intenta hacer uso de los datos de alto rendimiento obtenidos mediante microarreglos de ADN y otras nuevas tecnologías de medición. Existen intentos de deducir los grupos de genes que tienen una estrecha relación basándose en el agrupamiento (*clustering*) usando datos de microarreglos de ADN, en estudios como el del ciclo celular de la levadura [373-375] y el desarrollo

del sistema nervioso central de ratón [376]. Los métodos de agrupamiento son adecuados para el manejo del perfil de datos a gran escala, cuestiones que no se deducen directamente de la estructura de la red [18]. Aunque estas metodologías sólo proveen grupos de genes que son co-expresados en los patrones temporales similares. A menudo, para entenderlo más fácilmente se requiere la visualización [377].

Otros métodos están siendo utilizados para inferir directamente las estructuras de las redes [274,378-380]. La mayoría de estos métodos desarrollados en el pasado consiste en traducir los datos de la red a valores binarios, de manera que se reduzcan los costos de cómputo. Sin embargo, tales métodos sufren de pérdida de información importante en el proceso de traducción, no pudiéndose obtener la estructura precisa de la red. Un método que puede manejar directamente los valores continuos de la red ha sido propuesto [381,382] y reporta un buen rendimiento sin un aumento grave del costo de cálculo computacional.

La programación genética ha sido aplicada para reconstruir automáticamente vías y parámetros que se ajusten a los datos experimentales [383]. Este enfoque requiere una amplia potencia de cálculo, por lo que deben utilizarse superordenadores, pero lo positivo es que tienen el potencial de ser práctico dado el aumento cada vez mayor de la velocidad de los procesadores.

Se espera un mayor avance en el desarrollo de metodologías que integren los enfoques ascendente y descendente. En muchos casos debido a la existencia de información se pueden suponer las funciones e interacciones de los elementos de manera parcial, para poder identificar el resto de la red. Esperándose cada vez, una mayor integración de los datos del problema, como los perfiles de expresión, interacciones existentes, entre muchos otros datos experimentales [18].

3.10.4. Identificación de parámetros.

No solo es importante identificar la estructura de la red, además de esto se debe tener en cuenta el conjunto de parámetros, debido a que todos los resultados computacionales tienen que estar acompañados y probados en la realidad con resultados experimentales [18]. Además, la red identificada puede ser utilizada para simulaciones y análisis cuantitativos de la respuesta del sistema y su perfil de comportamiento [18].

En la mayoría de los casos, el conjunto de parámetros debe ser estimado sobre la base de datos experimentales [18]. Diversos métodos de optimización de parámetros, tales como algoritmos genéticos, son utilizados para encontrar un

conjunto de parámetros que pueden generar resultados consistentes de la simulación con los datos experimentales [384]. En la búsqueda de un conjunto de parámetros, cabe señalar que pueden existir varios conjuntos de parámetros que generen en la simulación resultados iguales a los datos experimentales [18]. Una característica importante de los algoritmos de optimización de parámetros utilizados para este fin es su capacidad de encontrar el mayor número de mínimos locales (incluyendo un mínimo global) como sean posibles, en lugar de encontrar un solo mínimo global [18]. Este proceso debe combinarse con un método que guíe experimentos específicos que identifiquen cual conjunto de parámetros entre todos los posibles es el correcto [18].

Existen varios métodos para encontrar el conjunto de parámetros óptimos tales como la búsqueda exhaustiva por *fuerza bruta*, algoritmos genéticos, alineamiento simulado, entre otros [18]. La mayoría de ellos son costosos computacionalmente y no eran considerados opciones viables en el pasado. Pero la situación ha cambiado y seguirá cambiando, por lo que la aplicabilidad de estas metodologías en la actualidad es una cuestión más que real [18].

Aunque es importante medir con exactitud y estimar el verdadero valor de los parámetros, en algunos casos los parámetros no son cuestiones críticas [18]. Esto quedo demostrado, en una simulación amplia sobre un segmento de la red de polaridad en *Drosophila* la cual mostraba un alto grado de robustez frente a cambios en los parámetros [385]. Para determinadas redes la robustez es un aspecto esencial para la supervivencia porque deben hacer frente a las variaciones y perturbaciones externas, lo que genera diversos cambios en los parámetros [18]. Para este tipo de redes, la esencia se encuentra incrustada en la estructura de la red, en lugar de existir en los parámetros específicos de la red [18]. Este es el caso particular cuando el control por retroalimentación es utilizado para obtener robustez en los circuitos, como ocurre en la quimiotaxis bacteriana [386].

3.11. ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DEL SISTEMA

Una vez que se entienda la estructura del sistema, la investigación debe centrarse en el comportamiento dinámico del sistema [18]. Cómo este se adapta a los cambios de su entorno, cómo responde a los diferentes estímulos, cómo hacen los circuitos para lograr las características observadas [18]. Para lograr la comprensión a nivel de sistema, es esencial comprender los mecanismos detrás de la robustez y estabilidad del sistema, así como la funcionalidad de los circuitos [18]. Con esta finalidad se recurre a la simulación por ordenador y una serie de

análisis teóricos que son esenciales para proporcionar la comprensión en profundidad sobre los mecanismos detrás de los circuitos [18].

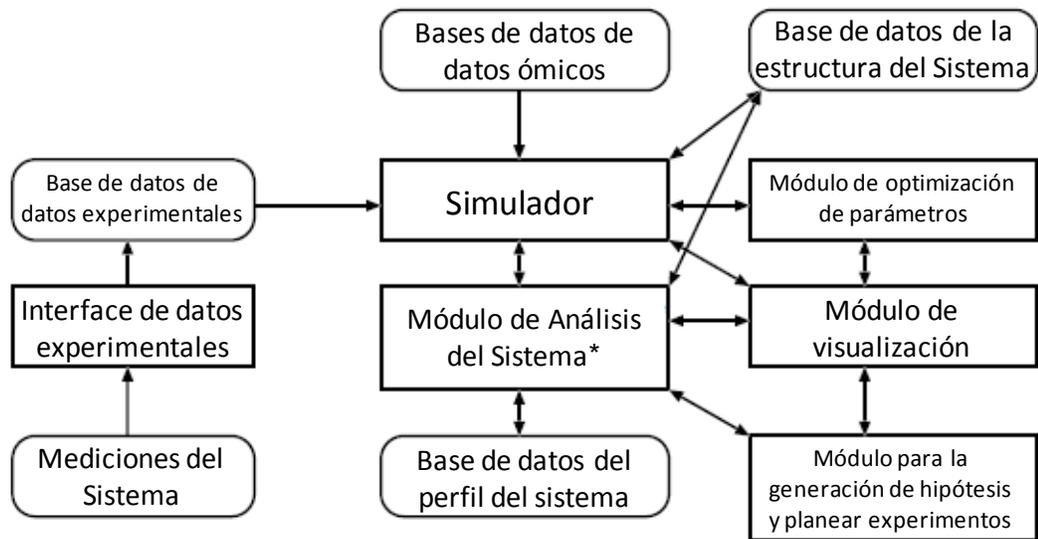
3.11.1. Simulación.

En la actualidad la simulación juega un papel importante. La simulación del comportamiento de las redes genéticas y metabólicas es un campo en el que se trabaja desde hace algún tiempo [387-390]. Existe una gran complejidad en estos sistemas debido al comportamiento de las redes y al gran número de elementos que intervienen en ellas, por lo que es casi imposible entender intuitivamente los comportamientos de este tipo de redes [18]. Un modelo preciso para realizar simulaciones es un prerequisite fundamental para analizar cuestiones como la dinámica de la estructura de las redes genéticas y metabólicas mediante el cambio de los parámetros [18]. Si bien este tipo de análisis es necesario para la comprensión de la dinámica, estas operaciones no son posibles con los sistemas biológicos reales, por lo que la simulación es una herramienta esencial no sólo para comprender el comportamiento, sino también para el diseño de procesos [18]. En la actualidad la simulación es una de las prácticas más comunes en campos como la Ingeniería [18]. Una vez que se llega a la fase de diseño, el control activo y la simulación de los sistemas biológicos, son el núcleo de dichos procesos [18].

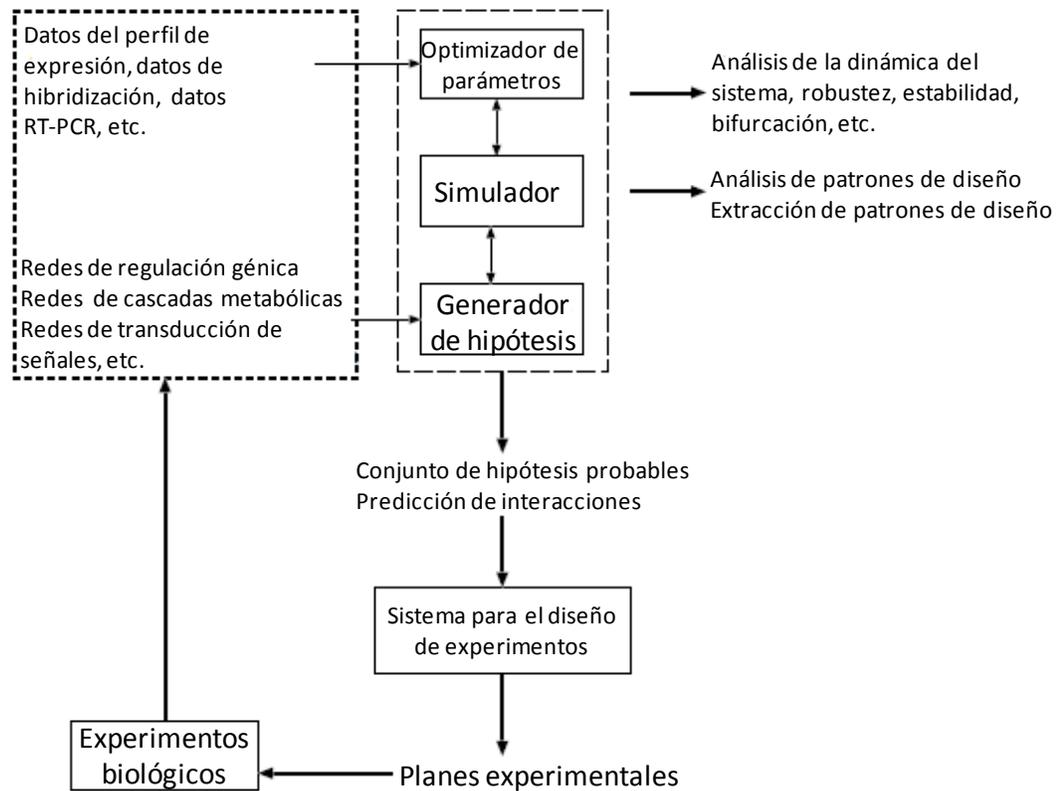
La simulación es un método viable para el estudio de sistemas biológicos, es altamente funcional, preciso y fácil de usar. Los simuladores y sus sistemas de *software* asociados requieren una amplia potencia de cálculo, de manera que el sistema debe funcionar en un grupo de máquinas altamente paralelizadas [391]. Por ejemplo para ser capaces de simular la expresión génica, el metabolismo, la transducción de señales, de una simple o múltiples células [18], deben ser capaces de simular tanto la alta concentración de proteínas que pueden ser descritas por ecuaciones diferenciales y la baja concentración de proteínas que deben ser manejados por el proceso de simulación estocástica [392].

En algunos casos, el modelo requiere no sólo de redes reguladoras genéticas y redes metabólicas, sino también de las estructuras de más alto nivel en los cromosomas (como las estructuras de la heterocromatina). Sin embargo, la dinámica del modelo y como estimar la estructura de datos aislados y el nivel actual de entendimiento son los principales retos en este campo [18].

Dentro del conjunto de herramientas que se necesita para la investigación en Biología de Sistemas se debe incluir cuestiones como: bases de datos, simulador del sistema y *software* para optimizar parámetros, analizar el sistema, generar hipótesis, planificar experimentos y visualizar datos. Las relaciones de los aspectos anteriores se pueden observar en la figura 44.



A) Relación entre las herramientas de software



B) Flujo de trabajo y herramientas de software

Figura 44. Herramientas de software para Biología de Sistemas y su flujo de trabajo. Adaptado de Kitano, 2001 [18]. * Análisis de bifurcación, análisis de balance de flujo, etc.

En última instancia, un grupo de herramientas de *software* deben ser utilizadas para el modelado de los sistemas biológicos, debido a que se requiere una comprensiva y altamente integrada simulación, para el análisis del comportamiento del sistema y su ambiente.

3.11.2. Métodos de análisis.

Existen varios intentos de comprender las propiedades dinámicas de los sistemas utilizando el análisis de bifurcación, el análisis de control metabólico y el análisis de sensibilidad. Por ejemplo, el análisis de bifurcación se ha utilizado para entender el ciclo celular de *Xenopus* [393]. Un grupo de métodos de análisis tales como análisis de equilibrio de flujo (FBA) [69,394] y el análisis del control metabólico (MCA) [134,135,395] proporcionan métodos útiles para comprender los comportamientos a nivel de sistema de circuitos metabólicos en diversos entornos y perturbaciones internas. Se ha demostrado que estos métodos de análisis proporcionan conocimientos sobre las capacidades de las rutas metabólicas lo cual es coherente con los datos experimentales [70]. Otros métodos de análisis se han desarrollado para sistemas complejos en ingeniería, en particular en el ámbito del control de sistemas dinámicos [18].

3.12. EL PROYECTO SISTEOMA

Kitano [18] propone para promover la Biología de Sistemas, crear recursos de datos sobre sistemas tal como ocurrió con el Proyecto Genoma Humano. Este se denominaría el “Proyecto Sisteoma” y el cual sería un gran desafío para la Biología de Sistemas. Para lograr esto se requiere de un gran conjunto de información sobre la estructura del sistema que incluye la estructura genética, redes metabólicas y sus constantes, estructuras físicas y sus propiedades, entre muchos otros componentes.

El objetivo del Proyecto Sisteoma Humano sería definido para completar un detallado y exhaustivo modelo de simulación de una célula humana para el 2020 con un margen de error estimado del 20%, y un perfil de identificación completa del sistema para todas las variaciones genéticas, respuesta a drogas y estímulos ambientales para el año 2030 [18]. Lo cual lo hace un proyecto ambicioso y que estaría a la par con proyectos similares en levadura y *C. elegans* [18].

El impacto de este proyecto será de largo alcance. Formando parte activa de la investigación biológica, proporcionando una nueva visión en la práctica médica

especialmente en la predicción y diagnóstico [18]. Lo cual se verá reflejado en mejores tratamientos y efectividad de los fármacos [18].

El Proyecto Sisteoma deberá mantener una estrecha relación con datos genómicos, proteómicos, interactómicos, entre muchos otros. Incluyendo variaciones genéticas como los polimorfismos de nucleótido único (SNP). Por lo que en el campo científico se abren muchas oportunidades una vez que el Proyecto Sisteoma haya comenzado y sus datos se encuentren disponibles para la investigación científica. Esto exigirá un gran compromiso, por lo que la divulgación de la Biología de Sistemas es una cuestión clave en dicha cuestión [18]. Este proyecto es equiparable en una escala similar a la del Proyecto Genoma Humano [18].

3.13. SYSTEMS BIOLOGY MARKUP LANGUAGE (SBML). LENGUAJE DE ETIQUETAS PARA BIOLOGÍA DE SISTEMAS [396].

Como se ha expuesto anteriormente, los modelos matemáticos son frecuentemente utilizados en el análisis de redes metabólicas, redes de regulación génica y rutas de señalización celular [397]. Y la Biología de Sistemas se caracteriza por la integración sinérgica de la teoría, modelado computacional y experimentación [3]. Por lo que en Biología de Sistemas las herramientas computacionales complementarias son utilizadas muy frecuentemente para modelar y analizar las diferentes características de un sistema en particular [398]. La mayoría de estas herramientas tienen su propio formato específico para el acceso y almacenamiento de los modelos; el cambio de herramientas hasta hace no poco tiempo involucraba volver a escribir el modelo arrancando desde cero [398]. Además, cuando una herramienta dejaba de ser soportada, los modelos podrían perderse para siempre [398].

La aplicación del Lenguaje de Etiquetas para Biología de Sistemas (SBML, por sus siglas en inglés) es una cuestión gratuita y abierta, con un formato basado en XML diseñado para promover la interoperabilidad entre diferentes herramientas [396]. La descripción del modelo producido por esta herramienta puede ser leída y procesada por otros programas [398]. También ofrece una representación estándar para el almacenamiento, transmisión y reutilización de modelos [398]. El SBML puede ser utilizado para modelos descriptivos (pero no se limitan solo a estos) de vías de señalización, redes metabólicas, redes de regulación génica, entre muchas otras [398]. El SBML se describe como un conjunto de clases de descripciones, las cuales pueden ser aplicadas de formas muy diferentes [398]. Por el momento se mantiene como una instancia del lenguaje XML [399]. El objetivo del SBML consiste en facilitar el intercambio de modelos matemáticos

entre herramientas de *software* con un mínimo de intervención humana, permitiendo una fácil publicación en un formato electrónico [400].

Aunque el SBML se basa en texto y puede ser editado en un simple editor de texto, tiene la intención de ser escrito y leído por las máquinas, no por los seres humanos [398]. Como tal, requiere de interfaces de usuario específicos para traducir las intenciones del modelador en la representación computacional [398].

El SBML define un modelo en términos de sus componentes, tales como las especies, los parámetros y los compartimientos; y las interacciones entre estos componentes, tales como reacciones [400].

Para mayor información acerca de este lenguaje de programación se puede consultar la siguiente dirección electrónica: http://sbml.org/Main_Page.

PARTE 4. ESTADO DEL ARTE, APLICACIONES E IMPACTOS DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Biología de Sistemas (Systems Biology) o *Biología Sistémica* son las palabras de moda en el argot científico. En la actualidad, Colombia como en muchas otras cuestiones apenas está empezando a tener en cuenta este nuevo enfoque. El incremento del uso de la frase “Biología de Sistemas” puede ser percatado cuando se introduce el *query* (la pregunta) acerca de algún aspecto sobre Biología de Sistemas en los buscadores de las bases de datos de PubMed [401]. Su uso dentro de las publicaciones se incrementa año por año lo cual puede ser observado en la figura 45. Cuando se compara el número de publicaciones de este nuevo enfoque con respecto a otras nuevas áreas de investigación del análisis biológico, impulsadas por la generación de cantidades masivas de datos, usando como indicador el número de publicaciones por año sobre el total, se encuentra que ésta ha sido una de las áreas con mayor crecimiento en los últimos tiempos que solamente se encuentra superada por una de sus aplicaciones denominada: *Biología Sintética* (figura 46).

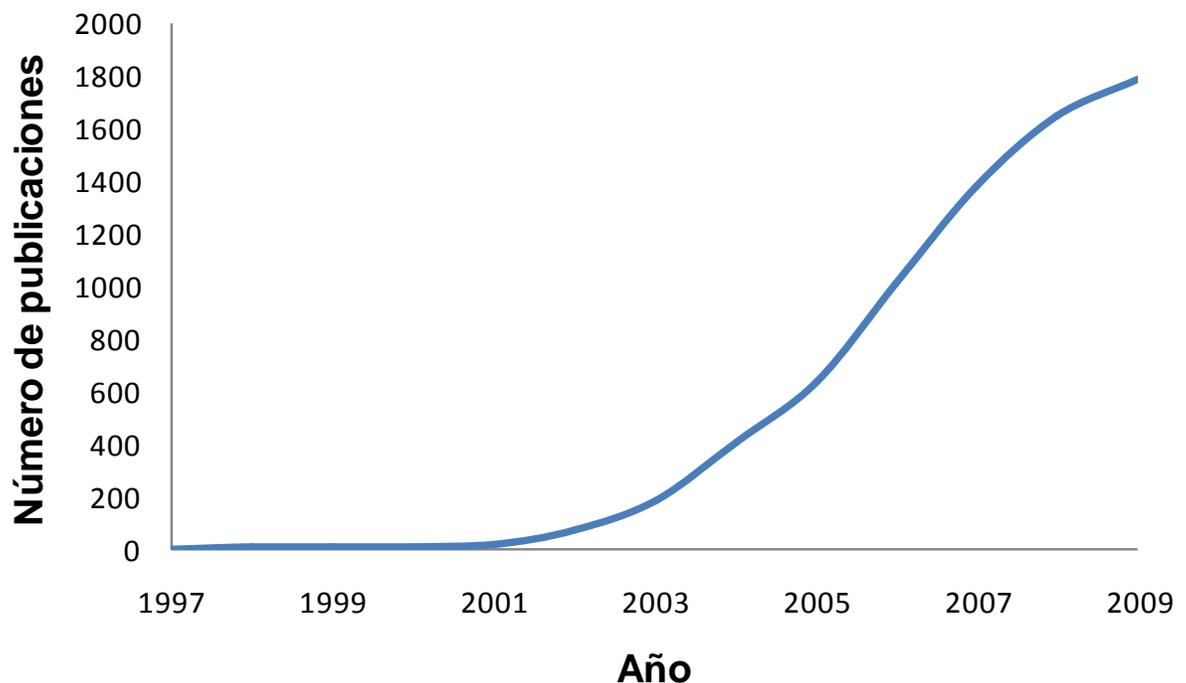


Figura 45. Búsqueda del número de publicaciones realizadas por año que contienen “Systems Biology” como frase exacta en la base de datos de PubMed.

Al analizar a fondo las cuestiones tratadas en estos trabajos se logra observar impresionantes avances que se han alcanzado gracias al modelamiento de una serie de procesos individuales; en fisiología por ejemplo, se ha modelado la dinámica del corazón [12]. Este proceso se ha ido incrementando cada vez más hacia el modelamiento de los procesos moleculares, con la participación de la mayoría o la totalidad de los genes, productos genéticos y sus metabolitos, los cuales son usados para comprender los procesos de las enfermedades complejas [195]. Dichos procesos son fundamentales para conocer qué tipo de modelos trabajan y cuáles no [195]. Una de las más exitosas implementaciones actuales de la Biología de Sistemas se basa en el ciclo iterativo de computo y análisis de datos (*in silico*), construcción/refinamiento de modelos y predicciones, vinculados al trabajo húmedo de laboratorio (*in vitro*) y al diseño experimental en especímenes vivos (*in vivo*), además de la experimentación, captura de datos y almacenamiento en formas que puedan ser representadas y manipuladas en programas de computador [195]. Las bases sobre dichos procesos fueron tratados en la anterior parte de este documento.

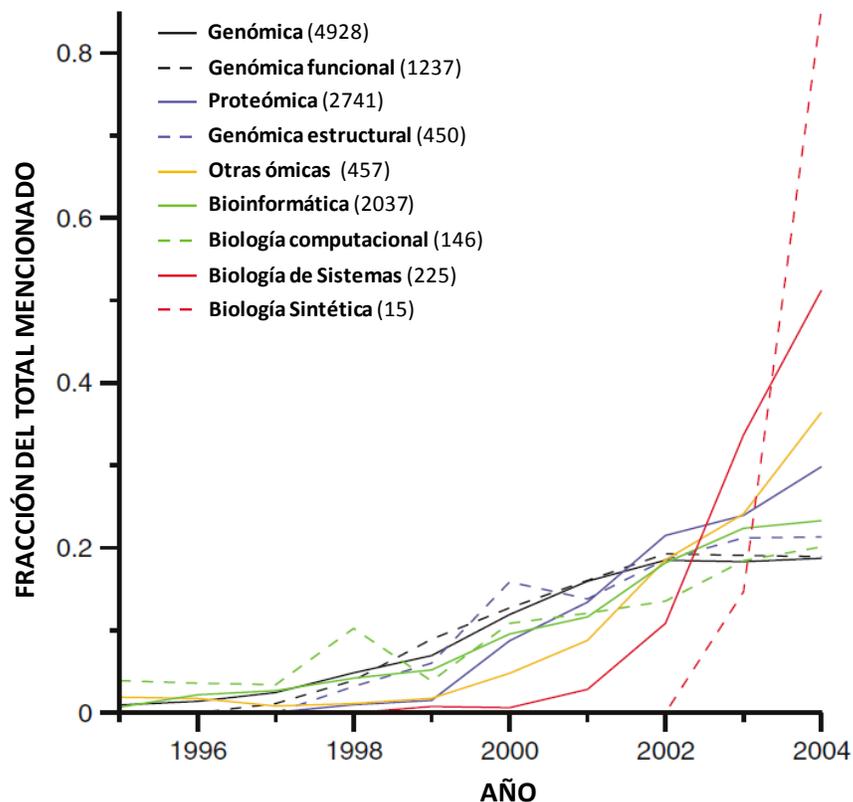


Figura 46. Aceptación de los campos de investigación que están impulsados por la generación de cantidades masivas de datos moleculares. Esta medición se basa en los textos y resúmenes presentes en MEDLINE entre los años 1995 y 2005. La fracción mostrada se basa en el número de textos mencionados para cada año sobre el total. Adaptado de Bork, 2005 [402].

El uso masivo de la Biología de Sistemas en el entendimiento de la vida a nivel sistémico no surge como una cuestión de moda. Con ello se proponen nuevos usos que se le pueden dar a la información disponible con las nuevas herramientas experimentales y computacionales que se encuentran a disposición de los investigadores. Además de brindar muchas soluciones a problemas que no podían ser tratados con las anteriores tecnologías. La Biología de Sistemas surge como una necesidad para afrontar el nuevo paradigma de investigación e intentar conocer los procesos de los seres vivos de una manera más tangible y real. De ahí la importancia de este enfoque en la actual y venidera forma de hacer ciencia en Biología. Además actualmente, los campos de la ciencias se han propuesto a ser cada vez mas holísticos y menos particulares a diferencia de cómo se hacia la ciencia en el siglo pasado, en donde se obtenía el conocimiento de la estructura y función de “un integrado biológico” de manera aislada. Esto hacia que se obtuviera tan solo “un pedazo poco integrado de la respuesta”. Olvidando un poco que “la realidad” de los sistemas biológicos consiste en coexistir en conjuntos de propiedades e interacciones que hacen posible el conocimiento y percepción de la vida en un contexto “real”.

4.1. ¿POR QUE SE DEBE HACER BIOLOGÍA DE SISTEMAS?

La investigación de los sistemas en las ciencias de la vida es necesaria para un mejor entendimiento cualitativo y cuantitativo del funcionamiento de los sistemas biológicos en cuestiones básicas, salud y condiciones patológicas, especialmente cuando están implicadas múltiples vías dependientes en función del tiempo [195]. Se espera que en un futuro todo este esfuerzo conducido por investigaciones en Biología de Sistemas arroje grandes luces sobre muchos de los problemas actuales del entendimiento biológico, con la finalidad de abordar problemáticas específicas. Cabe mencionar que dichas problemáticas son cuestiones urgentes dentro de las que cabe destacar: enfermedades, desarrollos biotecnológicos, contaminación, entre muchos otros. La Biología de Sistemas brinda una nueva visión científica y por lo tanto no se debe apartar del viejo y nuevo conocimiento, teniendo en cuenta que *el todo es más que la suma de las partes* [4]. Se debe tener en cuenta que la vida no es una mera cuestión individual, es un colectivo interconectado en donde cada parte cumple una función muy importante en el sistema viviente. Quizás si se hubiera tenido un mayor comprensión y entendimiento de dicha complejidad, *no se tendría tan desestabiliza la biosfera* (se sabe que todas las “problemáticas” actuales vienen como producto de una cadena causal de acontecimientos), como por ejemplo como producto de un exceso de energía (aumento de entropía) en nuestra biosfera (producida por la contaminación por gases que aumentaron el efecto invernadero). Afortunadamente los sistemas buscan su “punto de equilibrio”, en el caso de la biosfera un estado en el que muchas especies no existan, entre ellas quizás los

humanos (debido a que son los mayores contribuyentes de “desequilibrio” del sistema).

Las tecnologías de alto rendimiento han generado gran cantidad de información, por lo que en Biología de Sistemas se incluyen cuestiones relacionadas con la explotación de tal información biológica generada. Además de utilizar los nuevos tipos de datos disponibles de una amplia gama de técnicas experimentales como la espectroscopia de masas, espectroscopia Raman, fotoluminiscencia, interferencia láser, espectroscopia de resonancia magnética nuclear, Bioimagen, entre otras. Es decir, la Biología de Sistemas es una cuestión necesaria para sacarle el mayor provecho a dicha información generando nueva información que pueda ser utilizada en diferentes ramas del conocimiento.

En la actualidad el paradigma dominante de investigación en laboratorio, un gen → una función → una enfermedad, ha alcanzado sus límites en muchas áreas, como lo es el estudio de importantes enfermedades (con sus respectivos tratamientos) que a menudo surgen de una combinación de factores [195]. La catalogación y clasificación de moléculas, no arroja suficiente información sobre la función de las moléculas o su funcionamiento en las células [195]. Por lo que muchos de los aspectos importantes de la Biología solo pueden ser estudiados mediante la combinación de experimentación y desarrollo computacional para producir modelos de sistemas que generan resultados útiles, por ejemplo cuando se examinan las rutas de interconexión de dichos componentes [195]. Estos hallazgos tendrán grandes implicaciones en las ciencias de la vida y permitirán dar una descripción virtual de las actividades celulares y fisiológicas, así como su función [195]. Uno de sus objetivos consiste en lograr comprender el funcionamiento de los sistemas fisiológicos y fisiopatológicos, y como estos modelos pueden conducir al desarrollo de medicamentos e investigar los efectos del tratamiento o generar un aprovechamiento en Biotecnología [195]. Los conocimientos adquiridos gracias a la Biología de Sistemas también pueden abrir las puertas hacia la prevención de enfermedades y tratamientos con el fin de evitar el uso intensivo de medicamentos [195].

Para lograr los aspectos claves mencionados en los anteriores párrafos, se debe analizar tanto genotipo como fenotipo, por lo que el análisis integral de estos componentes es fundamental. La Biología de Sistemas brinda la posibilidad de poder hacerlo de manera tangible. Tal como lo plantea el profesor de Oxford Denis Noble [403]: *“el éxito de los análisis fisiológicos requiere un entendimiento de las interacciones funcionales entre los componentes claves de las células, órganos y sistemas, así como conocer cómo cambian estas interacciones en los estados de la enfermedad. Esta información no reside ni en el genoma, ni en las proteínas individuales y ni siquiera en los genes que las codifican. Esta información se*

encuentra en el nivel de las interacciones de proteínas dentro del contexto subcelular, celular, de tejidos, órganos y estructuras del sistema". Siendo entonces la Biología de Sistemas clave y fundamental, en el hacer y quehacer científico actual.

4.2. ¿QUIÉN SE BENEFICIARÁ DE ESTE ENFOQUE?

En términos generales toda la humanidad se beneficiara de la Biología de Sistemas. Debido a que la investigación basada en este enfoque se retroalimenta del conocimiento y las preguntas realizadas por cada uno de los componentes de la sociedad. Se puede decir que existen muchos "clientes" que se beneficiarán de la Biología de Sistemas, dichas personas plantearan gran diversidad de preguntas (científicas). Donde terminan involucrados investigadores en Biología, Fisiología y Medicina, Universidades, centros de investigación, industria farmacéutica, Médicos de hospitales, Médicos de familia y de investigación, pacientes, profesionales de la salud pública, la industria farmacéutica, los nuevos y existentes empresas de biotecnología, agricultura, biotecnología, entre otros, así como los científicos de disciplinas en particular, por ejemplo, Biología Celular, Fisiología, Medicina, etc.

Por lo cual los beneficios esperados están generalizados, debido a que una profunda comprensión de los complejos procesos biológicos permitirá hacer frente a muchos problemas del mundo real, creando soluciones o empezar a abordarlos desde otra perspectiva. Lo que haría entonces a la Biología de Sistemas uno de los principales enfoques para los desarrollos científicos y tecnológicos del siglo XXI [195] y una de las disciplinas con mayor impacto en el desarrollo del hombre moderno.

4.3. LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS DENTRO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VIDA

El campo y rango de acción de la Biología de Sistemas es muy amplio, por lo que se deben tener en cuenta algunos aspectos para formular proyectos en esta disciplina. Así entonces, las propuestas que afirman tener un enfoque de sistemas, deben contener un análisis fuerte y componentes de modelado [195]. Estos proyectos relacionados con Biología de Sistemas deben tener una fracción asignada de presupuesto adecuada de recursos para el modelamiento de datos o su integración, dependiendo del alcance del proyecto [195]. Inclusive los proyectos pequeños necesitan una integración de datos significativa y recursos para el modelamiento computacional, que va más allá del análisis básico de datos [195]. Muchos de los proyectos a llevar a cabo desde la Biología de Sistemas pueden estar enmarcados con objetivos dentro de la salud, Biotecnología, Ingeniería

Genética, Fisiológica (ej. microorganismos o plantas) o mejoras de procesos, entre muchas otras [195].

4.3.1. Tipos de productos de investigación.

Existen varias dimensiones en el tipo de salida deseada. Se darán ejemplos utilizando los diferentes niveles en el paradigma de la ciencia: explicar, descubrir, predecir y controlar [195]:

1. Explicar

- Simular sistemas que muestren como los datos tienen internamente auto-consistencia y suficiencia para probar una hipótesis.
- Realizar el análisis genómico funcional de datos de expresión para estudiar sistemas bajo condiciones normales.
- Probar hipótesis de cómo operan rutas (mecanismos de acción).
- Usar modelos asistidos por minería de datos para incrementar la comprensión.
- Dilucidar propiedades y reglas (conservadas) según las cuales dicho sistema biológico opera.

2. Descubrir

- Estudiar modelos de sistemas *in silico* con el fin de descubrir leyes y principios que rigen el comportamiento de los sistemas biológicos.
- Usar Matemática Analítica para demostrar leyes y principios.
- Examinar los sistemas experimentales con la finalidad de presentar la relevancia de las leyes y principios.

3. Predecir.

- Diseñar experimentos de laboratorio para explorar hipótesis seguras.
- Perturbar los sistemas computacionales en varias rutas para ver como el sistema reacciona ante diferentes estímulos, a diferentes estímulos (gama de estímulos), a través de pequeños o grandes cambios de concentración, como por ejemplo cuando se elimina un gen entero.
- Simular y probar experimentalmente los efectos de nuevos estímulos (medicamentos) u otras perturbaciones en un sistema celular o fisiológico y predecir la respuesta de los pacientes a diferentes tipos de tratamientos.

4. Control

- El uso de modelos para diseñar nuevos estímulos (drogas) u otras perturbaciones con la finalidad de lograr efectos deseados en sistemas celulares o fisiológicos.
- El control de la generación de nuevos datos con la finalidad de poder decidir entre modelos y/o para mejorar las estimaciones de parámetros, basados en análisis automatizado de modelos alternativos.
- Desarrollar una amplia gama de aplicaciones industriales para sistemas biológicos controlados.

4.3.2. Métodos.

Los métodos utilizados son variados, siendo los modelos la columna vertebral de la investigación en Biología de Sistemas. Dentro de dichos métodos para modelización existen gran cantidad de éxitos. Generalmente dicho éxito se debe a que estos modelos exitosos están orientados a contestar preguntas en particular [195]. Hasta ahora, ningún modelo incorpora todos los datos, resuelve todo o está diseñado para responder todas las preguntas [195]. De manera particular los modelos exitosos de hecho poseen las siguientes características [195]:

- Están fuertemente acoplados con trabajo experimental que se produjo en relación con la elaboración del modelo.
- Tienden a hacer una pregunta, la cual se enfoca en el comportamiento dependiente del tiempo de un parámetro, a pesar que la elaboración del modelo suele ser más compleja.
- Muchos de estos modelos exitosos encontrados en la literatura resuelven entre dos y diez ecuaciones diferenciales, y a menudo emplean un conjunto de parámetros de manera arbitraria. Esto de por sí implica enormes simplificaciones, debido a que las complejas redes biológicas son a menudo mucho más complejas. Por lo que la disponibilidad tanto de la gran cantidad de conjuntos de datos generados como parte de los proyectos en Genómica funcional y la mayor precisión de las medidas de determinados procesos (quizás lo más importante), así como las técnicas de modelamiento, podrían cambiar esta situación y permitir que el modelamiento puede proceder en una escala más realista.
- Existen alternativas de modelamiento exitoso para el uso de ecuaciones diferenciales, por ejemplo redes Booleanas, que no son tan detalladas, pero que pueden responder muchas preguntas.
- El modelamiento a múltiple nivel se está intentando, pero el modelamiento en cada uno de los niveles está fuertemente enfocado en el problema en particular que quiere resolver.

- El éxito del modelamiento depende de la amplia gama de datos biológicos disponibles en una forma consistente y cualitativa, aunque una sola porción de esta puede ser usada en el modelo en particular.
- Más y más modelamiento se está realizando utilizando plataformas estándar para programación como el SBML [7], envuelta en cerca de 100 sistemas de *software*, con el soporte de bases de datos estándar como Reactome [404] y KEGG [270]. Sin embargo, los datos y la escogencia de los modelos están influenciados mediante el acoplamiento de un programa experimental.
- El modelamiento también tiene que involucrar la Teoría de Sistemas Complejos. Debido a que los sistemas biológicos operan muy lejos del equilibrio termodinámico, y presentan oscilaciones auto-sostenibles, pulsos y ráfagas, en todos los diferentes niveles de organización. La aplicación de la Teoría de la Bifurcación por primera vez ha proporcionado las herramientas matemáticas y conceptos necesarios para hacer frente a problemas en este campo que continúan sin resolverse. Hasta ahora no se puede entender por ejemplo como un simple modelo de ruptura y adición de células puede cambiar de un tipo de dinámica a otra. La interacción de muchos subsistemas oscilantes (células) con parámetros ligeramente diferentes es también una cuestión de gran importancia.
- Para la Biología de Sistemas mediante la colaboración de consorcios, es necesario trabajar bajo condiciones estandarizadas, especialmente si más de un equipo o proyecto emplean el mismo organismo modelo. Trabajando con los mismos procedimientos estándar se pueden garantizar resultados comparables, condiciones experimentales, así como la presentación y análisis de datos para que se documenten bien. Los consorcios deben enfocarse en definir de manera correcta las interrogantes biológicas y hacer frente a un número limitado de organismos (modelo) para asegurar resultados coherentes y su impacto. Desde que la Biología de Sistemas es un área interdisciplinaria de investigación, las actividades de modelamiento incluyen trabajo experimental y desarrollo de métodos.
- Los modelos deben tener un intento de conectar a las *ómicas*, en el sentido de contribuir como única instancia al entendimiento de todo el organismo viviente.

4.3.3. Análisis para áreas de investigación

4.3.3.1. Dimensiones de investigación en ciencias de la vida.

Una estructura para el análisis de áreas de investigación de la Biología de Sistemas en ciencias de la vida es el brindado por Bock *et al* [405], y en el cual se

describen las dimensiones cubiertas por la investigación en Biología de Sistemas y su posible desarrollo, como se cita a continuación [405]:

- El análisis integral de la función fisiológica, mediante el uso de modelos computacionales, donde se confronten tres tipos de integración: integración estructural, integración funcional y síntesis.
- Estructura: gen, proteína, complejo macro, organelos, célula, red, tejido, órgano, organismo, población, ecosistema, biosfera.
- Función: regulatoria, crecimiento, metabólica, eléctrica, mecánica, transporte, señalización.
- Datos para teorizar: datos empíricos, modelos estadísticos, modelos de predicción, matemáticos, ontologías, análisis de sistemas, principios fisicoquímicos, teorías.
- Escogencia del organismo modelo y avances para sus estudio: bacterias (rápida reproducción), eucariotas mono celulares (relativamente simples, rápida reproducción), células de mamífero (líneas celulares de laboratorio), huevos fecundados (estudios del desarrollo, pero más difíciles de obtener, mantener, además de requerir un medio artificial), modelos de organismos (complejos, más relevantes), humanos (altamente complejos y relevantes, pero con restricciones éticas y legales).
- Sistemática para la Biología de Sistemas: dependencia del tiempo, grado de conectividad de las redes, interacción de experimentos y computación, perturbación de sistemas, capacidad predictiva.
- Procesos de reproducción y desarrollo de los organismos.
- Evolución, adaptación y diversidad a nivel de población.
- Interacciones del organismo (interacciones de enfermedades –ruptura de barreras interespecies- y transmisión, cadena alimenticia de transmisión, desarrollo de resistencia bacteriana, mutantes de VIH, variantes de nueva influenza, entre otras).

4.3.3.2. Escogencia del área.

Desde que la investigación en Bioinformática y Biología de Sistemas aparecieron han tenido una amplia gama de “dimensiones”, por lo que al decidir sobre la áreas de investigación se debe tener en cuenta ¿cómo pueden los investigadores escoger el área más prominente? con frecuencia, la elección es hecha sobre la base de trabajos anteriores y la capacidad que se tiene en los laboratorios individuales de desarrollar dicha investigación [195]. El reto para el futuro consiste en identificar en qué lugar los métodos de Bioinformática y Biología de Sistemas pueden ser aplicados para mejorar los conocimientos y aplicaciones; a menudo dichos análisis permiten la expansión a niveles superiores de integración de datos [195]. En muchos casos, las mayores perspectivas siguen estando precedidas por

la “antigua” observación directa de los organismos vivos en la ausencia de modelos, debido a que el modelamiento algunas veces solo reproduce unos resultados limitados, pero no aporta nuevos conocimientos [195]. Afortunadamente, debido a los mecanismos dominantes de la homeostasis, que son capaces de simular y comprender los datos existentes, con diferentes modelos de complejidad se pueden lograr cuestiones muy importantes desde algunas de las siguientes disciplinas [195] :

- Bioinformática (genotipo-fenotipo).
- Biología Sistemática (vías con interacciones lineares).
- Biología de Sistemas (vías simples o interconectadas con cálculos cuantitativos relacionados con experimentos).
- Fisiología con efectos claves identificados (ej. modelamiento del corazón).

4.4. SITUACIÓN ACTUAL DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS

La Biología de Sistemas a pesar de ser un enfoque “nuevo” de investigación presenta un gran avance en muy corto tiempo. Su carácter multidisciplinario le ha dado cabida en gran cantidad de campos del quehacer científico (no solo en ciencias de la vida). Es por eso que la información disponible acerca de este punto es extensa. A continuación se tomarán en cuenta ciertos aspectos de interés con respecto a la Biología de Sistemas relacionados con cuestiones científicas, económicas y académicas.

4.4.1. Modelo de negocio de empresas relacionadas con Biología de Sistemas.

Existe un buen número de compañías farmacéuticas y biotecnológicas que comienzan a emplear entre sus estrategias de desarrollo y análisis la Biología de Sistemas y algunas de ellas han demostrado apostar por esta nueva disciplina como forma de publicidad de sus actividades de I+D+I (Investigación + Desarrollo + Innovación tecnológica) [268] (figura 47). Algunas de las empresas que se encuentran involucradas con la Biología de Sistemas son Johnson & Johnson, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, entre otras [268]. Dichas empresas han apostado por desarrollar sus propias tecnologías de identificación y desarrollo principalmente de fármacos empleando tecnologías globales como las que proporciona la Biología de Sistemas [268]. Otras compañías se posicionan como proveedoras de herramientas que pueden ser a su vez licenciadas o vendidas a las farmacéuticas anteriormente mencionadas, así como a centros de investigación y universidades [268]. Por lo anterior, son muchas las patentes y solicitudes de patentes que tienen como base la Biología de Sistemas (para más información se puede consultar a López *et al.*, [268]). Un tercer tipo de modelo de negocio

correspondería a aquellas pequeñas empresas que van surgiendo como distribuidoras de servicios personalizados a las grandes farmacéuticas relacionados con la Biología de Sistemas, las cuales poseen el mayor grado de incertidumbre respecto a su futuro [268]. Por último, algunas de las empresas biotecnológicas especializadas en Genómica y Proteómica, han ido trasladando paulatinamente sus esfuerzos hacia la Metabolómica [268]. Dicha transformación requiere aproximaciones que se pueden clasificar perfectamente dentro de las estrategias de la Biología de Sistemas, aunque ellas mismas no se presenten como empresas dedicadas a estas actividades [406].

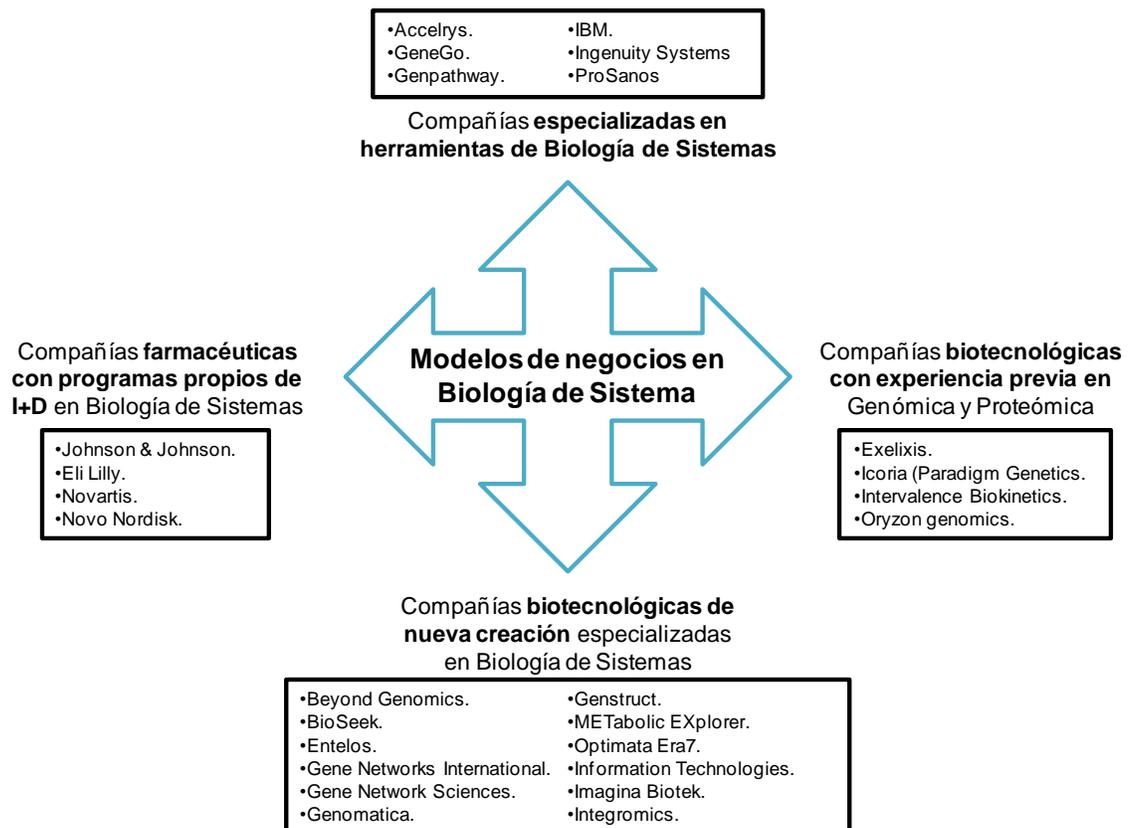


Figura 47. Modelos de negocio en Biología de Sistemas. Adaptado de López *et al.*, 2007 [268].

Algunos autores señalan que el mercado al que se enfrentan las empresas dedicadas en su mayor parte a la Biología de Sistemas es muy reducido, debido principalmente a que tan solo unas cuantas empresas farmacéuticas son capaces de comprar y utilizar los productos que se ofrecen [268]. Es por ello que la mayoría de las compañías dedicadas a la comercialización de herramientas de *software* en Biología de Sistemas, se ven obligadas a buscar alianzas y colaboraciones que les

permitan desarrollar sus propios productos [268]. Por otra parte, las compañías biotecnológicas del sector tienen grandes dificultades para acceder a datos que son esenciales a la hora de elaborar los modelos matemáticos y biosimuladores, debido a que las compañías farmacéuticas son muy reacias a proporcionar datos procedentes de sus ensayos [406]. En el *anexo 5* se muestra una recopilación de empresas internacionales con líneas de negocio, productos o servicios relacionados con la Biología de Sistemas.

4.4.2. Situación actual de la investigación en Biología de Sistemas.

A pesar que la Biología de Sistemas ha evolucionado mucho en los últimos años, aún se encuentra en su infancia [268], aún cuando su desarrollo es constante y capta la atención de la comunidad científica. Uno de los motivos para dicha cuestión radica en que esta disciplina se ha desarrollado de forma muy dispersa en todo el mundo, además de carecer de procedimientos experimentales y programas informáticos estandarizados [268]. Por otra parte, los investigadores que trabajan en este campo han sido hasta la fecha muy reticentes a la hora de compartir información relevante [268]. Por esta razón es esencial el desarrollo de bases de datos actualizadas periódicamente y programas de simulación compatibles y estandarizados [268]. Algunos grupos ya están elaborando este tipo de bases de datos relacionados con procesos complejos como la señalización celular. En concreto, la base de datos STKE (Signal Transduction Knowledge Environment) [407] mantenida por Science, se encarga de la identificación y desarrollo de herramientas para la obtención de información acerca de la señalización celular. Otras bases de datos importantes son la Alliance for Cellular Signalling [408] y la Enciclopedia de Kioto de Genes y Genomas de Japón (KEGG) [270].

Un aspecto muy importante es el desarrollo de lenguajes de programación específicos como el Lenguaje de Marcas de Biología de Sistemas (SBML), el cual es un tipo de lenguaje de programación para representar modelos de redes de reacciones bioquímicas [396]. El SBML se puede aplicar al diseño de redes metabólicas, rutas de señalización celular y redes de regulación entre otros. Dicho lenguaje se encuentra presente en variedad de programas, como: SBMLeditor [398], SBML-PET [409], SBML-SAT [397], SBMLsqueezer [410], SBML interface de exportación para la herramienta de Biología de Sistemas para MATLAB [400], etc. Existen también otras herramientas de *software* disponibles para Biología de Sistemas como: anNET [411], APOPTO-CELL [412], BioPP [413], Biskit [414], Cellware [415], FERN [416], Gene Designer [417], GenePro [418], Gramene [419], GraphWeb [420], Grid Cellware [421], MassTRIX [422], MMG [423], MRMer [424], OntoSlug [425], RDFScope [426], RMBNTtoolbox [427], SEBINI [428], TASSER-Lite [429], WGCNA [430], entre otros. Algunas de estas aplicaciones se encuentran bajo licencia de *software* libre, con gran variedad de herramientas que

pueden incluir: visualización, análisis, aplicaciones, minería, simulación, búsqueda, exportación y manipulación de información.

Existe un consorcio llamado BioPAX [431] que se encuentra actualmente desarrollando una base de datos de intercambio de datos de rutas biológicas que se encuentra en fase de prueba. BioPAX está pensado como un complemento a la *organización SBML* [396], debido a que esta última posee una base de datos cuyo objetivo es el intercambio de modelos de redes de interacciones bioquímicas, mientras que BioPAX solo cubrirá datos de rutas biológicas [268].

Tabla 5. Sistemas Modelos.

Sistema modelo	Organismo	Estrategia
Infección viral de <i>E. coli</i>	Fago λ	Simulaciones por ordenador mediante modelos, simulaciones estocásticas.
	Fago T7	Ecuaciones diferenciales
Quimiotaxis viral	<i>E. coli</i>	Ecuaciones diferenciales, simulaciones estocásticas.
Desarrollo embrionario	Erizo de mar	Identificación de elementos reguladores <i>cis</i> e interacciones, modelización por ordenador de redes <i>cis</i> .
	<i>Drosophila</i>	Simulación mediante ecuaciones diferenciales.
Señalización celular	Mamíferos	Simulación mediante ecuaciones diferenciales.
Metabolismo de carbohidratos	<i>S. cerevisiae</i>	Redes de interacciones físicas, redes bayesianas.
Redes de proteínas	<i>S. cerevisiae</i>	Modelos basados en grafos no dirigidos.
Metabolismo general	<i>E. coli</i>	Análisis de Balance de Flujo.
Modelo celular	<i>E. coli</i> , neurona	Simulación mediante ecuaciones diferenciales.
Osciladores sintéticos y circadianos	<i>E. coli</i> , <i>Drosophila</i> , Neurospora, ratón	Síntesis de redes multigénicas <i>in vivo</i> mediante modelos por ordenador como patrón.
Interruptores genéticos	<i>E. coli</i>	Síntesis de redes multigénicas <i>in vivo</i> mediante modelos por ordenador como patrón.
Ciclo celular	Mamíferos, levadura	Mapas de interacciones moleculares, redes bayesianas.

Principales sistemas modelo empleados en Biología de Sistemas. Adaptado de Ideker *et al.*, 2001 [253].

La investigación en Biología de Sistemas en Europa se lleva a cabo en múltiples localidades, es decir, se encuentra muy fragmentada, con poca coordinación y financiación inadecuada [268]. Esto último se debe en gran parte a la gran cantidad de áreas implicadas en la Biología de Sistemas, además de una escasa financiación en comparación con otros lugares como Estados Unidos y Japón [268]. En la actualidad la investigación en Estados Unidos y Asia es mucho más activa que en Europa con respecto a la modelización y simulación de procesos complejos [268], y el trabajo se encuentra de cierta manera más coordinado. En el caso de América Latina es muy poco el desarrollo e inversión en esta área si se compara con otros lugares. Muy pocos grupos se encuentran desarrollando investigaciones de manera específica en Biología de Sistemas. En el caso de Colombia la información con respecto a su uso en investigación se restringe a unos muy pocos grupos como lo son el grupo de Biología de Sistemas (Universidad Pontificia Bolivariana), grupo de Métodos en Bioestadística (Universidad Nacional) y el grupo BIMAC (Universidad del Cauca), aunque otros grupos y/o Universidades se encuentran trabajando en aspectos muy relacionados como lo son Bioinformática (Universidad del Valle, Universidad del Cauca, Universidad de los Andes, Universidad Nacional, Universidad Javeriana y la Universidad de Antioquia) y Sistemas complejos (Centro de Excelencia en Modelamiento y Sistemas Complejos).

Una de las mayores prioridades claves de la Biología de Sistemas radica en el desarrollo de iniciativas que permitan crear e integrar bases de datos relevantes y *software* de análisis, esto con la finalidad de facilitar y permitir la interpretación de datos experimentales a nivel de sistemas [268]. Gracias a esto, se logrará enfocar la investigación en la modelización de procesos determinados a fin de comprender el comportamiento dinámico de la complejidad viviente. En la actualidad estos modelos se encuentran enfocados en la célula (metabolismo, señalización, tráfico, organelos, ciclo celular, expresión génica, replicación, citoesqueleto, etc.), animales y plantas, gracias al uso de los datos experimentales (Transcriptómica, Proteómica, Genómica funcional, e interacciones con rutas celulares, entre otros) [268]. Estos sistemas modelo (tabla 5) y organismos modelo son esenciales para caracterizar los sistemas biológicos, aunque debido a que algunos de ellos han sido estudiados con más detalle que otros, es más probable que los primeros proporcionen una mayor información [268]. Se espera que en un futuro la Biología de Sistemas permita entender a mayor profundidad otros niveles superiores de complejidad (poblaciones, ecosistemas, etc.) y por qué no quizás algún día se pueda acercarse a la obtención de un entendimiento integral de la Biosfera.

Tabla 6. Iniciativas de estandarización.

Nombre	Dominio	Lenguaje	Desarrollo	Lanzamiento
GO	Función del gen y localización	XML	University of Cambridge, EBI y otros	Mayo 2000
MIAME	Microarreglos	Informal	MGED society	Diciembre 2001
CCPN	Metabolómica	UML	University of Cambridge, EBI y otros	Junio 2002
MAGE	Microarreglos	UML, XML	MGED society	Agosto 2002
MO	Microarreglos	OWL, DAML	MGED society	Enero 2003
SBML	Redes bioquímicas	XML	CalTech, SBI, EBI y otros	Marzo 2003
PEDRo	Separación de proteínas, archivos PEML	UML, XML	University of Manchester	Marzo 2003
SMRS	Metabolómica	Informal	Imperial College London y otros	Noviembre 2003
PSI-MI	Interacciones moleculares	XML	HUPO-PSI	Enero 2004
MIAPE	Proteómica	Informal	HUPO-PSI	Enero 2004
FuGE	Datos de Genómica funcional	UML	MGED, HUPO	Mayo 2004
CellML	Modelos matemáticos	XML	University of Auckland	Enero 2004
MCP guidelines	Publicaciones sobre Proteómica	Informal	Molecular and Cellular Proteomics Journal	Junio 2004
mzData	Espectrometría de masas	XML	HUPO-PSI	Agosto 2004
MISFISHIE	Inmunohistoquímica, hibridación fluorescente in situ	Informal	MGED	Septiembre 2004
SysBio	Biología de Sistemas	XML	—	Septiembre 2004
mzXML	Espectrometría de masas	XML	ISB, FHCRC	Noviembre 2004
ArMET	Metabolómica	UML	Aberystwyth University	Diciembre 2004
OME	Microscopía biológica	XML, RDF, OWL	NIH-NIA	Mayo 2005
MIRIAM	Redes bioquímicas	Informal	EBI, CalTech y otros	Diciembre 2005

Iniciativas de estandarización en Biología de Sistemas. Adaptado de Brazma *et al.*, 2006 [432]. PEML= lenguaje de marcado de experimentos; XML= lenguaje de marcas extensible; UML= Lenguaje Unificado de Modelado; OWL= Lenguaje de Ontologías Web; DAML= Lenguaje de Marcas de Agentes DARPA (Agencia de Proyectos Avanzados de Investigación en Defensa); RDF= Marco de Descripción de Recursos.

Es muy claro que para comprender y representar los sistemas biológicos son necesarios modelos precisos y completos, que pueden informar sobre los puntos de control de sus rutas metabólicas, lo que permite vislumbrar un amplio campo de aplicación a su mejora. Por ello el objetivo actual en la Biología de Sistemas es la producción de “Redes Científicas” en las cuales se produzca un intercambio de información y experiencia sobre la investigación desarrollada. En nuestro país se está iniciando un proceso muy parecido con los denominados Grupos de Excelencia, por lo que se espera que en el futuro surja un Grupo de Excelencia basado en Biología de Sistemas. Dicho grupo podría generar un intercambio de conocimiento entre Universidades Nacionales generando nueva información y aplicaciones en campos como la Biomedicina y la Ingeniería de Procesos. Por

esta razón a futuro se debe fomentar la colaboración entre grupos dedicados a la investigación básica en el área de la Biología de Sistemas, cubrir objetivos científicos concretos, referidos al análisis de bioprocesos y biomedicina (en el contexto de las ciencias ómicas en colaboración con los grupos de análisis matemático, experimental y bioinformático que conformarían dicha red) y promover en el país la enseñanza de la Biología de Sistemas con dos objetivos muy claros: (1) la formación de profesionales capaces de afrontar nuevas tecnología y retos; (2) la transferencia de los nuevos conocimientos para el desarrollo biotecnológico. En el caso de nuestra Universidad, se podría comenzar a formar (ojala en un futuro no muy lejano) profesionales que posean herramientas para comenzar a investigar en Biología de Sistemas, quizá con la apertura de un énfasis o un curso dentro del Programa de Biología de la Facultad. En el *anexo 6* se plantea una temática preliminar para dicho objetivo.

Otro objetivo que se está llevando a cabo en Biología de Sistemas es la estandarización (*ver anexo 7*) de los modelos. Dicho proceso es esencial porque permitiría que los modelos a pequeña escala pudieran converger en un modelo a gran escala [433], haciendo que el trabajo en esta área se vuelva progresivo. Entre los principales esfuerzos de estandarización en Biología de Sistemas cabe destacar GO y MIAME (*ver tabla 6*), que han sido ejemplos de éxito en la adopción de metodologías comunes por los investigadores [268]. Gran parte de estas iniciativas utilizan como lenguaje de programación el XML por tratarse de un lenguaje abierto que permite la actualización directa de los contenidos de sus aplicaciones y la estandarización de la información mediante el desarrollo de jerarquías [268].

4.4.3. Principales proyectos en Biología de Sistemas.

Existe una gran cantidad de proyectos que se están llevando a cabo a nivel mundial con énfasis en la Biología de Sistemas. A continuación se nombran algunos de estos.

4.4.3.1. Proyectos internacionales en Biología de Sistemas [268]:

- E-cell Project (Keio University, Japan). <http://www.e-cell.org/ecell/>
- BioSpice Project (Arkin, Berkeley). <http://biospice.sourceforge.net/>
- Metabolic Engineering Working Group (US Department of Defense, US Department of Energy, EPA, NASA, National Institutes of Health, National Science Foundation, USDA). <http://www.metabolicengineering.gov/>
- Silicon Cell Project (Netherlands). <http://www.bio.vu.nl/hwconf/Silicon/>
- Virtual Cell Project (UConn). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12539954>
- Gene Network Sciences Inc. (Cornell). http://www.gnsbiotech.com/static_content/

- Project CyberCell (Edmonton/Calgary).
<http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/CCDB/>

4.4.3.2. Proyectos europeos [433]:

- DIAMONDS (Dedicated Integration and Modelling of Novel Data and Prior Knowledge to Enable Systems Biology): Martin Kuiper, Plant Systems Biology, RUG-VIB, Gent, Bélgica. <http://www.sbcellcycle.org/>
- COSBICS (Computational Systems Biology of Cell Signalling): Olaf Wolkenhauer, University of Rostock, Alemania. <http://www.sbi.uni-rostock.de/cosbics/>
- EMI-CD (European Modelling Initiative Combating Complex Diseases): Hans Lehrach, Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin, Alemania. <http://pybios.molgen.mpg.de/EMICD/>
- COMBIO (An integrative approach to cellular signalling and control processes: Bringing computational biology to the bench): Andrea Ciliberto, Technical University of Budapest, Hungría. <http://combio.crg.es/>
- QUASI (Quantifying signal transduction): Stefan Hohmann, Göteborg University, Suecia. <http://www.idp.mdh.se/quasi/>
- EUSYSBIO (The Take off of European Systems Biology): Gisela Miczka, Project management Organization Jülich, Alemania. <http://www.eusysbio.net/>
- BIOSAPIENS 1 (A European Network for Integrated Genome Annotation): Ewan Birney, EMBL Outstation, European Bioinformatics Institute, Hinxton, Reino Unido. <http://www.biosapiens.info/page.php?page=home>
- BIOSAPIENS 2 (Reactome, A systems biology ready database): Ewan Birney, EMBL Outstation, European Bioinformatics Institute, Hinxton, Reino Unido.
- BIOSIM 1 (Biosimulation - A New Tool in Drug Development, contiene una serie de proyectos): Erik Mosekilde, Technical University of Denmark, Dinamarca. <http://biosim.fysik.dtu.dk:8080/biosim/>
- BIOSIM 2 (Biosimulation - A New Tool in Drug Development. Computational Systems Biology of the mammalian circadian clock: From molecular mechanism to disorders of the sleep-wake cycle): Albert Goldbeter, Unité de Chronobiologie théorique, Université Libre de Bruxelles, Bélgica.
- BIOSIM 3 (Biosimulation - A New Tool in Drug Development): Morten Colding-Jørgensen, Novo Nordisk A/S, Dinamarca.
- BIOSIM 4 (Biosimulation - A New Tool in Drug Development): Hans Westerhoff, Free University of Amsterdam, Holanda.

Otros proyectos están enfocados en el desarrollo de herramientas para su posterior uso en Biología de Sistemas, dichos proyectos se encuentran resumidos en la tabla 7.

Tabla 7. Proyectos/Organizaciones que desarrollan herramientas *in silico* para sistemas específicos de modelización y simulación.

Proyecto/Organización	Descripción
Alliance for Cellular Signaling http://www.cellularsignaling.org	Identificación de todas las proteínas que componen diferentes sistemas de señalización, cálculo del flujo de información que atraviesa el sistema en función del tiempo (estado normal o patológico), y finalmente reducción de la cantidad de datos para la obtención de un conjunto de modelos teóricos que describan la señalización celular.
Caltech ERATO Kitano Systems Biology project http://www.sbml.org	Este proyecto pretende encargarse del desarrollo del Lenguaje de Marcas de Biología de Sistemas (SBML) con el objetivo de realizar representaciones y modelos de los componentes de información de un sistema. El proyecto pretende establecer unos parámetros comunes en el lenguaje de programación para el <i>software</i> de Biología de Sistemas.
Physiome Sciences http://www.physiome.com	CellML™ es un metalenguaje basado en XML diseñado para facilitar la creación y el intercambio de modelos biológicos. Se trata de un proyecto en el que colaboran el Instituto de Bioingeniería de la Universidad de Auckland y Physiome Sciences para desarrollar y mantener una familia de lenguajes entre los que se incluyen AnatML™ y FieldML™ capaces de describir datos anatómicos y distribuciones espaciales de propiedades biológicas.
E-Cell Project Keio University http://www.e-cell.org/about/index.htm	E-CELL es un entorno para simulaciones y modelos de procesos genéticos y bioquímicos. Es capaz de definir funciones de proteínas, interacciones entre proteínas, interacciones entre ADN y proteínas, regulación de la expresión génica y otros aspectos del metabolismo celular.
University of Connecticut Health Center http://www.nrcam.uchc.edu	El entorno Virtual Cell puede ser aplicado a células de mamífero y se basa en medidas precisas sobre cómo difunden las biomoléculas para reaccionar con células diana. El entorno V-Cell es capaz de definir un modelo fisiológico de sistema celular de interés como un conjunto de especies, estructuras y reacciones.
BioSPICE DARPA BioSPICE Berkeley BioSPICE (consorcio entre la Universidad de California-Berkeley, el Laboratorio Nacional de Lawrence Berkeley y el Instituto de Investigaciones de Stanford) http://www.biospice.lbl.gov/home.html	BioSPICE se basa en un simulador estocástico de redes biológicas diseñado originalmente para hacer modelos de regulación génica. Ha sido implementado con una mayor capacidad para desarrollar modelos computacionales de procesos intracelulares.

Organizaciones que desarrollan herramientas *in silico* para sistemas específicos de modelización y simulación. Adaptado de López *et al.*, [268]. (Acceso de los vínculos Enero de 2010)

En el año 2005 tuvo lugar el lanzamiento de la iniciativa europea SysMO [434]. La cual consiste en una iniciativa de financiación transnacional que pretende agrupar el potencial investigador de Alemania, Austria, España, Noruega, Países Bajos y Reino Unido en Biología de Sistemas [268]. La iniciativa transnacional SysMO

(<http://www.sysmo.net/>) está dirigida a universidades y otros organismos públicos de investigación y la llevan a cabo conjuntamente el Ministerio Federal de Educación e Investigación de Alemania, el Ministerio Federal de Educación, Ciencia y Cultura de Austria, el Ministerio de Educación y Ciencia de España, el Consejo de Investigación de Noruega, la Organización de Investigaciones Científicas de los Países Bajos, y el Consejo de Investigaciones Biológicas y Biotecnológicas del Reino Unido [268]. El objeto de esta iniciativa consiste en promover la investigación en Biología de Sistemas mediante la financiación de proyectos que permitan establecer una comprensión sistemática de microorganismos clave en áreas de investigación como salud, medio ambiente y alimentación [268]. Estos proyectos, deben recopilar y describir los procesos que tienen lugar en microorganismos unicelulares y realizar modelos matemáticos computarizados de dichos procesos [268].

En último término SysMO pretende apoyar la transferencia de los resultados de investigación desde el ámbito científico al de las aplicaciones y la explotación comercial de los mencionados resultados de investigación [268]. Dentro de la iniciativa se encuentran aprobados algunos proyectos como [434]:

- “BaCell-SysMO: The transition from growing to non-growing *Bacillus subtilis* cells - A systems biology approach”.
- “Systems Biology of *Clostridium acetobutylicum* - a possible answer to dwindling crude oil reserves”.
- “SUMO: Systems Understanding of Microbial Oxygen Responses”.
- “Ion and solute homeostasis in enteric bacteria: an integrated view generated from the interface of modeling and biological experimentation”.
- “Comparative Systems Biology: Lactic Acid Bacteria”.
- “Systems analysis of biotech induced stresses: towards a quantum increase in process performance in the cell factory *Pseudomonas putida*”.
- “Systems Biology of a genetically engineered *Pseudomonas fluorescens* with inducible exopolysaccharide production: analysis of the dynamics and robustness of metabolic networks”.
- “MOSES: MicroOrganism Systems Biology: Energy and *Saccharomyces cerevisiae*”.
- “TRANSLUCENT: Gene interaction networks and models of cation homeostasis in *Saccharomyces cerevisiae*”.
- “Global metabolic switching in *Streptomyces coelicolor*”.
- “Silicon cell model for the central carbohydrate metabolism of the archaeon *Sulfolobus solfataricus* under temperature variation”.

4.4.4. Instituciones involucradas en el desarrollo académico de la Biología de Sistemas.

Muchas son las Universidades que ofrecen en sus programas cursos cortos y completos que incluyen Biología de Sistemas, algunos de estos se resumen en la tabla 8. Desafortunadamente en América Latina son pocas las ofertas que se tienen para prepararse en este campo. Por eso Colombia dado el potencial que se tiene en recursos biológicos (segundo país más biodiverso del planeta) se debería empezar a crear cursos dentro de los programas académicos que permitan abordar dicha temática. Además apoyando y fomentando la creación de becas por parte de las Instituciones Nacionales e Internacionales para la formación académica en dicho enfoque.

Tabla 8. Cursos y programas relacionados con la Biología de Sistemas.

INSTITUCIÓN-INSTITUTO	URL
Asia	
A*Star Bioinformatics Institute, Singapore	http://www.bii.a-star.edu.sg/
University of Tokyo (Japón), Pregrado en Bioinformática y Biología de Sistemas. Posgrados en Ciencias de la Información y Tecnologías	http://www.bi.s.u-tokyo.ac.jp/english/f_schedule.html http://www.u-tokyo.ac.jp/res03/info04_11_e.html http://www.fi.k.u-tokyo.ac.jp/e_index.html
Kyoto University and University of Tokyo, Education and Research Organization for Genome Information Science	http://www.bic.kyoto-u.ac.jp/egis/
Keio University, Institute for Advanced Biosciences	http://www.iab.keio.ac.jp/en/
Kanazawa University, Magister y Doctorado en Systems Biology Research	http://www.nst.kanazawa-u.ac.jp/eng/katei/z01.html http://www.nst.kanazawa-u.ac.jp/eng/katei/k02.html
Tokyo Tech, Magister y Doctorado en Genomics, Cybernetics and Synthetic Biology	http://www.dis.titech.ac.jp/aim_e.html
Osaka University, Programas de Posgrado en Biosciences, Information Science and Technology	http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/eng/ http://www.ist.osaka-u.ac.jp/english/bio/index.html
NAIST, Curso en Systems Biology Research	http://isw3.naist.jp/Contents/Research-en/bunyabetsu-en.html
Kyushu University- Graduate School of Systems Life Sciences	http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/organization/04090000/english.html
Kyushu Institute of Technology, Graduate School of Computer Science and Systems Engineering	http://www.bio.kyutech.ac.jp/Welcome-eng.html
Waseda University, Posgrado en Science and Engineering - Multidisciplinatory Studies - Integrative Bioscience and Biomedical Engineering	http://www.sci.waseda.ac.jp/en/p38.html
Tohoku University, Posgrado en Computer science and Systems Engineering	http://www.is.tohoku.ac.jp/_eng/introduction/organization.html
POSTECH, Programas en Interdisciplinary Bioscience and Bioengineering	http://ibio.postech.ac.kr/e/index.php
Europa	
Flanders and Ghent University, Belgium, Department of Plant Systems Biology	http://www.psb.ugent.be/
Max Planck Institute of Molecular Genetics (Alemania)	http://lectures.molgen.mpg.de/

Max Planck Institute of Dynamics of Complex Systems, Magdeburg (Alemania)	http://www.mpi-magdeburg.mpg.de/
International Max Planck Research School for Computational Biology and Scientific Computing, Programa de Doctorado	http://www.imprs-cbsc.mpg.de/introduction.shtml
University of Rostock (Alemania), Systems Biology and Bioinformatics Group	http://www.sbi.uni-rostock.de/
University of Stuttgart (Alemania), Systems Biology Group	http://www.sysbio.de/
Humboldt University Berlin, Institute for Theoretical Biology	http://itb.biologie.hu-berlin.de/
Humboldt University Berlin, Department of Biophysics Theoretical	http://www.biologie.hu-berlin.de/~theorybp/
Free University of Amsterdam, BioMolecular Integration/Systems Biology	http://www.systembiology.net/topmaster/topmasterbmisbam.htm
University College of London, Centre for Mathematics and Physics in the Life Sciences, Programa Doctoral	http://www.ucl.ac.uk/CoMPLEX/ http://www.findaphd.com/custadverts/4year/epsrc/ucl/complex.asp?searchtype=&pageid=385&cust_inst=University+College+London&cust_location=London
University of London, Magister en Bioinformatics with Systems Biology	http://mscb.cryst.bbk.ac.uk/index.html
University of Warwick, Interdisciplinary Program in Cellular Regulation, Molecular Organization and Assembly in Cells	http://www.maths.warwick.ac.uk/ipcr/
Berlin Graduate Program, Dynamics and Evolution of Cellular and Macromolecular Processes	http://www.biologie.hu-berlin.de/
Biocentrum Amsterdam, Molecular Systems Biology Course	http://www.science.uva.nl/biocentrum/
University of Oxford, Centre for Mathematical Biology, Program Doctoral en Systems Biology y Computational Biology Research Group	http://www.maths.ox.ac.uk/cmb http://www.sysbiotc.ox.ac.uk/ http://www.molbiol.ox.ac.uk/CBRG_home.shtml
The University of Sheffield, Oportunidades de Doctorado en Computational Systems Biology	http://www.dcs.shef.ac.uk/cb/cms/oppo1.html
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Alemania), Pregrado en Systems Biology	http://www.uni-magdeburg.de/biosystemtechnik/
German Systems Biology Research Program	http://www.systembiologie.de/
Manchester Interdisciplinary Biocentre (MIB), Doctorado en Systems Biology	http://www.mib.ac.uk/ http://www.mcisb.org/dtc/index.html
Jacobs University Bremen (Alemania), Programa de Pregrado en Bioinformatics and Computational Biology	http://www.jacobs-university.de/schools/ses/programs/undergraduate/bicb/program/
Universidad de VIC, Magister en Biología de Sistemas	http://www.uvic.cat/eps/estudis/biologia_sistemas/es/inici.html
Universidad Complutense de Madrid, Magister en Bioinformática y Biología Computacional	http://bbm1.ucm.es/masterbioinfo/
Universidad CEU San Pablo, Magister en Computational Biotechnology	http://biolab.uspceu.com/CompBiotech/compbiotech.htm
Universidad de Navarra, Magister y Doctorado en Ingeniería Biomédica	http://www.tecnun.es/mib/presentaob.html
Technical University of Denmark, Biocentrum, Magister en Systems Biology	http://www.bio.dtu.dk/English/Education/Systems_biology.aspx
Vrije University (Amsterdam), Magister en Biomolecular Sciences/Systems Biology	http://www.falw.vu.nl/en/students/masters/Biomolecular-Sciences/Programme/Biomolecular-Sciences-Systems-Biology/index.asp
University van Amsterdam, Magister en Bioinformatics and Systems Biology	www.science.uva.nl/bioinformatics/

Chalmers University of Technology and Göteborg University (Suecia), Magister en Complex Adaptive Systems y Bioinformatics and Systems Biology	http://fy.chalmers.se/~frtbn/cas/index.html http://www.chalmers.se/en/sections/education/masterprogrammes/programme-descriptions/bioinformatics-systems
KTH (The Royal Institute of Technology), Magister en Computational and Systems Biology y Doctorado en Automatic Control/Systems Biology	http://www.kth.se/studies/master/programmes/csc/2.3035?l=en http://www.ee.kth.se/control/education/graduate.php
University of Turku (Finlandia), Pregrado en Biological Interactions	http://www.sci.utu.fi/biovu/en/
Glasgow University, Posgrados en Systems Biology and Bioinformatics	http://www.dcs.gla.ac.uk/courses/masters/
University of Birmingham, Magister en Natural Computation	http://www.cs.bham.ac.uk/admissions/postgraduate-taught/degree_info/msc-nc/
University College Cork, Magister en Bioinformatics with Systems Biology	http://www.cs.ucc.ie/courses/pgprogrammes.php
University of Ulster (Inglaterra), Proyectos Doctorales en Systems Biology	http://sbrnet.ulster.ac.uk/phd2006.html
ETHZ and the University of Zurich, Programas con Systems Biology, Magister en Computational Biology y Doctorado con proyectos en Systems Biology, entre muchos otros.	http://www.imcr.uzh.ch/systembio/index.html http://www.cbb.ethz.ch/about/index http://www.lifescience-graduateschool.ch/index.php?id=9 http://www.bsse.ethz.ch/
Warwick, Magister y Doctorado en Systems Biology	http://www2.warwick.ac.uk/fac/sci/sbdtc/
Norte America	
Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, Programa doctoral en Computational and Systems Biology	http://csbi.mit.edu/
Cornell, Memorial Sloan-Kettering Hospital, and Rockefeller Universities (NY), Doctorado en Computational Biology and Medicine	http://www.cs.cornell.edu/grad/cbm/ http://weill.cornell.edu/gradschool/ http://www.cb.cornell.edu/ http://www.triiprograms.org/cbm/index.html
Cornell University, College of Engineering, Opciones de investigación en Systems Biology	http://www.engineering.cornell.edu/research/brochure/SBBE/Strategic-Area-SBBE.cfm
Cornell University - Physiology, Programa de Pregrado en Biophysics and Systems Biology	http://pbsb.med.cornell.edu/index.php
Harvard University, Cambridge (MA), Department of Systems Biology	http://sysbio.med.harvard.edu/
Princeton University, Princeton (NJ), Lewis-Sigler Institute for Integrative Genomics. Pregrados en: Integrated Science - Quantitative and Computational Biology	http://www.genomics.princeton.edu http://www.princeton.edu/integratedscience/ http://www.genomics.princeton.edu/topics/certificate.html http://www.genomics.princeton.edu/topics/grad.html
Stanford University, Stanford (CA), Center for Biomedical Informatics Research	http://smi-web.stanford.edu/
Stanford University, Doctorado en Chemical and Systems Biology Department	http://casb.stanford.edu/
Stanford University, Programa interdisciplinario BIO-X	http://biox.stanford.edu/
University of California, Berkeley (CA), Doctorado en Computational and Genomic Biology	http://cb.berkeley.edu/ http://computationalbiology.berkeley.edu/
University of California, San Diego (CA), Doctorado y Posdoctorado en diferentes grupos en Systems Biology, Plant Systems Biology y Bioengineering	http://www-bioeng.ucsd.edu/sysbio/overview.htm http://www-biology.ucsd.edu/psbigert/ http://www-bioeng.ucsd.edu/

University of California, Irvine (CA), Magister y Doctorado en Mathematical, Computational and Systems Biology	http://mcsb.bio.uci.edu/about.html
University of California, Merced (CA), Magister y Doctorado en Quantitative and Systems Biology	http://qsb.ucmerced.edu/?id=mission
University of California, San Francisco (CA), Programa Integrado en Complex Biological Systems	http://www.pqb.ucsf.edu/
University of California, Santa Barbara (CA), Programa integrado de Pregrado en Educación e Investigación con opción en Systems Biology	http://www.cse.ucsb.edu/IGERT_detail/groups/IGERT_biology.html
University of California, Davids (CA), Pregado en Interdisciplinary Minor in Quantitative Biology and Bioinformatics	http://biosci.ucdavis.edu/undergrad/minors/qbb/courses.html
University of California, Riverside (CA), Pregrado en Bioingeniería con opción de investigación en BioCellular Engineering	http://www.bioeng.ucr.edu/index2.php?content=research/BioCellular_Engineering.html
California Institute of Technology, Programa en Control and Dynamical Systems con opción en Systems Biology	http://www.cds.caltech.edu/academics/gradinfo/research.php
University of Toronto (Canada), Programa en Proteomics and Bioinformatics – Pregrado y Posgrado (Department of Cell and Systems Biology)	http://www.utoronto.ca/medicalgenetics/ http://www.csb.utoronto.ca/
University of Washington, Seattle (WA), Department of Genome Sciences	http://www.gs.washington.edu/
Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg (VA), Program in Genetics, Bioinformatics and Computational Biology	http://www.grads.vt.edu/academics/programs/gbcb/
Washington University, St. Louis (MO), Programa de Computational Biology	http://www.ccb.wustl.edu/
Cold Spring Harbor Laboratory, Course in Computational Genomics	http://meetings.cshl.org/
Institute of Systems Biology, Introduction to Systems Biology and Proteomics Informatics courses	http://www.systemsbiology.org/
University of Texas Southwestern, Program in Molecular, Computational and Systems Biology, Integrative Biology Graduate Program	http://www.utsouthwestern.edu/graduate-school/integrativebiology.html
Rice University, Pregrado y Cursos en Bioengineering con entrenamiento en Computational and Theoretical Bioengineering	http://cohesion.rice.edu/engineering/bio/research.cfm?doc_id=8500
UCLA, Pregrado Inter-departamental en Computational and Systems Biology	http://www.cs.ucla.edu/C&SB/csbio_at_ucla.htm
Iowa State University, Pregrado en Bioinformatics and Computational Biology	http://www.las.iastate.edu/bcb/
Brown University, Computer Sciences Department, Pregrado en Computational Biology	http://www.brown.edu/Research/CCMB/undergraduate.htm
Florida State University, Pregrado en Computational Biology	http://www.bio.fsu.edu/compbio.php
McGill University, Pregrado en Computational Molecular Biology	http://www.mcgill.ca/mcb/academic/undergraduate/
Case western Reserve University, Pregrado en Systems Biology y programa de entrenamiento (Complex Systems Biology Center)	http://www.case.edu/artsci/sysbio/sysbio.html http://systemsbiology.case.edu/index.shtml
Binghamton University, Programas de Pregrado y Posgrado en Bioingeniería	http://bioeng.binghamton.edu/index.html
Drexel University, Pregrado y Posgrado en Integrated	http://bioinformatics.biomed.drexel.edu/

Bioinformatics	
The University of North Carolina at Chapel Hill, Programas de entrenamiento en Bioinformatics and Computational Biology	http://bioinfo.unc.edu/
Johns Hopkins University, Pregrado y Posgrado en Biomedical Engineering	http://www.bme.jhu.edu/index.php
Stony Brook University, BioSystems Group, Oportunidades de investigación en Biología de Sistemas para obtener Magister y Doctorado	http://www.grad.sunysb.edu/brochure/biochemistry/ http://forum.hsc.sunysb.edu/biosystems/research/research_area.php?id=4
University of Nebraska, Lincoln, Pregrado en Plant Systems Biology	http://plantsciences.unl.edu/plantsystems.html
Vanderbilt University Medical Center, Department of Molecular Physiology and Biophysics	http://www.mc.vanderbilt.edu/root/vumc.php?site=MPB
University of Chicago, Doctorado en Biophysical Sciences con opciones de investigación en Systems Biology and Synthetic Biology	http://biophysics.uchicago.edu/
Emory University, Iniciativa estratégica en Computational and Life Sciences	http://www.cls.emory.edu/
Texas A&M Health Science Center, College of Medicine, Pregrado y Doctorado en Systems Biology and Translational Medicine	http://medicine.tamhsc.edu/basic-sciences/sbtm/
UT Southwestern Medical Center, Pregrado en Molecular Biophysics Graduate con énfasis en Quantitative Biology	http://www.utsouthwestern.edu/graduate-school/computationalbiology.html
University of Pennsylvania, Doctorado Interdisciplinario en Genomics and Computational Biology	http://www.med.upenn.edu/gcb/index.shtml
Carnegie Mellon - University of Pittsburgh, Doctorado en Computational Biology	http://www.compbio.pitt.edu/
Arizona State University, Magister y Doctorado en Computational Biosciences	http://math.la.asu.edu/~cbs/
Baylor College of Medicine, Doctorado en Structural and Computational Biology and Molecular Biophysics	http://scbmb.bcm.tmc.edu/program/description
Boston University, Pregrado y Cursos en Quantitative Biology and Physiology	http://www.bu.edu/dbin/bme/index.php
Brandeis University, Pregrado Interdepartamental en Quantitative Biology	http://www.brandeis.edu/programs/quantbio/
Claremont Graduate University and KGI, Doctorado en Computational and Systems Biology	http://www.cgu.edu/pages/1209.asp
Columbia University, Pregrado Integrado en Cellular, Molecular and Biophysical Studies	http://cpmcnet.columbia.edu/dept/gsas/integrated/description/index.html
Duke University, Doctorado en Computational Biology and Bioinformatics	http://www.genome.duke.edu/CBB/
Rutgers University, Doctorado en Computational Biology and Molecular Biophysics	http://www.biomaps.rutgers.edu/
Indiana University – Doctorado y Posdoctorado en Systems Biology	http://www.informatics.indiana.edu/systemsbiology/programme.html
Michigan State University, Doctorado en Quantitative Biology and Modeling	http://biomodel.msu.edu/grad_research.php
New York University, Doctorado en Computational Biology	http://cob.as.nyu.edu/page/home
University of Rochester Medical Center, Magister y Doctorado en Biostatistics and Computational Biology	http://www.urmc.rochester.edu/education/graduate/phd/statistics/
Northwestern University, Magister en Computational Biology and Bioinformatics	http://cbb.northwestern.edu/
University of Virginia, Pregrado en Biomedical Engineering	http://bme.virginia.edu/grad/

con opción de investigación en Computational Systems Bioengineering	
University of Washington, Pregrado en Bioengineering con opción de investigación en Computational and Integrative Bioengineering	http://depts.washington.edu/bioe/research/compu/computational.html#description
Purdue University, Pregrado en Biomedical Engineering con opción de investigación en Computational and Systems Biology	https://engineering.purdue.edu/BME/Research/CSB
Latinoamérica	
UNAM, Programa de Genómica Computacional	http://www.ccg.unam.mx/es/Computational_Genomics/TheProgram

Algunos cursos y programas de pregrado relacionados u orientados hacia la Biología de Sistemas (Fecha de acceso de los vínculos Enero de 2010).

4.5. APLICACIONES DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Como es muy bien conocido las técnicas de modelización pueden ser utilizadas eficientemente para integrar y cuantificar [435] la información obtenida en técnicas de alto rendimiento. La cuestión radica en que aplicabilidad se le va a dar en el modelamiento a dicha información. Es por eso que lo importante no es saber que información es la se tiene, sino hacia donde se quiere ir con esa información. Tanto así que con los grandes volúmenes de información que existe actualmente, la cuestión radica no precisamente en la información que se tiene, sino en la comprensión y aplicabilidad de esta información para resolver interrogantes que serán el punto de partida de la investigación. Es por eso que si se desea hablar de las aplicaciones de la Biología de Sistemas existe una gran variedad de estas existentes actualmente y muchas las que serán en un futuro, por lo que este documento quedaría corto con respecto a este tema. Sin embargo a continuación se trata de brindar información sobre algunas de las aplicaciones que actualmente tienen furor en la Biología de Sistemas.

4.5.1. Aproximaciones al modelamiento.

En la actualidad existen dos métodos principales de modelamiento en Biología de Sistemas (Biología de Sistemas Computacional): los modelos a gran escala y a pequeña escala. Los modelos a gran escala, incorporan la mayor cantidad de detalles descubiertos experimentalmente en una ruta o sistema de señalización en un detallado “mapa” de varias redes, otro método útil de la Biología de Sistemas se basa en la construcción de modelos a pequeña escala con una limitada complejidad, que contienen un número reducido de variables (entre dos y veinte), esto con el fin de abordar cuestiones específicas [195]. A partir de estos modelos a pequeña escala, se pueden generar conclusiones con un significado más general, como por ejemplo lo concerniente a ritmos celulares, señalización celular y dinámica del ciclo celular, especialmente cuando se incluyen fenómenos

dinámicos como: multiestabilidad, oscilaciones, espacialidad y patrones espacio temporales (como por ejemplo morfogénesis y comunicación entre células) [195]. Ambos enfoques tienen sus méritos y limitaciones, pero ellos pueden tener su punto de convergencia mediante la integración de los modelos a pequeña escala (módulos) dentro de un marco mayor común [195]. Por lo cual, la estandarización de los modelos es de vital importancia, pero esta cuestión no debe ser aprovechada para suprimir enfoques creativos [195]. A su vez estos modelos deben estar estrechamente vinculados con los existentes y/o con los nuevos datos experimentales [195]. En el ámbito de los modelos a pequeña escala, lo más frecuente es la división dentro de enfoques de simulación numérica (siendo lo más común) y aproximaciones de soluciones matemáticas, los cuales son especialmente capaces de brindar ideas importantes dentro de problemas complejos, cuando las características principales pueden ser identificadas y cuantificadas [195]. Un análisis completo y la comparación de varios modelos, sus normas y sus herramientas es el que proporciona Klipp *et al* [436]. Además de algunas páginas web como *BioModels* [437] y *SBML models for KEGG* [438] en las que se puede tener acceso a una amplia gama de modelos en Biología de Sistemas.

Es importante señalar la diferencia que existe entre la modelización de rutas metabólicas y la modelización de rutas de señalización, debido a que en ocasiones se confunden ambos términos [268]. Las rutas metabólicas realizan operaciones esenciales para el funcionamiento general de las células y están reguladas por *genes constitutivos* [268]. Las rutas de señalización por su parte, están implicadas en el intercambio de información intracelular e intercelular, y se encuentran afectadas por el medio que las rodea [268]. La principal característica de esa diferencia de las rutas metabólicas radica en esta dependencia con el medio, lo cual conlleva a que el proceso de modelización sea más complejo [268], esto gracias a que el comportamiento de dicha ruta depende de otra gran cantidad de variables que provienen de su entorno. Por otra parte, las rutas de señalización no están adaptativamente tan conservadas como las rutas metabólicas, y se desconoce en gran medida la progresión de estas rutas durante los procesos de adaptación y desarrollo [268]. Estas particularidades hacen que hasta la fecha tan solo haya sido posible construir modelos de rutas de señalización de una única célula [439].

Para el conocimiento de los sistemas vivos los científicos emplean diferentes tipos de metodologías en Biología de Sistemas, dichas estrategias de conocimiento utilizan generalmente modelos de sistemas biológicos, así como aproximaciones computacionales [268]. Dentro de estos sistemas modelo, se utilizan preferiblemente organismos unicelulares tales como bacterias y levaduras, porque poseen una complejidad menor que los mamíferos y son más sencillos de

manipular [268], además que dichos organismos vienen siendo estudiados desde hace algún tiempo en áreas como la Biología Molecular.

Con el desarrollo de modelos se puede lograr un “verdadero” entendimiento sobre las interacciones moleculares, lo cual es lo más importante para la emergencia del comportamiento funcional [352]. Esta verdadera comprensión puede hacer referencia a la capacidad de explicar el comportamiento complejo en términos simples que para los actuales modelos no es un punto claro debido a que no se tiene la necesidad de obtener y seguir la esencia de la explicación [353]. En algunos casos este tipo de entendimiento es posible, para otros puede ser que no lo sea, por lo que el desarrollo de una célula *in silico* puede ser la única manera para tener una comprensión completa, tal como lo haría quizás un “robot científico” capaz de “entender” las redes de mayor complejidad, más allá de lo que la mente humana es capaz de entender [440]. En este punto es muy importante la reducción de los modelos, la cual tiene por objeto simplificar sin perder la esencia del comportamiento dinámico de un modelo [352]. Las estrategias para la reducción de los modelos e identificación de las propiedades organizacionales moleculares que son esenciales para el funcionamiento de la red, son aspectos fundamentales para hacer modelos de células *in silico* comprensibles [353].

La creación de modelos depende de los propósitos y del estado de los conocimientos moleculares de la red, ya sea simplificando los modelos cinéticos básicos o modelos cinéticos detallados para la construcción [352]. Estos modelos básicos son muy útiles para mostrar los principios de la regulación o dinámica [441-447], además de servir para estudiar una red en términos fenomenológicos y más aun cuando está pobremente caracterizada [448-452]. Lo que contribuiría a crear quizás en un futuro modelos de sistemas más complejos. Si se desea mayor información y observar modelos en línea se puede visitar la siguiente dirección electrónica: www.jjj.bio.vu.nl [453].

4.5.1.1. Modelos de células *in silico*.

La biosimulación juega un papel fundamental en la Biología de Sistemas. Una de las tantas aplicaciones de la biosimulación se centra en el desarrollo de células *in silico* [352]. El desarrollo de estos modelos para conocer la cinética molecular está basado en el conocimiento obtenido experimentalmente [352]. Como es lógico estos modelos son bastante complejos, por lo cual para facilitar su manejo y aplicabilidad son sometidos a ciertas reducciones [353].

En ciencias como la Biología Molecular, Genética, Biofísica y Bioquímica, se han descubierto y caracterizado muchas de las moléculas y los procesos que constituyen los organismos vivos [352]. Las numerosas secuencias del genoma y

sus similitudes quizás inesperadas han acelerado la anotación funcional de los genes y la predicción de las redes intracelulares genéricas [454]. Nuevos fenómenos siguen siendo descubiertos cada día [455] y nuevos enfoques para la medición de estos fenómenos celulares siguen siendo desarrollados para generar aun más descubrimientos [456]. Existe entonces mucho por descubrir, pero quizás no sólo mucho más de lo mismo, como ocurre en algunos campos de investigación. Con las nuevas secuencias de genes “descubiertas” a cada minuto, parecen demasiadas cuestiones por descubrir, pero en realidad esta visión surge de una interpretación confusa de los datos [457], debido a que se deben tener en cuenta varios interrogantes tales como: ¿Cuáles son los aspectos más importantes de los organismos vivos que deben ser descubiertos? y ¿Cuáles son los que se pueden descubrir con los métodos que se tienen a mano? [353].

Los más recientes desarrollos en enfoques *ómicos* tienen por objeto la obtención de una completa caracterización del estado de una célula bajo una determinada condición [352]. Esto conduce al análisis en ciencias moleculares de cuestiones relacionadas con las redes [352]. Por lo que estos grandes conjuntos de datos han sido sometidos a sofisticados análisis de datos con múltiples variantes (quimiometría) [352]. Gracias a esto, se han logrado analizar las correlaciones en las redes y el comportamiento de las macromoléculas [352]. Esto gracias a que las *ómicas* brindan una mirada acerca del presente de los organismos vivos, existiendo la necesidad de entender todo lo que no es comprendido, pero lamentablemente este entendimiento es un proceso muy lento [352]. La paradoja radica en que existe más información recogida sobre los componentes de los seres vivos que lo que realmente importa para su existencia y función [352]. Sin embargo, lo que realmente importa no es lo que está presente en los componentes que figuran en los estudios *ómicos*, es decir, en la lista de piezas, porque la función biológica no está en la lista de tales piezas de la vida; esta función se desprende de las interacciones no lineales de las partes y, por tanto, no está presente en la lista [352]. Lo anterior puede ser entendido mediante el siguiente ejemplo: imaginen que en un supermercado se compra un determinado grupo de alimentos; se obtuvo la lista de productos, pero no es posible inferir directamente de ella que es lo que se va a cocinar, en que instantes, como se combinaran estos componentes de la lista, entre muchas otras cuestiones [352]. Esta emergencia no es sólo autoorganización [113,441], debido a que ésta autoorganización es entrenada y perpetrada por parámetros pre-específicos tal como ocurre en la propagación de estructuras biológicas y la actividad en la división celular [353].

Para el desarrollo de las células *in silico* se utiliza actualmente un enfoque de tipo ascendente, en los cuales están implicados la construcción de modelos cinéticos detallados sobre procesos como las subredes en una célula [352]. En estos modelos se consideran procesos como la difusión (transporte activo o facilitado) y

las reacciones catalizadas por las enzimas [352]. Lo ideal en esta práctica sería un modelamiento impulsado por estudios experimentales, esto debe ser continuado para mejorar el modelo mediante ensayos de sus predicciones y añadiendo interacciones descubiertas recientemente o más cuestiones para determinar con precisión los valores de los parámetros [352]. Eventualmente, el comportamiento del modelo puede ser determinado experimentalmente teniendo datos lo más cercanamente posibles al comportamiento molecular [352] y quizás en futuro poder integrar procesos de señalización (medio ambiente) en estos modelos. Es ahí cuando el modelo se ha convertido en una “célula *in silico*” [452]. Una “célula *in silico*” (“silicon cell”) o “ruta *in silico*” (“silicon pathway”) es un detallado modelo cinético de los procesos celulares, basado en los datos experimentales sobre las características cinéticas y valores de los parámetros determinados experimentalmente *in vitro* o *in vivo* con las reacciones individuales, es decir, sobre los parámetros cinéticos que no proveen datos de manera experimental en la predicción integral del comportamiento de la vía *in silico* [352]. Una característica importante de los modelos de células *in silico* es que son detalladas [352]. Todos sus parámetros se asemejan a los parámetros de los procesos moleculares que se pueden determinar en el laboratorio con métodos moleculares (cinética enzimática o estudios de acoplamiento) [352]. Esto significa que las células *in silico* tienen éxito en modelos de predicción del comportamiento del sistema que surge de la interacción molecular conocida experimentalmente [352]. Esto conduce a un “entendimiento” de las predicciones basándose en el hecho de que el comportamiento del sistema esta soportado en pruebas experimentales, pero la propiedad no es comprendida de manera inmediata y sistémica en términos de procesos y propiedades moleculares [352]. Las células *in silico* están cada vez más cerca de la comprensión de lo que las células reales representan, con la excepción que las células *in silicio* permiten una mayor experimentación lo cual debería facilitar en gran medida el logro de tal comprensión [353].

4.5.2. Biología Sintética.

Es una de las nuevas palabras que han ingresado al campo científico [458]. La Biología Sintética describe en términos generales una aplicación práctica de la Biología de Sistemas. Permitiendo utilizar técnicas de Ingeniería de Sistemas y Biología, utilizando los conceptos fundamentales de jerarquías y modelamiento. Basándonos en términos de Ingeniería, la Biología Sintética se asemeja a simular procesos biológicos [265], esto podría dar la esperanza de comprender las reglas de composición de un sistema biológico y así poder emplear estas normas para crear aplicaciones útiles para la Biología. Es decir, “la Biología Sintética es la Ingeniería de la Biología: la síntesis de lo complejo, sistemas basados (o inspirados) biológicamente, que presentan funciones que no existen en la naturaleza; esta perspectiva de ingeniería puede ser aplicada en todos los niveles de las jerarquías de las estructuras biológicas, desde moléculas individuales a células, tejidos y organismos; en esencia la Biología Sintética permitirá el diseño de “sistemas biológicos” en una dirección racional y sistemática” [459].

El término de Biología Sintética tiene orígenes muy recientes y se asocia con las investigaciones sobre modelamiento de sistemas [460,461], este enfoque corresponde estrictamente a la Ingeniería (aclarando que esto no es Biomimética), en el cual el modelo natural se simula dándole ciertas características dadas por los parámetros, las variables puestas en el modelo y la información que se desea obtener.

Recientemente, el término “Biología Constructiva” ha sido utilizado como una manera suave y de mayor aceptación social para sustituir quizás al término de Biología Sintética [268]. Además se ha introducido un nuevo concepto denominado “biotecnología de sistemas”, que presenta un concepto muy similar al de la Biología Sintética, pero más centrada en el mejoramiento de organismos a través del análisis de los sistemas a nivel del metabolismo, genes reguladores y redes de señalización, todo esto integrando con las *ómicas* [275].

Un aspecto importante que diferencia la Biología Sintética de la Biología de Sistemas es el concepto de “ingeniería” y “síntesis de nuevas funciones”. Por lo tanto, mientras la Biología de Sistemas intenta obtener un entendimiento cuantitativo de los sistemas biológicos existentes, la Biología Sintética se centra en la ingeniería racional de estos sistemas. Siguiendo ésta definición, la Biología Sintética se beneficia de los conocimientos obtenidos de los análisis realizados en la Biología de Sistemas, así como de los instrumentos conceptuales desarrollados en esta disciplina [462].

Hasta la fecha, existen investigaciones que han aprovechado a la Biología Sintética [463] como herramienta; muchos de estos estudios pioneros han utilizado diseños que constan tan solo de unos pocos elementos genéticos que interactúan de manera limitada, a diferencia de lo que sucede realmente dentro de la célula. A pesar de estos condicionamientos se han obtenido resultados impresionantes por que en cierta medida fueron capaces de reproducir algunas características de los sistemas celulares; se espera en un futuro tener diseños más sofisticados que permitan integrar mayor cantidad de componentes celulares e interacciones. Para hacer realidad este futuro, los sistemas celulares que van a ser modelados y manipulados tendrán que ser plenamente caracterizados y así hacer más preciso el modelo. Lógicamente estos son objetivos de la Biología de Sistemas, pero con el logro de ellos se podrán crear las bases para el afianzamiento de la Biología Sintética [264].

4.5.3. En cuestiones relacionadas con la salud humana.

El impacto de la Biología de Sistemas en el campo de la salud humana, es y será uno de los más grandes a corto, mediano y largo plazo. Esto se debe especialmente a que existen grandes problemáticas (VIH, cáncer, enfermedades degenerativas, etc.) que han sido difíciles de abordar mediante las tecnologías tradicionales (pero que han brindado valiosa información) [352]. El uso de esa información existente permitirá mediante el uso de la Biología de Sistemas, conocer mecanismos relacionados, con la enfermedad, los fármacos, tratamientos y su efecto sobre los pacientes. Muchos de estos aspectos han sido probados, y brindado alguna luz sobre lo que se espera: tener fármacos con una mayor efectividad sobre la enfermedad, tratamientos menos dañinos para el paciente, medicina personalizada, por citar tan solo algunos beneficios [352]. Esto se traduce en una mejor calidad de vida para los pacientes y menores costos a los sistemas de salud, dinero que puede ser utilizado para más investigación o ser invertido en problemáticas sociales, entre otras cosas.

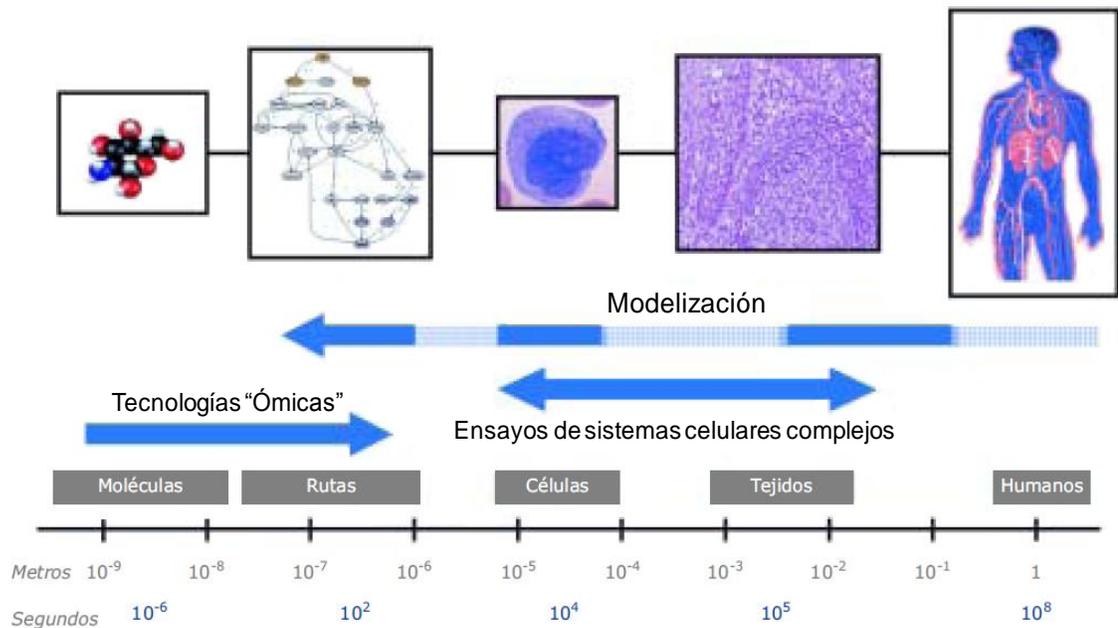


Figura 48. Biología de Sistemas en el descubrimiento de fármacos. Adaptado de Butcher *et al.*, 2004 [464].

4.5.4. Industria farmacéutica.

Uno de los beneficiarios de la Biología de Sistemas es la industria farmacéutica (lógicamente con el beneficio de también otros sectores), la cual podría aplicar modelos virtuales de rutas metabólicas o de señalización para realizar los análisis de absorción, metabolismo, toxicología y eliminación de fármacos. Los modelos *in*

silico revelarían cuestiones como los cambios en las cascadas de señalización como consecuencia de perturbaciones relacionadas con la administración de fármacos [439]. Es decir se tiene un panorama amplio de la aplicación de la Biología de Sistemas en esta cuestión, gracias a las tecnologías *ómicas*, modelización computacional y el empleo de sistemas humanos complejos como método de ensayo experimental en el diseño de fármacos e identificación de dianas terapéuticas [268] (Figura 48). Las tecnologías *ómicas* estarían relacionadas con una estrategia de ingeniería directa, mientras que la modelización computacional estaría en un tipo de ingeniería indirecta.

4.5.5. Generación de nuevos fármacos.

El desarrollo de fármacos es una de las mayores industrias a nivel mundial. Tan solo el proceso de desarrollo de un nuevo compuesto toma entre 10 a 12 años y suele costar más de $0.8 - 1.7 \times 10^{12}$ dólares [465]. A causa de todos estos inconvenientes en su mayoría económicos, es la razón por la cual muy pocos nuevos desarrollo de fármacos son los que se llevan a cabo (alrededor del 8%) [465]. Es por eso que una de las mayores aplicaciones de la Biología de Sistemas en este campo consiste en acortar en algo esos tiempos y costos, cuestión que se espera sea un beneficio para el consumidor [352] (aunque de buenas intenciones “vivimos”). Esto se logra gracias a la utilización de las técnicas de modelado y simulación, debido a que estas herramientas tecnológicas contribuirán a mejorar la industria gracias al desarrollo de nuevas terapias, garantizando en mayor medida el éxito comercial de los fármacos [466-468]. La tabla 9 describe algunas características de la Biología de Sistemas en el descubrimiento de fármacos.

En los años recientes, el uso del modelamiento y la simulación ha favorecido el flujo investigativo. Se alcanzó pasar de la toma de datos empíricos, a describir, resumir y utilizar los mecanismos basados en modelos de farmacocinética y farmacodinámica [469]. Estos mecanismos analizados mediante el modelamiento proporcionan una mejor cuantificación, predicción de la disposición y dinámica de los fármacos, gracias a que se reflejan los principios esenciales de la farmacología, la fisiología y patología [352]. Los modelos generados deben ser construidos para caracterizar cuantitativamente el curso temporal de los efectos de drogas (“farmacología cuantitativa”) y generar hipótesis, los cuales son los objetivos de posteriores estudios [435]. Las expresiones matemáticas y estadísticas del curso de la enfermedad y los efectos de las drogas deben ser desarrolladas y vinculadas a las medidas de la exposición a drogas (dosis, concentración plasmática, la concentración de la fase biológica), para lograr medir los efectos terapéuticos o efectos secundarios, incluyendo las covariables de los pacientes [470]. Al comienzo del desarrollo de los medicamentos, la mayoría de los modelos suelen ser en su mayoría mecanicistas por naturaleza, y tienden a ser más empíricos para el desarrollo de la droga a través de las diferentes fases [352].

Al mismo tiempo, el objetivo cambia al intentar entender cómo funciona el medicamento para así ayudar a los estudios de diseño que proporcionen la más alta probabilidad de mostrar la eficacia y al mismo tiempo optimizar su seguridad [435]. Es por eso que el modelamiento y simulación deberían estar como centros para el desarrollo de fármacos como apoyo al proceso desde el inicio hasta el final [352]. En última instancia, el objetivo de desarrollo de fármacos consiste en llevar compuestos al mercado que muestren algunos beneficios en la terapia que tienen lugar en un panorama competitivo [352]. Consciente de la meta a cumplir en cualquier ejercicio de modelamiento y simulación [352].

Tabla 9. Biología de Sistemas y descubrimiento de fármacos.

	Tecnologías “Ómicas”	Sistemas celulares complejos	Modelización computacional
Caracterización de sistemas	+/-	+	+
Generación de hipótesis	+	+	+
Ensayos de modelos	-	+	-
Identificación y validación de dianas	+	+	+/-
Validación de compuestos	+/-	+	-
Optimización de candidatos	-	+	-
Diseño de ensayos clínicos	-	+/-	+
Rendimiento	Lento	Rápido	Muy lento
Retos	Cuantificación de datos. Calidad de datos. Requiere un contexto biológico.	Disponibilidad de tipos celulares. Limitación en la modelización de efectos sistémicos.	Falta de información y datos erróneos. Dificultad en la validación del modelo.

Características de la Biología de Sistemas en el descubrimiento de fármacos. Adaptado de Butcher *et al.*, 2004 [464].

Las simulaciones en computadores no son una cuestión reciente, estas se han utilizado en la industria aeroespacial y automotriz por más de 20 años, en la mejora de la seguridad y la durabilidad de los nuevos productos con el fin de reducir los costos de desarrollo [435]. Por lo que los procesos de desarrollo no solo de drogas, sino de muchas aplicaciones mediante el uso de la simulación computacional es una cuestión tangible para gran cantidad de campos de investigación [352]. El desarrollo de predicciones realistas basadas en los resultados de los estudio hechos mediante simulaciones solo se pueden hacer con modelos de simulación realista [352]. Existen tres tipos de modelos a imitar que son necesarios para estudiar las observaciones reales: (a) modelos del sistema (droga y enfermedad), (b) modelos de distribución de covariabilidad y (c) modelos de ejecución del estudio [435]. A menudo, estos modelos pueden ser

desarrollados a partir de un conjunto de datos anteriormente obtenidos de la literatura o de compuestos con indicaciones o mecanismos de acción similar [352]. Imitar de cerca el caso de los estudios destinados para las simulaciones que se realizan, los valores de los parámetros del modelo (tanto estructurales como elementos estadísticos) y el diseño utilizado en la simulación de una meta propuesta, pueden ser diferentes de los que fueron originalmente derivados de un análisis de datos anteriores o de otras publicaciones [352]. Por lo tanto, antes de utilizar los modelos, su adecuación como herramientas de simulación deben ser evaluados para asegurarse de que capturan los datos observados de una manera razonable [471-473]. Sin embargo, en algunas circunstancias, no es posible desarrollar modelos de simulación mediante el uso de datos anteriores o por extrapolación a partir de fármacos similares [352]. En estas circunstancias, se hace necesario el análisis de escenarios y sensibilidad, que sirven para evaluar el nivel de incertidumbre del modelo y así poder realizar el diseño del estudio sobre los resultados de prueba [474,475].

Los modelos que generalmente se desarrollan para el análisis dosis-respuesta en la producción de fármacos se presentan a continuación [352] (figura 41):

1. Modelos farmacocinéticos: describen la relación entre la dosis administrada, vía de administración, pautas de administración, concentraciones del medicamento, así como los metabolitos activos en diversos fluidos corporales (principalmente en plasma y orina). Los cambios dependientes del tiempo y factores extrínsecos, deben verse reflejados también en el modelo. Estos modelos por ejemplo, tendrían aplicación en el análisis metabólico.
2. Modelos farmacodinámicos: describen la relación entre la concentración observada y las medidas de exposición, esto con respecto a los efectos del fármaco observados en marcadores biológicos, eficacia y seguridad de las mediciones (o parámetros). Los cambios dependientes del tiempo y factores extrínsecos, deben verse reflejados también en el modelo. Estos modelos por ejemplo, tendrían aplicación en el análisis fisiológico.
3. Modelos de la progresión de la enfermedad: describen la evolución de los cambios, subyacentes a la enfermedad a través de ensayos donde no existe un tratamiento. Estos modelos por ejemplo, tendrían aplicación en el análisis interactivo.
4. Modelos de pacientes: describe factores relevantes intrínsecos (raza, sexo, edad) y extrínsecos (alimentación, tabaquismo, estilo de vida, cumplimiento o abandono de tratamientos), correlacionados en una población de pacientes. Por su parte, aspectos sobre el comportamiento de la población de pacientes como el cumplimiento y la probabilidad de abandono de un tratamiento pueden verse

reflejados en el modelo de paciente. Estos modelos por ejemplo, tendrían aplicación en el análisis epigenético.

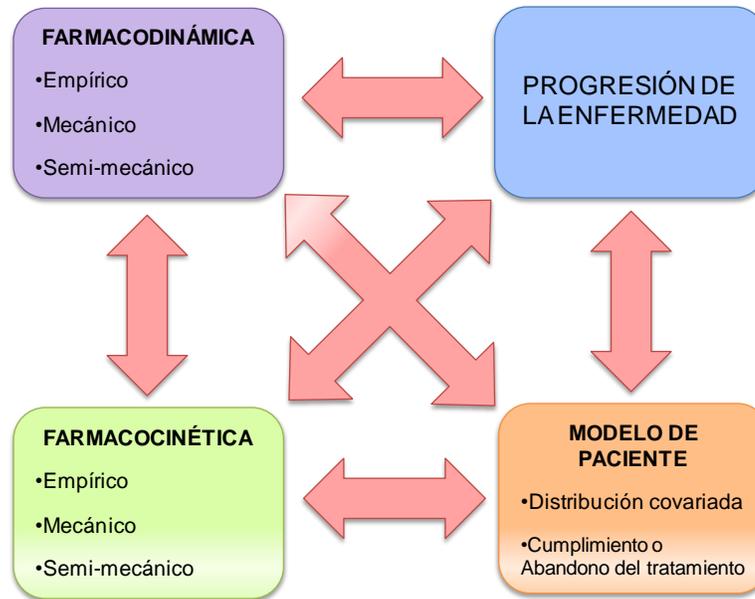


Figura 49. Tipos de modelos usados en el desarrollo de fármacos y su relación. Adaptado de Lehr *et al*, 2008 [352].

El uso de dichos modelos enmarcados en Biología de Sistemas permite la generación de ciertas aplicaciones en la Industria farmacéutica, algunas de las cuales se resumen a continuación:

a. Identificación de dianas terapéuticas. La finalización del Proyecto Genoma Humano ha proporcionado, en principio, el acceso a las secuencias primarias de todas las proteínas descritas hasta la fecha, y por tanto ha abierto nuevas oportunidades como potenciales dianas terapéuticas [268]. Sin embargo, los modelos pre-clínicos de los que se dispone actualmente poseen un valor predictivo muy escaso para las enfermedades humanas [268]. Esto es debido a que existen una serie de factores complejos que interactúan entre sí como son las características genéricas y los factores medioambientales [476].

b. Reconocimiento de efectos secundarios. La mayoría de los fármacos que se encuentran en sus primeras etapas de desarrollo fracasan debido a que no poseen las propiedades farmacológicas adecuadas, que se suelen manifestar mediante deficiencias en la absorción o farmacocinética, o bien porque producen metabolitos con efectos secundarios indeseables [268]. La caracterización y combinación del metaboloma y del proteoma proporcionará la información

necesaria para identificar nuevas moléculas terapéuticas más eficaces y seguras [476].

c. Identificación de marcadores moleculares. Uno de los campos que requiere mayor desarrollo para la industria farmacéutica es la monitorización de la eficacia de nuevas moléculas [268]. Un parámetro que mide la eficacia de las nuevas moléculas es el denominado índice terapéutico que refleja la seguridad relativa de un medicamento o su selectividad de acción, pero un análisis exhaustivo del mismo es un proceso largo y caro en el que han de evaluarse gran cantidad de datos clínicos [268]. La Biología de Sistemas proporciona las herramientas necesarias para conseguir estos objetivos porque permitirá el análisis multifactorial de la respuesta de los fármacos, que se verá reflejado en los cambios sustanciales de las interacciones entre las proteínas constituyentes de diferentes redes [476].

d. Terapia individualizada. Los seres humanos se diferencian entre sí por aproximadamente unos 6 millones de polimorfismos, que representan modificaciones puntuales de la secuencia de ADN de una sola base nucleotídica [268]. Diferentes estados patológicos se deben a variaciones que se producen en la secuencia de ADN, los anteriormente mencionados polimorfismos, como consecuencia de ciertas condiciones medioambientales [268]. La estratificación, es decir la distribución en grupos homogéneos en base a características comunes de los pacientes y de las enfermedades, permitiría conocer la predisposición a sufrir dichas enfermedades, así como predecir las respuestas en caso de determinadas terapias [268]. Estas son algunas de las bases de la medicina personalizada, pero para conseguir desarrollarla es necesario realizar nuevas aproximaciones analíticas que permitan manejar grandes conjuntos de datos, incluyendo los datos médicos, conjuntos de datos que, por otra parte, llevan consigo información equívoca y confusa (ruido) [268]. La medicina personalizada requerirá del análisis de complejos sistemas, por lo que la Biología de Sistemas jugará un papel clave en su desarrollo [268]. A corto plazo, los ensayos clínicos se beneficiarán de una selección más homogénea de poblaciones de pacientes, mientras que a largo plazo se puede ser testigo de una terapia individualizada en la práctica clínica [476] y de tratamientos de control y/o de prevención más eficientes.

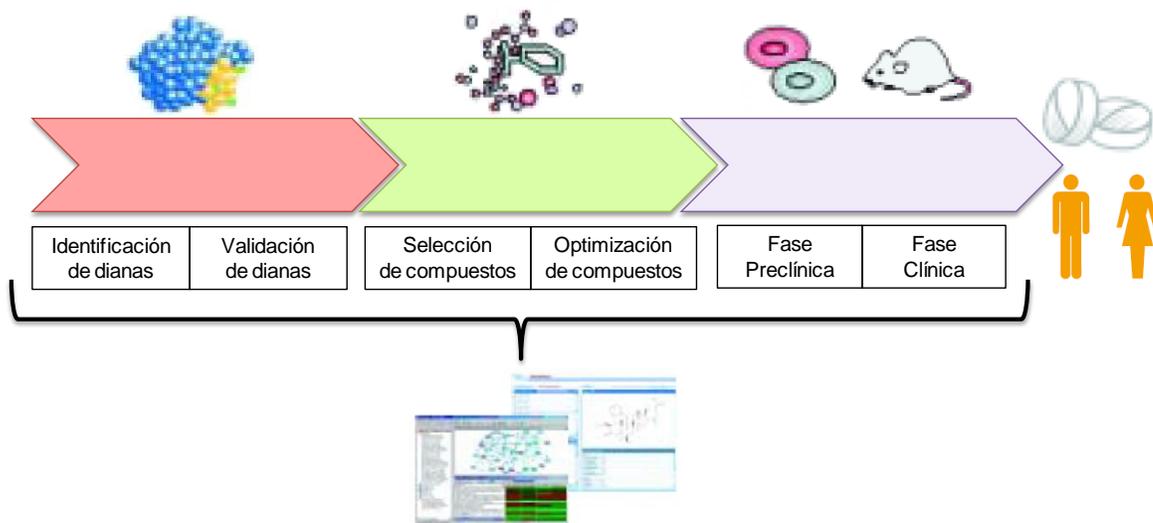
La biosimulación como se analizó anteriormente, emplea las matemáticas para representar cuantitativamente la dinámica de los sistemas biológicos y por tanto analizar el comportamiento de dichos sistemas [268]. La biosimulación se puede clasificar en dos categorías, los modelos a pequeña escala designados para solucionar un problema específico, y los modelos a gran escala que proporcionan información detallada acerca de mecanismos reguladores de amplio espectro [268]. Las simulaciones a pequeña escala son particularmente útiles en la

interpretación de datos clínicos y desarrollo de nuevos biomarcadores [268]. Por otra parte, las biosimulaciones a gran escala generalmente integran una gran variedad de datos y pueden proporcionar información sobre sistemas biológicos complejos en procesos patológicos y condiciones normales [477]. Las características y el proceso involucrado en la biosimulación y modelización se pueden ver resumidos en la tabla 10 y la figura 50 respectivamente.

Tabla 10. Biosimulaciones y Modelos.

	Ejemplos	Ventajas	Desventajas
Biosimulaciones a pequeña escala	-Medición de la sensibilidad a la insulina. -Replicación del virus VIH.	-Modelos centrados en aplicaciones concretas. -Modelos fáciles de comprender y analizar.	-Modelos que solo pueden emplearse en la aplicación para la que fueron diseñados. -No es posible predecir las consecuencias de modificar los mecanismos biológicos del sistema.
Biosimulaciones a gran escala	-Electrofisiología cardiaca. -Mecanismos moleculares del asma.	-Modelos empleados para el estudio de numerosas aplicaciones. -Puede predecirse el comportamiento del sistema en forma global.	-Modelos difíciles de comprender y analizar. -El desarrollo de los modelos requiere de gran cantidad de datos, modelos sofisticados y herramientas de <i>software</i> .

Características de la biosimulación en el descubrimiento y desarrollo de fármacos. Adaptado de Musante *et al.*, (2002) [477].



Modelos *in silico* y biosimulaciones

Figura 50. Etapas en el proceso de identificación y desarrollo de fármacos susceptibles de ser mejoradas mediante procesos de biosimulación y modelización. Adaptado de López *et al.*, 2007 [268].

Por los crecientes costos y complejidad que supone el proceso de desarrollo de nuevos fármacos, la industria farmacéutica está centrando gran parte de sus esfuerzos en evaluar métodos alternativos que aceleren el proceso [268]. El proceso de validación de dianas es uno de estos cuellos de botella, así como las etapas iniciales de las fases clínicas previas a la aprobación comercial de los fármacos [268]. La tasa de fracaso a lo largo del proceso de investigación farmacéutica es elevada, de modo que una correcta validación de dianas terapéuticas reduce por tanto el tiempo y costo necesario para el desarrollo de un fármaco eficaz, debido a que se evita continuar con los esfuerzos empleados en el desarrollo de fármacos cuyas dianas no han sido validadas adecuadamente [268]. De este modo, la industria farmacéutica conseguiría optimizar sus esfuerzos de I+D (Investigación + Desarrollo) orientándolos hacia los proyectos basados en dianas validadas correctamente, con mayores posibilidades de salir adelante [268]. Las estrategias de Biología de Sistemas que emplean sistemas de biosimulación serían de gran utilidad para extraer información valiosa como por ejemplo a partir de análisis de expresión génica [268].

4.5.6. Modelamiento de sistemas biomédicos complejos.

En este campo se tienen grandes aplicaciones, con muy buenas expectativas en la industria farmacéutica, lógicamente esto debido a su constante crecimiento [352]. Es muy bien conocido que se han logrado grandes avances en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, diabetes, depresión y gran cantidad de enfermedades crónicas progresivas y enfermedades relacionadas con el estilo de vida [352]. Pero estos avances todavía no han sido suficientes porque los tratamientos actuales necesitan ser mejorados para obtener mejor respuesta en los pacientes y por lo tanto mejores resultados [352]. Además se necesitan medicamentos eficaces que permitan combatir infecciones causadas por el VIH, SARS, gripes (porcina, aviario, etc.), además de generación de tratamientos para las numerosas enfermedades mortales que asolan los países en desarrollo [478]. Por si no fuera poco también se deben desarrollar nuevos tipos de antibióticos para evitar la propagación de bacterias resistentes [352]. Por lo que la “Medicina Personalizada” está obligada a tomar parte de la gran variabilidad entre pacientes con respecto a la acción de las drogas y la “biología del fármaco” con la finalidad de mejorar la especificidad de ésta [352]. Como se explicó anteriormente, el desarrollo de un nuevo fármaco es un proceso muy costoso, el cual en gran parte se debe al considerable número de pruebas a la que debe someterse la droga candidata, esto con la finalidad de demostrar su eficacia y la no existencia de efectos secundarios adversos [478]. Por lo que una de las mayores preocupaciones de la industria farmacéutica es poder desarrollar métodos que permitan ser usados para escanear el pobre funcionamiento o candidatos a drogas inaceptables tan tempranamente como sea posible en los procesos de desarrollo de los fármacos [352]. La dinámica molecular [479] y diversos tipos de Bioinformática [480] pueden ser utilizados para diseñar y seleccionar los compuestos con estructuras moleculares, propiedades fisicoquímicas (solubilidad,

constantes de difusión, etc.), afinidad a diversos receptores celulares o vías metabólicas en el organismo [352].

El desarrollo de biomarcadores [481] representa otro enfoque en la búsqueda de indicadores y su uso en métodos de predicción que puedan proporcionar información acerca de la eficacia y toxicidad de un fármaco candidato [352]. El aumento de la concentración de glucosa en la sangre después de una comida puede ser considerada como un “biomarcador” para la diabetes y la capacidad de una determinada variante de insulina para regular rápidamente el nivel de glucosa puede ser utilizada como un biomarcador para su eficacia [352]. También es posible que se pueda poner a prueba como los diferentes componentes de los alimentos pueden prevenir formas específicas de cáncer, mediante el análisis de biomarcadores de muestras de orina para determinar su habilidad para reparar daño al ADN [482]. Un presunto biomarcador también puede llegar a ser asociado con la respuesta inmediata a los fármacos, para no tener que contar exclusivamente con la adaptación y otros procesos de largo plazo [478]. Es evidente que una comprensión precisa de los procesos biológicos que subyacen a la enfermedad deben considerarse importantes para generar la confianza en un biomarcador [352]. Al mismo tiempo se están haciendo esfuerzos para utilizar la Bioinformática y los enfoques moleculares en la identificación de nuevos biomarcadores [483].

El desarrollo de medicamentos seguirá exigiendo un amplio programa de pruebas con el fin de delimitar con precisión rangos de dosis y grupos de pacientes esto para garantizar que los efectos secundarios no deseados sean minimizados [352]. En las últimas dos o tres décadas, la aplicación de simulaciones por ordenador ha hecho posible para la industria probar nuevos conceptos y diseños mucho antes que el primer prototipo de un producto sea fabricado [352]. El resultado de este enfoque ha sido importante para la mejora de la calidad de los productos en paralelo con la reducción de los costos de desarrollo [478].

La continua confrontación con los modelos de predicción con los resultados experimentales y viceversa es también una característica de la mayoría de las áreas de las ciencias naturales [352]. Los avanzados conceptos matemáticos y los métodos han sido tradicionalmente considerados menos útiles en las ciencias de la vida, en parte, por supuesto, porque los sistemas vivos son mucho más complicados que la mayoría de los sistemas por los que se han interesado la Física y la Química [352]. Sin embargo, esta situación está llegando a su fin. Hoy la Biología de Sistemas se considera como una de las más excitantes áreas de la ciencia y muchos profesionales en Biología y Fisiología publican en revistas a la par modelos detallados y estudios puramente empíricos [478].

4.5.7. Metabolismo de drogas.

Predecir computacionalmente el destino metabólico de los fármacos es una tarea muy compleja [352]. Esta complejidad se debe no sólo a la enorme y diversa red bioquímica en la célula viva sino también al hecho de que la mayoría de las transformaciones que ocurren *in vivo* en organismos superiores involucra la acción de otros componentes (ej. la acción de los hepatocitos, flora gastrointestinal, etc.), por lo que no solo están involucrados un único tipo de células en un organismo [352]. Sin embargo, la predicción de los destinos metabólicos es definitivamente un problema que vale la pena resolver, porque permitiría facilitar el desarrollo de medicamentos y realizar menos ensayos con animales [340], solucionando de cierta manera algunos problemas Bioéticos propios de la investigación.

Antes de la aprobación para su uso en seres humanos, un fármaco debe someterse a amplios estudios para establecer su eficacia y seguridad [352]. Un factor importante en la evaluación de la seguridad y la eficacia de una droga es el conocimiento de cómo la droga se metaboliza, es decir, cómo una droga es estructuralmente modificada por los sistemas enzimáticos [352]. Esto es importante, porque se producen intermediarios secundarios o terciarios que presentan ellos mismos acción farmacéutica o toxicológica [352]. Un aspecto importante es la alta estereo selectividad de reacciones enzimáticas [352]. Estos procesos afectan a la estereo geometría de la reacción y los productos intermedios, que a su vez determina el efecto de una droga, como sucedió por ejemplo con la Talidomida (comercializada bajo los nombres de Imidan, Varian, Contergan, etc.) que mostró sus efectos teratogénicos en la década de 1950 [340].

En el caso del metabolismo en mamíferos están implicadas biotransformaciones (generalmente hidrofóbicas) de fármacos en las células hepáticas, renales y otros órganos a moléculas más polares, estos derivados hidrófilos se generan con el fin de permitir la excreción del cuerpo [352]. Este proceso implica dos tipos de reacciones, que se clasifica en la Fase I (funcionalización) y la Fase II (conjugación) [352]. Este proceso ha sido intensamente revisado y se encuentra en muchos libros de texto de farmacología y farmacia [340]. Tradicionalmente, los estudios del metabolismo de drogas se basan en la utilización de sistemas modelo para predecir los productos intermedios y productos de metabolismo del medicamento en los seres humanos [352]. Para analizar sus efectos se utilizan modelos animales en el laboratorio (por ejemplo: rata, perro, gato, cuy, conejo, monos) [352]. Por otra parte los estudios *in vitro* se utilizan generalmente para complementar y especificar los datos obtenidos utilizando órganos perfundidos, tejidos o cultivos celulares, y preparaciones microsómicas [352]. También los microorganismos pueden ser utilizados como modelos de sistemas [352]. Desafortunadamente, todos estos métodos adolecen de una serie de limitaciones, tales como cuestiones éticas [352]. Además, para la evaluación del metabolismo de los fármacos hace falta la comprensión de los procesos intracelulares y redes

enzimáticas y como ocurre su regulación en el proceso de biotransformación [352]. El uso de un modelo matemático sobre los principios generales del metabolismo de xenobióticos en células vivas constituye una alternativa diferente a la utilización de modelos animales, el cual puede en última instancia realizar una mímica del metabolismo de mamíferos, brindando información muy valiosa acerca del destino metabólico del fármaco [352].

4.5.8. Construcción de poblaciones humanas virtuales.

Una de las nuevas aplicaciones del modelado y simulación que va ganando terreno es la de poder extrapolar las observaciones de los sistemas *in vitro* e *in vivo* a la conducta de los nuevos compuestos introducidos en estos sistemas [352]. Es por eso que para el análisis de nuevos medicamentos que van a ser utilizados en humanos se han empezado a desarrollar “poblaciones humanas *in silico*” con el fin de poder evaluar al fármaco en sus diferentes etapas dentro de la diversidad humana [352]. Pero para lograr esto, mucha información es necesaria, tal como el tipo de fármaco, cómo puede ser aplicado, diferencias genéticas en el metabolismo de los medicamentos en las poblaciones, entre muchas otras [352]. Estas simulaciones pueden incorporar la variabilidad de una serie de fuentes demográficas y fisiológicas [352]. Además, este enfoque puede considerar la incorporación de las diferencias genéticas conocidas en el metabolismo de los fármacos [352]. Esto permite evaluar el impacto de los polimorfismos genéticos en el metabolismo de los fármacos con respecto a la farmacodinámica y farmacocinética del modelo del medicamento [352]. Estas investigaciones son utilizadas como base para simulaciones de ensayos clínicos y así poder evaluar la importancia de estudiar el tamaño y otros aspectos del diseño del estudio, con la finalidad de poder identificar las diferencias genéticas claves en el metabolismo del medicamento [484].

4.5.9. Ingeniería metabólica.

La ingeniería de rutas metabólicas puede definirse como la modificación y/o introducción de reacciones bioquímicas, existentes o nuevas, para la mejora directa de propiedades celulares mediante tecnologías de ADN recombinante [268]. Entre los propósitos que se persiguen se encuentran: mejorar rendimientos, extender el intervalo de sustratos metabolizables, extender el espectro de productos por complementación de vías, obtener productos nuevos en la célula huésped, dirigir o reducir el flujo hacia una ramificación deseada, o bien mejorar productividades; esto se logra por medio de la re-estructuración de redes metabólicas, la redistribución de flujos, o bien la amplificación, la eliminación o desregulación de genes [268]. Su aplicación en la actualidad se sustenta en varias de las ciencias *ómicas* (ver tabla 11).

La manipulación directa de las rutas metabólicas en bacterias y otros microorganismos ha permitido el desarrollo y la mejora de cepas con la capacidad de sintetizar compuestos de utilidad como son algunos aminoácidos, polisacáridos, vitaminas, alcoholes, ácidos orgánicos, entre otros [268]. Estas cepas han constituido la base para el desarrollo de nuevas y mejores tecnologías biológicas [268]. Gracias a la aplicación de la ingeniería de vías metabólicas, se espera que en un futuro próximo un número importante de compuestos orgánicos de uso industrial y terapéutico, obtenidos actualmente a partir de derivados del petróleo, puedan ser producidos por microorganismos utilizando otros carbohidratos además de glucosa como materia prima [268].

Tabla 11. Ómicas en Ingeniería metabólica.

Ómica	Cepa	Producto
Genómica	<i>Corynebacterium glutamicum</i>	Metionina y L-Lisina
Transcriptómica	<i>Corynebacterium glutamicum</i>	L-Lisina
	<i>Escherichia coli</i>	Proteína de fusión IGF-I
	<i>Clostridium acetobutylicum</i>	Acetona-Butanol-Etanol
Proteómica	<i>Escherichia coli</i>	Poli (3-hidroxibutirato)
Metabolómica	<i>Corynebacterium glutamicum</i>	L-Lisina
	<i>Bacillus subtilis</i>	Riboflavina
Transcriptómica y/o Proteómica	<i>Escherichia coli</i>	Células, L-Treonina
Transcriptómica y/o Metabolómica	<i>Aspergillus terreus</i>	Lovastatina
	<i>Corynebacterium glutamicum</i>	L-Treonina

Aplicaciones de las tecnologías ómicas en ingeniería metabólica. Modificado de Lee *et al.*, 2005 [275].

Mediante la aplicación de la Biología de Sistemas (Biología Sintética), en la actualidad es posible elaborar catálogos de partes de los componentes del metabolismo en cepas concretas de microorganismos, por lo que se podrían diseñar modelos metabólicos a escala genómica, y recabar información sobre la estructura y estequiometría de la red y de sus reacciones [268].

El control del flujo metabólico es el objetivo primario de la Ingeniería Metabólica. El flujo metabólico se define como la tasa a la que el material se convierte vía reacciones y rutas metabólicas [268]. Para ello se debe comprender los factores que influyen en el flujo [268]. Una vez que se entiende el flujo metabólico, existe un nuevo paso hacia la comprensión del metabolismo celular, con lo que el ingeniero está en posición de alterar el genotipo de la célula con la esperanza de lograr el fenotipo deseado [268]. En donde el entendimiento de los flujos metabólicos permite en los procesos industriales incrementar la productividad del

proceso (ej. producción de antibióticos), incrementar la producción de precursores biosintéticos o polímeros y ampliar las capacidades metabólicas añadiendo actividades extrínsecas [268] (figura 51).

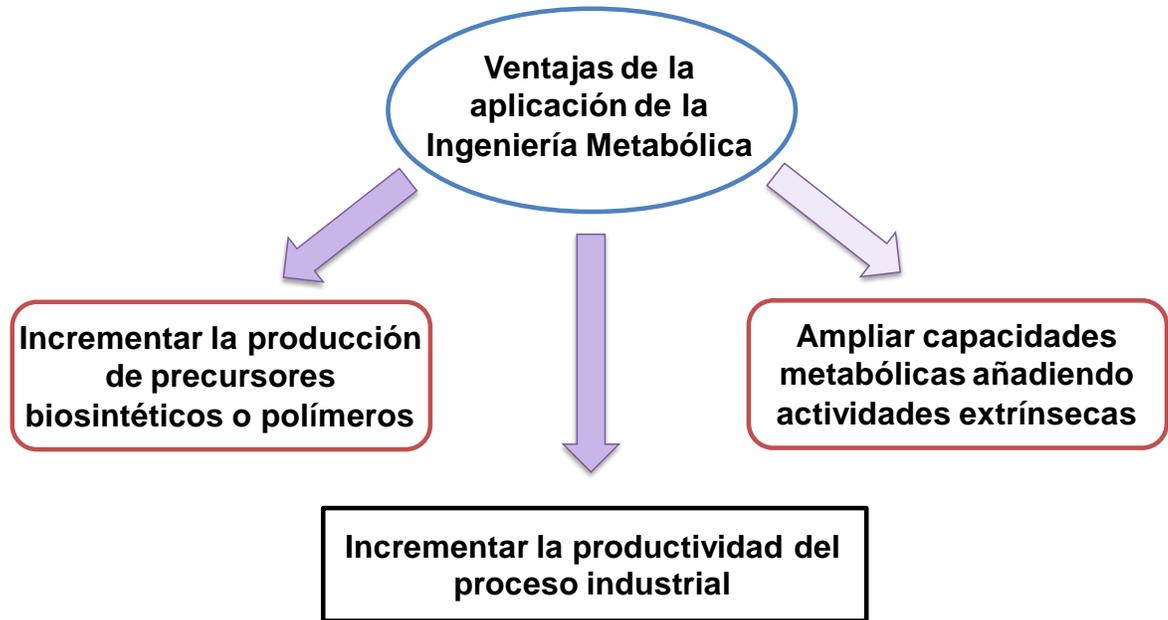


Figura 51. Ventajas de la aplicación de la Ingeniería Metabólica. Adaptado de López *et al.*, 2007 [268].

Dentro de los objetivos presentes en el control del flujo metabólico se pueden citar [268]:

- Aumentar la producción de metabolitos demasiado caros de obtener por síntesis química o para introducir una nueva capacidad.
- Obtener organismos con nuevas capacidades catabólicas, de gran interés en aplicaciones ambientales o en microorganismos industriales que puedan crecer usando sustratos diferentes y más baratos para la obtención de vitaminas, aminoácidos, antibióticos, etc.
- Conseguir propiedades celulares que sean beneficiosas en el proceso industrial: evitar productos tóxicos como el acetato y desvío hacia productos menos tóxicos (etanol, acetolactato).

4.5.10. Aminoácidos de origen industrial.

Los aminoácidos son moléculas nitrogenadas simples con cadenas hidrocarbonadas de bajo peso molecular, que tienen dos formas posibles estructurales o estereoisómeros: L y D (a excepción de la glicina) [268]. En las

proteínas animales todos los aminoácidos presentes pertenecen a la serie L [268]. Sin embargo, en ciertos casos el animal dispone de la capacidad enzimática precisa para aprovechar la forma D mediante una previa transformación a la forma L correspondiente [268]. Así, por ejemplo, para la metionina ambas formas son totalmente disponibles para el organismo [268]. Los isómeros D de lisina y treonina no son biológicamente activos por lo que no tienen valor para el animal [268]. La lisina, metionina, treonina y triptófano son los aminoácidos actualmente disponibles a precios competitivos para la fabricación de piensos (alimentos elaborados para animales). Algunos presentan problemas como la lisina libre (pura) la cual es altamente higroscópica lo que limita su uso directo en la fabricación de piensos [268]. Por lo que muchos de estos aminoácidos se comercializan en varias formas químicas, muchas de las cuales se obtienen mediante el uso de microorganismos, que realizan procesos fermentativos utilizando como sustrato carbohidratos (ej. glucosa), hidrocarburos (ej. metano), proteínas y otros compuestos orgánicos e inorgánicos [268].

Factores presentes en el medio que influyen a la célula

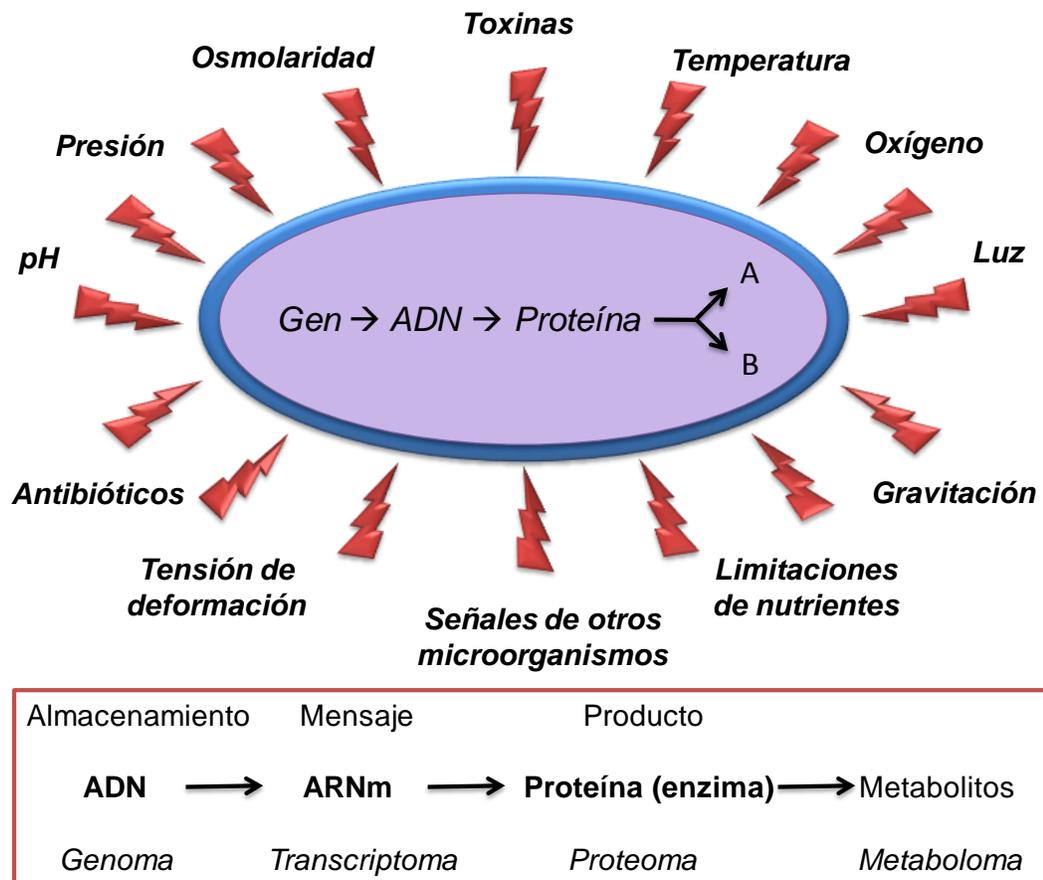


Figura 52. Factores presentes en el medio que influyen a la célula y microorganismo y estructura molecular básica de los procesos biológicos. Adaptado de Deckwer, 2006 [485].

Desafortunadamente, algunos de estos procesos industriales no son del todo óptimos por lo que necesitan un mayor trabajo con respecto a la comprensión y manipulación de dichos procesos. Por lo que las herramientas Bioinformáticas así como las técnicas de Ingeniería Metabólica pueden emplearse para reconstruir el potencial de las redes metabólicas de un microorganismo a partir de cuestiones como el genoma únicamente [485]. El objetivo no será solo el desarrollo de estrategias de cultivo en biorreactores a gran escala, sino además la determinación de las relaciones cinéticas de dependencia entre el genoma y el medio ambiente con el fin de elaborar simulaciones de su comportamiento [268]. Esto gracias al conocimiento de cómo influyen los factores ambientales en dicho proceso (figura 52).

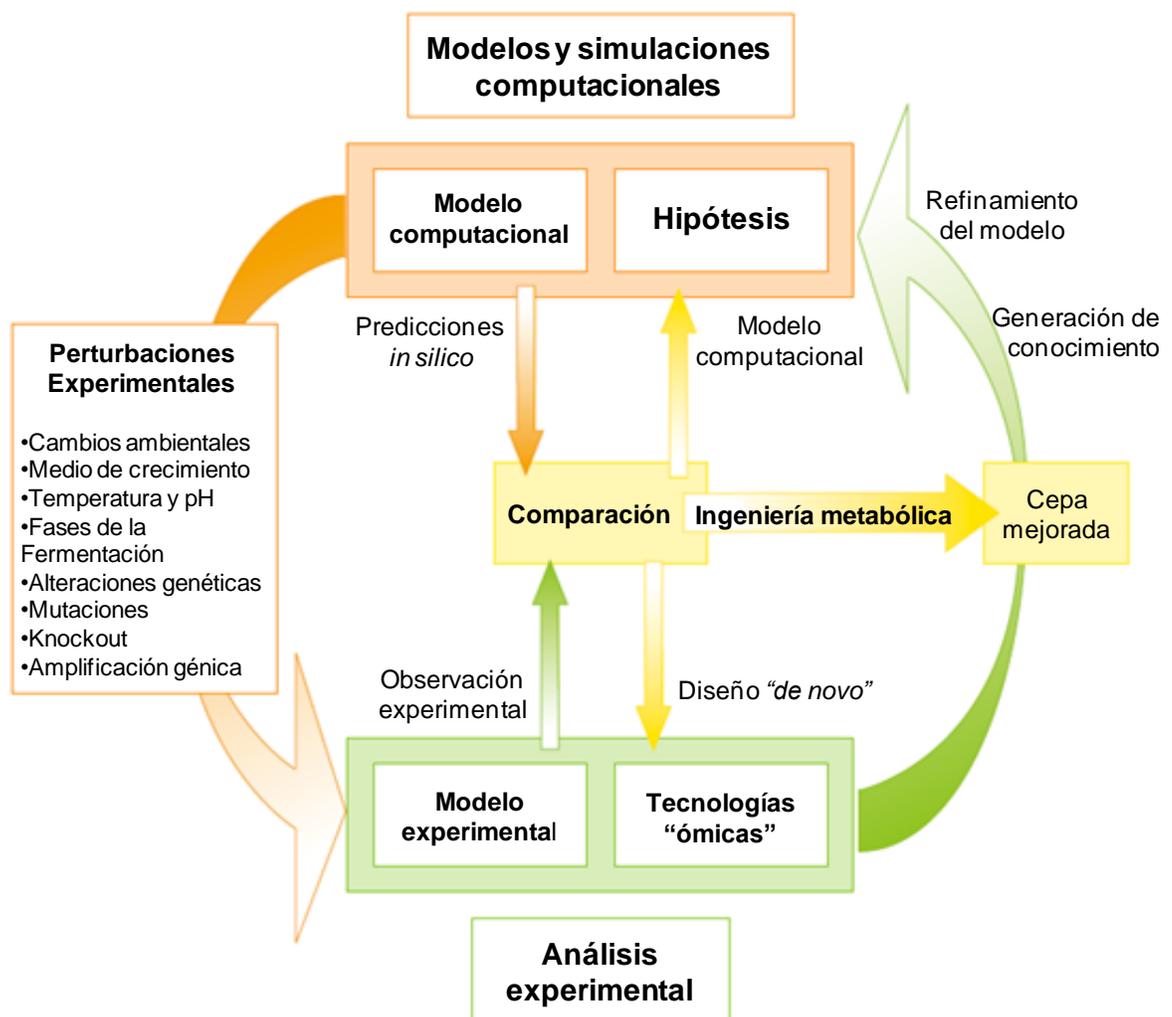


Figura 53. Resumen de aplicaciones de la Biología de Sistemas a la mejora de procesos industriales. Adaptado de Lee *et al.*, 2005 [275].

4.5.11. Bioprocesos.

En términos generales la Biología de Sistemas permite realizar análisis de la complejidad celular y la optimización de las rutas metabólicas gracias a que mediante sus herramientas computacionales y teóricas, posibilita la elaboración de cálculos de los componentes implicados en las rutas, la modelización de las relaciones que existen entre dichos componentes, el diseño de representaciones matemáticas de la ruta metabólica, conocer las propiedades del sistema y su comparación con los datos experimentales del proceso celular [486]. Es por eso que las aplicaciones de este enfoque en bioprocesos generalmente son las siguientes [268] (figura 53):

- Análisis de rutas metabólicas.
- Modelización de rutas metabólicas.
- Optimización de señales de regulación.
- Predicción de resultados del proceso industrial.

4.5.12. Medio ambiente.

Desde hace varias décadas, se han dedicado grandes esfuerzos al estudio de la eliminación de contaminantes orgánicos mediante el uso de microorganismos [268]. Esta metodología denominada biorremediación se basa en la capacidad natural que poseen ciertos microorganismos para reparar el medio ambiente mediante reacciones de oxidación, unión, inmovilización u otros tipos de transformación de contaminantes [268]. Las aproximaciones mediante Biología de Sistemas a la resolución de problemas medioambientales se encuentran en las primeras etapas de desarrollo, pero estas primeras aproximaciones se están convirtiendo en la actualidad en herramientas de gran ayuda para predecir y cuantificar las habilidades de microorganismos concretos o grupos de microorganismos para resolver este tipo de problemas [487].

La Biología de Sistemas permite entonces el desarrollo o la mejora de modelos de metabolismo microbiano útiles para procesos de biodegradación de contaminantes [268]. Los datos experimentales procedentes de estudios de expresión génica y de Genómica funcional pueden ser incorporados a modelos *in silico* capaces de predecir la actividad de microorganismos cuya actividad es relevante en los procesos de biorremediación así como de las relaciones que existen entre estos microorganismos y otros presentes en el medio que pueden afectar al proceso de biorremediación [488]. En la figura 54 se muestra un ejemplo de cómo afrontar el desarrollo de un modelo de biorremediación microbiana desde la visión de la Biología de Sistemas, mediante un proceso iterativo en el que el modelo es mejorado en base a sus propios resultados [268].

Un aporte clave de la Biología de Sistemas es la reconstrucción de redes de biodegradación en la que se encuentren implicados diferentes microorganismos [268]. En estos modelos no se estudia exclusivamente a un microorganismo concreto sino que se debe aportar una visión global del ecosistema. Los microorganismos son presentados como integrantes de una red en la que los productos fruto del metabolismo de un tipo concreto de microorganismos pueden ser el sustrato de otros y viceversa [268]. Estas interrelaciones entre microorganismos pueden ser estudiadas atendiendo a las entidades biológicas implicadas en el proceso de biorremediación, es decir las reacciones bioquímicas que tienen lugar y las proteínas que aparecen como fruto de dichas reacciones [268]. De esta forma es posible conseguir gran cantidad de información relacionada con la estructura, el comportamiento y la evolución de la red de biodegradación [489].

Ejemplo de desarrollo de modelos *in silico* del metabolismo microbiano

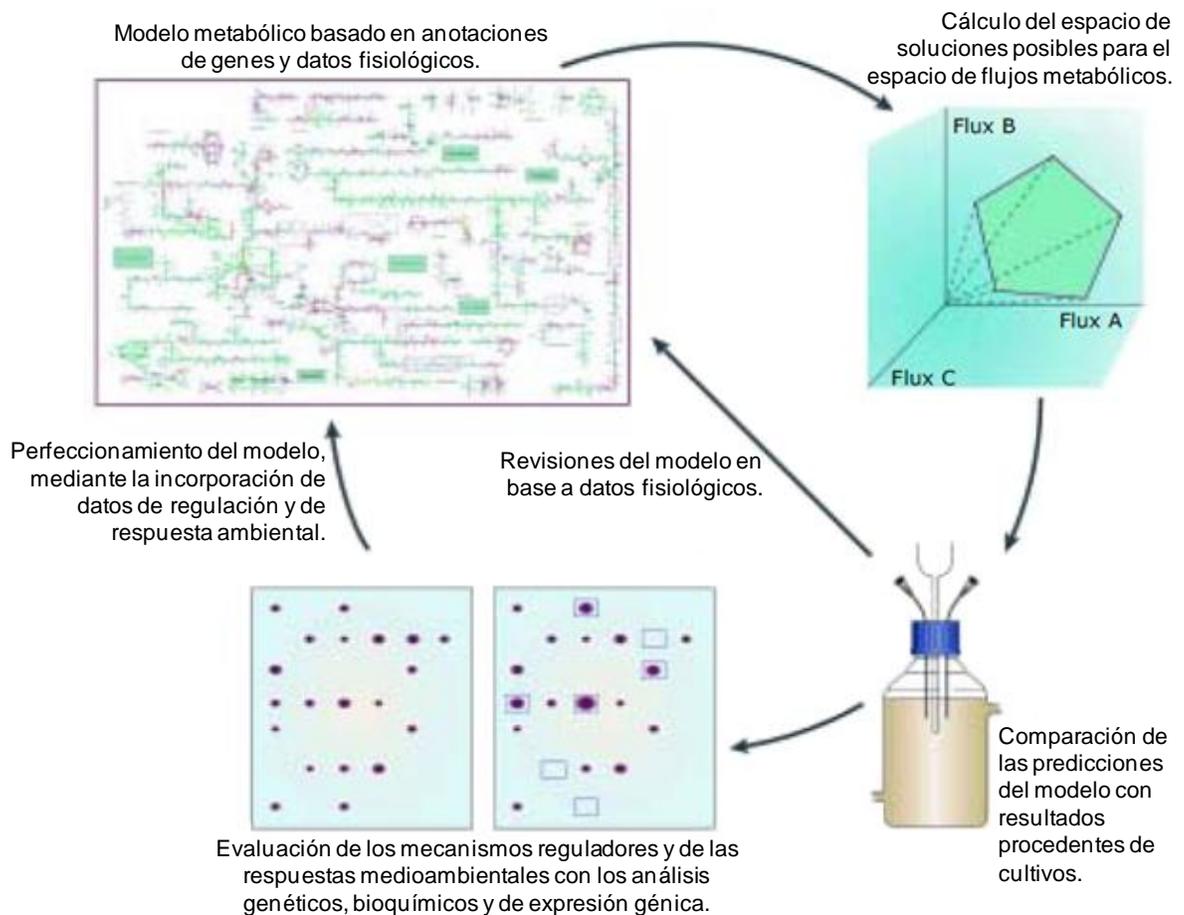


Figura 54. Proceso iterativo para el desarrollo de modelos *in silico* del metabolismo microbiano. Adaptado de Lovley, (2003) [488].

4.5.13. Biodefensa.

Los proyectos de investigación dedicados a la biodefensa se centran generalmente en tres áreas, la detección de potenciales amenazas, la prevención en la población mediante vacunas y otras medidas profilácticas, y por último el tratamiento de aquellos que se han visto expuestos a agentes infecciosos que además tiene por objeto evitar un contagio mayor (ej. Ántrax) [268]. El desarrollo de fármacos frente a estos agentes también se enfrenta a las mismas limitaciones que los medicamentos tradicionales, además de que para estos desarrollos no es posible exponer a individuos sanos a estos fármacos para satisfacer las normas establecidas en los ensayos clínicos [268]. En mayo de 2002 la FDA modificó sus normas con el propósito de permitir que algunos fármacos frente a patologías de alto riesgo pudieran ser aprobados basándose en evidencias de su eficacia únicamente en animales, en aquellos casos en los cuales la experimentación en humanos no fuera ética o imposible de realizar [490]. Sin embargo, los modelos animales no ofrecen información acerca de la mayoría de los procesos biológicos en humanos, por lo que es esencial encontrar una alternativa en proyectos relacionados con biodefensa [268]. Las estrategias de Biología de Sistemas serían de gran ayuda porque permitirían construir modelos predictivos capaces de representar los mecanismos que gobiernan la respuesta inmune en humanos [491]. En la tabla 12 se presentan algunos ejemplos de modelos predictivos en Biodefensa.

Tabla 12. Modelos en Biodefensa.

Modelo del sistema inmune humano	Modelos del patógeno
Microambiente pulmonar.	Reconocimiento y fagocitosis del agente infeccioso por células dendríticas y macrófagos.
Mecanismos de infección.	Mecanismos de escape de lisosomas.
Reacciones locales inflamatorias.	Metabolismo normal celular.
Presentación del antígeno y expansión de linfocitos T.	Mecanismos de replicación y latencia.
Respuesta de células B.	
Diseminación local o sistémica del agente infeccioso.	

Características del modelo predictivo ideal en biodefensa. Adaptado de López et al., 2007 [268].

4.6. IMPACTOS DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Como se analizó anteriormente la gran cantidad de datos obtenidos a través de los proyectos de secuenciación del genoma no proporcionan suficiente información acerca del funcionamiento de un organismo a nivel molecular [268]. Por esta

razón, en los últimos años se ha producido un incremento en los esfuerzos por entender la función y objetivos de las diversas moléculas existentes en la célula (ADN, ARN, proteínas, y metabolitos) [268]. Para lograr este objetivo es preciso definir la estructura tridimensional de estas macromoléculas, su localización subcelular, interacciones macromoleculares, y niveles de expresión [268]. Dicho proceso generó un nuevo tipo de terminología que emplea el sufijo “oma”, el cual se ha extendido velozmente en la comunidad científica en los últimos años. Dicha cuestión hace referencia a los distintos tipos de subpoblaciones de macromoléculas presentes en la célula, en donde por extensión, a la disciplina o área de investigación que se encarga del estudio de cada una de estas subpoblaciones, se le añade el sufijo “ómica” [268]. Dichas ómicas requieren de una integración la cual es brindada por la Biología de Sistemas (figura 55).

Combinando la Biología de Sistemas con las ómicas en la aplicación médica, la Biología de Sistemas puede tener importantes repercusiones en la investigación médica y la práctica [268]. El conocimiento profundo del estado dinámico de las células y los sistemas de medición de alto rendimiento pueden cambiar drásticamente la práctica médica [18].

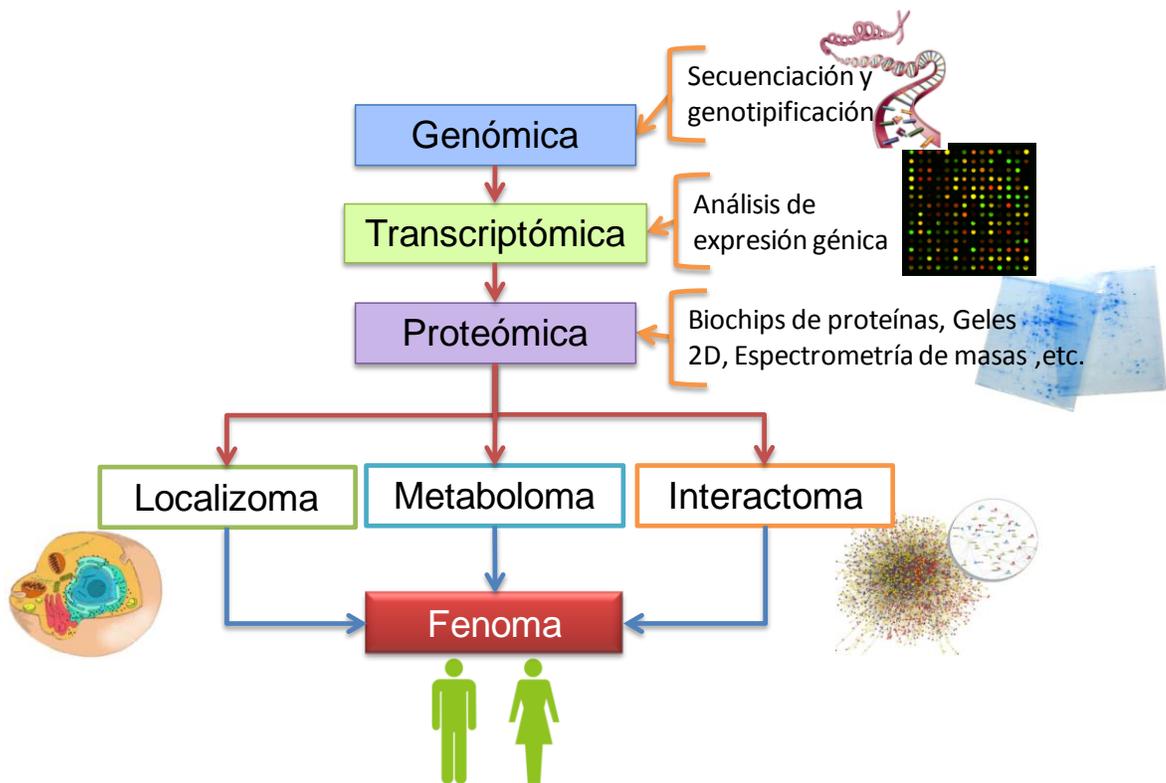


Figura 55. Biología de Sistemas y su interrelación entre disciplinas. Adaptado de López *et al.*, 2007 [268].

En primer lugar, la rápida y precisa medición del sistema [18] de un individuo permitirá hacer la evaluación y la simulación precisa del riesgo de enfermedad, así como una planificación detallada de las mediciones [268]. El establecimiento de la “medicina molecular preventiva” es una de las principales aplicaciones de la Biología de sistemas en investigación [268]. Esto significa que los modelos del paciente, o los modelos de la enfermedad, pueden estar basados en modelo celulares, en lugar de ser un modelo empírico fenomenológico [18].

En segundo lugar, el diseño de fármacos y tratamientos pueden cambiar para reflejar la dinámica precisa del sistema de cada paciente [268]. En lugar de confiar en un solo medicamento, se puede utilizar un sistema de medicamentos, este grupo de fármacos pueden actuar conjuntamente para controlar el estado metabólico de las células que no están funcionando adecuadamente [268]. El punto clave de estos tratamientos consiste en reducir al mínimo los efectos secundarios, al mismo tiempo que mantiene la máxima eficacia en el tratamiento de enfermedades [268]. Específicamente por la identificación de una serie de puntos efectores de agentes químicos, que pueden ser capaces de controlar el estado de las células de una manera más efectiva que la práctica médica actual [18].

En tercer lugar, la comprensión a nivel de sistema, en particular la simulación, control y capacidad de diseño, puede dar lugar a un nuevo método de clonación de órganos [268]. Al igual que los ingenieros diseñan digitalmente antes de realizar el montaje, es posible que se logre digitalmente pre-construir órganos para trasplantes [268]. Habrá un sistema de incubación que puede supervisar y controlar el crecimiento de un órgano dentro de la incubadora [268]. Actualmente, la medicina regenerativa está siendo practicada, pero se limita a la re-generación de sistemas relativamente simples, tales como el tejido epitelial [268]. Para el cultivo de órganos más complejos como el corazón y el riñón, sistemas de vigilancia sofisticados para el crecimiento y control son obligatorios [268]. Se trataría de un “circuito cerrado de fabricación”, donde el proceso de crecimiento es monitoreado y retroalimentado con datos para controlar el estado bioquímico del sistema incubado, esto con la finalidad de poder guiar el crecimiento del órgano de la forma deseada [18].

En cuarto lugar, a futuro permitirá la comprensión de la complejidad biológica. Con el propósito de poder modular de cierta manera procesos que aún se desconocen y que se encuentran involucrados en cada uno de los asuntos de la supervivencia humana como una especie que hace parte del conjunto de la biosfera. Dentro de estos se han mencionado el conocimiento de las enfermedades (naturales o producidas por el humano), medio ambiente, bioprocesos, entre otras. Además de

poder ser aplicado este conocimiento a otras cuestiones que de alguna manera nos afecta social y económicamente. Se debe recordar que así como la Biología de Sistemas estudia la complejidad vista como el hecho que cada componente vivo se encuentra interrelacionado. Un proceso similar ocurre con el conocimiento, en donde la Biología de Sistemas se encuentra interrelacionada con otros campos científicos y por lo tanto sus aportes son un aporte al todo, haciendo de esta uno de enfoques investigativos más promisorios y con mayor impacto en el desarrollo humano. Debido a que un mayor entendimiento de la complejidad viviente no solo afectaría a la ciencia, sino a todas las cuestiones que rodean la sociedad humana.

4.7. RETOS, LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS DE DESARROLLO DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS.

4.7.1. Retos y limitaciones.

Es evidente que la Biología de Sistemas es una disciplina que se encuentra en sus inicios, por lo que en los próximos años la resolución de algunos problemas y retos serán clave a la hora de conseguir los objetivos que se esperan de ella [268]. Apenas el trabajo está empezando y son muchísimas las cosas por hacer. Los retos y limitaciones que se presentan se pueden dividir en diferentes clases según el ámbito al que afectan [268]:

4.7.1.1. Retos y barreras tecnológicas.

La formulación de modelos matemáticos más robustos es esencial en el desarrollo de la Biología de Sistemas debido a que estos pueden describir el comportamiento del un sistema biológico y permiten desarrollar predicciones sobre el comportamiento del sistema que se está estudiando [268]. La modelización matemática del comportamiento de sistemas biológicos se encuentra frecuentemente con dificultades debido a los problemas para obtener los parámetros necesarios [268]. La complejidad de los sistemas biológicos hace necesario concentrar los esfuerzos en modelos que describen partes definidas del sistema completo [268]. Es por tanto esencial la utilización de metodologías que identifiquen los elementos clave de un sistema, así como estimar los errores inevitables como consecuencia de las simplificaciones y asunciones derivadas del uso de modelos matemáticos [268].

Los sistemas a niveles superiores muestran diferentes características cuantitativas y cualitativas que los subsistemas de niveles inferiores no poseen [268]. Por esta razón, los métodos de modelización que son efectivos a un nivel deben ser revisados antes de ser aplicados a niveles de jerarquía superiores [268].

La mayoría de los sistemas biológicos son heterogéneos y evolucionan en el tiempo, por lo que la descripción de estos sistemas mediante redes moleculares (conjunto de genes y proteínas relacionadas entre sí) es insuficiente y no proporciona información espaciotemporal [268]. Esta falta de datos ha de ser superada para poder comprender la progresión de cuestiones prácticas como el conocimiento de un gran número de enfermedades [439].

La estandarización de experimentos *in vitro* e *in vivo* y sus datos es a menudo inconsistente, inaccesible, incompleta, o desestructurada [268]. Esto conlleva frecuentemente el diseño de modelos independientemente de los datos disponibles, con la esperanza de que aparezcan parámetros adecuados para el modelo, o que los parámetros puedan ajustarse razonablemente al modelo para conseguir que funcione [268]. Por este motivo, los datos han de documentarse de forma homogénea en las ocasiones en que esto sea posible, teniendo en cuenta los estándares de recolección de datos, almacenamiento en bases de datos y análisis [492]. Muchos expertos han señalado este punto como un cuello de botella para el desarrollo de la Biología de Sistemas [268]. Por esta razón existen muchas iniciativas internacionales en estandarización de bases de datos, *software* y modelización, dentro de las que cabe citar [492]:

- SBML (http://sbml.org/Main_Page).
- BioSpice (<http://biospice.sourceforge.net/>).
- E-CELL project (<http://www.e-cell.org/ecell/>).
- Virtual Cell Modelling and Simulation Framework (<http://www.nrcam.uchc.edu>).
- EMI-CD (<http://pybios.molgen.mpg.de/EMICD/>).
- BioBase (<http://www.biobase-international.com/>).

La integración de los modelos cuantitativos y cualitativos es uno de los principales retos de la Biología de Sistemas [268]. El cuello de botella más importante recae en el enorme coste computacional que requieren las simulaciones estocásticas [268]. A pesar de las capacidades computacionales de las que se dispone en la actualidad, no es realista desarrollar un modelo estocástico de la expresión y regulación genética de una célula completa [268]. Por este motivo es necesario desarrollar modelos que se basen en una simulación determinística [439]. Para conseguir alcanzar estos retos es necesario desarrollar herramientas de *software* más potentes [268].

Otro punto importante consiste en el desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos en tiempo real [268]. Una cuestión relacionada consiste en el perfeccionamiento de nanosensores y dispositivos

microfluídicos que permitan la medida simultánea de múltiples parámetros [268]. Este punto es clave porque la Biología de Sistemas en la actualidad se basa en la caracterización de sistemas biológicos mediante la medición de múltiples moléculas, fundamentalmente ARNm, proteínas, moléculas pequeñas y otros componentes celulares [268]. Estas mediciones deben identificar, cuantificar y caracterizar variaciones de estos componentes, como lo referente a modificaciones en su estructura, procesos de degradación o cambios en su localización celular [268]. En un futuro, las herramientas microfluídicas, nanotecnológicas y nuevas técnicas de imagen serán las herramientas clave que permitirán miniaturizar estos procesos de medición, así como medir de forma simultánea múltiples parámetros, automatizar e integrar los procedimientos, y finalmente reducir el coste final de los ensayos [268].

La Biología de Sistemas experimentará un gran avance en la medida en que sea capaz de introducir la variable temporal en el estudio de las redes celulares, lo que permitirá visualizar el flujo de información de los procesos fisiológicos [268]. Algunas plataformas tecnológicas desarrolladas en los últimos años van encaminadas hacia este objetivo, como es el caso de los datos obtenidos a partir de experimentos genómicos a gran escala relativos a las quinasas dependientes de ciclina como respuesta a daños en el ADN [493]. A corto plazo, las simulaciones por ordenador serán una alternativa que ofrecerá información temporal de redes celulares, como se ha llevado a cabo exitosamente en el análisis del ciclo celular de levaduras [494,495].

Paradójicamente la Biología de Sistemas se enfrenta por igual a un exceso de información y a la carencia de datos suficientes [268]. En el primer caso es importante conocer qué datos son relevantes y cuales son debidos a “ruido” procedente de la propia metodología empleada [268]. Para ello es necesario que las hipótesis sean cuidadosamente planteadas y la metodología optimizada y estandarizada para evitar falsos positivos y negativos [279].

Algunos señalan importante el desarrollo de herramientas de *hardware* más potentes para aplicar en Biología de Sistemas, además de la necesidad de crear herramientas de *software* y *hardware* adecuadas para algunas *ómicas* (ej. metabolómica) [268].

4.7.1.2. Necesidades de difusión.

La Biología de Sistemas es una disciplina emergente de reciente creación [268]. Por ese motivo presenta unas necesidades de difusión entre público especializado pero también entre la sociedad [268]. Para lograr este objetivo se deben crear redes y consorcios de colaboración que facilitarían el intercambio de

conocimientos entre expertos [268]. Por otra parte, La Biología Teórica y Experimental han sido durante décadas disciplinas separadas [268]. En el caso de la Biología de Sistemas, estas dos disciplinas convergen en una única rama en la cual investigadores teóricos y experimentales han de colaborar íntimamente [268]. Por lo cual existe una necesidad permanente de que esta colaboración fluya sin barreras de forma que ambas visiones permitan una comprensión de la complejidad de los sistemas biológicos [433].



Figura 56. Grado de relevancia de las diferentes barreras de la Biología de Sistemas.
Adaptado de López *et al.*, 2007 [268].

4.7.1.3. Educación.

Una de las principales características de la Biología de Sistemas es su carácter interdisciplinario [268]. En su seno tienen cabida disciplinas como la Biología, la Informática, la Física y las Matemáticas [268]. Por este motivo es clave desarrollar programas educativos capaces de integrar todos estos conocimientos [268].

4.7.1.4. Infraestructuras.

Debido al carácter multidisciplinario propio de la Biología de Sistemas, es fundamental que se le brinde mayor relevancia a la presencia de grupos de investigación multidisciplinarios en los cuales se dé cabida no sólo a biólogos, sino también a matemáticos, informáticos e ingenieros, cuestiones básicas para la consecución de modelos tan complejos como los descritos para rutas metabólicas y regulación genética [268]. Por lo que se deben crear y consolidar grupos de excelencia lo cual impulsaría la investigación en Biología de Sistemas [268].

4.7.1.5. Política científica.

La financiación de proyectos multidisciplinarios es una medida necesaria para potenciar la investigación en Biología de Sistemas [268]. Puede decirse que este es el reto o necesidad clave para la Biología de Sistemas [268]. Por eso el Gobierno o las Instituciones deben financiar proyectos multidisciplinarios debido al carácter intrínsecamente multidisciplinar de esta área de conocimiento [268]. Una cuestión muy clave para la conformación y mantenimiento de los grupos de investigación multidisciplinarios se encuentra muy relacionado con el desarrollo de infraestructuras [268]. Dentro de estas políticas también se deben buscar la financiación de proyectos mixtos entre Organismos Públicos de Investigación y la empresa privada [268].

El grado de relevancia de los retos y limitaciones puede ser observado en la figura 56.

4.7.2. Perspectivas de desarrollo de las aplicaciones de la Biología de Sistemas.

Dentro de las aplicaciones de la Biología de Sistemas más cercanas en el tiempo están aquellas que se derivan de la investigación en Ingeniería metabólica [268]. Algunos sitúan el desarrollo de estas aplicaciones a medio-corto plazo, en un período de tiempo comprendido entre los próximos cinco a diez años [268]. Mientras que el avance de otras aplicaciones en áreas como la Biomedicina (todas a excepción de la identificación y validación de dianas terapéuticas) se prevé un desarrollo más lejano en el tiempo, aproximadamente a partir de dentro de diez años [268]. Estos tiempos están estimados en países desarrollados.

4.7.2.1. Perspectivas de la Biología de Sistemas a corto plazo.

El desarrollo de las aplicaciones de la Biología de Sistemas que forman parte del área de Ingeniería metabólica está situado en un período de tiempo de cinco a diez años [268]. La mejora de procesos de la Industria alimentaria mediante estrategias de Biología de Sistemas, es la aplicación del área de Ingeniería metabólica cuyo desarrollo se prevé más cercano en el tiempo [268]. Dentro del

área de la Biomedicina la identificación y validación de dianas terapéuticas es la aplicación con un desarrollo previsto a más corto plazo [268]. Otras aplicaciones con perspectivas a corto plazo son la evolución de redes metabólicas con respecto a la interacción proteína-proteína (corto plazo), ingeniería metabólica para productos y procesos de la industria no alimentaria (corto-medio plazo) y técnicas de análisis y minería de datos (corto-medio plazo) [268].

4.7.2.2. Perspectivas de la Biología de Sistemas a medio plazo.

La mayor parte de las aplicaciones en Biología de Sistemas se sitúan en este intervalo de tiempo [268]. Tanto las aplicaciones que forman parte del campo de la Ingeniería metabólica como las de Biomedicina (con la excepción de Medicina Personalizada y la construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos) han sido valoradas con un tiempo de desarrollo aproximado de 10 años, con el matiz de que las aplicaciones de Ingeniería metabólica están situadas de corto a medio plazo y las de Biomedicina de medio a largo plazo [268].

En este plazo se sitúan cuestiones de la Ingeniería metabólica como la aplicación de estrategias de Biología de Sistemas en medio ambiente, la producción de bioenergía y la síntesis de piensos animales [268]. En cuanto a las aplicaciones que forman parte del área de Biomedicina se pueden mencionar la Identificación y validación de dianas terapéuticas, la selección y optimización de compuestos de interés farmacológico y la Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas [268].

4.7.2.3. Perspectivas de la Biología de Sistemas a largo plazo.

Dentro de este tiempo recaen dos aplicaciones del área de Biomedicina [268]. La medicina personalizada es la aplicación que para los expertos consultados requiere de un mayor lapso de tiempo de desarrollo, siendo aproximadamente 15 años necesarios para que la medicina personalizada comience a mostrar los beneficios de la Biología de Sistemas [268]. Otra consiste en la construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos (mediano-largo plazo).

DISCUSIÓN

La ciencia es un campo dinámico y de constante cambio que se adapta en la medida en que sus posibilidades científicas y tecnológicas se lo permiten. En la actualidad, la Biología de Sistemas permite de alguna manera, el poder sentar las bases de una nueva forma de hacer ciencia en Biología. Esto debido a que el entendimiento de cuestiones Biológicas bajo los conceptos de complejidad y análisis de sistemas, hacen parte del nuevo paradigma de investigación. Por lo tanto muchos aspectos que no han sido estudiados en la Biología de manera sistémica, deben empezar a ser analizados de esta forma. Dicha cuestión no es mera moda, esto surge como una necesidad para hallar soluciones a problemáticas complejas que nos están aquejando, las cuales si son analizadas bajo metodologías reduccionistas brindan poca información sobre el problema global, aunque cabe aclarar que dicho proceso de análisis de las partes fue y seguirá siendo una cuestión clave para el conocimiento que se posee actualmente. Es por eso que tales análisis sistémicos son un nuevo escalón en el desarrollo científico, en donde en un principio se analizaron las partes para empezar en la actualidad a analizarse el “todo”.

El impacto de esta nueva visión de hacer ciencia afectará todos los campos estudiados por la Biología e inclusive otras áreas del conocimiento con las que se encuentra en continua retroalimentación, cabe recordar que la Biología de Sistemas es un ciencia multidisciplinaria. En la actualidad muchas formas de hacer este tipo de estudios se están llevando a cabo, en donde el análisis de micro y macrosistemas son cuestiones claves en la investigación biológica de punta, por lo que el desarrollo de teorías y nuevos campos de investigación están a la orden del día. Es entonces de esperar que la forma en que se enfoca el quehacer en Biología empezara a cambiar de manera gradual, quizás en algunos campos más rápidamente que en otros. En el caso de la Biología Molecular, el cambio ya se está llevando a cabo; el análisis de las partes de manera aislada es una práctica que poco se usa en las investigaciones actuales. La mayoría de investigaciones de punta están dirigidas al conocimiento de los sistemas en los cuales están incluidas dichas partes. En otros campos como lo es el análisis de ecosistemas se están empezando a realizar redes que expliquen de alguna manera la “complejidad”, en donde uno de los grandes problemas consiste en cómo interrelacionar toda la cantidad de información disponible para este tipo de análisis, debido a que mucha de la información que se posee tiene un tinte reduccionista (meramente organizativo) y a veces descriptivo. La Biología de Sistemas, permite bajo su integración conocer y entender un poco más su dirección o su mecanismo funcional.

Cuestiones como la sistemática deben empezar a ser tomadas desde un punto de vista integrador. Al analizar el concepto de “vida” se puede tomar como si fuese una sola, manifestada de diferentes formas, y la cual es esa propiedad emergente tan difícil de entender, en donde los componentes de un organismo hacen parte de ese “todo” y a su vez el organismo hace parte de un “todo” mayor dado la dimensión de lo que percibimos como vida, fuerza vital o mecanismo vital. En resumidas palabras, el organismo es una adaptación específica a unas determinadas condiciones ambientales, y este a su vez hace parte de un sistema mayor, el ecosistema; lo cual conduce a que ningún ser vivo sea un ente aislado y “simple”. Es una cuestión interrelacionada, compleja y dinámica, y se encuentra involucrado con muchos componentes de su entorno, es decir, es un subsistema dentro de otro sistema. Bajo el concepto de módulo, cada organismo puede ser tomado como un módulo de un sistema mayor y de esta manera puede ser catalogado desde un punto de “vista funcional”. Dicha cuestión es una forma de análisis que se puede llevar a cabo para el entendimiento del funcionamiento de los sistemas, reduciendo de alguna manera la complejidad que se tiene para realizar análisis de estos sistemas.

En ciertos casos algunos de estos módulos funcionales (con determinadas propiedades emergentes) pueden ser caracterizados en otros niveles de escala biológica, lo que de cierta manera brindan una nueva visión en que se debe empezar a trabajar en una nueva forma de tipificación de sistemas. En estudios como el realizado por Rodríguez y colaboradores [496,497], al analizar el fotosistema I, II y ATP sintetasa de cianobacterias, se encontró un mayor agrupamiento de estos organismos, comparados genéticamente (mediante herramientas Bioinformáticas), más por el ambiente donde viven que por la forma en que se encuentran clasificados taxonómicamente, clasificados como ecotipos. Es decir al analizar los organismos por la propiedad de la “fotosíntesis”, estos presentaban algunas unidades que los hacían típicos para un determinado ecosistema. A pesar de ser estos organismos “diferentes” poseen algunas unidades genéticas comunes, que de cierta manera pueden catalogarse como algún tipo de modulo funcional típico para esas condiciones. Por lo anterior, se puede inferir que para cada nivel jerárquico que se desea analizar se pueden tener en cuenta estos módulos (subsistemas) que son típicos para una determinada propiedad emergente. Por ejemplo al analizar los organismos de un determinado nivel (productores, consumidores, depredadores) estos presentan cierta información (genética, de comportamientos, etc.) que les permite sobrevivir en un determinado ecosistema, y a su vez algunos componentes de estos organismos en cada nivel pueden ser característicos para los que componen una parte del ecosistema, lo que permite relacionar las propiedades clasificatorias inherentes a cada una con respecto a ciertas propiedades típicas como por ejemplo, los productores que toman la energía solar para realizar la fotosíntesis, siendo entonces la captación y utilización de la energía solar la propiedad emergente (modulo funcional) para lo que se ha clasificado como productores.

Otra cuestión importante radica en el hecho de existir especies crípticas, en el caso muy especial de las mariposas en donde en estados de larva se han observado organismos parecidos en su morfología externa. Dichos organismos pueden vivir en ambientes separados bajo unas condiciones funcionales que podrían decirse parecidas. Pero cuando estas especies de mariposas llegan a su estado adulto, cambian totalmente lo que hace ser a estas especies crípticas (en su primer estadio), totalmente diferenciadas, inclusive con una etología totalmente diferente. Esto evidencia claramente el hecho de genes comunes para estos organismos, o con funciones similares, pero que determinados por el medio ambiente (mecanismos epigenéticos) generan un organismo con una función totalmente diferente en condiciones ambientales distintas. Debido a lo anterior, se podría hablar de una asociación entre el módulo y el sistema.

Algunas de estas cuestiones relacionadas con este conocimiento de los organismos a nivel de ecosistema se encuentran en auge de estudio en áreas como la metagenómica. Donde se ha encontrado que existen unidades genéticas comunes típicas de un determinado ecosistemas, es decir genes que hacen que un determinado grupo de organismos sobrevivan en esas condiciones ambientales características. Por todo lo anterior existe mucho trabajo por hacer en este campo, sobre todo en la proposición y formulación de modelos matemáticos, que permitan realizar simulaciones para poder comprobar este tipo de postulados teóricos.

Se pueden encontrar muchos aspectos para analizar desde una visión sistémica. Por ejemplo, los ecosistemas presentan además algún tipo de estructura común (productores, consumidores, descomponedores, entre otros), por lo cual a pesar de existir condiciones ambientales diferentes entre ecosistemas se podría hablar de grupos que están cumpliendo una función similar y los cuales se encuentra regulados por ciertos mecanismo de control. Es decir un determinado grupo de organismos puede ser tomado como una unidad funcional o funcionalmente similares dentro de un ecosistema. Dicha función hace parte del ecosistema y es llevada a cabo por este grupo de organismos. De manera más puntual se podría recurrir a la aplicación del concepto de nicho, en donde al existir grupos de organismos que son funcionalmente similares, alguno de estos termina por desaparecer o cambiar de nicho (ocupar otro espacio o ser funcionalmente diferente). En términos generales el sistema biológico (ecosistema) contiene unos componentes que realizan una determinada función, en donde tales funciones pueden ser llevadas a cabo por un grupo de organismos (que compiten por llevar a cabo esta función con otros organismos), haciendo que el sistema se mantenga y sea robusto. En términos generales un determinado sistema biológico lo es debido a que posee ciertos componentes (por ejemplo, organismo o grupo de organismos) que desempeñan unas determinadas funciones para que este se mantenga, en donde estos componentes vivientes pueden ser tomados bajo la función que desempeñan en el sistema.

A esta función, se le denominaría la propiedad emergente característica del organismo en una condición determinada. ¿El por qué de esto? La razón puede ser debido a que algunos organismos pueden llevar a cabo funciones que van a variar y estarán determinadas por las condiciones ambientales en que se encuentran. Es decir, son componentes funcionales (módulo funcional) que interactúan dentro de un sistema mayor. En el caso de los organismos se podría hablar de un módulo funcional de un ecosistema.

Entonces, para poder comenzar a trabajar en el problema del entendimiento de los sistemas biológicos se debe empezar a reevaluar la forma en que se están realizando algunas situaciones en Biología. Para el caso del análisis de ecosistemas, se debe empezar a realizar un tipo nuevo de sistemática, ya que en ocasiones el trabajo que se ha llevado a cabo en este campo en la actualidad, para el análisis sistémico es una cuestión poco práctica y en muchas ocasiones se han quedado corta. ¿Por qué? La respuesta es más que obvia. El seguir catalogando los organismos como se está llevando a cabo, bajo cuestiones como la descripción enmarcada en muchos casos en relaciones de tipo evolutivo, sirvieron, sirven y seguirán sirviendo para organizar llanamente los organismos (aunque en algunos campos de la sistemática es algo menos marcado). Esto, debido a que en este ejercicio de organizar y conocer, se está obviando que dichas complejidades que se catalogan no son entidades estáticas (son sistemas complejos dinámicos), por lo cual se reduce un problema para cuestiones poco prácticas, se está catalogando o haciendo un inventario de algo que cambia día tras día, obviando que dichos organismo hacen parte de un sistema y que dicho sistema es el encargado de su existencia o no. Los organismos no están aislados, están completamente interrelacionados y hacen parte de un conjunto mayor. Y esa es una de las grandes problemáticas científicas actuales, por explorar cuando nuestro planeta (un sistema) se encuentra en un periodo de cambio, y en donde muchos organismos están desapareciendo (hasta los humanos están en riesgo) y la preocupación mayoritariamente se ha dirigido por entender tan solo las partes. El hecho de hacer ciencia poco integrada es un punto crítico en la actualidad, se debe empezar a darle otra forma, a moldear un conocimiento que integre y brinde respuestas tangibles. Se debe empezar a entender los ecosistemas, mediante la integración de saberes. ¿Por qué hacerlo? De alguna manera se debe reducir el problema, tomar cada componente desde un átomo, pasando por organismo, hasta llegar a ecosistemas, es una cuestión utópica en nuestros tiempos. Esto es debido a que no se poseen las herramientas tecnológicas para hacerlo (capacidad de cálculo) y aun se están sentando las bases sobre macrosistemas en Biología.

Otro aspecto a tener en cuenta ocurre cuando se califica o cuantifica un sistema, debido a que se deben tener en cuenta varios parámetros (de su escogencia o conocimiento depende el entendimiento de éste). La finalidad de dicha escogencia consiste en poder conocer lo más importante del sistema, su función específica.

Cabe recordar que cada sistema biológico se encuentra en una determinada jerarquía biológica y la unión de determinadas partes de niveles inferiores hace que dicho sistema se encuentre en un determinado nivel. Por lo que para conocer el sistema debo analizar las propiedades de los subsistemas presentes que se encuentran en la jerarquía inmediatamente anterior. Por ejemplo, se conoce que el corazón está compuesto de una diversidad de células (musculares, conectivas, nerviosas, etc.), y es lógico que cada una hace su aporte para que este sea tal, pero en su conjunto hacen que aquel órgano funcione de una determinada manera (propiedad emergente). Por lo que si se desea analizar el sistema circulatorio, al considerar sus componentes, entre ellos el corazón, es poco práctico analizar este órgano disgregado en cada una de sus partes (tejidos y células). Para la realización de estos análisis debe remitirse al análisis de la función de dicho órgano por ejemplo y correlacionarlo con las partes.

Debido a lo expuesto anteriormente, para el análisis de sistemas se debe crear una especie de clasificación funcional para poder realizar estos análisis de manera más práctica. Dicha clasificación debería estar enmarcada en un patrón cuantificable (para poder ser probada o testeada). Esta clasificación puede ser llamada “Sistemática Funcional” o “Clasificación Sistémica Funcional”, la cual puede estar enmarcada en cada uno de los campos de la Biología (Botánica, Zoología, Biología Molecular, entre otras). En el caso de organismos se podrá decir que pertenecen a una clase funcional sistémica típica y de esta manera poder ser introducidos para análisis *in silico*; esto para poder integrar relaciones, realizar modelos, simulaciones y predicciones del comportamiento del sistema. De cierta manera esta clasificación existe, pero se debería empezar a trabajar para darle una mayor forma para la integración de este conocimiento a nivel sistémico, bajo la concepción de la Biología de Sistemas.

El desarrollo entonces de una “Sistemática Funcional” podría hacer un poco más sencillo el entendimiento de “los sistemas” reduciendo muchos de los “componentes” y centrándose mejor en las propiedades emergentes de los componentes del sistema (jerarquía anterior). Esto permite lograr un aprovechamiento de conceptos como la causalidad ascendente y descendente, como parte de un nuevo ciclo para la generación de conocimiento. Dicho proceso puede ir “escalando” de jerarquía en jerarquía. En la actualidad la investigación se encuentra mayoritariamente en el análisis de los niveles inferiores (ej. Rutas metabólicas) y debería posteriormente poder permitir definir componentes de cada subsistema tanto a pequeña como gran escala hasta llegar al conocimiento del sistema y/o macrosistema analizado de manera jerárquica e integradora.

Para finalizar, un tema muy importante desde el punto de vista social, consiste en el análisis de cuestiones científicas y religiosas. Cuando se enmarcan estas cuestiones dentro de las ciencias de la complejidad se puede entender que todo se encuentra interrelacionado. El problema es con qué finalidad. Ciencia y religión por ejemplo en nuestra cultura durante largo tiempo, separadas, excluida la una de la otra por muchas personas, están empezando a trabajar mancomunadamente para llevar a cabo acciones a favor de un propósito o problemática común (como por ejemplo el calentamiento global). Al analizar profundamente la razón de su existencia surge el hecho de que estas hacen parte de un sistema y que no son invención de uno o de varios para satisfacer a unos pocos, son parte del sistema humano, las modificamos pero a su vez ellas nos modifican. Por lo tanto, lo realmente importante para nosotros consiste en lograr entender su esencia, como entidades que funcionalmente permiten nuestra supervivencia como especie. Ambas, de manera personal, buscan crear una interconexión con nuestro entorno al intentar entender nuestra naturaleza biológica y nuestro origen desde el enfoque material y espiritual humano. El problema radica en que en este proceso se han cometido muchos errores, desligándonos de nuestro ambiente, de nuestra propia naturaleza inherente a todos los componentes que definen la existencia, y en la actualidad estamos siendo víctimas de nuestro propio invento. La Biología de Sistemas brinda esta visión Holística (integradora) que tanto necesitamos para hacerle frente a las problemáticas actuales (muy graves), sobre el conocimiento de la vida, basados en el cambio de paradigma actual. Además, hasta donde se puede conocer la vida (como propiedad emergente) con el uso tan solo de la ciencia, ya que se ha demostrado que existe “algo” más, como algún tipo de “energía” que aún no se ha descubierto; algo así como una “energía vital” o “esencia vital” que solo podría ser descubierta usando tanto ciencia como religión para su dilucidación.

CONCLUSIONES

- La Biología de Sistemas es un campo relativamente nuevo y emergente de la Biología que tiene por objeto la comprensión biológica a nivel de un sistema (sistémico). Esta comprensión a nivel de sistema requiere una serie de técnicas nuevas, de análisis, tecnologías de medición, métodos experimentales, herramientas de *software* y nuevos conceptos para ser aplicados en los sistemas biológicos. El trabajo acaba de empezar y queda un largo camino por recorrer antes de llegar a una comprensión profunda de los sistemas biológicos. Sin embargo, se cree que la Biología de Sistemas será el paradigma dominante en la Biología y en muchos de los descubrimientos científicos que se esperan próximamente.
- La Biología de Sistemas surge como un nuevo paradigma de las ciencias biológicas que favorece el estudio de los sistemas integrados en todos los niveles: celular, órgano, organismo, población y ecosistema, esto con el objetivo de explicar la función biológica generada por la interacción de los componentes del sistema, lo cual proporciona nuevas herramientas conceptuales para el estudio integrado de los procesos biológicos.
- El objetivo de la Biología de Sistemas es el más alto nivel de análisis de sistemas biológicos complejos mediante el uso de la información obtenida en los estudios sobre los componentes aislados, mediante la aplicación de los enfoques metodológicos de la Cibernética, Matemáticas Aplicadas, análisis de redes y Termodinámica del no-equilibrio de sistemas abiertos.
- En los últimos años, se han producido grandes avances en diferentes técnicas de Biología Molecular, que han generado un aumento exponencial en la cantidad de información proveniente de genes, proteínas, dinámica celular y respuestas de los organismos frente a mutaciones y el medio que los rodea. La Biología de Sistemas proporciona las herramientas necesarias para poder recopilar toda esta información y transformarla en conocimiento. Lo mismo sucede con los métodos de medición de propiedades físicas más finas y con el impacto que está teniendo en el conocimiento de nuevos desarrollos como la nanotecnología, las *ómicas* y la Bioinformática.
- El principal objetivo de las ciencias biológicas es comprender la organización y dinámica de los componentes que forman los sistemas vivos, es decir, investigar las relaciones espaciales y temporales entre moléculas, células, tejidos, órganos y organismos que dan lugar a causa y efecto en sistemas

vivos. El objetivo fundamental de la Biología de Sistemas es comprender la naturaleza de esta regulación a fin de obtener un conocimiento más profundo de los sistemas vivos y ser capaz de manipularlos.

- Frente a la aproximación tradicional de la Biología al estudio de genes, proteínas y células como entidades individuales, la Biología de Sistemas busca la comprensión global de las interacciones que se producen en todos los niveles en los seres vivos. Este “enfoque global” es necesario para el estudio de enfermedades complejas como el cáncer o la diabetes en los que están implicados un número elevado de genes así como de otros factores externos, que difícilmente pueden contemplarse conjuntamente con las aproximaciones clásicas.
- La Biología de Sistemas es un campo emergente de las ciencias de la vida con un carácter multidisciplinar. Se trata de un área de conocimiento novedosa en la que se integran disciplinas como la Biología, la Física, las Matemáticas, la Informática o la Estadística. Debido a este carácter multidisciplinar es necesario que se produzca la interacción entre científicos que provengan de estas disciplinas para formar equipos multidisciplinares. Gracias a esta interacción es posible crear un nuevo conocimiento que no podría producirse desde la perspectiva de ninguna disciplina en particular, ya que la Biología de Sistemas no es la extensión de una disciplina concreta, sino que surge como resultado de la sinergia entre todas las disciplinas que la componen.
- Es necesario que se produzca una mayor cooperación e intercambio de conocimiento entre los grupos existentes ya que en la actualidad la investigación en Biología de Sistemas se encuentra bastante fragmentada. En esta nueva disciplina convergen expertos procedentes de áreas como la Genómica, Proteómica, Metabolómica, Bioquímica y Biología molecular, Bioinformática, Biofísica, Fisiología, Ecología, o Modelización Computacional, por citar algunos. Fruto de esta colaboración entre grupos podrá establecerse estándares en bases de datos, *software* y modelización.
- Debido a la multidisciplinariedad de la Biología de Sistemas, los nuevos Biólogos de Sistemas poseen unas necesidades educativas especiales. Por este motivo es necesario desarrollar programas educativos que integren en su seno las diferentes áreas de conocimiento que hacen parte fundamental de la Biología de Sistemas.
- La Biología de Sistemas revolucionará la medicina del futuro. Actualmente, la medicina está enfocada al tratamiento de síntomas mientras que en un futuro será más predictiva, previsiva y personalizada. Esto ocurrirá gracias al apoyo que tendrá de disciplinas como la Biología de Sistemas la cual permitirá la caracterización y el establecimiento de diferencias entre estados patológicos y

normales mediante el diseño de modelos predictivos de tratamiento y/o de control de estados patológicos.

- La Industria farmacéutica será uno de las mayores beneficiadas de los avances en Biología de Sistemas. En la actualidad la validación de dianas terapéuticas supone un cuello de botella para esta industria, ya que es en esta etapa cuando fracasan la mayor parte de los procesos de desarrollo de nuevos fármacos. La Biología de Sistemas proporcionará nuevas herramientas para el proceso de identificación y validación de dianas, con lo que la Industria farmacéutica verá aumentada su productividad mientras que por otra parte la realización de modelos predictivos permitirá reducir los efectos secundarios asociados a los medicamentos. Todo esto se traducirá en una reducción en costes y tiempo de desarrollo de un nuevo medicamento.
- La Biotecnología industrial se beneficiará de los avances en Biología de Sistemas. Para conseguir diseñar microorganismos que se adapten a las necesidades de la Industria biotecnológica es necesario caracterizar previamente las redes de regulación genéticas y de interacción de proteínas que gobiernan a estos microorganismos. Gracias a la Biología de Sistemas será posible mejorar la productividad celular debido a que proporciona las herramientas necesarias para dirigir los cambios que conducen a la mejora de las productividades en procesos de biotransformación importantes en la actividad como son los biofármacos, biocombustibles y producción bioalimentaria (mediada por organismos útiles).
- La Biología de sistemas necesita del desarrollo de herramientas de *software* más potentes y modelos matemáticos más robustos que permitan realizar modelos cuantitativos y cualitativos capaces de reproducir detalladamente los fenómenos biológicos. Paralelamente también es necesario desarrollar nuevas tecnologías y metodologías (y abaratar las ya existentes) para miniaturizar, estandarizar y automatizar la obtención de datos experimentales.
- Muchos de los problemas existentes para el análisis de sistemas, especialmente macrosistemas, consiste en la capacidad de cálculo que se posee, por lo que se debe intentar reducir un poco el problema de manejo de información en análisis de sistemas. Desde una visión biológica, parte de la solución se puede encontrar en la realización de una “clasificación sistémica funcional”, lo cual permitiría manejar estándares comunes para el análisis de sistemas, además de generar una ganancia de tiempo para la realización de un mayor número de investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. DECKER, W., JAHN, D., HEMPEL, D. y ZENG, A.P. Systems Biology Approaches to Bioprocess Development. En: Science. Vol. 6, No. 5 (2006). p. 455-469.
2. WILLIAMSON, M.P. Systems biology: will it work? En: Biochem Soc Trans. Vol. 33, No. Pt 3 (2005). p. 503-6. ISSN: 0300-5127. DOI: 10.1042/BST0330503.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15916552. Fecha de acceso: Enero de 2010
3. KITANO, H. Systems biology: a brief overview. En: Science. Vol. 295, No. 5560 (2002). p. 1662-4. ISSN: 1095-9203. DOI: 10.1126/science.1069492.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11872829. Fecha de acceso: Enero de 2010
4. ARISTÓTELES y BARNES, J. The complete works of Aristotle: the revised Oxford translation. Princeton, N.J: Princeton University Press, (1984). Vol. 2. pp. xi, 2487. ISBN: 0691099502.
<http://www.loc.gov/catdir/description/prin021/82005317.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
5. KONOPKA, A.K. Systems biology: Principles, Methods, and Concepts. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis, (2007). pp. 244. ISBN: 9780824725204
<http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0661/2006048995-d.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
6. DESCARTES, R. y VEITCH, J. The method, meditations and philosophy of Descartes. Washington/London: M. W. Dunne, (1901). pp. xviii, 371.
7. TOULMIN, S.E. y GOODFIELD, J. The discovery of time. New York: Harper & Row, (1965). pp. 280.
8. LOEB, J. The mechanistic conception of life; biological essays. Chicago: The University of Chicago press, (1912). pp. 3-232.
9. WEISS, P. Animal behaviour as system reaction: The orientation towards light and gravity in the resting postures of butterflies. En: Biologia Generalis. Vol. 1, (1925). p. 167-248.
10. WIENER, N. Cybernetics; or, Control and communication in the animal and the machine. Cambridge, Mass: Technology press, (1948). pp. 194.
11. DARWIN, C. On the origin of species by means of natural selection. London: J. Murray, (1859). pp. ix, 502.
12. NOBLE, D. Claude Bernard, the first systems biologist, and the future of physiology. En: Exp Physiol. Vol. 93, No. 1 (2008). p. 16-26. ISSN: 0958-0670. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.038695.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17951329. Fecha de acceso: Enero de 2010

13. SAKS, V., MONGE, C. y GUZUN, R. Philosophical basis and some historical aspects of systems biology: from Hegel to Noble - applications for bioenergetic research. En: Int J Mol Sci. Vol. 10, No. 3 (2009). p. 1161-92. ISSN: 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms10031161. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19399243. Fecha de acceso: Enero de 2010
14. SMUTS, J.C. Holism and evolution. New York: The Macmillan company, (1926). pp. vii, 362.
15. BEER, S. Brain of the firm; a development in management cybernetics. New York: Herder and Herder, (1972). pp. 319.
16. WHITE, J.G., SOUTHGATE, E., THOMSON, J.N. y BRENNER, S. The structure of the ventral nerve cord of *Caenorhabditis elegans*. En: Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. Vol. 275, No. 938 (1976). p. 327-48. ISSN: 0962-8436. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8806. Fecha de acceso: Enero de 2010
17. KUHN, T.S. The structure of scientific revolutions. [Chicago]: University of Chicago Press, (1962). pp. xv, 172.
18. KITANO, H. Foundations of systems biology. Cambridge, Mass: MIT Press, (2001). pp. xv, 297. ISBN: 0262112663.
19. NOBLE, D. Systems biology and the heart. En: Biosystems. Vol. 83, No. 2-3 (2006). p. 75-80. ISSN: 0303-2647. DOI: 10.1016/j.biosystems.2005.05.013. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16233947. Fecha de acceso: Enero de 2010
20. PALSSON, B. Systems biology: properties of reconstructed networks. New York: Cambridge University Press, (2006). pp. xii, 322. ISBN: 9780521859035.
21. BOOGERD, F.C., BRUGGEMAN, F.J., HOFMEYR, J.H. y WESTERHOFF, H. Systems biology: Philosophical foundations. Amsterdam ; Boston: Elsevier, (2007). 1 Ed. pp. xviii, 342. ISBN: 9780444520852.
22. WESTERHOFF, H.V., KOLODKIN, A., CONRADIE, R., WILKINSON, S.J., BRUGGEMAN, F.J., KRAB, K., VAN SCHUPPEN, J.H., HARDIN, H., BAKKER, B.M., MONE, M.J., RYBAKOVA, K.N., EIJKEN, M., VAN LEEUWEN, H.J. y SNOEP, J.L. Systems biology towards life in silico: mathematics of the control of living cells. En: J Math Biol. Vol. 58, No. 1-2 (2009). p. 7-34. ISSN: 0303-6812. DOI: 10.1007/s00285-008-0160-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18278498. Fecha de acceso: Enero de 2010
23. BERNARD, C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris: Garnier-Flammarion, (1865).
24. HEGEL, G.W.F., GERAETS, T.F., SUCHTING, W.A. y HARRIS, H.S. The encyclopaedia logic, with the Zusätze: Part I of the Encyclopaedia of philosophical sciences with the Zusätze. Indianapolis: Hackett, (1991). pp. xviii, 381. ISBN: 0872200701.

25. RUSSELL, B. A history of western philosophy, and its connection with political and social circumstances from the earliest times to the present day. New York: Simon and Schuster, (1945). pp. xxiii, 895.
26. ASHBY, W.R. An introduction to cybernetics. New York: J. Wiley, (1956). pp. 295.
27. BERTALANFFY, L. The theory of open systems in physics and biology. En: Science. Vol. 111, No. 2872 (1950). p. 23-9. ISSN: 0036-8075 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15398815. Fecha de acceso: Enero de 2010
28. BERTALANFFY, L.V. General system theory: foundations, development, applications. Harmondsworth: Penguin, (1973). pp. xxii, 311. ISBN: 0140600043.
29. MESAROVIC, M. Systems theory and biology: view of a theoretician. En: MESAROVIC, M. System Theory and Biology. Berlin: Springer-Verlag, (1968). p. 59-87.
30. MICHAELIS, L. y MENTEN, M.L. Die kinetik der invertin wirkung. En: Biochem. Z. Vol. 49, (1913). p. 333-369.
31. BRIGGS, G.E. y HALDANE, J.B. A Note on the Kinetics of Enzyme Action. En: Biochem J. Vol. 19, No. 2 (1925). p. 338-9. ISSN: 0264-6021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16743508. Fecha de acceso: Enero de 2010
32. KRAUT, J. Serine proteases: structure and mechanism of catalysis. En: Annu Rev Biochem. Vol. 46, (1977). p. 331-58. ISSN: 0066-4154. DOI: 10.1146/annurev.bi.46.070177.001555. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=332063. Fecha de acceso: Enero de 2010
33. HODGKIN, A.L. y HUXLEY, A.F. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo. En: J Physiol. Vol. 116, No. 4 (1952). p. 497-506. ISSN: 0022-3751. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14946715. Fecha de acceso: Enero de 2010
34. THOM, R. Quelques propriétés globales des variétés différentiables. En: Commentarii Mathematici Helvetici. Vol. 28, No. 1 (1954). p. 17-86. ISSN: 14208946. DOI: 10.1007/BF02566923.
35. ZEEMAN, E.C. Catastrophe theory: selected papers, 1972-1977. Reading, Mass: Addison-Wesley, (1977). pp. x, 675. ISBN: 0201090155.
36. HOLLAND, J.H. Outline for a logical theory of adaptive systems. En: JACM. Vol. 9, No. 3 (1962). p. 297-314. ISSN: 00045411
37. HOLLAND, J. Hierarchical descriptions, universal spaces and adaptive systems. En: BURKS, A.W. Essays on cellular automata. Urbana: University of Illinois Press, (1970). p. xxvi, 375 p. ISBN: 0252000234.
38. HOLLAND, J. Using Classifier Systems to Study Adaptive Nonlinear Networks. En: STEIN, D.L. Lectures in the sciences of complexity : the proceedings of the 1988 Complex Systems Summer School held June-July 1988 in Santa

- Fe, New Mexico. Redwood City (California): Addison-Wesley, (1989). p. xxv, 862 p. ISBN: 0201510154.
39. HOLLAND, J. Can There Be A Unified Theory of Complex Adaptive Systems? En: MOROWITZ, H.J. y SINGER, J.L. The mind, the brain and complex adaptive systems. Reading, Mass: Addison-Wesley, (1995). p. xii, 237. ISBN: 0201409887. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0833/94044256-d.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
 40. GELL-MANN, M., PINES, D. y MELTZER, D. Complex Adaptive Systems. En: COWAN, G.A., PINES, D. y MELTZER, D. Complexity: metaphors, models, and reality. Reading, Mass: Addison-Wesley, (1994). p. 17-45. ISBN: 0201626055. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0831/94009053-d.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
 41. ARTHUR, W.B. The Economy as an Evolving Complex System. En: ARTHUR, W.B., DURLAUF, S.N. y LANE, D. The Economy as an Evolving Complex System II. Reading, MA: Addison-Wesley, (1997). p. 1-25. ISBN: 9780201328233
 42. RUEELLE, D. y TAKENS, F. On the nature of turbulence. En: Comm Math Phys. Vol. 20, No. 3 (1971). p. 167-192.
 43. RUEELLE, D. Small random perturbations of dynamical systems and the definition of attractors. En: Comm Math Phys. Vol. 82, (1981). p. 137-151.
 44. RUEELLE, D. Chance and chaos. Princeton, N.J: Princeton University Press, (1991). pp. vii, 195. ISBN: 0691085749. <http://www.loc.gov/catdir/description/prin031/91009564.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
 45. LORENZ, E.N. The essence of chaos. Seattle: University of Washington Press, (1993). pp. xii, 227. ISBN: 029597270X.
 46. FEIGENBAUM, M.J. Universal behavior in nonlinear systems. En: Physica D: Nonlinear Phenomena. Vol. 7, No. 1 (1982). p. 16-39. DOI: 10.1016/0167-2789(83)90112-4.
 47. FEIGENBAUM, M.J. Low-dimensional dynamics and the period doubling scenario, Dynamical systems and chaos. En: GARRIDO, L. Dynamical systems and chaos; Proceedings of the Sitges Conference on Statistical Mechanics, Sitges, Spain, September 5-11. Berlin: Springer-Verlag, (1983). p. 131-148. DOI: 10.1007/3-540-12276-1_9.
 48. FEIGENBAUM, M.J. Scaling function dynamics. En: ARTUSO, R., CVITANOVIC, P. y CASATI, G. Chaos, Order, and Patterns. New York: Springer, (1990). p. 1-23. ISBN: 9780306440809.
 49. FEIGENBAUM, M.J. Using nonlinear dynamics to make a new world atlas. En: YAMAGUTI, M. Towards the harnessing of chaos. Amsterdam - New York: Elsevier, (1994). p. 1-9. ISBN: 0444819347.
 50. SMALE, S. Generalized Poincaré's conjecture in dimensions greater than four. En: Ann of Math 2nd Ser. Vol. 74, No. 2 (1961). p. 391-406.

51. SMALE, S. Differentiable dynamical systems. En: Bull Amer Math Soc. Vol. 73, No. 6 (1967). p. 747-817.
52. UMBARGER, H.E. Evidence for a negative-feedback mechanism in the biosynthesis of isoleucine. En: Science. Vol. 123, No. 3202 (1956). p. 848. ISSN: 0036-8075.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13324101. Fecha de acceso: Enero de 2010
53. YATES, R.A. y PARDEE, A.B. Control of pyrimidine biosynthesis in *Escherichia coli* by a feed-back mechanism. En: J Biol Chem. Vol. 221, No. 2 (1956). p. 757-70. ISSN: 0021-9258.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13357469. Fecha de acceso: Enero de 2010
54. BECKWITH, J.R. Regulation of the lac operon. Recent studies on the regulation of lactose metabolism in *Escherichia coli* support the operon model. En: Science. Vol. 156, No. 3775 (1967). p. 597-604. ISSN: 0036-8075.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5337175. Fecha de acceso: Enero de 2010
55. LOOMIS, W.F., JR. y MAGASANIK, B. Glucose-lactose diauxie in *Escherichia coli*. En: J Bacteriol. Vol. 93, No. 4 (1967). p. 1397-401. ISSN: 0021-9193.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5340309. Fecha de acceso: Enero de 2010
56. SCHRÖDINGER, E. What is life? the physical aspect of the living cell & Mind and matter. Cambridge: University Press, (1967). pp. 178.
57. WATSON, J.D. y CRICK, F.H. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. En: Nature. Vol. 171, No. 4356 (1953). p. 737-8. ISSN: 0028-0836.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13054692. Fecha de acceso: Enero de 2010
58. ITO, T., TASHIRO, K., MUTA, S., OZAWA, R., CHIBA, T., NISHIZAWA, M., YAMAMOTO, K., KUHARA, S. y SAKAKI, Y. Toward a protein-protein interaction map of the budding yeast: A comprehensive system to examine two-hybrid interactions in all possible combinations between the yeast proteins. En: Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 97, No. 3 (2000). p. 1143-7. ISSN: 0027-8424.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10655498. Fecha de acceso: Enero de 2010
59. SCHWIKOWSKI, B., UETZ, P. y FIELDS, S. A network of protein-protein interactions in yeast. En: Nat Biotechnol. Vol. 18, No. 12 (2000). p. 1257-61. ISSN: 1087-0156. DOI: 10.1038/82360.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11101803. Fecha de acceso: Enero de 2010
60. PALSSON, B.O. In silico biology through "omics". En: Nat Biotechnol. Vol. 20, No. 7 (2002). p. 649-50.

61. GOODWIN, B.C. Oscillatory organization in cells: a dynamic theory of cellular control processes. New York: Academic Press, (1963).
62. GARFINKEL, D., GARFINKEL, L., PRING, M., GREEN, S. y CHANCE, B. Computer Applications to Biochemical Kinetics. En: Annual Review of Biochemistry. (1970). p. 473-498. DOI: 10.1146/annurev.bi.39.070170.002353.
63. WRIGHT, B.E. The use of kinetic models to analyze differentiation. En: Behav Biol. Vol. 15, (1970). p. 37-45.
64. LOOMIS, W.F. y THOMAS, S.R. Kinetic analysis of biochemical differentiation in *Dictyostelium discoideum*. En: J Biol Chem. Vol. 251, No. 20 (1976). p. 6252-8. ISSN: 0021-9258. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=988019. Fecha de acceso: Enero de 2010
65. WRIGHT, B.E. y GUSTAFSON, G.L. Expansion of the kinetic model of differentiation in *Dictyostelium discoideum*. En: J Biol Chem. Vol. 247, No. 24 (1972). p. 7875-84. ISSN: 0021-9258. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4344984. Fecha de acceso: Enero de 2010
66. JOSHI, A. y PALSSON, B.O. Metabolic dynamics in the human red cell. Part I - A comprehensive kinetic model. En: J Theor Biol. Vol. 141, No. 4 (1989). p. 515-28. ISSN: 0022-5193. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2630803. Fecha de acceso: Enero de 2010
67. JOSHI, A. y PALSSON, B.O. Metabolic dynamics in the human red cell. Part II - Interactions with the environment. En: J Theor Biol. Vol. 141, No. 4 (1989). p. 529-45. ISSN: 0022-5193. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2630804. Fecha de acceso: Enero de 2010
68. NOVAK, B. y TYSON, J.J. Quantitative analysis of a molecular model of mitotic control in fission yeast. En: J Theor Biol. Vol. 173, (1995). p. 283-305.
69. EDWARDS, J.S. y PALSSON, B.O. Systems properties of the Haemophilus influenzae Rd metabolic genotype. En: J Biol Chem. Vol. 274, No. 25 (1999). p. 17410-6. ISSN: 0021-9258. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10364169. Fecha de acceso: Enero de 2010
70. EDWARDS, J.S., IBARRA, R.U. y PALSSON, B.O. In silico predictions of *Escherichia coli* metabolic capabilities are consistent with experimental data. En: Nat Biotechnol. Vol. 19, No. 2 (2001). p. 125-30. ISSN: 1087-0156. DOI: 10.1038/84379. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11175725. Fecha de acceso: Enero de 2010
71. ABBOTT, M.M. y VAN NESS, H.C. Termodinámica. México: McGraw-Hill, (1991). 2 Ed.

72. THELLIER, M. y RIPOLLI, C. Bases Thermodynamiques de la Biologie Cellulaire. Paris: Elsevier-Masson, (1992). ISBN: 9782225826351.
73. BARRULL, E. Apuntes de termodinámica elemental. 1994. <http://www.biopsychology.org/apuntes/termodin/termodin.htm>. Fecha de acceso: Enero de 2010
74. CHANG, R. Química. México: Mc Graw-Hill, (2002). 7 Ed. ISBN: 9701038940.
75. ANTEQUERA, J. El potencial de sostenibilidad de los asentamientos humanos. 2004. ISBN: 8468954225. <http://www.eumed.net/libros/2005/ja-sost/index.htm>. Fecha de acceso: Enero de 2010
76. MARGALEF, R. Teoría de los sistemas ecológicos. Barcelona: Universitat de Barcelona, (1991). 1. Ed. pp. 290. ISBN: 8478756701.
77. WOLKENHAUER, O. Systems Biology: Dynamic Pathway Modeling. 2008. http://www.sbi.uni-rostock.de/dokumente/t_sb.pdf. Fecha de acceso: Enero de 2010
78. BAR-YAM, Y. Dynamics of complex systems. Reading, Mass.: Addison-Wesley, (1997). pp. xvi, 848. ISBN: 0201557487. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0830/96052033-b.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
79. SELVAM, A.M. Deterministic Chaos, Fractals and Quantumlike Mechanics in Atmospheric Flows. En: Can J Physics. Vol. 68, (1990). p. 831-841.
80. MANDELBROT, B.B. The fractal geometry of nature. New York: W.H. Freeman, (1983). pp. 468.
81. MANDELBROT, B.B. Fractals: form, chance, and dimension. San Francisco: W. H. Freeman, (1977). pp. xvi, 365. ISBN: 0716704730.
82. WEST, B.J. y SHLESINGER, M.F. On the Ubiquity of 1/f Noise. En: Int J Modern Phys. Vol. 3, No. 6 (1989). p. 795-819.
83. BAK, P., TANG, C. y WIESENFELD, K. Self-organized criticality. En: Phys Rev A. Vol. 38, No. 1 (1988). p. 364-374. ISSN: 1050-2947. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9900174. Fecha de acceso: Enero de 2010
84. PRIGOGINE, I. From being to becoming: time and complexity in the physical sciences. San Francisco: W. H. Freeman, (1980). pp. xix, 272. ISBN: 0716711079.
85. HAKEN, H. Synergetics (an introduction): nonequilibrium phase transitions and self-organization in physics, chemistry, and biology. Berlin ; New York: Springer, (1983). 3 Ed. Vol. 1. pp. xiv, 371. ISBN: 0387123563.
86. HAKEN, H. Advanced synergetics: instability hierarchies of self-organizing systems and devices. Berlin ; New York: Springer-Verlag, (1983). pp. xv, 356. ISBN: 0387121625.
87. HAKEN, H. Synergetics: past, present, and future. Attractors, Signals, and Synergetics. En: KLONOWSKI, W. Frontiers on Nonlinear Dynamics Berlin: Pabst Science Publishers, (2002). p. 19-24.
88. BERTALANFFY, L. An outline of general systems theory. En: Br J Philos Sci. Vol. 1, (1950). p. 139-164.

89. PEACOCKE, A.R. An introduction to the physical chemistry of biological organization. Oxford/New York: Clarendon Press/Oxford University Press, (1989). pp. xi, 310. ISBN: 0198555571. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0637/89016158-t.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
90. KLIR, G. Systems Science: A Guided Tour. En: J Biol Syst. Vol. 1, (1992). p. 27-58.
91. ALLEGRINI, P., GIUNTOLI, M., GRIGOLINI, B. y WEST, B.J. From Knowledge, Knowability and the Search for Objective Randomness to a New Vision of Complexity. En: Chaos, Solitons and Fractals. Vol. 20, (2004). p. 11-32. DOI: 10.1016/S0960-0779(03)00424-7.
92. PRIGOGINE, I. El nacimiento del tiempo. Barcelona: Tusquets, (1998). pp. 98. ISBN: 9788472232921
93. MORIN, E. Sociología. Madrid: Tecnos, (1995).
94. BERTALANFFY, L.V. y WOODGER, J.H. Modern theories of development: an introduction to theoretical biology. London: Oxford University Press, (1933). pp. x, 204.
95. BERTALANFFY, L.V. Perspectives on general system theory: scientific-philosophical studies. New York: G. Braziller, (1975). pp. 183. ISBN: 0807607975. 0807607983.
96. BARABÁSI, A.-L. Linked: the new science of networks. Cambridge, Mass.: Perseus Pub., (2002). pp. 280. ISBN: 0738206679.
97. BUCHANAN, M. Small world: uncovering nature's hidden networks. London ; New York: Weidenfeld & Nicolson, (2002). pp. 235. ISBN: 0297607421. <http://www.loc.gov/catdir/bios/orion051/2002489126.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
98. BUCHANAN, M. Nexus: small worlds and the groundbreaking science of networks. New York: W.W. Norton, (2002). 1 Ed. pp. 235. ISBN: 0393041530 (hc). <http://www.loc.gov/catdir/toc/fy033/2002000518.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
99. FORRESTER, J.W. Industrial dynamics. Cambridge, Mass: M.I.T. Press, (1961). pp. 464.
100. FORRESTER, J.W. Principes des systèmes. Lyon: Presses universitaires de Lyon, (1984). 3 Ed. Vol. 1. ISBN: 2729700846.
101. FORRESTER, J.W. World dynamics. Cambridge, Mass.: Wright-Allen Press, (1973). 2 Ed. pp. xv, 144. ISBN: 0262560186.
102. BEER, S. The World, the Flesh and the Metal. The Prerogatives of Systems. En: Nature. Vol. 205, (1965). p. 223-31. ISSN: 0028-0836 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14270699. Fecha de acceso: Enero de 2010
103. BATESON, G. Steps to an ecology of mind; collected essays in anthropology, psychiatry, evolution, and epistemology. San Francisco: Chandler Pub. Co., (1972). pp. xxviii, 545. ISBN: 0810204479.
104. PATTEE, H.H. Hierarchy theory: the challenge of complex systems. New York: G. Braziller, (1973). pp. xv, 156. ISBN: 0807606731.

105. RAVASZ, E., SOMERA, A.L., MONGRU, D.A., OLTVAI, Z.N. y BARABASI, A.L. Hierarchical organization of modularity in metabolic networks. En: Science. Vol. 297, No. 5586 (2002). p. 1551-5. ISSN: 1095-9203. DOI: 10.1126/science.1073374.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12202830. Fecha de acceso: Enero de 2010
106. COHEN, J.E., JONSSON, T. y CARPENTER, S.R. Ecological community description using the food web, species abundance, and body size. En: Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 100, No. 4 (2003). p. 1781-6. ISSN: 0027-8424. DOI: 10.1073/pnas.232715699.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12547915. Fecha de acceso: Enero de 2010
107. KONOPKA, A. Information theories in molecular biology and genomics. En: COOPER, D.N. Nature encyclopedia of the human genome. London ; New York: Nature Pub. Group, (2003). p. 464-469. ISBN: 0333803868.
http://www.e-streams.com/es0702/es0702_3026.html. Fecha de acceso: Enero de 2010
108. WOLFRAM, S. Cellular automata as models of complexity. En: Nature. Vol. 311, (1984). p. 419-424.
109. WOLFRAM, S. Cellular automata and complexity: collected papers. Reading, Mass: Addison-Wesley, (1994). pp. 596. ISBN: 0201626640.
<http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0831/93040786-b.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
110. THOM, R. Structural stability and morphogenesis; an outline of a general theory of models. Reading, Mass: W. A. Benjamin, (1975). 1 Ed. pp. 348. ISBN: 0805392769.
111. SZALLASI, Z., STELLING, J. y PERIWAL, V. System modeling in cell biology: from concepts to nuts and bolts. Cambridge, Mass: MIT Press, (2006). pp. xiv, 448. ISBN: 9780262195485.
112. SAKS, V.A. Molecular system bioenergetics: energy for life. Weinheim: Wiley-VCH, (2007). pp. xxviii, 604. ISBN: 9783527317875.
113. NICOLIS, G. y PRIGOGINE, I. Self-organization in nonequilibrium systems : from dissipative structures to order through fluctuations. New York: Wiley, (1977). pp. xii, 491. ISBN: 0471024015.
<http://www.loc.gov/catdir/toc/onix03/76049019.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
114. PRIGOGINE, I. y STENGERS, I. La nouvelle alliance: métamorphose de la science. Paris: Gallimard, (1979). pp. 302.
115. AON, M.A. y CORTASSA, S. Dynamic biological organization : fundamentals as applied to cellular systems. London ; New York: Chapman & Hall, (1997). 1 Ed. pp. xx, 559. ISBN: 0412798905.
<http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0822/96086752-d.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
116. SCHNEIDER, E.D. y SAGAN, D. Into the cool: energy flow, thermodynamics, and life. Chicago: University of Chicago Press, (2005). pp.

- xviii, 362. ISBN: 0226739368.
<http://www.loc.gov/catdir/toc/ecip053/2004024381.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
117. TREWAVAS, A. A brief history of systems biology. "Every object that biology studies is a system of systems." Francois Jacob (1974). En: Plant Cell. Vol. 18, No. 10 (2006). p. 2420-30. ISSN: 1040-4651. DOI: 10.1105/tpc.106.042267.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17088606. Fecha de acceso: Enero de 2010
 118. WOODGER, J.H. Biological principles; a critical study. London: K. Paul, Trench/Trubner, (1929). pp. xii, 498.
 119. BOULDING, K.E. The organizational revolution, study in the ethics of economic organization. New York: Harper, (1953). [1st Ed. pp. xxxiv, 286.
 120. LEAKE, C.D. Historical aspects of the concept of organizational levels of living material. En: WHYTE, L.L., WILSON, A.G. y WILSON, D.M. Hierarchical structures. New York: American Elsevier, (1969). p. 147-161.
 121. WHYTE, L.L., WILSON, A.G. y WILSON, D.M. Hierarchical structures; proceedings. New York: American Elsevier, (1969). pp. xii, 322. ISBN: 0444000690.
 122. WEISS, P.A. The science of life: the living system-a system for living. Mount Kisco, N.Y: Futura, (1973). pp. xvi, 137. ISBN: 0879930349.
 123. SCHMALHAUSEN, I.I. Factors of evolution; the theory of stabilizing selection. Philadelphia: Blakiston, (1949). pp. xiv, 327.
 124. WADDINGTON, C.H. The genetic assimilation of an acquired character. En: Evolution. Vol. 7, (1953). p. 118-126.
 125. WADDINGTON, C.H. The strategy of the genes; a discussion of some aspects of theoretical biology. London: Allen & Unwin, (1957). pp. ix, 262.
 126. RENDEL, J.M. Canalization and Gene Control. London: Academic Press, (1967).
 127. GUPTA, A.P. y LEWONTIN, R.C. A study of reaction norms in natural populations of *D. pseudoobscura*. En: Evolution. Vol. 36, (1982). p. 934-948.
 128. LEVINS, R. y LEWONTIN, R.C. The dialectical biologist. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, (1985). pp. ix, 303. ISBN: 0674202813.
 129. VRBA, E. y STEPHEN, J.G. The hierarchical expansion of sorting and selection: sorting and selection cannot be equated En: Paleobiology. Vol. 12, No. 2 (1986). p. 217-228.
 130. MCNAMARA, J.M. y HOUSTON, A.I. State-dependent life histories. En: Nature. Vol. 380, No. 6571 (1996). p. 215-21. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/380215a0.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8637568. Fecha de acceso: Enero de 2010
 131. SCHLICHTING, C. y PIGLIUCCI, M. Phenotypic evolution: a reaction norm perspective. Sunderland, Mass: Sinauer, (1998). pp. xii, 387. ISBN: 0878937994.

132. GOULD, S.J. The structure of evolutionary theory. Cambridge, Mass.: Belknap Press of Harvard University Press, (2002). pp. xxii, 1433. ISBN: 0674006135. <http://www.loc.gov/catdir/toc/fy035/2001043556.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
133. SHANNON, C.E. y WEAVER, W. The mathematical theory of communication. Urbana: University of Illinois Press, (1949). pp. v, 117.
134. FELL, D. Understanding the control of metabolism. Londres (GB): Portland Press, (1996). ISBN: 9781855780477.
135. KACSER, H. y BURNS, J.A. The control of flux. En: Symp Soc Exp Biol. Vol. 27, (1973). p. 65-104. ISSN: 0081-1386. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4148886. Fecha de acceso: Enero de 2010
136. NIEDERBERGER, P., PRASAD, R., MIOZZARI, G. y KACSER, H. A strategy for increasing an in vivo flux by genetic manipulations. The tryptophan system of yeast. En: Biochem J. Vol. 287 (Pt 2), (1992). p. 473-9. ISSN: 0264-6021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1445205. Fecha de acceso: Enero de 2010
137. WADDINGTON, C.H. Tools for thought. London: Cape, (1977). pp. xiii, 250. ISBN: 0224010778.
138. GROEN, A.K., WANDERS, R.J.A., WESTERHOFF, H.V., VAN DER MEER, R. y TAGER, J.M. Quantification of the contribution of various steps to the control of mitochondrial respiration. En: J Biol Chem. Vol. 257, (1982). p. 2754-2757.
139. HAFNER, R.P., BROWN, G.C. y BRAND, M.D. Flux control coefficients change dramatically with respiration rate. En: Eur J Biochem. Vol. 188, (1990). p. 313-319.
140. STITT, M., QUICK, W.P., SCHURR, U., SCHULZE, E.D., RODERNEIL, S.R. y BOGORAD, L. Decreased ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase-oxygenase in transgenic tobacco transformed with "antisense" *rbcS*. En: Planta. Vol. 183, (1991). p. 555-566.
141. POLANYI, M. Life's irreducible structure. Live mechanisms and information in DNA are boundary conditions with a sequence of boundaries above them. En: Science. Vol. 160, No. 834 (1968). p. 1308-12. ISSN: 0036-8075. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5651890. Fecha de acceso: Enero de 2010
142. CAMPBELL, D.T. Downward causation in hierarchically organized biological systems. En: AYALA, F.J. y DOBZHANSKY, T.G. Studies in the philosophy of biology: reduction and related problems. London: Macmillan, (1974). p. 139-163. ISBN: 0333148606.
143. WRIGHT, S. Evolution in Mendelian Populations. En: Genetics. Vol. 16, No. 2 (1931). p. 97-159. ISSN: 0016-6731. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17246615. Fecha de acceso: Enero de 2010

144. WRIGHT, S. Character Change, Speciation, and the Higher Taxa. En: Evolution. Vol. 36, No. 3 (1982). p. 427-443. <http://links.jstor.org/sici?sici=0014-3820%28198205%2936%3A3%3C427%3ACCSATH%3E2.0.CO%3B2-B>.
Fecha de acceso: Enero de 2010
145. OLTVAI, Z.N. y BARABASI, A.L. Systems biology. Life's complexity pyramid. En: Science. Vol. 298, No. 5594 (2002). p. 763-4. ISSN: 1095-9203. DOI: 10.1126/science.1078563. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12399572. Fecha de acceso: Enero de 2010
146. ANDERSEN, P.B. Downward causation: minds, bodies and matter. Aarhus/Oakville, Conn.: Aarhus Univ. Press, (2000). pp. 353. ISBN: 8772888148.
147. CAIRNS, J., OVERBAUGH, J. y MILLER, S. The origin of mutants. En: Nature. Vol. 335, No. 6186 (1988). p. 142-5. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/335142a0. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3045565. Fecha de acceso: Enero de 2010
148. DURRANT, A. Induction, reversion and epistrophism of Flax genotypes. En: Nature. Vol. 196, (1962). p. 1302-1304.
149. DURRANT, A. The induction and growth of flax genotrophs. En: Heredity. Vol. 27, (1971). p. 277-298.
150. HILL, J. The Environmental Induction of Heritable Changes in *Nicotiana rustica*. En: Nature. Vol. 207, (1965). p. 732-734. <http://www.nature.com/nature/journal/v207/n4998/abs/207732a0.html>.
Fecha de acceso: Enero de 2010
151. RIES, G., HELLER, W., PUCHTA, H., SANDERMANN, H., SEIDLITZ, H.K. y HOHN, B. Elevated UV-B radiation reduces genome stability in plants. En: Nature. Vol. 406, No. 6791 (2000). p. 98-101. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/35017595. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10894550. Fecha de acceso: Enero de 2010
152. KOVALCHUK, I., KOVALCHUK, O., KALCK, V., BOYKO, V., FILKOWSKI, J., HEINLEIN, M. y HOHN, B. Pathogen-induced systemic plant signal triggers DNA rearrangements. En: Nature. Vol. 423, No. 6941 (2003). p. 760-2. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/nature01683. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12802336. Fecha de acceso: Enero de 2010
153. HENIKOFF, S. Rapid changes in plant genomes. En: Plant Cell. Vol. 17, No. 11 (2005). p. 2852-5. ISSN: 1040-4651. DOI: 10.1105/tpc.105.038000. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16267377. Fecha de acceso: Enero de 2010
154. LOLLE, S.J., VICTOR, J.L., YOUNG, J.M. y PRUITT, R.E. Genome-wide non-mendelian inheritance of extra-genomic information in *Arabidopsis*. En: Nature. Vol. 434, No. 7032 (2005). p. 505-9. ISSN: 1476-4687. DOI:

- 10.1038/nature03380.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15785770. Fecha de acceso: Enero de 2010
155. JABLONKA, E. y LAMB, M.J. Epigenetic inheritance and evolution: the Lamarckian dimension. Oxford ; New York: Oxford University Press, (1995). pp. x, 346. ISBN: 0198540620.
<http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0638/94032108-t.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
156. BJEDOV, I., TENAILLON, O., GERARD, B., SOUZA, V., DENAMUR, E., RADMAN, M., TADDEI, F. y MATIC, I. Stress-induced mutagenesis in bacteria. En: Science. Vol. 300, No. 5624 (2003). p. 1404-9. ISSN: 1095-9203. DOI: 10.1126/science.1082240.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12775833. Fecha de acceso: Enero de 2010
157. MCCLINTOCK, B. The significance of responses of the genome to challenge. En: Science. Vol. 226, No. 4676 (1984). p. 792-801. ISSN: 0036-8075.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15739260. Fecha de acceso: Enero de 2010
158. CULLIS, C.A. Mechanisms and control of rapid genomic changes in flax. En: Ann Bot (Lond). Vol. 95, No. 1 (2005). p. 201-6. ISSN: 0305-7364. DOI: 10.1093/aob/mci013.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15596467. Fecha de acceso: Enero de 2010
159. HILL, A.V. Membrane phenomena in living matter: Equilibrium or steady state. En: Trans Faraday Soc. Vol. 26, (1930). p. 667-678.
160. BURTON, A.C. The properties of the steady state compared to those of equilibrium as shown in characteristic biological behavior. En: J Cell Comp Physiol. Vol. 14, (1939). p. 327-349.
161. DENBIGH, K.G., HICKS, M. y PAGE, F.M. The kinetics of open reaction systems. En: Trans Faraday Soc. Vol. 44, (1948). p. 479-494. DOI: 10.1039/TF9484400479.
162. DENBIGH, K.G. Termodinamika stacionarnykh neobratimykh protsessov. (1954). pp. 118.
163. POWERS, W.T. Feedback: beyond behaviorism. En: Science. Vol. 179, No. 71 (1973). p. 351-6. ISSN: 0036-8075.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4682961. Fecha de acceso: Enero de 2010
164. BERNARD, C. Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux. Paris: J. Vrin, (1966). pp. xxxii, 404.
165. CANNON, W.B. The wisdom of the body. New York,: W.W. Norton & Company, (1932). pp. xv, 19-312.
166. MONOD, J., CHANGEUX, J.P. y JACOB, F. Allosteric proteins and cellular control systems. En: J Mol Biol. Vol. 6, (1963). p. 306-29. ISSN: 0022-2836.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13936070. Fecha de acceso: Enero de 2010
167. GALILI, G. Regulation of Lysine and Threonine Synthesis. En: Plant Cell. Vol. 7, No. 7 (1995). p. 899-906. ISSN: 1040-4651. DOI: 10.1105/tpc.7.7.899.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12242392. Fecha de acceso: Enero de 2010
168. MARTIN, D.N., PROEBSTING, W.M., PARKS, T.D., DOUGHERTY, W.G., LANGE, T., LEWIS, M.J., GASKIN, P. y HEDDEN, P. Feed-back regulation of gibberellin biosynthesis and gene expression in *Pisum sativum* L. En: Planta. Vol. 200, No. 2 (1996). p. 159-66. ISSN: 0032-0935. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8904804. Fecha de acceso: Enero de 2010
169. LEJAY, L., TILLARD, P., LEPETIT, M., OLIVE, F., FILLEUR, S., DANIEL-VEDELE, F. y GOJON, A. Molecular and functional regulation of two NO₃-uptake systems by N- and C-status of Arabidopsis plants. En: Plant J. Vol. 18, No. 5 (1999). p. 509-19. ISSN: 0960-7412. DOI: tpj480. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10417701. Fecha de acceso: Enero de 2010
170. SCHOOF, H., LENHARD, M., HAECKER, A., MAYER, K.F., JURGENS, G. y LAUX, T. The stem cell population of Arabidopsis shoot meristems is maintained by a regulatory loop between the CLAVATA and WUSCHEL genes. En: Cell. Vol. 100, No. 6 (2000). p. 635-44. ISSN: 0092-8674. DOI: S0092-8674(00)80700-X. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10761929. Fecha de acceso: Enero de 2010
171. BOSE, J.C. Plant response as a means of physiological investigation. London, New York and Bombay,: Longmans, Green and Co., (1906). pp. xxxviii, 781.
172. MCAINSH, M.R., WEBB, A., TAYLOR, J.E. y HETHERINGTON, A.M. Stimulus-Induced Oscillations in Guard Cell Cytosolic Free Calcium. En: Plant Cell. Vol. 7, No. 8 (1995). p. 1207-1219. ISSN: 1040-4651. DOI: 10.1105/tpc.7.8.1207. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12242404. Fecha de acceso: Enero de 2010
173. CORI, G.T. y GREEN, A.A. Crystalline muscle phosphorylase: II. Prosthetic group. En: J Biol Chem. Vol. 151, (1943). p. 31-43.
174. BURNETT, G. y KENNEDY, E.P. The enzymatic phosphorylation of proteins. En: J Biol Chem. Vol. 211, No. 2 (1954). p. 969-80. ISSN: 0021-9258. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13221602. Fecha de acceso: Enero de 2010
175. TREWAVAS, A. The Phosphorylation of Ribosomal Protein in Lemna minor. En: Plant Physiol. Vol. 51, No. 4 (1973). p. 760-767. ISSN: 0032-0889.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16658405. Fecha de acceso: Enero de 2010
176. KEATES, R.A. y TREWAVAS, A.J. Protein Kinase Activity Associated with Isolated Ribosomes from Peas and Lemna. En: Plant Physiol. Vol. 54, No. 1 (1974). p. 95-99. ISSN: 0032-0889. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16658845. Fecha de acceso: Enero de 2010
177. KUO, J.F. y GREENGARD, P. Cyclic nucleotide-dependent protein kinases. IV. Widespread occurrence of adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase in various tissues and phyla of the animal kingdom. En: Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 64, No. 4 (1969). p. 1349-55. ISSN: 0027-8424. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4393915. Fecha de acceso: Enero de 2010
178. HETHERINGTON, A.M. y TREWAVAS, A.J. Calcium dependent protein kinase in pea shoot membranes. En: FEBS Lett. Vol. 145, (1982). p. 67-71.
179. DRAPER, C.S. The inertial gyro: An example of basic and applied research. En: Am Sci. Vol. 48, (1960). p. 9-19.
180. DRAPER, C.S. Origins of inertial guidance. En: J Guid Control Dyn. Vol. 4, (1981). p. 449-463.
181. CHURCHMAN, C.W. The design of inquiring systems: basic concepts of systems and organization. New York,: Basic Books, (1971). pp. ix, 288. ISBN: 0465016081.
182. NELSON, R.R. National innovation systems: a comparative analysis. New York: Oxford University Press, (1993). pp. x, 541. ISBN: 0195076168. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0604/92000342-t.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
183. SIMON, H.A. Rational choice and the structure of the environment. En: Psychol Rev. Vol. 63, No. 2 (1956). p. 129-38. ISSN: 0033-295X. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13310708. Fecha de acceso: Enero de 2010
184. RUSSELL, E.S. The directiveness of organic activities. Cambridge: The University press, (1945). pp. vii, 196.
185. SCHUTZENBERGER, M.P. A tentative classification of goal-seeking behaviours. En: J Ment Sci. Vol. 100, No. 418 (1954). p. 97-102. ISSN: 0368-315X. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13152524. Fecha de acceso: Enero de 2010
186. SUTHERLAND, W. y STILLMAN, R. The foraging tactics of plants. En: OIKOS. Vol. 52, (1988). p. 239-244. <http://www.jstor.org/stable/3565196>. Fecha de acceso: Enero de 2010
187. DE KROON, H. y HUTCHINGS, M.J. Morphological plasticity in clonal plants: The foraging concept reconsidered. En: J Ecol. Vol. 83, (1995). p. 143-152.
188. CHARNOV, E.L. Optimal foraging, the marginal value theorem. En: Theor Popul Biol. Vol. 9, No. 2 (1976). p. 129-36. ISSN: 0040-5809. DOI: 0040-

- 5809(76)90040-X.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1273796. Fecha de acceso: Enero de 2010
189. KELLY, C.L. Plant foraging: A Marginal Value Model and Coiling Response in *Cuscuta subinclusa*. En: Ecology. Vol. 71, (1990). p. 1916-1925.
 190. VON NEUMANN, J. y MORGENSTERN, O. Theory of games and economic behavior. Princeton: Princeton university press, (1944). pp. xviii, 625.
 191. MAYNARD SMITH, J. Evolution and the theory of games. Cambridge/New York: Cambridge University Press, (1982). pp. viii, 224. ISBN: 0521288843. <http://www.loc.gov/catdir/toc/cam029/81021595.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
 192. GERSANI, M., BROWN, J.S., O'BRIEN, E.E., MAINA, G.M. y ABRAMSKY, Z. Tragedy of the commons as a result of root competition. En: J Ecol. Vol. 89, (2001). p. 660-669.
 193. JONG, T.J.D. y KLINKHAMER, P.G.L. Evolutionary ecology of plant reproductive strategies. Cambridge ; New York: Cambridge University Press, (2005). pp. vi, 333. ISBN: 9780521528948. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0659/2006296362-t.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
 194. KELL, D. y KNOWLES, J. The Role of Modeling in Systems Biology. En: SZALLASI, Z., STELLING, J. y PERIWAL, V. System modeling in cell biology: from concepts to nuts and bolts. Cambridge, Mass: MIT Press, (2006). p. 3-33. ISBN: 9780262195485.
 195. MARCUS, F.B. Bioinformatics and systems biology: collaborative research and resources. Heidelberg: Springer, (2008). pp. xxvi, 287. ISBN: 9783540783534.
 196. JOYCE, A.R. y PALSSON, B.O. The model organism as a system: integrating "omics" data sets. En: Nat Rev Mol Cell Biol. Vol. 7, No. 3 (2006). p. 198-210. DOI: 10.1038/nrm1857.
 197. EHRENMANN, G. Mining what others miss. En: Mechanical Engineering. Vol. 127, No. 2 (2005). p. 26-31. ISSN: 00256501. <http://www.memagazine.org/backissues/membersonly/feb05/features/miningwh/miningwh.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
 198. HAND, D., BLUNT, G., KELLY, M. y ADAMS, N. Data mining for fun and profit. En: Statist Sci. Vol. 15, No. 2 (2000). p. 111-131. DOI: 10.1214/ss/1009212753. <http://projecteuclid.org/euclid.ss/1009212753>. Fecha de acceso: Enero de 2010
 199. KLUGER, Y., YU, H., QIAN, J. y GERSTEIN, M. Relationship between gene co-expression and probe localization on microarray slides. En: BMC Genomics. Vol. 4, No. 1 (2003). p. 49. ISSN: 1471-2164. DOI: 10.1186/1471-2164-4-49. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14667251. Fecha de acceso: Enero de 2010
 200. QUACKENBUSH, J. Data standards for 'omic' science. En: Nat Biotechnol. Vol. 22, No. 5 (2004). p. 613-4. ISSN: 1087-0156. DOI: 10.1038/nbt0504-

613.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15122299. Fecha de acceso: Enero de 2010
201. BADER, G.D. y HOGUE, C.W. Analyzing yeast protein-protein interaction data obtained from different sources. En: Nat Biotechnol. Vol. 20, No. 10 (2002). p. 991-997. ISSN: 1087-0156. DOI: 10.1038/nbt1002-991. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12355115. Fecha de acceso: Enero de 2010
202. BARD, J.B. Anatomics: the intersection of anatomy and bioinformatics. En: J Anat. Vol. 206, No. 1 (2005). p. 1-16. ISSN: 0021-8782. DOI: 10.1111/j.0021-8782.2005.00376.x. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15679867. Fecha de acceso: Enero de 2010
203. HARKINS, T. y JARVIE, T. Metagenomics analysis using the Genome Sequencer™ En: Biochemica. Vol. 3, (2007). p. 4-6. http://www.454.com/downloads/protocols/NatureMethods_metagenomics.pdf. Fecha de acceso: Enero de 2010
204. VALET, G. Cytomics: an entry to biomedical cell systems biology. En: Cytometry A. Vol. 63, No. 2 (2005). p. 67-8. ISSN: 1552-4922. DOI: 10.1002/cyto.a.20110. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15657925. Fecha de acceso: Enero de 2010
205. MUTCH, D.M., WAHLI, W. y WILLIAMSON, G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. En: FASEB J. Vol. 19, No. 12 (2005). p. 1602-16. ISSN: 1530-6860. DOI: 10.1096/fj.05-3911rev. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16195369. Fecha de acceso: Enero de 2010
206. CHITTY, M. -Omes and -omics glossary and taxonomy. <<http://www.genomicglossaries.com/content/omes.asp>>. Fecha de acceso: Enero de 2010
207. HOLMES, R.M. A cell biologist's guide to modeling and bioinformatics. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience, (2007). pp. xiv, 203. ISBN: 9780471164203. <http://www.loc.gov/catdir/toc/ecip074/2006036932.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
208. OUZOUNIS, C. The Emergence of Bioinformatics: Historical Perspective, Quick Overview and Future Trends. En: GORDON, G., J. Bioinformatics in Cancer and Cancer Therapy. Boston, MA: Humana Press, (2009). p. 1-11. ISBN: 9781588297532. DOI: 10.1007/978-1-59745-576-3.
209. BOGUSKI, M.S. Bioinformatics. En: Curr Opin Genet Dev. Vol. 4, No. 3 (1994). p. 383-8. ISSN: 0959-437X (Print). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7919915. Fecha de acceso: Enero de 2010
210. FINKELSTEIN, A., HETHERINGTON, J., LI, L., MARGONINSKI, O., SAFFREY, P., SEYMOUR, R. y WARNER, A. Computational Challenges of Systems Biology. Los Alamitos, CA: IEEE Computer Society, (2004). Vol.

37. ISBN: 00189162
<http://www.cs.ucl.ac.uk/staff/A.Finkelstein/papers/cchallcomputer.pdf>. Fecha de acceso: Enero de 2010
211. OUZOUNIS, C. Bioinformatics and the theoretical foundations of molecular biology. En: Bioinformatics. Vol. 18, No. 3 (2002). p. 377-8. ISSN: 1367-4803.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11934735. Fecha de acceso: Enero de 2010
212. ALTSCHUL, S.F., GISH, W., MILLER, W., MYERS, E.W. y LIPMAN, D.J. Basic local alignment search tool. En: J Mol Biol. Vol. 215, No. 3 (1990). p. 403-10. ISSN: 0022-2836. DOI: 10.1006/jmbi.1990.9999.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2231712. Fecha de acceso: Enero de 2010
213. GONNET, G.H., COHEN, M.A. y BENNER, S.A. Exhaustive matching of the entire protein sequence database. En: Science. Vol. 256, No. 5062 (1992). p. 1443-5. ISSN: 0036-8075.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1604319. Fecha de acceso: Enero de 2010
214. GUIGO, R., KNUDSEN, S., DRAKE, N. y SMITH, T. Prediction of gene structure. En: J Mol Biol. Vol. 226, No. 1 (1992). p. 141-57. ISSN: 0022-2836. DOI: 0022-2836(92)90130-C.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1619647. Fecha de acceso: Enero de 2010
215. LEVITT, M. Accurate modeling of protein conformation by automatic segment matching. En: J Mol Biol. Vol. 226, No. 2 (1992). p. 507-33. ISSN: 0022-2836. DOI: 0022-2836(92)90964-L.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1640463. Fecha de acceso: Enero de 2010
216. BOWIE, J.U., LUTHY, R. y EISENBERG, D. A method to identify protein sequences that fold into a known three-dimensional structure. En: Science. Vol. 253, No. 5016 (1991). p. 164-70. ISSN: 0036-8075.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1853201. Fecha de acceso: Enero de 2010
217. KLONOWSKI, W. The Metaphor of "Chaos". En: KONOPKA, A. Systems Biology: Principles, Methods and Concepts. Boca Raton, FL: CRC press-Taylor & Francis Group, (2007). p. 115-138. ISBN: 100824725204.
218. AULIN, A. The cybernetic laws of social progress : towards a critical social philosophy and a criticism of Marxism. Oxford ; New York: Pergamon Press, (1982). 1 Ed. pp. 218. ISBN: 0080257828.
219. SIMON, H.A. The sciences of the artificial. Cambridge, Mass/London: MIT Press, (1996). 3 Ed. pp. xiv, 231. ISBN: 0262691914.
220. DAWKINS, R. The selfish gene. Oxford ; New York: Oxford University Press, (1989). New Ed. pp. xi, 352. ISBN: 0192860925.
<http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0604/89016077-t.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010

221. GOULD, S.J. y ELDREDGE, N. Punctuated equilibria: the tempo and mode of evolution reconsidered. En: Paleobiology. Vol. 3, No. 2 (1977). p. 115-151.
222. KAUFFMAN, S.A. The origins of order: self-organization and selection in evolution. New York: Oxford University Press, (1993). pp. xviii, 709. ISBN: 0195058119. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0602/91011148-t.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
223. KAUFFMAN, S.A. At home in the universe: the search for laws of self-organization and complexity. New York: Oxford University Press, (1995). pp. viii, 321. ISBN: 0195095995. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0604/94025268-d.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
224. LANGTON, C.G. Artificial Life: An Overview. Cambridge, MA: Mit Press, (1995). ISBN: 0262121891.
225. NICOLIS, G. y PRIGOGINE, I. Exploring complexity: an introduction. New York: W.H. Freeman, (1989). pp. xi, 313. ISBN: 0716718596.
226. PRIGOGINE, I. y STENGERS, I. Order out of chaos: man's new dialogue with nature. Boulder, CO: New Science Library, (1984). 1 Ed. pp. xxxi, 349. ISBN: 0877733023.
227. EIGEN, M. y SCHUSTER, P. The hypercycle: a principle of natural self-organization. Berlin ; New York: Springer-Verlag, (1979). pp. viii, 92. ISBN: 0387092935.
228. GLEICK, J. Chaos: Making a New Science. New York: Vintage, (1987). ISBN: 0749386061.
229. VON NEUMANN, J. y BURKS, A.W. Theory of self-reproducing automata. Urbana: University of Illinois Press, (1966). pp. xix, 388.
230. THOMPSON, D.A.W. On growth and form. Cambridge: University press, (1917). pp. xv, 793.
231. HOLLAND, J.H. Adaptation in natural and artificial systems: an introductory analysis with applications to biology, control, and artificial intelligence. Cambridge, Mass.: MIT Press, (1992). 1 Ed. pp. xiv, 211. ISBN: 0262581116.
232. VON FOERSTER, H. y ZOPF, G.W. Principles of self-organization; transactions. Oxford, New York: Symposium Publications Division/Pergamon Press, (1962). pp. xviii, 541.
233. VON FOERSTER, H. Cybernetics of Cybernetics: The Control of control and the communication of communication. Minneapolis: Future Systems, (1996). 2 Ed.
234. MATURANA, H.R. y VARELA, F.J. The tree of knowledge: the biological roots of human understanding. Boston/New York: Shambhala, (1992). Rev. Ed. pp. 269. ISBN: 0877736421. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0661/91050781-b.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
235. BOULDING, K.E. Ecodynamics: a new theory of societal evolution. Beverly Hills: Sage Publications, (1978). pp. 368. ISBN: 0803909454.

- <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0654/77027282-t.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
236. ANDERSON, P.W., ARROW, K.J., PINES, D. y SANTA FE INSTITUTE (SANTA FE N.M.). The economy as an evolving complex system: the proceedings of the Evolutionary Paths of the Global Economy Workshop, held September, 1987 in Santa Fe, New Mexico. Redwood City, Calif.: Addison-Wesley Pub. Co., (1988). pp. xvii, 317.
 237. ARTHUR, W.B. Increasing returns and path dependence in the economy. Ann Arbor: University of Michigan Press, (1994). pp. xx, 201. ISBN: 0472094963.
 238. WEIDLICH, W. Sociodynamics: a systematic approach to mathematical modeling in the social sciences En: KLONOWSKI, W. From quanta to societies : proceedings of the 2nd European Interdisciplinary School on Nonlinear Dynamics for System and Signal Analysis, EUROATTRACTOR 2001, Warsaw, June 19 to June 28, 2001. Miami: Lengerich- Pabst Science Publishers, (2003). p. 15-46. ISBN: 3936142661.
 239. PAAR, V., PAVIN, N. y ROSANDIC, M. Link between truncated fractals and coupled oscillators in biological systems. En: J Theor Biol. Vol. 212, No. 1 (2001). p. 47-56. ISSN: 0022-5193. DOI: 10.1006/jtbi.2001.2334. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11527444. Fecha de acceso: Enero de 2010
 240. KERCELL, S. Biological Complexity: An Engineering Perspective. En: KONOPKA, A. Systems Biology: Principles, Methods and Concepts. Boca Raton, FL: CRC press-Taylor & Francis Group, (2007). p. 139-178. ISBN: 100824725204.
 241. BRETTHORS, L. An introduction to parameter estimation using Bayesian probability theory. En: FOUGÈRE, P.F. Maximum entropy and Bayesian methods, Dartmouth, U.S.A., 1989. Dordrecht ; Boston: Kluwer Academic Publishers, (1989). p. 53-79. ISBN: 0792309286.
 242. FOGEL, D.B. Blondie24 : playing at the edge of AI. San Francisco: Morgan Kaufmann Publishers, (2002). pp. xvi, 404. ISBN: 1558607838. <http://www.loc.gov/catdir/toc/els031/2001094348.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
 243. TOU, J.T. y GONZALEZ, R.C. Pattern recognition principles. Reading, Mass: Addison-Wesley, (1974). No. 7, pp. xxii, 377. ISBN: 0201075881.
 244. MITTERAUER, B. y KOPP, K. The self-composing brain: towards a glial-neuronal brain theory. En: Brain Cogn. Vol. 51, No. 3 (2003). p. 357-67. ISSN: 0278-2626. DOI: S0278262603000435. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12727190. Fecha de acceso: Enero de 2010
 245. NUSBAUM, M.P. Regulating peptidergic modulation of rhythmically active neural circuits. En: Brain Behav Evol. Vol. 60, No. 6 (2002). p. 378-87. ISSN: 0006-8977. DOI: 10.1159/000067791. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12563170. Fecha de acceso: Enero de 2010

246. MILES, G.B., PARKIS, M.A., LIPSKI, J. y FUNK, G.D. Modulation of phrenic motoneuron excitability by ATP: consequences for respiratory-related output in vitro. En: J Appl Physiol. Vol. 92, No. 5 (2002). p. 1899-1910. ISSN: 8750-7587. DOI: 10.1152/jappphysiol.00475.2001. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11960940. Fecha de acceso: Enero de 2010
247. COVER, T.M. y THOMAS, J.A. Elements of information theory. New York: Wiley, (1991). pp. xxii, 542. ISBN: 0471062596. <http://www.loc.gov/catdir/toc/onix06/90045484.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
248. ROSEN, R. Essays on life itself. New York: Columbia University Press, (2000). pp. x, 361. ISBN: 0231105118.
249. MACREADY, W.G. y WOLPERT, D.H. No free lunch theorems for optimization. En: IEEE Trans on Evol Comp. Vol. 1, No. 1 (1997). p. 67-82.
250. GOLDBERG, D.E. Genetic algorithms in search, optimization, and machine learning. Reading, Mass.: Addison-Wesley Pub. Co., (1989). pp. xiii, 412. ISBN: 0201157675.
251. KOZA, J.R., BENNETT, F.H., ANDRE, D., KEANE, M.A. y DUNLAP, P. Automated Synthesis of Analog Electrical Grants by Means of Genetic Programming. En: IEEE Trans on Evol Comp. Vol. 1, No. 2 (1997). p. 109-128. DOI: 10.1109/4235.687879.
252. KOSKO, B. Neural networks and fuzzy systems: a dynamical systems approach to machine intelligence. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, (1992). pp. xxvii, 449. ISBN: 0136114350.
253. IDEKER, T., GALITSKI, T. y HOOD, L. A new approach to decoding life: systems biology. En: Annu Rev Genomics Hum Genet. Vol. 2, (2001). p. 343-72. ISSN: 1527-8204. DOI: 10.1146/annurev.genom.2.1.343. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11701654. Fecha de acceso: Enero de 2010
254. HOOD, L., HEATH, J.R., PHELPS, M.E. y LIN, B. Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. En: Science. Vol. 306, No. 5696 (2004). p. 640-3. ISSN: 1095-9203. DOI: 10.1126/science.1104635. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15499008. Fecha de acceso: Enero de 2010
255. NURSE, P. Systems biology: understanding cells. En: Nature. Vol. 424, No. 6951 (2003). p. 883. ISSN: 1476-4687. DOI: 10.1038/424883a. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12931164. Fecha de acceso: Enero de 2010
256. KIRSCHNER, M.W. The meaning of systems biology. En: Cell. Vol. 121, No. 4 (2005). p. 503-4. ISSN: 0092-8674. DOI: 10.1016/j.cell.2005.05.005. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15907462. Fecha de acceso: Enero de 2010
257. O'MALLEY, M.A. y DUPRE, J. Fundamental issues in systems biology. En: Bioessays. Vol. 27, No. 12 (2005). p. 1270-6. ISSN: 0265-9247. DOI:

- 10.1002/bies.20323.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16299766. Fecha de acceso: Enero de 2010
258. PRANK, K., SCHUSTER, S. y EILS, R. 5th International Conference on Systems Biology (ICSB 2004), Heidelberg, October 9-13, 2004. En: Biosystems. Vol. 83, No. 2-3 (2006). p. 71-265. ISSN: 0303-2647. DOI: 10.1016/j.biosystems.2005.08.003.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16242837. Fecha de acceso: Enero de 2010
259. KIM, J., YUN, H., SEOK, H., YONG, T., WOO, H.G. y YUP, S. Resources for Systems Biology Research. En: J Microbiol Biotechnol. Vol. 16, No. 6 (2006). p. 832-848.
260. KUNAL, A. y LEE, K. Functional genomics and proteomics as a foundation for systems biology. En: Brief Funct Genomic Proteomic. Vol. 2, No. 3 (2003). p. 175-184.
261. CASSMAN, M. Barriers to progress in systems biology. En: Nature. Vol. 438, No. 7071 (2005). p. 1079. ISSN: 1476-4687. DOI: 10.1038/4381079a.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16371982. Fecha de acceso: Enero de 2010
262. STEPHENS, S.M. y RUNG, J. Advances in systems biology: measurement, modeling and representation. En: Curr Opin Drug Discov Devel. Vol. 9, No. 2 (2006). p. 240-50. ISSN: 1367-6733.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16566294. Fecha de acceso: Enero de 2010
263. DE HARO, L. y PANDA, S. Systems biology of circadian rhythms: an outlook. En: J Biol Rhythms. Vol. 21, No. 6 (2006). p. 507-18. ISSN: 0748-7304. DOI: 10.1177/0748730406294767.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17107940. Fecha de acceso: Enero de 2010
264. BARRETT, C.L., KIM, T.Y., KIM, H.U., PALSSON, B.O. y LEE, S.Y. Systems biology as a foundation for genome-scale synthetic biology. En: Curr Opin Biotechnol. Vol. 17, No. 5 (2006). p. 488-92. ISSN: 0958-1669 DOI: 10.1016/j.copbio.2006.08.001.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16934450. Fecha de acceso: Enero de 2010
265. DHAR, P.K. The next step in biology: a periodic table? En: J Biosci. Vol. 32, No. 5 (2007). p. 1005-8. ISSN: 0250-5991.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17914242. Fecha de acceso: Enero de 2010
266. GENTILINI, R. Toward integration of systems biology formalism: the gene regulatory networks case. En: Genome Inform. Vol. 16, No. 2 (2005). p. 215-24. ISSN: 0919-9454. DOI: 162215.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16901104. Fecha de acceso: Enero de 2010

267. SONTAG, E.D. Some new directions in control theory inspired by systems biology. En: Syst Biol (Stevenage). Vol. 1, No. 1 (2004). p. 9-18. ISSN: 1741-2471.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17052111. Fecha de acceso: Enero de 2010
268. LÓPEZ, M., RUIZ, G. y VEGA, M. Biología de Sistemas - Informe de Vigilancia Tecnológica. Madrid: Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación Genómica, (2007). ISBN: 8460997626. http://www.gen-es.org/12_publ/docs/Biologiadesistemas.pdf. Fecha de acceso: Enero de 2010
269. DAVIDSON, E.H. Developmental biology at the systems level. En: Biochim Biophys Acta. Vol. 1789, No. 4 (2009). p. 248-9. ISSN: 0006-3002. DOI: 10.1016/j.bbagr.2008.11.001.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19056524. Fecha de acceso: Enero de 2010
270. KANEHISA, M. y GOTO, S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. En: Nucleic Acids Res. Vol. 28, No. 1 (2000). p. 27-30. ISSN: 0305-1048. DOI: gkd027.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10592173. Fecha de acceso: Enero de 2010
271. KARP, P.D., RILEY, M., PALEY, S.M., PELLEGRINI-TOOLE, A. y KRUMMENACKER, M. Eco Cyc: encyclopedia of Escherichia coli genes and metabolism. En: Nucleic Acids Res. Vol. 27, No. 1 (1999). p. 55-8. ISSN: 0305-1048. DOI: gkc052.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9847140. Fecha de acceso: Enero de 2010
272. EISEN, M.B., SPELLMAN, P.T., BROWN, P.O. y BOTSTEIN, D. Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns. En: Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 95, No. 25 (1998). p. 14863-8. ISSN: 0027-8424.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9843981. Fecha de acceso: Enero de 2010
273. ONAMI, S., HAMAHASHI, S., NAGASAKI, M., MIYANO, S. y KITANO, H. Automatic acquisition of cell lineage through 4D microscopy and analysis of early *C. elegans* embryogenesis. En: KITANO, H. Foundations of systems biology. Cambridge, Mass.: MIT Press, (2001). p. 40-55. ISBN: 0262112663.
274. IDEKER, T., THORSSON, V. y KARP, R.M. Discovery of regulatory interactions through perturbation: inference and experimental design. En: ALTAMAN, R. Pacific Symposium on Biocomputing 2000. Hawai: (2000). p. 302-313.
275. LEE, S.Y., LEE, D.Y. y KIM, T.Y. Systems biotechnology for strain improvement. En: Trends Biotechnol. Vol. 23, No. 7 (2005). p. 349-58. ISSN: 0167-7799. DOI: 10.1016/j.tibtech.2005.05.003.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15923052. Fecha de acceso: Enero de 2010

276. GE, H., WALHOUT, A.J. y VIDAL, M. Integrating 'omic' information: a bridge between genomics and systems biology. En: Trends Genet. Vol. 19, No. 10 (2003). p. 551-60. ISSN: 0168-9525. DOI: S0168952503002361. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14550629. Fecha de acceso: Enero de 2010
277. Systems Biology Group (University of Stuttgart) <http://www.sysbio.de/>. Fecha de acceso: Enero de 2010
278. CHO, C.R., LABOW, M., REINHARDT, M., VAN OOSTRUM, J. y PEITSCH, M.C. The application of systems biology to drug discovery. En: Curr Opin Chem Biol. Vol. 10, No. 4 (2006). p. 294-302. ISSN: 1367-5931. DOI: 10.1016/j.cbpa.2006.06.025. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16822703. Fecha de acceso: Enero de 2010
279. Institute for Systems Biology. <http://www.systemsbio.org/>. Fecha de acceso: Enero de 2010
280. BORODINA, I. y NIELSEN, J. From genomes to in silico cells via metabolic networks. En: Curr Opin Biotechnol. Vol. 16, No. 3 (2005). p. 350-5. ISSN: 0958-1669. DOI: 10.1016/j.copbio.2005.04.008. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15961036. Fecha de acceso: Enero de 2010
281. ALOY, P. y RUSSELL, R.B. Structure-based systems biology: a zoom lens for the cell. En: FEBS Lett. Vol. 579, No. 8 (2005). p. 1854-8. ISSN: 0014-5793. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.02.014. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15763563. Fecha de acceso: Enero de 2010
282. The RCSB Protein Data Bank, PDB. www.rcsb.org/pdb. Fecha de acceso: Enero de 2010
283. JENSEN, L.J., SARIC, J. y BORK, P. Literature mining for the biologist: from information retrieval to biological discovery. En: Nat Rev Genet. Vol. 7, No. 2 (2006). p. 119-29. ISSN: 1471-0056 DOI: 10.1038/nrg1768. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16418747. Fecha de acceso: Enero de 2010
284. PubMed, U.S. National Library of Medicine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>. Fecha de acceso: Enero de 2010
285. DOAJ, Directory of Open Access Journals. <http://www.doaj.org>. Fecha de acceso: Enero de 2010
286. PMC, PubMed Central. <http://www.pubmedcentral.nih.gov>. Fecha de acceso: Enero de 2010
287. Highwire Press. <http://highwire.stanford.edu>. Fecha de acceso: Enero de 2010
288. TARSKI, A. Logic, Semantics and Metamathematics. En: CORCORAN, J. The concept of truth in formalized languages. Indianapolis: Hackett, (1933). p. 152-278.

289. ROSEN, R. On the limitations of scientific knowledge. En: CASTI, J. y KARLQVIST, A. Boundaries and Barriers: On the Limits of Scientific Knowledge. Reading, MA: Addison-Wesley, (1996).
290. MAYR, E. This is biology: the science of the living world. Cambridge, Mass.: Belknap Press of Harvard University Press, (1997). pp. xv, 327. ISBN: 067488468X.
291. KONOPKA, A.K. Grand metaphors of biology in the genome era. En: Comput Chem. Vol. 26, No. 5 (2002). p. 397-401. ISSN: 0097-8485. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12144170. Fecha de acceso: Enero de 2010
292. KONOPKA, A. Systems biology: aspects related to genomics. En: COOPER, A. Nature Encyclopedia of the Human Genome. London: Nature Publishing Group, (2003). p. 459-465.
293. KONOPKA, A. y CRABBE, M.J. Practical aspects of practicing interdisciplinary science. En: Comput Biol Chem. Vol. 27, No. 3 (2003). p. 163-4. ISSN: 1476-9271. DOI: S1476927103000318. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12927092. Fecha de acceso: Enero de 2010
294. KONOPKA, A.K. All we need is truth. En: Comput Biol Chem. Vol. 28, No. 1 (2004). p. 1-2. ISSN: 1476-9271. DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2004.01.002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14871639. Fecha de acceso: Enero de 2010
295. ULANOWICZ, R.E. Life after Newton: an ecological metaphysic. En: Biosystems. Vol. 50, No. 2 (1999). p. 127-42. ISSN: 0303-2647. DOI: S0303264798000975. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10367975. Fecha de acceso: Enero de 2010
296. GREBOGI, C., OTT, E. y YORKE, J.A. Chaos, Strange Attractors, and Fractal Basin Boundaries in Nonlinear Dynamics. En: Science. Vol. 238, No. 4827 (1987). p. 632-638. ISSN: 1095-9203. DOI: 10.1126/science.238.4827.632. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17816542. Fecha de acceso: Enero de 2010
297. CRICK, F. Central dogma of molecular biology. En: Nature. Vol. 227, No. 5258 (1970). p. 561-3. ISSN: 0028-0836. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4913914. Fecha de acceso: Enero de 2010
298. NOBLE, D. The music of life: biology beyond the genome. Oxford/New York: Oxford University Press, (2006). pp. xiii, 153. ISBN: 9780199295739. <http://www.loc.gov/catdir/toc/ecip0610/2006008874.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
299. GOLDENFELD, N. y WOESE, C. Biology's next revolution. En: Nature. Vol. 445, No. 7126 (2007). p. 369. ISSN: 1476-4687. DOI: 10.1038/445369a.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17251963. Fecha de acceso: Enero de 2010
300. QIU, J. Epigenetics: unfinished symphony. En: Nature. Vol. 441, No. 7090 (2006). p. 143-5. ISSN: 1476-4687. DOI: 10.1038/441143a. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16688142. Fecha de acceso: Enero de 2010
301. KITCHER, P. Genes. En: Br J Philos Sci. Vol. 33, No. 4 (1982). p. 337-359. DOI: 10.1093/bjps/33.4.337.
302. MAYR, E. The growth of biological thought: diversity, evolution, and inheritance. Cambridge, Mass.: Belknap Press, (1982). pp. ix, 974.
303. DUPRÉ, J. The disorder of things: metaphysical foundations of the disunity of science. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, (1993). pp. viii, 308. ISBN: 0674212606.
304. PICHOT, A. Histoire de la notion de gène. Paris: Flammarion, (1999). pp. 344. ISBN: 2080814230.
305. ANWAY, M.D., CUPP, A.S., UZUMCU, M. y SKINNER, M.K. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. En: Science. Vol. 308, No. 5727 (2005). p. 1466-1469. ISSN: 1095-9203. DOI: 10.1126/science.1108190. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15933200. Fecha de acceso: Enero de 2010
306. JABLONKA, E. y LAMB, M.J. Evolution in four dimensions: genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life. Cambridge, Mass: MIT Press, (2005). pp. x, 462. ISBN: 0262101076.
307. MAYNARD SMITH, J. Evolutionary genetics. Oxford: Oxford University Press, (1989). pp. xii, 325. ISBN: 0198542151.
308. CRAMPIN, E.J., HALSTEAD, M., HUNTER, P., NIELSEN, P., NOBLE, D., SMITH, N. y TAWHAI, M. Computational physiology and the Physiome Project. En: Exp Physiol. Vol. 89, No. 1 (2004). p. 1-26. ISSN: 0958-0670. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15109205. Fecha de acceso: Enero de 2010
309. CARTWRIGHT, N. The dappled world: a study of the boundaries of science. Cambridge, UK New York, NY: Cambridge University Press, (1999). pp. ix, 247. ISBN: 0521643368. <http://lcweb.loc.gov/catdir/toc/98032176.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
310. KELLER, E.F. Making sense of life: explaining biological development with models, metaphors, and machines. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, (2002). pp. xii, 388. ISBN: 0674007468.
311. NOTTALE, L. Fractal space-time and microphysics: towards a theory of scale relativity. Singapore/River Edge, NJ: World Scientific, (1993). pp. ix, 333.
312. NOTTALE, L. La relativité dans tous ses états: au delà de l'espace-temps. Paris: Hachette, (1998). pp. 319. ISBN: 2012352782.
313. AUFFRAY, C. y NOTTALE, L. Scale relativity theory and integrative systems biology: 1. Founding principles and scale laws. En: Prog Biophys

- Mol Biol. Vol. 97, No. 1 (2008). p. 79-114. ISSN: 0079-6107. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2007.09.002.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17991512. Fecha de acceso: Enero de 2010
314. Gene Ontology. 1999. <http://geneontology.org/>. Fecha de acceso: Enero de 2010
315. KONOPKA, R.J. y BENZER, S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. En: Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 68, No. 9 (1971). p. 2112-6. ISSN: 0027-8424.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5002428. Fecha de acceso: Enero de 2010
316. HARDIN, P.E., HALL, J.C. y ROSBASH, M. Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. En: Nature. Vol. 343, No. 6258 (1990). p. 536-40. ISSN: 0028-0836. DOI: 10.1038/343536a0.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2105471. Fecha de acceso: Enero de 2010
317. FOSTER, R.G. y KREITZMAN, L. Rhythms of life: the biological clocks that control the daily lives of every living thing. New Haven, CT: Yale University Press, (2004). pp. xiii, 276. ISBN: 0300105746.
<http://www.loc.gov/catdir/toc/fy053/2004105609.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
318. MONOD, J. y JACOB, F. General Conclusions: Teleonomic Mechanisms in Cellular Metabolism, Growth, and Differentiation. En: Cold Spring Harb Symp Quant Biol. Vol. 26, (1961). p. 389-401. DOI: 10.1101/SQB.1961.026.01.048.
319. COEN, E. The art of genes: how organisms make themselves. Oxford ; New York: Oxford University Press, (1999). pp. viii,386. ISBN: 0198503431.
<http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0637/98031453-t.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
320. CRICK, F. The astonishing hypothesis: the scientific search for the soul. New York: Scribner/Maxwell Macmillan International, (1994). pp. xiv, 317. ISBN: 0684194317.
321. BENNETT, M.R. y HACKER, P.M.S. Philosophical foundations of neuroscience. Malden, MA: Blackwell Pub., (2003). pp. xvi, 461. ISBN: 140510855X. <http://www.loc.gov/catdir/toc/fy044/2002028110.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
322. STRAWSON, P.F. Individuals, an essay in descriptive metaphysics. London: Methuen, (1959). pp. 255.
323. KELLER, L. Levels of selection in evolution. Princeton, N.J.: Princeton University Press, (1999). pp. xii, 318. ISBN: 0691007039.
<http://www.loc.gov/catdir/toc/prin032/99022314.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
324. WOLKENHAUER, O. Systems biology: the reincarnation of systems theory applied in biology? En: Brief Bioinform. Vol. 2, No. 3 (2001). p. 258-70.

ISSN: 1467-5463.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11589586. Fecha de acceso: Enero de 2010
325. LEE, T.I., RINALDI, N.J., ROBERT, F., ODOM, D.T., BAR-JOSEPH, Z., GERBER, G.K., HANNETT, N.M., HARBISON, C.T., THOMPSON, C.M., SIMON, I., ZEITLINGER, J., JENNINGS, E.G., MURRAY, H.L., GORDON, D.B., REN, B., WYRICK, J.J., TAGNE, J.B., VOLKERT, T.L., FRAENKEL, E., GIFFORD, D.K. y YOUNG, R.A. Transcriptional regulatory networks in *Saccharomyces cerevisiae*. En: Science. Vol. 298, No. 5594 (2002). p. 799-804. ISSN: 1095-9203. DOI: 10.1126/science.1075090. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12399584. Fecha de acceso: Enero de 2010
326. HWANG, D., RUST, A.G., RAMSEY, S., SMITH, J.J., LESLIE, D.M., WESTON, A.D., DE ATAURI, P., AITCHISON, J.D., HOOD, L., SIEGEL, A.F. y BOLOURI, H. A data integration methodology for systems biology. En: Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 102, No. 48 (2005). p. 17296-301. ISSN: 0027-8424. DOI: 10.1073/pnas.0508647102. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16301537. Fecha de acceso: Enero de 2010
327. MESQUITA, M.V., VASCONCELLOS, Á.R., LUZZI, R. y MASCARENHAS, S. Systems Biology: An Information-Theoretic-Based Thermo-Statistical Approach. En: Brazilian Journal of Physics. Vol. 34, No. 2A (2004). p. 459-488.
328. MROWKA, R., PATZAK, A. y HERZEL, H. Is there a bias in proteome research? En: Genome Res. Vol. 11, No. 12 (2001). p. 1971-1973.
329. IDEKER, T., NEUMANN, E. y SCHACHTER, V. Computational and Symbolic Systems Biology: Session Introduction. En: ALTMAN, R.B., KEITH, D., LAWRENCE, H., JUNG, T.A. y KLEIN, T.E. Biocomputing 2004, Proceedings of the Pacific Symposium, Hawaii, USA, 6-10 January 2004. Hawaii: World Scientific, (2004). p. 471-473. ISBN: ISBN: 9812385983.
330. CARDELLI, L. Abstract Machines of Systems Biology. 2005. Microsoft Research. [http://lucacardelli.name/Papers/Abstract%20Machines%20of%20Systems%20Biology%20\(Draft\).pdf](http://lucacardelli.name/Papers/Abstract%20Machines%20of%20Systems%20Biology%20(Draft).pdf). Fecha de acceso: Enero de 2010
331. KELL, D.B. Systems biology, metabolic modelling and metabolomics in drug discovery and development. En: Drug Discov Today. Vol. 11, No. 23-24 (2006). p. 1085-92. ISSN: 1359-6446. DOI: 10.1016/j.drudis.2006.10.004. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17129827. Fecha de acceso: Enero de 2010
332. IDEKER, T., THORSSON, V., RANISH, J.A., CHRISTMAS, R., BUHLER, J., ENG, J.K., BUMGARNER, R., GOODLETT, D.R., AEBERSOLD, R. y HOOD, L. Integrated genomic and proteomic analyses of a systematically perturbed metabolic network. En: Science. Vol. 292, No. 5518 (2001). p. 929-34. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.292.5518.929.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11340206. Fecha de acceso: Enero de 2010
333. PALSSON, B.O. In silico biotechnology. Era of reconstruction and interrogation. En: Curr Opin Biotechnol. Vol. 15, No. 1 (2004). p. 50-1. ISSN: 0958-1669. DOI: 10.1016/j.copbio.2004.01.006. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15102466. Fecha de acceso: Enero de 2010
334. GUTIERREZ, R.A., SHASHA, D.E. y CORUZZI, G.M. Systems biology for the virtual plant. En: Plant Physiol. Vol. 138, No. 2 (2005). p. 550-4. ISSN: 0032-0889. DOI: 10.1104/pp.104.900150. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15955912. Fecha de acceso: Enero de 2010
335. SILVERMAN, W., REGEV, A. y SHAPIRO, E. Representation and simulation of biochemical processes using the pi-calculus process algebra. En: Pac Symp Biocomput. (2001). p. 459-70. ISSN: 1793-5091. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11262964. Fecha de acceso: Enero de 2010
336. ALUR, R., BELTA, C., IVANCIC, F., KUMAR, V., MITZ, M., PAPPAS, G., RUBIN, H. y SCHUG, J. Hybrid modeling and simulation of biomolecular networks. En: Comp Scien. Vol. 2034, (2001). p. 19-27.
337. ANTONIOTTI, M., POLICRITI, A., UGEL, N. y MISHRA, B. Xs-systems: Extended s-systems and algebraic differential automata for modeling cellular behavior. En: SPRINGERLINK. High Performance Computing - HiPC 2002. Berlin: Springer Berlin-Heidelberg, (2002). p. 431-442. ISBN: 9783540003038. DOI: 10.1007/3-540-36265-7.
338. ANTONIOTTI, M., PIAZZA, C., POLICRITI, A., SIMEONI, M. y MISHRA, B. Taming the complexity of biochemical models through bisimulation and collapsing: theory and practice. En: Theor Comp Scien. Vol. 325, No. 1 (2004). p. 45-67.
339. KREBS, H. Citric acid cycle: a chemical reaction for life. En: Nurs Mirror. Vol. 149, No. 7 (1979). p. 30-2. ISSN: 0029-6511 (Print). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=257627. Fecha de acceso: Enero de 2010
340. BERTAU, M., MOSEKILDE, E. y WESTERHOFF, H.V. Biosimulation in drug development. Weinheim: Wiley-VCH, (2008). pp. xxviii, 512. ISBN: 9783527316991.
341. SULSTON, J.E. y HORVITZ, H.R. Post-embryonic cell lineages of the nematode, *Caenorhabditis elegans*. En: Dev Biol. Vol. 56, No. 1 (1977). p. 110-56. ISSN: 0012-1606. DOI: 0012-1606(77)90158-0. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=838129. Fecha de acceso: Enero de 2010
342. SULSTON, J.E., SCHIERENBERG, E., WHITE, J.G. y THOMSON, J.N. The embryonic cell lineage of the nematode *Caenorhabditis elegans*. En: Dev Biol. Vol. 100, No. 1 (1983). p. 64-119. ISSN: 0012-1606. DOI: 0012-1606(83)90201-4.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6684600. Fecha de acceso: Enero de 2010
343. WHITE, J., SOUTHGATE, E., THOMSON, J.N. y BRENNER, S. The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. En: Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. Vol. 314, No. 1165 (1986). p. 1-340.
344. Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. En: Science. Vol. 282, No. 5396 (1998). p. 2012-8. ISSN: 00368075.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9851916. Fecha de acceso: Enero de 2010
345. TABARA, H., MOTOHASHI, T. y KOHARA, Y. A multi-well version of in situ hybridization on whole mount embryos of *Caenorhabditis elegans*. En: Nucleic Acids Res. Vol. 24, No. 11 (1996). p. 2119-24. ISSN: 0305-1048. DOI: 6b0019 [pii].
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8668544. Fecha de acceso: Enero de 2010
346. KOHARA, Y. Genomic approaches to early development of *C. elegans*. En: International Congress Series. Vol. 1246, (2002). p. 111-115.
347. VÉLEZ, P.E., MARTÍNEZ, E., GARRETA, L., DÍAZ, N., AMADOR, S., NAIK, A., TISCHER, I. y MORENO, P.A. The *C. elegans* genome: multifractal analysis. En: Genet. Mol. Res (*in press*). (2010).
348. YASUDA, T., BANNAI, H., ONAMI, S., MIYANO, S. y KITANO, H. Towards Automatic Construction of Cell-Lineage of *C. elegans* from Nomarski DIC Microscope Images. En: Genome Inform Ser Workshop Genome Inform. Vol. 10, (1999). p. 144-154. ISSN: 0919-9454.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11072351. Fecha de acceso: Enero de 2010
349. ALBERGHINA, L. y WESTERHOFF, H.V. Systems biology: definitions and perspectives. Berlin: Springer, (2008). pp. xvii, 408. ISBN: 9783540742692.
350. BRUGGEMAN, F.J. y WESTERHOFF, H.V. The nature of systems biology. En: Trends Microbiol. Vol. 15, No. 1 (2007). p. 45-50. ISSN: 0966-842X. DOI: 10.1016/j.tim.2006.11.003.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17113776. Fecha de acceso: Enero de 2010
351. WESTERHOFF, H.V. y PALSSON, B.O. The evolution of molecular biology into systems biology. En: Nat Biotechnol. Vol. 22, No. 10 (2004). p. 1249-52. ISSN: 1087-0156. DOI: 10.1038/nbt1020.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15470464. Fecha de acceso: Enero de 2010
352. LEHR, T., STAAB, A. y GÜNTER, H. Biosimulation in Clinical Drug Development. En: BERTAU, M., MOSEKILDE, E. y WESTERHOFF, H.V. Biosimulation in Drug Development. Weinheim: Wiley-VCH, (2008). p. 447-483. ISBN: 9783527316991.

353. BRUGGEMAN, F.J., HÄRDIN, H., VAN SCHUPPEN, J.H. y WESTERHOFF, H. Silicon Cell Models: Construction, Analysis, and Reduction. En: BERTAU, M., MOSEKILDE, E. y WESTERHOFF, H.V. Biosimulation in Drug Development. Weinheim: Wiley-VCH, (2008). ISBN: 9783527316991.
354. CHANCE, B., GARFINKEL, D., HIGGINS, J. y HESS, B. Metabolic control mechanisms. 5. A solution for the equations representing interaction between glycolysis and respiration in ascites tumor cells. En: J Biol Chem. Vol. 235, (1960). p. 2426-39. ISSN: 0021-9258. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13692276. Fecha de acceso: Enero de 2010
355. GARFINKEL, D. y HESS, B. Metabolic Control Mechanisms. Vii.A Detailed Computer Model of the Glycolytic Pathway in Ascites Cells. En: J Biol Chem. Vol. 239, (1964). p. 971-83. ISSN: 0021-9258. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14165947. Fecha de acceso: Enero de 2010
356. CLELAND, W.W. The kinetics of enzyme-catalyzed reactions with two or more substrates or products. I. Nomenclature and rate equations. En: Biochim Biophys Acta. Vol. 67, (1963). p. 104-37. ISSN: 0006-3002 (Print). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14021667. Fecha de acceso: Enero de 2010
357. CLELAND, W.W. The kinetics of enzyme-catalyzed reactions with two or more substrates or products. II. Inhibition: nomenclature and theory. En: Biochim Biophys Acta. Vol. 67, (1963). p. 173-87. ISSN: 0006-3002 (Print). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14021668. Fecha de acceso: Enero de 2010
358. CLELAND, W.W. The kinetics of enzyme-catalyzed reactions with two or more substrates or products. III. Prediction of initial velocity and inhibition patterns by inspection. En: Biochim Biophys Acta. Vol. 67, (1963). p. 188-96. ISSN: 0006-3002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14021669. Fecha de acceso: Enero de 2010
359. SEGEL, I.H. Enzyme kinetics: behavior and analysis of rapid equilibrium and steady state enzyme systems. New York: Wiley, (1975). pp. xxii, 957. ISBN: 0471774251. <http://www.loc.gov/catdir/toc/onix04/74026546.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
360. SAVAGEAU, M.A. Biochemical systems analysis: a study of function and design in molecular biology. Reading, Mass: Addison-Wesley, (1976). pp. xvii, 379. ISBN: 0201067382.
361. PRIGOGINE, I., LEFEVER, R., GOLDBETER, A. y HERSCHKOWITZ-KAUFMAN, M. Symmetry breaking instabilities in biological systems. En: Nature. Vol. 223, No. 5209 (1969). p. 913-6. ISSN: 0028-0836. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5803393. Fecha de acceso: Enero de 2010

362. WESTERHOFF, H.V. y DAM, K.V. Thermodynamics and control of biological free-energy transduction. Amsterdam/New York: Elsevier, (1987). pp. xxxi, 568. ISBN: 0444807837.
363. MONOD, J. From enzymatic adaptation to allosteric transitions. En: Science. Vol. 154, No. 748 (1966). p. 475-83. ISSN: 0036-8075. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5331094. Fecha de acceso: Enero de 2010
364. KOSHLAND, D.E., JR. A model regulatory system: bacterial chemotaxis. En: Physiol Rev. Vol. 59, No. 4 (1979). p. 811-62. ISSN: 0031-9333. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=386396. Fecha de acceso: Enero de 2010
365. MCADAMS, H.H. y SHAPIRO, L. Circuit simulation of genetic networks. En: Science. Vol. 269, No. 5224 (1995). p. 650-6. ISSN: 0036-8075. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7624793. Fecha de acceso: Enero de 2010
366. REINITZ, J., MJOLSNES, E. y SHARP, D.H. Model for cooperative control of positional information in *Drosophila* by bicoid and maternal hunchback. En: J Exp Zool. Vol. 271, No. 1 (1995). p. 47-56. ISSN: 0022-104X. DOI: 10.1002/jez.1402710106. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7852948. Fecha de acceso: Enero de 2010
367. HAMAHASHI, S. y KITANO, H. Simulation of fly embryogenesis. En: ADAMI, C., BELEW, R., KITANO, H. y TAYLOR, C.E. Artificial life VI: proceedings of the Sixth International Conference on Artificial Life. Cambridge, Mass: MIT Press, (1999). p. 151-160. ISBN: 0262510995.
368. KITANO, H., HAMAHASHI, S., TAKAO, K. y IMAI, K.S. The virtual biology laboratory: A new approach of computational biology. En: HUSBANDS, P. y HARVEY, I. Fourth European Conference on Artificial Life. Cambridge, Mass: MIT Press, (1997). p. 274-283. ISBN: 0262581574.
369. KYODA, K. y KITANO, H. Simulation of genetic interaction for *Drosophila* leg formation. En: Pac Symp Biocomput. (1999). p. 77-89. ISSN: 1793-5091. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10380187. Fecha de acceso: Enero de 2010
370. KYODA, K. y KITANO, H. A model of axis determination for the *Drosophila* wing disc. En: FLOREANO, D., NICOUD, J.-D. y MONDADA, F. Advances in artificial life ; 5th European Conference, ECAL'99, Lausanne, Switzerland, September 13-17, 1999 : proceedings. Berlin ; New York: Springer, (1999). p. 472-476. ISBN: 3540664521 (softcover alk. paper). <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0817/99044589-d.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
371. MOROHASHI, M. y KITANO, H. A method for reconstructing genetic regulatory network for *Drosophila* eye formation. En: ADAMI, C., BELEW, R., KITANO, H. y TAYLOR, C.E. Artificial life VI: proceedings of the Sixth

- International Conference on Artificial Life. Cambridge, Mass.: MIT Press, (1999). p. 72-80. ISBN: 0262510995.
372. UEDA, H.R. y KITANO, H. A generalized reaction-diffusion simulator for pattern formation in biological systems. En: ADAMI, C., BELEW, R., KITANO, H. y TAYLOR, C.E. Artificial life VI: proceedings of the Sixth International Conference on Artificial Life. Cambridge, Mass: MIT Press, (1999). p. 462-466. ISBN: 0262510995.
373. BROWN, P.O. y BOTSTEIN, D. Exploring the new world of the genome with DNA microarrays. En: Nat Genet. Vol. 21, No. 1 Suppl (1999). p. 33-7. ISSN: 1061-4036. DOI: 10.1038/4462. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9915498. Fecha de acceso: Enero de 2010
374. DERISI, J.L., IYER, V.R. y BROWN, P.O. Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on a genomic scale. En: Science. Vol. 278, No. 5338 (1997). p. 680-6. ISSN: 0036-8075. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9381177. Fecha de acceso: Enero de 2010
375. SPELLMAN, P.T., SHERLOCK, G., ZHANG, M.Q., IYER, V.R., ANDERS, K., EISEN, M.B., BROWN, P.O., BOTSTEIN, D. y FUTCHER, B. Comprehensive identification of cell cycle-regulated genes of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* by microarray hybridization. En: Mol Biol Cell. Vol. 9, No. 12 (1998). p. 3273-97. ISSN: 1059-1524. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9843569. Fecha de acceso: Enero de 2010
376. D'HAESELEER, P., WEN, X., FUHRMAN, S. y SOMOGYI, R. Linear modeling of mRNA expression levels during CNS development and injury. En: Pac Symp Biocomput. (1999). p. 41-52. ISSN: 1793-5091. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10380184. Fecha de acceso: Enero de 2010
377. MICHAELS, G.S., CARR, D.B., ASKENAZI, M., FUHRMAN, S., WEN, X. y SOMOGYI, R. Cluster analysis and data visualization of large-scale gene expression data. En: Pac Symp Biocomput. (1998). p. 42-53. ISSN: 1793-5091. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9697170. Fecha de acceso: Enero de 2010
378. MOROHASHI, M. y KITANO, H. Identifying gene regulatory networks from time series expression data by in silico sampling and screening. En: FLOREANO, D., NICOUD, J.-D. y MONDADA, F. Advances in artificial life ; 5th European Conference, ECAL'99, Lausanne, Switzerland, September 13-17, 1999: proceedings. Berlin/New York: Springer, (1999). p. 477-486. ISBN: 3540664521.
379. LIANG, S., FUHRMAN, S. y SOMOGYI, R. Reveal, a general reverse engineering algorithm for inference of genetic network architectures. En: Pac Symp Biocomput. (1998). p. 18-29. ISSN: 1793-5091.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9697168. Fecha de acceso: Enero de 2010
380. AKUTSU, T., MIYANO, S. y KUHARA, S. Identification of genetic networks from a small number of gene expression patterns under the Boolean network model. En: Pac Symp Biocomput. (1999). p. 17-28. ISSN: 1793-5091.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10380182. Fecha de acceso: Enero de 2010
381. KYODA, K.M., MOROHASHI, M., ONAMI, S. y KITANO, H. A gene network inference method from continuous-value gene expression data of wild-type and mutants. En: Genome Inform Ser Workshop Genome Inform. Vol. 11, (2000). p. 196-204. ISSN: 0919-9454.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11700600. Fecha de acceso: Enero de 2010
382. ONAMI, S., KYODA, K., MOROHASHI, M. y KITANO, H. The DBRF method for inferring a gene network from large-scale steady-state gene expression data. En: KITANO, H. Foundations of Systems Biology. Cambridge, Mass.: MIT Press, (2001). p. 59-75. ISBN: 0262112663.
383. KOZA, J., MYDLOWEC, W., LANZA, G., YU, J. y KEANE, A. Automated reverse engineering of metabolic pathways from observed data by means of genetic programming. En: KITANO, H. Foundations of Systems Biology. Cambridge, Mass.: MIT Press, (2001). p. 95-121. ISBN: 0262112663.
384. HAMAHASHI, S. y KITANO, H. Parameter optimization in hierarchical structure. En: FLOREANO, D., NICOUD, J.-D. y MONDADA, F. Advances in artificial life ; 5th European Conference, ECAL'99, Lausanne, Switzerland, September 13-17, 1999 : proceedings. Berlin/New York: Springer, (1999). p. 467-471. ISBN: 3540664521.
- <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0817/99044589-d.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
385. VON DASSOW, G., MEIR, E., MUNRO, E. y ODELL, G. The segment polarity network is a robust developmental module. En: Nature. Vol. 406, (2000). p. 188-192. DOI: 10.1038/35018085.
386. YI, T.M., HUANG, Y., SIMON, M.I. y DOYLE, J. Robust perfect adaptation in bacterial chemotaxis through integral feedback control. En: Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 97, No. 9 (2000). p. 4649-53. ISSN: 0027-8424. DOI: 97/9/4649.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10781070. Fecha de acceso: Enero de 2010
387. MENDES, P. y KELL, D. Non-linear optimization of biochemical pathways: applications to metabolic engineering and parameter estimation. En: Bioinformatics. Vol. 14, No. 10 (1998). p. 869-83. ISSN: 1367-4803. DOI: btb126.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9927716. Fecha de acceso: Enero de 2010

388. TOMITA, M., HASHIMOTO, K., TAKAHASHI, K., SHIMIZU, T.S., MATSUZAKI, Y., MIYOSHI, F., SAITO, K., TANIDA, S., YUGI, K., VENTER, J.C. y HUTCHISON, C.A., 3RD. E-CELL: software environment for whole-cell simulation. En: Bioinformatics. Vol. 15, No. 1 (1999). p. 72-84. ISSN: 1367-4803. DOI: btc007. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10068694. Fecha de acceso: Enero de 2010
389. KYODA, K.M., MURAKI, M. y KITANO, H. Construction of a generalized simulator for multi-cellular organisms and its application to SMAD signal transduction. En: Pac Symp Biocomput. (2000). p. 317-28. ISSN: 1793-5091. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10902180. Fecha de acceso: Enero de 2010
390. NAGASAKI, M., ONAMI, S., MIYANO, S. y KITANO, H. Bio-calculus: Its Concept and Molecular Interaction. En: Genome Inform Ser Workshop Genome Inform. Vol. 10, (1999). p. 133-143. ISSN: 0919-9454. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11072350. Fecha de acceso: Enero de 2010
391. OKUNO, G.H., KYODA, K., MOROHASHI, M. y KITANO, H. An initial assessment of ERA TO-1 Beowulf-class cluster. En: TAKAYASU, I. y TAIICHI, Y. Parallel and Distributed Computing for Symbolic and Irregular Applications. Japan: World Scientific Publishing Company, (2000). ISBN: 9810241399.
392. MCADAMS, H.H. y ARKIN, A. Simulation of prokaryotic genetic circuits. En: Annu Rev Biophys Biomol Struct. Vol. 27, (1998). p. 199-224. ISSN: 1056-8700. DOI: 10.1146/annurev.biophys.27.1.199. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9646867. Fecha de acceso: Enero de 2010
393. BORISUK, M.T. y TYSON, J.J. Bifurcation analysis of a model of mitotic control in frog eggs. En: J Theor Biol. Vol. 195, No. 1 (1998). p. 69-85. ISSN: 1095-8541. DOI: 10.1006/jtbi.1998.0781. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9802951. Fecha de acceso: Enero de 2010
394. VARMA, A. y PALSSON, B.O. Metabolic flux balancing: Basic concepts, scientific and practical use. En: Bio/Technology. Vol. 12, (1994). p. 994-998. DOI: 10.1038/nbt1094-994
395. HEINRICH, R. y RAPOPORT, T.A. A linear steady-state treatment of enzymatic chains. General properties, control and effector strength. En: Eur J Biochem. Vol. 42, No. 1 (1974). p. 89-95. ISSN: 0014-2956. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4830198. Fecha de acceso: Enero de 2010
396. HUCKA, M., FINNEY, A., SAURO, H.M., BOLOURI, H., DOYLE, J.C., KITANO, H., ARKIN, A.P., BORNSTEIN, B.J., BRAY, D., CORNISH-BOWDEN, A., CUELLAR, A.A., DRONOV, S., GILLES, E.D., GINKEL, M., GOR, V., GORYANIN, II, HEDLEY, W.J., HODGMAN, T.C., HOFMEYR,

- J.H., HUNTER, P.J., JUTY, N.S., KASBERGER, J.L., KREMLING, A., KUMMER, U., LE NOVERE, N., LOEW, L.M., LUCIO, D., MENDES, P., MINCH, E., MJOLSNESS, E.D., NAKAYAMA, Y., NELSON, M.R., NIELSEN, P.F., SAKURADA, T., SCHAFF, J.C., SHAPIRO, B.E., SHIMIZU, T.S., SPENCE, H.D., STELLING, J., TAKAHASHI, K., TOMITA, M., WAGNER, J. y WANG, J. The systems biology markup language (SBML): a medium for representation and exchange of biochemical network models. En: Bioinformatics. Vol. 19, No. 4 (2003). p. 524-31. ISSN: 1367-4803. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12611808. Fecha de acceso: Enero de 2010
397. ZI, Z., ZHENG, Y., RUNDELL, A.E. y KLIPP, E. SBML-SAT: a systems biology markup language (SBML) based sensitivity analysis tool. En: BMC Bioinformatics. Vol. 9, (2008). p. 342. ISSN: 1471-2105. DOI: 10.1186/1471-2105-9-342. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18706080. Fecha de acceso: Enero de 2010
398. RODRIGUEZ, N., DONIZELLI, M. y LE NOVERE, N. SBMLeditor: effective creation of models in the Systems Biology Markup language (SBML). En: BMC Bioinformatics. Vol. 8, (2007). p. 79. ISSN: 1471-2105. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17341299. Fecha de acceso: Enero de 2010
399. MIAZAKI, S. XML,eXtensible Markup Language. En: Tanpakushitsu Kakusan Koso. Vol. 47, No. 15 (2002). p. 2068-70. ISSN: 0039-9450. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12632602. Fecha de acceso: Enero de 2010
400. SCHMIDT, H., DREWS, G., VERA, J. y WOLKENHAUER, O. SBML export interface for the systems biology toolbox for MATLAB. En: Bioinformatics. Vol. 23, No. 10 (2007). p. 1297-8. ISSN: 1460-2059. DOI: 10.1093/bioinformatics/btm105. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17384017. Fecha de acceso: Enero de 2010
401. PubMed. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/. Fecha de acceso: Enero de 2010
402. BORK, P. Is there biological research beyond Systems Biology? A comparative analysis of terms. En: Mol Syst Biol. Vol. 1, (2005). p. 2005 0012. ISSN: 1744-4292 DOI: 10.1038/msb4100016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16729047. Fecha de acceso: Enero de 2010
403. NOBLE, D. Frase citada en: . En: MARCUS, F. Bioinformatics and Systems Biology: Collaborative Research and Resources. Heidelberg: Springer, (2002). p. 9. ISBN: 9783540783534.
404. VASTRIK, I., D'EUSTACHIO, P., SCHMIDT, E., GOPINATH, G., CROFT, D., DE BONO, B., GILLESPIE, M., JASSAL, B., LEWIS, S., MATTHEWS, L., WU, G., BIRNEY, E. y STEIN, L. Reactome: a knowledge base of biologic pathways and processes. En: Genome Biol. Vol. 8, No. 3 (2007). p. R39. ISSN: 14656914. DOI: 10.1186/gb-2007-8-3-r39.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17367534. Fecha de acceso: Enero de 2010
405. BOCK, G. y GOODE, J.A. "*In silico*" simulation of biological process. Chichester, UK: Wiley, (2002). Vol. 247. ISBN: 9780470844809.
406. MACK, G.S. Can complexity be commercialized? En: Nat Biotechnol. Vol. 22, No. 10 (2004). p. 1223-9. ISSN: 1087-0156 (Print). DOI: 10.1038/nbt1004-1223.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15470456. Fecha de acceso: Enero de 2010
407. Signal Transduction Knowledge Environment (STKE). <http://stke.sciencemag.org>. Fecha de acceso: Enero de 2010
408. Alliance for Cellular Signalling. <http://www.signaling-gateway.org/>. Fecha de acceso: Enero de 2010
409. ZI, Z. y KLIPP, E. SBML-PET: a Systems Biology Markup Language-based parameter estimation tool. En: Bioinformatics. Vol. 22, No. 21 (2006). p. 2704-5. ISSN: 1460-2059. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl443.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16926221. Fecha de acceso: Enero de 2010
410. DRAGER, A., HASSIS, N., SUPPER, J., SCHRODER, A. y ZELL, A. SBMLsqueezer: a CellDesigner plug-in to generate kinetic rate equations for biochemical networks. En: BMC Syst Biol. Vol. 2, (2008). p. 39. ISSN: 1752-0509. DOI: 10.1186/1752-0509-2-39.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18447902. Fecha de acceso: Enero de 2010
411. ZAMBONI, N., KUMMEL, A. y HEINEMANN, M. anNET: a tool for network-embedded thermodynamic analysis of quantitative metabolome data. En: BMC Bioinformatics. Vol. 9, (2008). p. 199. ISSN: 1471-2105. DOI: 10.1186/1471-2105-9-199.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18416814. Fecha de acceso: Enero de 2010
412. HUBER, H.J., REHM, M., PLCHUT, M., DUSSMANN, H. y PREHN, J.H. APOPTO-CELL--a simulation tool and interactive database for analyzing cellular susceptibility to apoptosis. En: Bioinformatics. Vol. 23, No. 5 (2007). p. 648-50. ISSN: 1460-2059. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl684.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17237051. Fecha de acceso: Enero de 2010
413. VISWANATHAN, G.A., NUDELMAN, G., PATIL, S. y SEALFON, S.C. BioPP: a tool for web-publication of biological networks. En: BMC Bioinformatics. Vol. 8, (2007). p. 168. ISSN: 1471-2105. DOI: 10.1186/1471-2105-8-168.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17519033. Fecha de acceso: Enero de 2010
414. GRUNBERG, R., NILGES, M. y LECKNER, J. Biskit--a software platform for structural bioinformatics. En: Bioinformatics. Vol. 23, No. 6 (2007). p. 769-70. ISSN: 1460-2059. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl655.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17237072. Fecha de acceso: Enero de 2010
415. DHAR, P., MENG, T.C., SOMANI, S., YE, L., SAIRAM, A., CHITRE, M., HAO, Z. y SAKHARKAR, K. Cellware--a multi-algorithmic software for computational systems biology. En: Bioinformatics. Vol. 20, No. 8 (2004). p. 1319-21. ISSN: 1367-4803. DOI: 10.1093/bioinformatics/bth067. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14871872. Fecha de acceso: Enero de 2010
416. ERHARD, F., FRIEDEL, C.C. y ZIMMER, R. FERN - a Java framework for stochastic simulation and evaluation of reaction networks. En: BMC Bioinformatics. Vol. 9, (2008). p. 356. ISSN: 1471-2105. DOI: 10.1186/1471-2105-9-356. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18755046. Fecha de acceso: Enero de 2010
417. VILLALOBOS, A., NESS, J.E., GUSTAFSSON, C., MINSHULL, J. y GOVINDARAJAN, S. Gene Designer: a synthetic biology tool for constructing artificial DNA segments. En: BMC Bioinformatics. Vol. 7, (2006). p. 285. ISSN: 1471-2105. DOI: 10.1186/1471-2105-7-285. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16756672. Fecha de acceso: Enero de 2010
418. VLASBLOM, J., WU, S., PU, S., SUPERINA, M., LIU, G., ORSI, C. y WODAK, S.J. GenePro: a Cytoscape plug-in for advanced visualization and analysis of interaction networks. En: Bioinformatics. Vol. 22, No. 17 (2006). p. 2178-9. ISSN: 1460-2059. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl356. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16921162. Fecha de acceso: Enero de 2010
419. WARE, D.H., JAISWAL, P., NI, J., YAP, I.V., PAN, X., CLARK, K.Y., TEYTELMAN, L., SCHMIDT, S.C., ZHAO, W., CHANG, K., CARTINHOOR, S., STEIN, L.D. y MCCOUCH, S.R. Gramene, a tool for grass genomics. En: Plant Physiol. Vol. 130, No. 4 (2002). p. 1606-13. ISSN: 0032-0889 (Print). DOI: 10.1104/pp.015248. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12481044. Fecha de acceso: Enero de 2010
420. REIMAND, J., TOOMING, L., PETERSON, H., ADLER, P. y VILO, J. GraphWeb: mining heterogeneous biological networks for gene modules with functional significance. En: Nucleic Acids Res. Vol. 36, No. Web Server issue (2008). p. W452-9. ISSN: 1362-4962. DOI: 10.1093/nar/gkn230. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18460544. Fecha de acceso: Enero de 2010
421. DHAR, P.K., MENG, T.C., SOMANI, S., YE, L., SAKHARKAR, K., KRISHNAN, A., RIDWAN, A.B., WAH, S.H., CHITRE, M. y HAO, Z. Grid cellware: the first grid-enabled tool for modelling and simulating cellular processes. En: Bioinformatics. Vol. 21, No. 7 (2005). p. 1284-7. ISSN: 1367-4803. DOI: 10.1093/bioinformatics/bti143.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15546936. Fecha de acceso: Enero de 2010
422. SUHRE, K. y SCHMITT-KOPPLIN, P. MassTRIX: mass translator into pathways. En: Nucleic Acids Res. Vol. 36, No. Web Server issue (2008). p. W481-4. ISSN: 1362-4962. DOI: 10.1093/nar/gkn194. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18442993. Fecha de acceso: Enero de 2010
423. SANGUINETTI, G., NOIREL, J. y WRIGHT, P.C. MMG: a probabilistic tool to identify submodules of metabolic pathways. En: Bioinformatics. Vol. 24, No. 8 (2008). p. 1078-84. ISSN: 1460-2059. DOI: 10.1093/bioinformatics/btn066. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18292114. Fecha de acceso: Enero de 2010
424. MARTIN, D.B., HOLZMAN, T., MAY, D., PETERSON, A., EASTHAM, A., ENG, J. y MCINTOSH, M. MRMer, an interactive open source and cross-platform system for data extraction and visualization of multiple reaction monitoring experiments. En: Mol Cell Proteomics. Vol. 7, No. 11 (2008). p. 2270-8. ISSN: 1535-9484. DOI: 10.1074/mcp.M700504-MCP200. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18641041. Fecha de acceso: Enero de 2010
425. TELEFONT, M. y LIU, Y. OntoSlug: a dynamic visual front-end program for ontologies. En: Bioinformation. Vol. 2, No. 10 (2008). p. 438-40. ISSN: 0973-2063 (Electronic). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18841239. Fecha de acceso: Enero de 2010
426. SPLENDIANI, A. RDFscape: Semantic Web meets systems biology. En: BMC Bioinformatics. Vol. 9 Suppl 4, (2008). p. S6. ISSN: 1471-2105. DOI: 10.1186/1471-2105-9-S4-S6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18460179. Fecha de acceso: Enero de 2010
427. AHO, T., SMOLANDER, O.P., NIEMI, J. y YLI-HARJA, O. RMBNToolbox: random models for biochemical networks. En: BMC Syst Biol. Vol. 1, (2007). p. 22. ISSN: 1752-0509. DOI: 10.1186/1752-0509-1-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17524136. Fecha de acceso: Enero de 2010
428. TAYLOR, R.C., SHAH, A., TREATMAN, C. y BLEVINS, M. SEBINI: Software Environment for Biological Network Inference. En: Bioinformatics. Vol. 22, No. 21 (2006). p. 2706-8. ISSN: 1460-2059. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl444. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16954144. Fecha de acceso: Enero de 2010
429. PANDIT, S.B., ZHANG, Y. y SKOLNICK, J. TASSER-Lite: an automated tool for protein comparative modeling. En: Biophys J. Vol. 91, No. 11 (2006). p. 4180-90. ISSN: 0006-3495. DOI: 10.1529/biophysj.106.084293.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16963505. Fecha de acceso: Enero de 2010
430. LANGFELDER, P. y HORVATH, S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. En: BMC Bioinformatics. Vol. 9, (2008). p. 559. ISSN: 1471-2105. DOI: 10.1186/1471-2105-9-559. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19114008. Fecha de acceso: Enero de 2010
431. BioPAX. <http://www.biopax.org/index.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
432. BRAZMA, A., KRESTYANINOVA, M. y SARKANS, U. Standards for systems biology. En: Nat Rev Genet. Vol. 7, No. 8 (2006). p. 593-605. ISSN: 1471-0056. DOI: 10.1038/nrg1922. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16847461. Fecha de acceso: Enero de 2010
433. BIRNEY, E., CILIBERTO, A., COLDING-JORGENSEN, M., GOLDBETER, A., HOHMANN, S., KUIPER, M., LEHRACH, H., MICZKA, G., MOSEKILDE, E., WESTERHOFF, H. y WOLKENHAUER, O. Report of an EU projects workshop on systems biology held in Brussels, Belgium on 8 December 2004. En: Syst Biol (Stevenage). Vol. 152, No. 2 (2005). p. 55-60. ISSN: 1741-2471 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17044232. Fecha de acceso: Enero de 2010
434. SysMO. <http://www.sysmo.net/>. Fecha de acceso: Enero de 2010
435. PEREZ, J., DE RIDDER, F., KIMKO, H., SAMTANI, M., COX, E., MOHANTY, S. y VERMEULEN, A. Simulation in Clinical Drug Development. En: BERTAU, M., MOSEKILDE, E. y WESTERHOFF, H. Biosimulation in Drug Development. Weinheim: Wiley-VCH, (2008). ISBN: 9783527316991
436. KLIPP, E., LIEBERMEISTER, W., HELBIG, A., KOWALD, A. y SCHABER, J. Systems biology standards - the community speaks. En: Nat Biotechnol. Vol. 25, No. 4 (2007). p. 390-1. ISSN: 1087-0156. DOI: 10.1038/nbt0407-390. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17420739. Fecha de acceso: Enero de 2010
437. BioModels. <http://www.ebi.ac.uk/biomodels-main/>. Fecha de acceso: Enero de 2010
438. SBML models for KEGG. <http://www.systems-biology.org/resources/model-repositories/000275.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
439. DHAR, P.K., ZHU, H. y MISHRA, S.K. Computational approach to systems biology: from fraction to integration and beyond. En: IEEE Trans Nanobioscience. Vol. 3, No. 3 (2004). p. 144-52. ISSN: 1536-1241. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15473066. Fecha de acceso: Enero de 2010
440. KING, R.D., WHELAN, K.E., JONES, F.M., REISER, P.G., BRYANT, C.H., MUGGLETON, S.H., KELL, D.B. y OLIVER, S.G. Functional genomic

- hypothesis generation and experimentation by a robot scientist. En: Nature. Vol. 427, No. 6971 (2004). p. 247-52. ISSN: 1476-4687. DOI: 10.1038/nature02236.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14724639. Fecha de acceso: Enero de 2010
441. TURING, A. The mathematical basis of morphogenesis. En: Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. Vol. 237, (1952). p. 37-47.
442. TEUSINK, B., WALSH, M.C., VAN DAM, K. y WESTERHOFF, H.V. The danger of metabolic pathways with turbo design. En: Trends Biochem Sci. Vol. 23, No. 5 (1998). p. 162-9. ISSN: 0968-0004. DOI: S0968-0004(98)01205-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9612078. Fecha de acceso: Enero de 2010
443. MANGAN, S. y ALON, U. Structure and function of the feed-forward loop network motif. En: Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 100, No. 21 (2003). p. 11980-5. ISSN: 0027-8424. DOI: 10.1073/pnas.2133841100.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14530388. Fecha de acceso: Enero de 2010
444. MANGAN, S., ZASLAVER, A. y ALON, U. The coherent feedforward loop serves as a sign-sensitive delay element in transcription networks. En: J Mol Biol. Vol. 334, No. 2 (2003). p. 197-204. ISSN: 0022-2836. DOI: S0022283603012038.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14607112. Fecha de acceso: Enero de 2010
445. KALIR, S., MANGAN, S. y ALON, U. A coherent feed-forward loop with a SUM input function prolongs flagella expression in Escherichia coli. En: Mol Syst Biol. Vol. 1, (2005). p. 2005 0006. ISSN: 1744-4292. DOI: 10.1038/msb4100010.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16729041. Fecha de acceso: Enero de 2010
446. MANGAN, S., ITZKOVITZ, S., ZASLAVER, A. y ALON, U. The incoherent feed-forward loop accelerates the response-time of the gal system of Escherichia coli. En: J Mol Biol. Vol. 356, No. 5 (2006). p. 1073-81. ISSN: 0022-2836. DOI: 10.1016/j.jmb.2005.12.003.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16406067. Fecha de acceso: Enero de 2010
447. BLUTHGEN, N., BRUGGEMAN, F.J., LEGEWIE, S., HERZEL, H., WESTERHOFF, H.V. y KHOLODENKO, B.N. Effects of sequestration on signal transduction cascades. En: FEBS J. Vol. 273, No. 5 (2006). p. 895-906. ISSN: 1742-464X. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2006.05105.x.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16478465. Fecha de acceso: Enero de 2010
448. SEL'KOV, E.E. Stabilization of energy charge, generation of oscillations and multiple steady states in energy metabolism as a result of purely stoichiometric regulation. En: Eur J Biochem. Vol. 59, No. 1 (1975). p. 151-

7. ISSN: 0014-2956.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1204604. Fecha de acceso: Enero de 2010
449. GOLDBETER, A. y LEFEVER, R. Dissipative structures for an allosteric model. Application to glycolytic oscillations. En: Biophys J. Vol. 12, No. 10 (1972). p. 1302-15. ISSN: 0006-3495. DOI: 10.1016/S0006-3495(72)86164-2.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4263005. Fecha de acceso: Enero de 2010
450. HUANG, C.Y. y FERRELL, J.E., JR. Ultrasensitivity in the mitogen-activated protein kinase cascade. En: Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 93, No. 19 (1996). p. 10078-83. ISSN: 0027-8424.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8816754. Fecha de acceso: Enero de 2010
451. WOLF, J. y HEINRICH, R. Effect of cellular interaction on glycolytic oscillations in yeast: a theoretical investigation. En: Biochem J. Vol. 345 Pt 2, (2000). p. 321-34. ISSN: 0264-6021.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10702114. Fecha de acceso: Enero de 2010
452. KREMLING, A., FISCHER, S., GADKAR, K., DOYLE, F.J., SAUTER, T., BULLINGER, E., ALLGOWER, F. y GILLES, E.D. A benchmark for methods in reverse engineering and model discrimination: problem formulation and solutions. En: Genome Res. Vol. 14, No. 9 (2004). p. 1773-85. ISSN: 1088-9051. DOI: 10.1101/gr.1226004.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15342560. Fecha de acceso: Enero de 2010
453. OLIVIER, B.G. y SNOEP, J.L. Web-based kinetic modelling using JWS Online. En: Bioinformatics. Vol. 20, No. 13 (2004). p. 2143-4. ISSN: 1367-4803. DOI: 10.1093/bioinformatics/bth200.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15072998. Fecha de acceso: Enero de 2010
454. FRANCKE, C., SIEZEN, R.J. y TEUSINK, B. Reconstructing the metabolic network of a bacterium from its genome. En: Trends Microbiol. Vol. 13, No. 11 (2005). p. 550-8. ISSN: 0966-842X. DOI: 10.1016/j.tim.2005.09.001.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16169729. Fecha de acceso: Enero de 2010
455. GOTTESMAN, S. The small RNA regulators of Escherichia coli: roles and mechanisms*. En: Annu Rev Microbiol. Vol. 58, (2004). p. 303-28. ISSN: 0066-4227. DOI: 10.1146/annurev.micro.58.030603.123841.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15487940. Fecha de acceso: Enero de 2010
456. KELL, D.B. Metabolomics and systems biology: making sense of the soup. En: Curr Opin Microbiol. Vol. 7, No. 3 (2004). p. 296-307. ISSN: 1369-5274. DOI: 10.1016/j.mib.2004.04.012.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15196499. Fecha de acceso: Enero de 2010
457. LAZEBNIK, Y. Can a biologist fix a radio?--Or, what I learned while studying apoptosis. En: Cancer Cell. Vol. 2, No. 3 (2002). p. 179-82. ISSN: 1535-6108. DOI: S1535610802001332. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12242150. Fecha de acceso: Enero de 2010
458. HEINEMANN, M. y PANKE, S. Synthetic biology - putting engineering into biology. En: Bioinformatics. Vol. 22, No. 22 (2006). p. 2790-9. ISSN: 1460-2059. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl469. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16954140. Fecha de acceso: Enero de 2010
459. Report of a NEST High-Level Expert Group. Synthetic Biology: Applying Engineering to Biology. ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nect/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf. Fecha de acceso: Enero de 2010
460. BENNER, S.A. y SISMOUR, A.M. Synthetic biology. En: Nat Rev Genet. Vol. 6, No. 7 (2005). p. 533-43. ISSN: 1471-0056. DOI: 10.1038/nrg1637. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15995697. Fecha de acceso: Enero de 2010
461. DE LORENZO, V. Systems biology approaches to bioremediation. En: Curr Opin Biotechnol. Vol. 19, No. 6 (2008). p. 579-89. ISSN: 1879-0429. DOI: 10.1016/j.copbio.2008.10.004. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19000761. Fecha de acceso: Enero de 2010
462. SERRANO, L. Synthetic biology: promises and challenges. En: Mol Syst Biol. Vol. 3, (2007). p. 158. ISSN: 1744-4292. DOI: 10.1038/msb4100202. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18091727. Fecha de acceso: Enero de 2010
463. MCDANIEL, R. y WEISS, R. Advances in synthetic biology: on the path from prototypes to applications. En: Curr Opin Biotechnol. Vol. 16, No. 4 (2005). p. 476-83. ISSN: 0958-1669. DOI: 10.1016/j.copbio.2005.07.002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16019200. Fecha de acceso: Enero de 2010
464. BUTCHER, E.C., BERG, E.L. y KUNKEL, E.J. Systems biology in drug discovery. En: Nat Biotechnol. Vol. 22, No. 10 (2004). p. 1253-9. ISSN: 1087-0156. DOI: 10.1038/nbt1017. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15470465. Fecha de acceso: Enero de 2010
465. GILBERT, J., HENSKE, P. y SINGH, A. Rebuilding big pharma's business model. En: In Vivo. Vol. 21, (2003). p. 73-80.
466. ZHANG, L., SINHA, V., FORGUE, S.T., CALLIES, S., NI, L., PECK, R. y ALLERHEILIGEN, S.R. Model-based drug development: the road to quantitative pharmacology. En: J Pharmacokinet Pharmacodyn. Vol. 33, No. 3 (2006). p. 369-93. ISSN: 1567-567X. DOI: 10.1007/s10928-006-9010-8.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16770528. Fecha de acceso: Enero de 2010
467. MILLER, R., EWY, W., CORRIGAN, B.W., OUELLET, D., HERMANN, D., KOWALSKI, K.G., LOCKWOOD, P., KOUP, J.R., DONEVAN, S., EL-KATTAN, A., LI, C.S., WERTH, J.L., FELTNER, D.E. y LALONDE, R.L. How modeling and simulation have enhanced decision making in new drug development. En: J Pharmacokinet Pharmacodyn. Vol. 32, No. 2 (2005). p. 185-97. ISSN: 1567-567X. DOI: 10.1007/s10928-005-0074-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16283534. Fecha de acceso: Enero de 2010
468. GIESCHKE, R. y STEIMER, J.L. Pharmacometrics: modelling and simulation tools to improve decision making in clinical drug development. En: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. Vol. 25, No. 1 (2000). p. 49-58. ISSN: 0398-7639. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11032091. Fecha de acceso: Enero de 2010
469. DANHOF, M., DE JONGH, J., DE LANGE, E.C., DELLA PASQUA, O., PLOEGER, B.A. y VOSKUYL, R.A. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: biophase distribution, receptor theory, and dynamical systems analysis. En: Annu Rev Pharmacol Toxicol. Vol. 47, (2007). p. 357-400. ISSN: 0362-1642. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105154. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17067280. Fecha de acceso: Enero de 2010
470. SHEINER, L.B. y STEIMER, J.L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug development. En: Annu Rev Pharmacol Toxicol. Vol. 40, (2000). p. 67-95. ISSN: 0362-1642. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.40.1.67. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10836128. Fecha de acceso: Enero de 2010
471. YANO, Y., BEAL, S.L. y SHEINER, L.B. Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. En: J Pharmacokinet Pharmacodyn. Vol. 28, No. 2 (2001). p. 171-92. ISSN: 1567-567X. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11381569. Fecha de acceso: Enero de 2010
472. WILLIAMS, P.J. y ETTE, E.I. Determination of model appropriateness. En: KIMKO, H.C. y DUFFULL, S.B. Simulation for designing clinical trials: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling perspective. New York: Marcel Dekker, (2003). ISBN: 0824708628. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0647/2002041228-d.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
473. MENTRE, F. y ESCOLANO, S. Prediction discrepancies for the evaluation of nonlinear mixed-effects models. En: J Pharmacokinet Pharmacodyn. Vol. 33, No. 3 (2006). p. 345-67. ISSN: 1567-567X. DOI: 10.1007/s10928-005-

- 0016-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16284919. Fecha de acceso: Enero de 2010
474. NESTOROV, I.A. Sensitivity analysis of pharmacokinetic and pharmacodynamic models in clinical trial simulation and design. En: KIMKO, H.C. y DUFFULL, S.B. Simulation for designing clinical trials: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling perspective. New York: Marcel Dekker, (2003). ISBN: 0824708628. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0647/2002041228-d.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
475. KRAICZI, H. y FRISEN, M. Effect of uncertainty about population parameters on pharmacodynamics-based prediction of clinical trial power. En: Contemp Clin Trials. Vol. 26, No. 2 (2005). p. 118-30. ISSN: 1551-7144. DOI: 10.1016/j.cct.2004.10.002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15837435. Fecha de acceso: Enero de 2010
476. HOOD, L. y PERLMUTTER, R.M. The impact of systems approaches on biological problems in drug discovery. En: Nat Biotechnol. Vol. 22, No. 10 (2004). p. 1215-7. ISSN: 1087-0156. DOI: 10.1038/nbt1004-1215. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15470453. Fecha de acceso: Enero de 2010
477. MUSANTE, C.J., LEWIS, A.K. y HALL, K. Small- and large-scale biosimulation applied to drug discovery and development. En: Drug Discov Today. Vol. 7, No. 20 Suppl (2002). p. S192-6. ISSN: 1359-6446. DOI: S135964460202442X. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12546905. Fecha de acceso: Enero de 2010
478. MOSEKILDE, E., KNUDSEN, K. y LAUGENSEN, J. Modeling of Complex Biomedical Systems. En: BERTAU, M., MOSEKILDE, E. y WESTERHOFF, H.V. Biosimulation in Drug Development. Weinheim: Wiley-VCH, (2008). ISBN: 9783527316991.
479. MCCAMMON, J.A. y HARVEY, S.C. Dynamics of proteins and nucleic acids. Cambridge [Cambridgeshire] ; New York: Cambridge University Press, (1987). pp. xii, 234. ISBN: 0521307503. <http://www.loc.gov/catdir/toc/cam051/86017576.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010
480. BALDI, P. y BRUNAK, S. Bioinformatics: the machine learning approach. Cambridge, Mass.: MIT Press, (1998). pp. xviii, 351. ISBN: 026202442X.
481. FRANK, R. y HARGREAVES, R. Clinical biomarkers in drug discovery and development. En: Nat Rev Drug Discov. Vol. 2, No. 7 (2003). p. 566-80. ISSN: 1474-1776. DOI: 10.1038/nrd1130. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12838269. Fecha de acceso: Enero de 2010
482. SHOJI, H., SHIMIZU, T., SHINOHARA, K., OGUCHI, S., SHIGA, S. y YAMASHIRO, Y. Suppressive effects of breast milk on oxidative DNA

- damage in very low birthweight infants. En: Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. Vol. 89, No. 2 (2004). p. F136-8. ISSN: 1359-2998. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14977897. Fecha de acceso: Enero de 2010
483. GUNDERT-REMY, U., DAHL, S.G., BOOBIS, A., KREMERS, P., KOPPSCHNEIDER, A., OBEREMM, A., RENWICK, A. y PELKONEN, O. Molecular approaches to the identification of biomarkers of exposure and effect--report of an expert meeting organized by COST Action B15. November 28, 2003. En: Toxicol Lett. Vol. 156, No. 2 (2005). p. 227-40. ISSN: 0378-4274. DOI: 10.1016/j.toxlet.2004.11.016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15737486. Fecha de acceso: Enero de 2010
484. DICKINSON, G.L. y ROSTAMI, A. Building Virtual Human Populations: Assessing the Propagation of Genetic Variability in Drug Metabolism to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. En: BERTAU, M., MOSEKILDE, E. y WESTERHOFF, H.V. Biosimulation in Drug Development. Weinheim: Wiley-VCH, (2008). ISBN: 9783527316991.
485. DECKWER, W.D. Systems biotechnology for strain improvement. En: Eng Life Sci. Vol. 6, (2006). p. 455 - 469.
486. SEVILLA, A., BERNAL, V., TERUEL, R., BERNAL, C., CANOVAS, M. y IBORRA, J. Dynamic model for the optimization of L-carnitine production by *Escherichia coli* 249--259. . En: Understanding and Exploiting Systems Biology in Biomedicine and Bioprocesses. (2006). p. 84-611.
487. PIEPER, D.H., MARTINS DOS SANTOS, V.A. y GOLYSHIN, P.N. Genomic and mechanistic insights into the biodegradation of organic pollutants. En: Curr Opin Biotechnol. Vol. 15, No. 3 (2004). p. 215-24. ISSN: 0958-1669. DOI: 10.1016/j.copbio.2004.03.008. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15193329. Fecha de acceso: Enero de 2010
488. LOVLEY, D.R. Cleaning up with genomics: applying molecular biology to bioremediation. En: Nat Rev Microbiol. Vol. 1, No. 1 (2003). p. 35-44. ISSN: 1740-1526. DOI: 10.1038/nrmicro731. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15040178. Fecha de acceso: Enero de 2010
489. TRIGO, A. y AL., E. The global biodegradation network: Who works here? En: Understanding and Exploiting Systems Biology in Biomedicine and Bioprocesses. (2006).
490. FDA, New Drug and Biological Drug Products; Evidence Needed to Demonstrate Effectiveness of New Drugs When Human Efficacy Studies Are Not Ethical or Feasible. Federal register, 31 Mayo 2002.
491. FRENCH, J.M. y AL., E. Biodefense: A Systems Biology Approach to Drug Discovery and Development. . En: Regulatory Affairs Focus. (2003). p. 36-42.
492. Computational systems biology. New York: Springer, (2009). 1 Ed. ISBN: 9781588299055.

493. ELIA, A.E., CANTLEY, L.C. y YAFFE, M.B. Proteomic screen finds pSer/pThr-binding domain localizing Plk1 to mitotic substrates. En: Science. Vol. 299, No. 5610 (2003). p. 1228-31. ISSN: 1095-9203. DOI: 10.1126/science.1079079.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12595692. Fecha de acceso: Enero de 2010
494. TYSON, J.J., CHEN, K. y NOVAK, B. Network dynamics and cell physiology. En: Nat Rev Mol Cell Biol. Vol. 2, No. 12 (2001). p. 908-16. ISSN: 1471-0072. DOI: 10.1038/35103078.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11733770. Fecha de acceso: Enero de 2010
495. TYSON, J.J., CHEN, K.C. y NOVAK, B. Sniffers, buzzers, toggles and blinkers: dynamics of regulatory and signaling pathways in the cell. En: Curr Opin Cell Biol. Vol. 15, No. 2 (2003). p. 221-31. ISSN: 0955-0674. DOI: S0955067403000176.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12648679. Fecha de acceso: Enero de 2010
496. RODRÍGUEZ, A. Análisis Bioinformático comparativo del conjunto de genes del Fotosistema I. II y ATP sintetasa de las cianobacterias. Popayán. Universidad del Cauca (2009). Tesis de grado.
497. RODRÍGUEZ, A., VÉLEZ, P.E. y MORENO, P.A. Análisis de los Genes en el Origen de la Fotosíntesis. En: (*in prep*). (2010).
498. PEACOCKE, A.R. Reductionism: A Review of the Epistemological Issues and Their Relevance to Biology and the Problem of Consciousness. En: Zygon. Vol. 11, No. 307-334 (1976).
499. PATTEE, H.H. The physics of symbols: bridging the epistemic cut. En: Biosystems. Vol. 60, No. 1-3 (2001). p. 5-21. ISSN: 0303-2647. DOI: S0303264701001046.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11325500. Fecha de acceso: Enero de 2010
500. MAYR, E. What makes biology unique?: considerations on the autonomy of a scientific discipline. Cambridge: Cambridge University Press, (2004). pp. xiv, 232. ISBN: 9780521700344.
501. NICKERSON, D.P. y LLOYD, C.M. Model Repository, CellML website. <http://www.cellml.org/examples/repository>. Fecha de acceso: Enero de 2010
502. JING-DONG, J.H. Understanding biological functions through molecular networks. En: Cell Research. Vol. 18, (2008). p. 224-237. DOI: 10.1038/cr.2008.16.
<http://www.nature.com/cr/journal/v18/n2/full/cr200816a.html>. Fecha de acceso: Enero de 2010

ANEXOS

Anexo 1. Variantes del reduccionismo y del holismo

En toda forma de corriente de pensamiento existen sus respectivas variantes, el reduccionismo y el holismo no podían ser la excepción. Su conocimiento y entendimiento hacen parte fundamental de su aplicación en el abordaje de problemas en la Biología de Sistemas. A continuación se expone un breve resumen de las variantes de estas corrientes de pensamiento (figura 57).

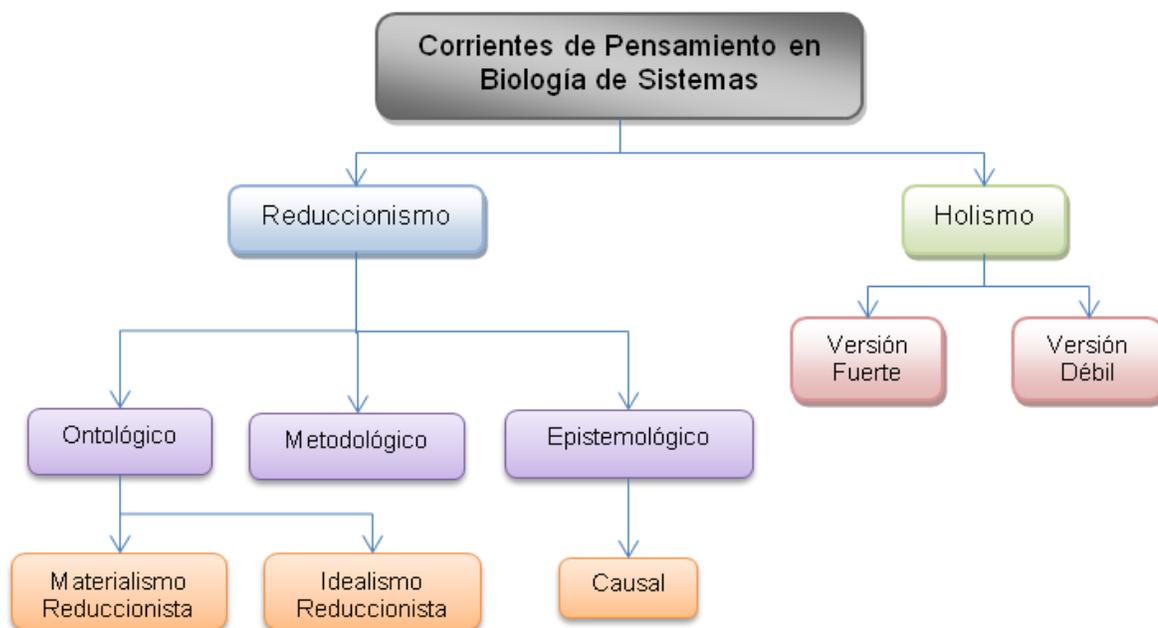


Figura 57. Corrientes de pensamiento más relevantes en Biología de Sistemas. Modificado de Konopka, 2007 [5].

1.1. Variantes del Reduccionismo [107,498]:

A. Reduccionismo Ontológico: Una visión del mundo que todo es estrictamente “nada más que la suma de las partes”. Se puede distinguir claramente dos extremos tradiciones aquí:

a) **Una doctrina de materialismo reduccionista:** Todas las propiedades del sistema deberían ser totalmente derivables de las propiedades de sus partes y por lo tanto la emergencia o previsión, así como la generación de novedades que no puede ocurrir en el todo.

b) **Una doctrina de idealismo reduccionista que a veces se denomina fisicalismo:** Todas las partes del sistema encajan perfectamente en un gran "plan" o "diseño", de acuerdo con la naturaleza de su organización. No hay espacio para la novedad, cualquier impresión de novedad debe ser debido a nuestra ignorancia acerca de algunos comportamientos de las partes, pero las características de los sistemas deben ser (en última instancia) una combinación de propiedades de los componentes más pequeños.

El trabajo en el sentido estricto del reduccionismo ontológico está probablemente extinto de la ciencia, pero ha desempeñado un papel constructivo importante, ya que gracias a este se alimentó el desarrollo de la mecánica, e incluso la medicina (anatomía, morfología, citología) durante varios siglos.

B. Reduccionismo Metodológico: es una estrategia de investigación que explora el concepto de sustitución de un sistema dado con un sistema suplente. En esta variante de reduccionismo, no debería haber ningún problema con la aceptación de emergencia en la medida en que podría explicarse por las propiedades de un sistema suplente. La versión metodológica es pragmática útil en la ciencia debido a que conduce a una clara distinción entre un sistema natural (entidad ontológica) y su descripción (entidad epistémica). En el caso de los sistemas complejos, la frontera entre el sistema modelado y su modelo [499] no es fácil de encontrar y, cuando se encuentra, a menudo conduce a la insuficiencia de las teorías o paradojas. Esa es una de las razones por las que un único modelo (el más grande) no puede ser suficiente para una descripción adecuada de sistemas complejos. Para tener una explicación o descripción satisfactoria de un sistema, se hace necesario un mayor número de modelos complementarios.

C. Reduccionismo Epistemológico: para que el conjunto pueda ser (en principio) la suma de las partes sujeta a la adecuación de la definición de "partes" y "suma". Una vez más, no debe haber problema, en principio, con la emergencia ya que esta se podría derivar de las propiedades del conjunto seleccionado de partes. Esta versión de reduccionismo se asocia a menudo con la metodología de la Física expresada, por ejemplo, en el modelamiento de sistemas biológicos en términos de sistemas dinámicos.

a. **Reduccionismo Causal:** Es un caso de reduccionismo epistemológico. Es una visión en la cual existen causas ascendentes ("el todo está ahí debido a las

partes”) que pueden ser legitimados pero que debe prohibir las causas descendentes (“las partes están allí debido al todo”). En este sentido, una verdadera emergencia genuina es imposible a menos que se renuncie a la propiedad de una novedad absoluta.

1.2. Variantes del Holismo [219]:

A. Holismo Fuerte (Ontológico): un punto de vista en que las partes no pueden producir el todo (como un sistema viviente) o dar cuenta de sus propiedades y comportamientos. Esta visión extrema esta por el momento extinta de la ciencia, debido al rechazo generado de todos los programas y explicaciones mecanicistas (y modelado) de la emergencia y porque esta última es asumida como un "creativo" principio metafísico [219,500] que de alguna manera se encuentra programado en la naturaleza de las cosas. Esta versión del holismo es casi indistinguible del idealismo reduccionista.

B. Holismo Débil (Epistemológico): una visión que las partes de un sistema complejo (como una cosa viva) están envueltas en una multitud de relaciones que no existen para las partes en forma aislada. En otras palabras, las propiedades del sistema no pueden ser derivadas a partir de la combinación de las partes. Las relaciones naturales entre las distintas configuraciones de las partes deben también tenerse en cuenta. La existencia de relaciones que ha sido legitimada por los sujetos de estudios abres las puertas al concepto de novedad, porque incluso si los componentes del sistema (las partes) no cambian sus propiedades, las relaciones en sí mismas representan una nueva cualidad. Pero, la novedad no es del todo imposible de obtenerse, por razones técnicas pragmáticas, puede ser difícil darle un sentido. En este sentido, la superación de estas dificultades técnicas que obstaculizan la explicación de la emergencia y/o anticipación que pertenezcan a la ciencias, las Matemáticas, la Filosofía y otros campos de la actividad creativa que se relacionan en el modelamiento y el razonamiento.

Como dice Konopka [107] en uno de sus textos:

... La mayoría de los biólogos parecen suscribirse a una versión holística débil, según la cual las propiedades de los sistemas biológicos no pueden ser derivadas de las propiedades de sus subsistemas solos. La principal razón por lo cual tal derivación es cuestionable, en un principio, es el hecho de que el observador no puede separarse de la forma natural del sistema viviente observado. Por otro lado, una forzada (es decir, no natural) separación del observador de lo observado (corte epistémico) [499] debe hacerse dentro de cada modelo del sistema puesto a consideración. El precio a pagar por esta separación necesaria es un aumento del

riesgo en la generación de modelos inadecuados. En estas circunstancias, un futuro razonable para la Biología de Sistemas podría ser la invención de métodos fiables de medición con materiales, modelos y definiciones adecuadas. Con estos métodos al alcance de la mano los biólogos podrían abordar problemas de manera eficaz, identificar y tal vez incluso superar las dudas reales de reduccionismo epistemológico. En particular, una evaluación precisa de la adecuación de materiales podría ayudar a formular preguntas de investigación en vías solucionables...

Anexo 2. Ejemplos de modelos de sistemas humanos en Biología de Sistemas [501]

1. Modelos de rutas de transducción de señales

- Wang y Lipsius. Beta-Adrenergic Stimulation Induces Acetylcholine to Activate ATP-Sensitive K⁺ Current in Atrial Myocytes, 1995.
- Kamp y Hell. cAMP/PKA Signalling Cascade Regulation of Cardiac L-type Calcium Channel Activity, 2000.
- Zhu. Endothelin-1-induced Cardiomyocyte Hypertrophy, 2000.
- Hefti *et al.* Fibroblast Growth Factor Signalling in Cardiac Myocyte Hypertrophy, 1997.
- Kodama. gp130-Signal Transducer and Activator of Transcription and Cardiac Hypertrophy, 2000.
- Ren *et al.* The Role of Insulin-like Growth Factor I as a Cardiac Hormone, 1999.
- Wang. The Mechanisms Underlying Beta-Adrenergic Enhancement of Acetylcholine-Induced ATP-Sensitive K⁺ Current in Atrial Myocytes, 2002.
- Kamp y Hell. PLC/PKC Signalling Cascade Regulation of Cardiac L-type Calcium Channel Activity, 2000.
- Vojtek y Der. The Complexity of the Ras Signalling Pathway, 1998.
- Thomsen y Neubig. A G-Protein Activation Pathway, 1989.
- Starbuck *et al.* Epidermal Growth Factor Binding and Trafficking Dynamics in Fibroblasts, 1990.
- Goldbeter. A Minimal Cascade Model for the Mitotic Oscillator Involving Cyclin And cdc2 Kinase, 1991.
- Goldbeter. A Model for Circadian PER Oscillations in *Drosophila*, 1995.
- Huang y Ferrell. Ultrasensitivity in the MAPK Cascade, 1996.
- Spiro *et al.* Bacterial Chemotaxis, 1997.
- Leloup *et al.* Limit Cycle Model for Circadian Rhythms in *Drosophila* and *Neurospora*, 1999.
- Bhalla and Iyengar. Ras Activation Pathway, 1999.
- Bhalla y Iyengar. Adenylyl Cyclase Pathways, 1999.

- Bhalla y Iyengar. Phospholipase A2 (PLA2) Pathway, 1999.
- Bhalla y Iyengar. Phospholipase C (gamma y beta) Pathway, 1999.
- Bhalla y Iyengar. Calmodulin Kinase II (CaMKII) Pathway, 1999.
- Bhalla y Iyengar. Protein Kinase A (PKA) y C (PKC) Pathway, 1999.
- Bhalla y Iyengar. Calmodulin (CaM) Pathway, 1999.
- Kholodenko *et al.* Quantification of EGF Receptor Signalling, 1999.
- Riccobene *et al.* Model of Activation and Desensitisation of G-Protein Coupled Receptors, 1999.
- Haugh *et al.* Epidermal Growth Factor Signaling through the Phospholipase C Pathway, 2000.
- Wanant y Quon. Insulin Receptor Binding Kinetics: An Aggregate Receptor Model, 2000.
- Wanant y Quon. Insulin Receptor Binding Kinetics: A Divalent Receptor Model, 2000.
- Asthagiri y Lauffenburger. MAPK Cascade with Feedback Effects, 2001.
- Condorelli y George. A Kinetic Analysis of the Activation of Soluble Guanylate Cyclase by Nitric Oxide, 2001.
- Kuroda *et al.* Signal Transduction Pathways in Cerebellar Long-Term Depression, 2001.
- Ueda *et al.* Interlocked Feedback Model of *Drosophila* Circadian Rhythm, 2001.
- Vilar *et al.* Modelling a Genetic Oscillator, 2002.
- Heyd y Drew. A Mathematical Model for the Elongation of a Peptide Chain, 2003.
- Joseph *et al.* Modelling Human Gastric Acid Secretion, 2003.
- LeLoup y Goldbeter. A Detailed Computational Model for the Mammalian Circadian Clock, 2003.
- Marwan. Kinetic Model for the Sensory Control of Sporulation in *Physarum polycephalum*, 2003.
- Sarkar y Lauffenburger. a Computational Model of GCSF Endocytic Trafficking Dynamics, 2003.
- Maly *et al.* A Computational Model Analysis of the Self-Organization of Polarized Cell Signalling via Autocrine Circuits, 2004.

2. Modelos de rutas metabólicas

- Beard. a Biophysical Model of the Mitochondrial Respiratory System and Oxidative Phosphorylation, 2005.
- Bakker *et al.* Modelling Glycolysis in *Trypanosoma brucei*, 1997.
- Rizzi *et al.* The Glycolytic Metabolic Pathway in the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*, 1997.
- Mulquiney y Kuchel. 2,3-bisphosphoglycerate Metabolism in the Human Erythrocyte, 1999.

- Vaseghi *et al.* The Pentose Phosphate Pathway in the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*, 1999.
- Bakker *et al.* Glycosomes Protects Trypanosomes From Glycolysis, 2000.
- Martinov *et al.* A Substrate Switch: A New Mode of Regulation in the Methionine Metabolic Pathway, 2000.
- Teusink *et al.* Understanding Yeast Glycolysis in Terms of the *in vitro* Kinetics of the Constituent Enzymes, 2000.
- Tolic *et al.* Modelling the Insulin-Glucose Feedback System, 2000.
- Topp *et al.* A Model of Beta-cell Mass, Insulin and Glucose Kinetics, 2000.
- Vendelin *et al.* Reaction-Diffusion Model of Energy Transfer during Mitochondrial Respiration in Heart Cells, 2000.
- Wolf *et al.* Modelling Yeast Glycolytic Oscillations, 2000.
- Wolf y Heinrich. Effect of Cellular Interaction on Glycolytic Oscillations in Yeast, 2000.
- Chassagnole *et al.* A Model of the Threonine-Synthesis Pathway in *Escherichia coli*, 2001.
- Hynne *et al.* Full-scale model of glycolysis in *Saccharomyces cerevisiae*, 2001.
- Keener. A Model of Diffusion Induced Oscillatory Insulin Secretion in Pancreatic Beta Cells, 2001.
- Kongas y van Beek. Creatine Kinase in Energy Metabolic Signalling in Muscle, 2001.
- Korzeniewski y Zoladz. the Oxidative Phosphorylation Pathway, 2001.
- Margarida Martins *et al.* Glyoxalase Pathway, 2001.
- Wolf *et al.* Metabolic Oscillations in *Saccharomyces cerevisiae*, 2001.
- Aon y Cortassa. Modulation of a Metabolic Network by Cytoskeletal Organization and Dynamics, 2002.
- Cronwright *et al.* Metabolic Control Analysis of Glycerol Synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*, 2002.
- Hoefnager *et al.* Metabolic Engineering of *Lactococcus lactis*, 2002.
- Lambeth y Kushmerick. Modelling Glycogenolysis in Skeletal Muscle, 2002.
- Salem *et al.* Mathematical Mechanistic Model of Myocardial Metabolism during Ischemia, 2002.
- Sedaghat *et al.* Mathematical Model of Metabolic Insulin Signalling Pathways, 2002.
- Cortassa *et al.* Modelling Mitochondrial Energy Metabolism, 2003.
- Curien *et al.* A Kinetic Model of the Branch-Point between the Methionine and Threonine Biosynthesis Pathways in *Arabidopsis thaliana*, 2003.
- Olsen *et al.* Mechanism of Protection of Peroxidase Activity by Oscillatory Dynamics, 2003.
- Westermark y Lansner. A Model of Pancreatic Beta-Cell Glycolysis, 2003.
- Cortassa *et al.* Modelling Mitochondria as Biological Oscillators, 2004.

- Evans *et al.* Modelling The In Vitro Kinetics Of The Anti-Cancer Agent Topotecan, 2004.
- Reed *et al.* A Mathematical Model of the Methionine Cycle, 2004.

3. Modelos de electrofisiología cardíaca

- Beeler y Reuter. Ventricular Model, 1977.
- Drouhard y Roberge. Sodium Current Model in Ventricular Myocardial Cells, 1987.
- Luo y Rudy. Ventricular Model I, 1991.
- Luo y Rudy. Ventricular Model II (dynamic), 1994.
- Jafri, Rice y Winslow. Ventricular Model, 1998.
- Noble *et al.* Ventricular Cell Model, 1998.
- Priebe y Beuckelmann. Electrophysiological Model of the Human Ventricular Myocyte, 1998.
- Winslow *et al.* Canine Ventricular Cell Model, 1999.
- Michailova y McCulloch. Modelling ATP and ADP Buffering, Ca^{2+} and Mg^{2+} Transport, and Ion Pump Regulation in Ventricular Myocytes, 2001.
- Pandit *et al.* Adult Rat Left Ventricular Myocyte Model, 2001.
- Puglisi y Bers. Rabbit Ventricular Myocyte Model, 2001.
- Bernus *et al.* A Computationally Efficient Electrophysiological Model of Human Ventricular Cells, 2002.
- Matsuoka *et al.* Modelling the Roles of Individual Current Systems in Ventricular Cells and in the SA Node, 2003.
- Seemann *et al.* Quantitative Reconstruction of Cardiac Electromechanics in Human Myocardium, 2003.
- Bondarenko *et al.* Modelling the Action Potential of Mouse Ventricular Myocytes, 2004.
- Iyer *et al.* A Computational Model of the Human Left-Ventricular Epicardial Myocyte, 2004.
- Shannon *et al.* Modelling the Integrated Ca Dynamics Of The Ventricular Myocyte, 2004.
- Ten Tusscher *et al.* A Model for Human Ventricular Tissue, 2004.
- Noble. Purkinje Fibre Model, 1962.
- McAllister, Noble y Tsien. Purkinje Fibre Model, 1975.
- Di Francesco y Noble. Purkinje Fibre Model, 1985.
- Noble y Noble. Sinoatrial Node Model, 1984.
- Hilemann y Noble. Atrial Model, 1987.
- Demir *et al.* Sinoatrial Node Model, 1994.
- Dokos *et al.* Modelling the Ion Currents Underlying Sinoatrial Node Pacemaker Activity, 1996.
- Dokos *et al.* A Model of Sinoatrial Node Vagal Control, 1996.
- Courtemanche *et al.* Human Atrial Action Potential Model, 1998.

- Nygren *et al.* Human Atrial Cell Model, 1998.
- Demir *et al.* Sinoatrial Node Model, 1999.
- Ramirez *et al.* Canine Atrial Action Potential Model, 2000.
- Zhang *et al.* Sinoatrial Node Model, 2000.
- Boyett *et al.* Sinoatrial Node Model, 2001.
- Kneller *et al.* Canine Atrial Action Potential Model, 2002.
- Kurata *et al.* Improved Mathematical Model for the Primary Pacemaker Cell, 2002.
- Matsuoka *et al.* Modelling the Roles of Individual Current Systems in Ventricular Cells and in the SA Node, 2003.
- Lovell *et al.* A Gradient Model of Cardiac Pacemaker Myocytes, 2004.
- Ebihara y Johnson. Sodium Current Model in Cardiac Muscle, 1980.
- Rice *et al.* Cooperative Mechanisms in Cardiac Muscle, 1999.
- Stern *et al.* Model of Ryanodine Receptor Gating in Cardiac Muscle, 1999.
- Greenstein *et al.* Role of Ito1 in Shaping Action Potential Morphology and Duration, 2000.
- Rice *et al.* Modelling Interval-Force Relations in Cardiac Muscle, 2000.
- Clancy y Rudy. Markovian Model, 2001.
- Mazhari *et al.* Modelling HERG-KCNE2 Functional Interaction, 2001.
- Mlcek *et al.* Electromechanical Heart Contractile System, 2001.
- Saftenku *et al.* Markovian Models of Low and High Activity Levels of Cardiac Ryanodine Receptors, 2001.
- Sachse *et al.* Modelling the Protein Interactions Involved in Cardiac Tension Development, 2003.
- Saucerman *et al.* Modelling Beta-adrenergic Control of Cardiac Myocyte Contractility in Silico, 2003.
- Saucerman y McCulloch. Modelling Cell Signalling Networks: A Case Study of Myocyte Adrenergic Regulation, 2004.
- Smith y Crampin. A Cardiac Sodium-Potassium Pump Model, 2004.
- Riemer *et al.* Modelling Cardiac Stretch-Induced Arrhythmogenesis, 1998.
- Dumaine *et al.* Modelling the Ionic Mechanisms Underlying Brugada Syndrome, 1999.
- Skouibine *et al.* Beeler and Reuter Defibrillation Ventricular Model, 1999.
- Clancy y Rudy. A Single Mutation Underlies Brugada and LQT, 2002.
- Yi *et al.* Modelling Volume Shifts and Ionic Concentration Changes during Ischemia and Hypoxia, 2003.

4. Modelos dinámicos de calcio

- De Young y Keizer. IP3-Mediated Ca^{2+} Release Model, 1992.
- Li y Rinzel. IP3-Mediated Ca^{2+} Oscillations - A Simplified Model, 1994.
- Bertram *et al.* Modulatory Role for CRAC in Pancreatic Beta Cells, 1995.
- Chay *et al.* Intracellular Calcium Spikes in Non-Excitable Cells, 1995.

- Friel, [Ca²⁺]_i Oscillations in Sympathetic Neurons, 1995.
- Keizer y Levine. RyR Adaptation and Ca²⁺ Oscillations, 1996.
- Chay. Extracellular and Intracellular Calcium Effects on Pancreatic Beta Cells, 1997.
- Magnus y Keizer. Mitochondrial Ca²⁺ Handling Model, 1997.
- Marhl *et al.* Modelling the Interrelations between Calcium Oscillations and ER Membrane Potential Oscillations, 1997.
- McKenzie y Sneyd. Modelling the Formation and Breakup of Spiral Waves of Calcium, 1998.
- Wilkins y Sneyd. Modelling Intercellular Spiral Waves of Calcium, 1998.
- Fink *et al.* Intracellular IP3 and Calcium Release, 1999.
- Gall y Susa. Na⁺/Ca²⁺ Exchange in Models for Pancreatic Beta-Cells, 1999.
- LeBeau *et al.* Agonist-dependent Phosphorylation of the Inositol 1,4,5-Triphosphate Receptor, 1999.
- Magnus y Keizer. Model of Beta-Cell Mitochondrial Calcium Handling and Electrical Activity, 1999.
- Rice *et al.* Modelling the Functional Ca²⁺ Release Unit, 1999.
- Bertram *et al.* The Phantom Burster Model for Pancreatic Beta-Cells, 2000.
- Colegrove *et al.* Quantitative Analysis of Mitochondrial Ca²⁺ Uptake and Release Pathways in Sympathetic Neurons, 2000.
- De Vries y Sherman. Enhancement of Emergent Bursting in Pancreatic Beta-Cells, 2000.
- Marhl *et al.* Complex Calcium Oscillations and the Role of Mitochondria and Cytosolic Proteins, 2000.
- Nagerl *et al.* Ca²⁺ Binding Kinetics of Calbindin-D28k, 2000.
- Shorten *et al.* CRH-induced Electrical Activity and Calcium Signalling in Pituitary Corticotrophs, 2000.
- Shorten y Wall. A Hodgkin-Huxley Model Exhibiting Bursting Oscillations, 2000.
- Snyder *et al.* Cardiocyte Ca²⁺ Dynamics, 2000.
- Albrecht *et al.* CICR in Sympathetic Neurons, 2001.
- Bindschadler y Sneyd. A Bifurcation Analysis of Two Coupled Calcium Oscillators, 2001.
- Fall y Keizer. Mitochondria and Ca²⁺ Signaling Model, 2001.
- Mosekilde *et al.* Bifurcation Structure of a Model of Bursting Pancreatic Cells, 2001.
- Albrecht *et al.* CICR in Sympathetic Neurons, 2002.
- Baylor *et al.* Calcium Sparks in Skeletal Muscle Fibers, 2002.
- Goforth *et al.* Calcium-activated K⁺ Channels in Pancreatic Beta-Cells, 2002.
- Sobie *et al.* Mechanism of Cardiac Ca²⁺ Spark Termination, 2002.
- Sneyd y Dufour. A Dynamic Model of the Type-2 Inositol Triphosphate Receptor, 2002.
- Dawson *et al.* Kinetic Models of the Inositol Trisphosphate Receptor, 2003.

- Fridlyand *et al.* Modelling Ca^{2+} Flux in Pancreatic Beta-cells, 2003.
- Shiferaw *et al.* Modelling Intracellular Calcium Cycling in Ventricular Myocytes, 2003.
- Sneyd *et al.* A Model of Calcium Waves in Pancreatic and Parotid Acinar Cells, 2003.
- Bertram y Sherman. A Calcium-based Phantom Bursting Model for Pancreatic Islets, 2004.
- Bertram *et al.* Modelling Multiple Bursting Models in Pancreatic Islets, 2004.
- Sneyd *et al.* Modelling the Control of Calcium Oscillations by Membrane Fluxes, 2004.

5. Modelos de Inmunología

- Herz *et al.* Modelling Viral Dynamics *in Vivo*, 1996.
- Kirschner y Webb. A Model for Treatment Strategy in the Chemotherapy of AIDS, 1996.
- Nowak y Bangham. Modelling the Population Dynamics of Immune Responses to Persistent Viruses, 1996.
- Perelson *et al.* Modelling HIV-1 Dynamics *In Vivo*, 1996.
- Stilianakis *et al.* Modelling the Pathogenesis of AIDS, 1997.
- Grossman *et al.* Modelling the Kinetics of Plasma Virus Following the Initiation of Therapy, 1998.
- Kirschner y Panetta. Modelling Immunotherapy of the Tumour-Immune Interaction, 1998.
- Mittler *et al.* Influence of Delayed Viral Production on Viral Dynamics in HIV-1 Infected Patients, 1998.
- Neumann *et al.* Modelling Hepatitis C Viral Dynamics *in Vivo* and investigating the Antiviral Efficacy of Interferon-alpha Therapy, 1998.
- Kesmir y De Boer. Modelling the Kinetics of Germinal Centre Reactions, 1999.
- Wodarz y Nowak. Modelling the Interaction between HIV and the Immune System, 1999.
- Bonhoeffer *et al.* Modelling the Population Dynamics of Virus Infected Cells, 2000.
- Fallon *et al.* Binding, Internalisation and Postendocytotic Sorting of Interleukin-2 and Its Receptor, 2000.
- Nelson *et al.* A Model of HIV-1 Pathogenesis, 2000.
- Swanson *et al.* A Quantitative Model for the Dynamics of Serum Prostate-Specific Antigen as a Marker for Cancerous Growth, 2001.
- Flynn *et al.* A Model-Based Approach for Assessing the Efficacy of Radioimmunotherapy, 2002.
- Iber y Maini. A Mathematical Model for Germinal Centre Kinetics and Affinity Maturation, 2002.
- Komarova y Wodarz. Modelling the Evolutionary Dynamics of Mutator Phenotypes in Cancer, 2003.

- Revilla y Garcia-Ramos. A Dynamic Model For HIV-1 Therapy, 2003.
- Wang *et al.* Modelling the Cellular Dynamics of the Human Herpesvirus-6 in EBV-Negative Infectious Mononucleosis, 2003.
- Wodarz. Modelling CTL Dynamics: Implications for Cancer Immunology, 2003.
- Wodarz y Jansen. Modelling the Evolution of Immunological Memory, 2003.
- Dixit y Perelson. Modelling the Complex Patterns of Viral Load Decay under Antiretroviral Therapy, 2004.
- Moore y Li. A Mathematical Model for Chronic Myelogenous Leukemia and T Cell Interaction, 2004.
- Nevo *et al.* Modelling the Bright Side of Autoimmunity, 2004.

6. Modelos sobre Ciclo Celular

- Tyson. Modelling the cell division cycle: cdc2 and cyclin interactions, 1991.
- Novak y Tyson. Modelling the control of DNA replication in fission yeast, 1997.
- Gardner *et al.* Controlling Cell Cycle Dynamics Using A Reversibly Binding Inhibitor, 1998.
- Novak *et al.* Mathematical Model of the Fission Yeast Cell Cycle, 1998.
- Hatzimanikatis *et al.* Regulation of the G1-S Transition of the Mammalian Cell Cycle, 1999.
- Chen *et al.* Modelling the Budding Yeast Cell Cycle, 2000.
- Ciliberto y Tyson. A Mathematical Model for the Early Development of the Sea Urchin Embryo, 2000.
- Novak y Pataki. Mathematical Model of the Cell Division Cycle of Fission Yeast, 2001.
- Halloy *et al.* The Follicular Automaton Model for Hair Cycles, 2002.
- Ciliberto *et al.* A Kinetic Model of the Cyclin E/Cdk2 Developmental Timer in *Xenopus laevis* embryos, 2003.
- Ciliberto *et al.* Modelling the Morphogenesis Checkpoint in the Budding Yeast Cell Cycle, 2003.
- Chen *et al.* An Integrative Analysis of Cell Cycle Control in Budding Yeast, 2004.

7. Modelos de regulación de genes

- Elowitz y Leibler. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators, 2000
- Iber y Maini. A Mathematical Model for Germinal Centre Kinetics and Affinity Maturation, 2002
- Leloup *et al.* Limit Cycle Models for Circadian Rhythms Based on Transcriptional Regulation in *Drosophila* and *Neurospora* (b), 1999
- Vilar, *et al.* Mechanisms of noise-resistance in genetic oscillators, 2002

8. Modelos de electrofisiología simplificados

- FitzHugh y Nagumo. Theoretical Models of Nerve Membrane, 1961.

- Hunter *et al.* Analytical Models of Propagation in Excitable Cells (The Polynomial Model), 1975.
- Van Capelle y Durrer. Computer Simulation of Arrhythmias in a Network of Coupled Excitable Elements, 1980.
- Fenton y Karma. A Simplified Ventricular Myocyte Model, 1998.

9. Otros tipos de modelos electrofisiológicos

- Weinstein. A Mathematical Model of the Renal H-K-ATPase in Rats, 1998.
- Chang y Fujita. A Kinetic Model of the Thiazide-Sensitive Na-Cl Cotransporter, 1999.
- Chang y Fujita. Mathematical Models of Ionic Transport in the Distal Tubule of the Rat, 2001.
- Warashina y Ogura. Modelling Stimulation-Secretion Coupling in a Chromaffin Cell, 2004.
- Schuster *et al.* Modelling the Electrophysiological Endothelial Cell Response to Bradykinin, 2003.
- LeBeau *et al.* Modelling the Interrelations between Calcium Oscillations and ER Membrane Potential Oscillations, 1997.
- Plant. Parabolic Bursting in Neurons, 1981.
- Fohlmeister y Miller. Modelling the Impulse Encoding Mechanisms of Ganglion Cells in the Tiger Salamander Retina, 1997.
- Surkis *et al.* Modelling the Membrane Behaviour of LDT Neurons, 1998.
- Butera *et al.* Models Of Respiratory Rhythm Generation in the Pre-Botzinger Complex, in Bursting Pacemaker Neurons, 1999.
- Van Goor *et al.* Amplitude-Dependent Spike-Broadening in GnRH-Secreting Neurons, 2000.

10. Modelos de músculo liso y esquelético

- Adrian *et al.* Voltage Clamp Experiments in Striated Muscle Fibres, 1970.
- Miftakhov *et al.* Motility Patterns Of The Small Bowel, 1999.
- Mijailovich *et al.* Modelling Actin-Myosin Binding in Airway Smooth Muscle, 2000.
- Takahashi y Cannon, Mexiletine Block of Sodium Channels in Human Skeletal Muscle, 2001.
- Oomens *et al.* Finite Element Modelling of Contracting Skeletal Muscle, 2003.
- Yang *et al.* The myogenic response in isolated rat cerebrovascular arteries: a smooth muscle cell model, 2003.

11. Modelos mecánicos y leyes constitutivas

- The Pole-Zero Constitutive Material Law.
- The Mooney-Rivlin Constitutive Material Law, 1951.
- Demiray's Exponential Constitutive Material Law, 1981.
- The Guccione Constitutive Material Law, 1991.

- Hunter *et al.* Modelling the Mechanical Properties of Cardiac Muscle, 1998.
- Palecek *et al.* A Kinetic Model for Integrin-mediated Adhesion Release during Cell Migration, 1999.
- Nash y Panfilov. An Electromechanical Model of Excitable Tissue to Study Reentrant Cardiac Arrhythmias, 2004.

Anexo 3. Grupos y *software* relacionado con la interacción de proteínas

Tabla 13. *Software* relacionado con la interacción de proteínas.

SOFTWARE	INSTITUCIÓN O EMPRESA
ENSAMBLAJE PROTEÍNA-PROTEÍNA (PÉPTIDO)	
3D-Dock Suite	BioMolecular Modeling, Cancer Research UK
Bielefeld Protein Docking	Bielefeld University
BIGGER	BioTecnol, S.A.
ClusPro	Boston University
DOT	San Diego Supercomputer Center
ESCHER NG	Milan University
HADDOCK	Utrecht University Netherlands
HEX	University of Aberdeen
INTERACCIONES PROTEÍNA-LIGANDO	
Affinity	Accelrys Inc.
AutoDock	The Scripps Research Institute
CombiBUILD	Sandia National Labs
DockVision	University of Alberta
FRED	OpenEye
FlexiDock	Triplos
FlexX	BioSolveIT GMBH
GLIDE	Schrödinger GmbH
GOLD	CCDC
HINT	Virginia Commonwealth University
LIGPLOT	University College of London
Pocket- Finder	University of Leeds
Q-SiteFinder	University of Leeds
QUANTUM	Quantum Pharmaceuticals
SITUS	Scripps Research Institute
VEGA	Milan University
ENSAMBLAJE PROTEÍNA-PROTEÍNA Y PROTEÍNA-LIGANDO	
DOCK UCSF	Molecular Design Institute
GRAMM	SUNY
ICM-Docking	MolSoft LLC
PatchDock	Tel Aviv University
PROGRAMAS RELACIONADOS CON LA VISUALIZACIÓN Y ANÁLISIS	
BioJAKE	BIC Singapore
Bioverse	University of Washington
Cytoscape	Institute for Systems Biology & Whitehead Institute for Biomedical Research
Dynamic Signaling Maps™	Hippron Physiomics
GenoMax™	Informax
HARMONY	The Scripps Research Institute
HotDock	University Paderborn
I2I-SiteEngine	Tel Aviv University
iMolTalk	Swiss Institute of Bioinformatics
Integrator	University of Washington School of Medicine
InterViewer	Inha University, WI Lab
iPfam	Sanger Institute

iVici	Universite de Montreal, Canada
Java 3D	MPI University Georgia
MolSurfer	EMBL Heidelberg
MidasPlus	UCSF, Computer Graphics Lab
Osprey	Samuel Lunenfeld Research Institute
PathDB™	NCGR
PathwayAssist™	Ariadne Genomics
PIANA	Structural Bioinformatics Group (GRIB-IMIM), Universitat Pompeu Fabra
PIMRider®	Hybrigenics
PI-SCOUT™	LION bioscience
ProViz	EMBL-EBI
ROBETTA	Baker Lab, University of Washington
SHARP2	University of Sussex
TEMIS	TEMIS S.A.
PathBlazer™	Informax Inc.
visANT	Boston University
WebInterViewer	Inha University

Adaptado de The Jena Centre for Bioinformatics, JCB (<http://www.fli-leibniz.de/jcb>).

Anexo 4. Bases de datos sobre redes, visualización y herramientas para Biología de Sistemas.

Tabla 14. Bases de datos sobre redes, visualización y herramientas para Biología de Sistemas.

	Nombre	Contenido	Sitio Web/referencia	Comentarios
Bases de Datos de IPP (interacciones proteína - proteína)	BIND	Interacciones de proteínas y pequeñas moléculas	http://bind.ca	
	DIP	IPP	http://dip.doe-mbi.ucla.edu/	IPP "claves" que son depuradas manualmente
	BioGRID	IPP	http://www.thebiogrid.org/	
	HPRD (Human Protein Reference Database)	IPP depuradas manualmente	http://www.hprd.org/	Solo para proteínas humanas, de alta precisión
	IntAct	IPP	http://www.ebi.ac.uk/intact/site/index.jsf	integrada por múltiples bases de datos comerciales
	YPD	IPP depuradas manualmente	http://www.biobase-international.com/pages/index.php?id=139	
	MINT	IPP	http://mint.bio.uniroma2.it/mint/Welcome.do	
	PimRider	IPP	http://www.hybrigenics.com/Services/Services-Content/PIMRider.html	
	STRING	IPP tanto conocidas y predichas	http://string.embl.de/	
	IntNetDB	IPP predichas computacionalmente	http://hanlab.genetics.ac.cn/IntNetDB.htm	Integrada por 27 diferentes conjuntos de datos ómicos
	MIPS	IPP tanto depuradas manualmente y a gran escala	http://mips.gsf.de/proj/IPP/	También contiene una lista de bases de datos actuales de IPP
Bases de	BIND		http://bind.ca	
	Biocarta		http://www.biocarta.com/	publica, pero archivos de texto no disponibles
	KEGG		http://www.genome.jp/kegg/	publica

	STKE		http://stke.sciencemag.org/	Requiere registro
	TRANSPATH		http://www.biobase-international.com/pages/index.php?id=transpath	Comercial
	Pathway Studio		http://www.ariadnegenomics.com/products/pathway-studio/	Comercial, minada de la literatura
	Ingenuity		http://www.ingenuity.com/	Comercial, depurada
	Nature Pathway Interaction Database		http://pid.nci.nih.gov/	Publica
	SA		http://www.superarray.com	Anotaciones de rutas de superarreglos
Herramientas de Visualización	Cytoscape	Visualizar redes diseñadas de datos biológicos	http://www.cytoscape.org/	Publica, extensible a través de Java
	Graphviz	Visualizar redes	http://www.graphviz.org/	
	Pajek	Visualizar redes	http://vlado.fmf.uni-lj.si/pub/networks/pajek/	
	Bioconductor GraphsAndNetworks package	Visualizar redes y rutas	http://www.bioconductor.org/packages/2.3/bioc/html/RBGL.html	Viene con datos biológicos, fácil de integrar con otros programas
	NetMiner	Visualizar redes	http://www.netminer.com/NetMiner/home_01.jsp	Comercial, basado en Windows XP
	Ospery	Visualizar redes	http://biodata.mshri.on.ca/osperry/servlet/Index	
	Leda	Visualizar redes	http://www.algorithmic-solutions.com/leda/	Comercial, con ediciones para Windows, Unix y Linux
Herramientas para el Análisis Topológico	TopNet	Extraer parámetros topológicos de una determinada red	http://networks.gersteinlab.org/genome/interactions/networks/meanu.html	
	MCode	Encuentra agrupaciones de redes conectadas densamente	http://cbio.mskcc.org/~bader/software/mcode/	Implementado en Cytoscape
	MFinder	find over-represented network motifs	http://www.weizmann.ac.il/mcb/UriAlon/groupNetworkMotifSW.html	
	FANMOD	Encuentra redes de motivos sobre representados	http://bioinformatics.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/22/9/1152	Mucho más rápido que otros algoritmos
	NetMiner	Extrae parámetros topológicos y muchas otras herramientas graficas	http://www.netminer.com/NetMiner/home_01.jsp	Comercial, basado en Windows XP
	Leda	extract topological parameters and many other graph tools	http://www.algorithmic-solutions.com/leda/	Comercial, con ediciones para Windows, Unix y Linux
	NCT(Network comparison toolkit)	Encuentra subredes sobre representadas o conservadas	http://chianti.ucsd.edu/nct/	
Herramientas para modelar	Dizzy	Simulador de redes cinéticas	http://magnet.systemsbiology.net/software/Dizzy/	Viene con interfaz grafica amigable
	BioNetS	Simulador de redes cinéticas	http://www.bionets.eu/	Mac OS X
	RMBNToolbox	Simulación que usa modelos al azar	http://sourceforge.net/projects/rmbntoolbox	Parámetros cinéticos que pueden ser desconocidos, basado en MATLAB
	MATLAB Simbiology Toolbox	Simulador que usa gran variedad de modelos	http://www.mathworks.com/	Comercial

Algunas bases de datos sobre redes y visualización, así como de herramientas para análisis y modelado. Adaptado de Jing-Dong, 2008 [502]. (Acceso de los vínculos Enero de 2010)

Anexo 5. Compañías internacionales con proyectos de investigación en Biología de Sistemas

Tabla 15. Compañías con proyectos de investigación en Biología de Sistemas.

Compañía	Objetivo	Enfermedades	Productos y servicios	Modelo de negocio
Eli Lilly Systems Biology (LSB), Singapur http://www.lsb.lilly.com.sg	Descubrimiento y desarrollo de fármacos mediante técnicas computacionales.	General	Predicción del comportamiento de sistemas biológicos mediante técnicas computacionales (biosimulación, modelización, Bioinformática, algoritmos).	Forma parte integral de la compañía farmacéutica Eli Lilly.
Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, New Brunswick, NJ, EEUU http://www.jnjpharmarnd.com	Descubrimiento y desarrollo de fármacos.	Cáncer y otras enfermedades.	Descubrimiento y desarrollo de fármacos (validación de dianas, selección de biomarcadores, y optimización de ensayos clínicos).	Colaboración con la compañía Entelos, Inc. que les suministra plataformas de Biología de Sistemas. Integrante de la familia de compañías que pertenece a la farmacéutica Johnson & Johnson.
Novartis Institutes for Biomedical Research, Cambridge, MA, EEUU http://www.nibr.novartis.com	Descubrimiento y desarrollo de fármacos.	General	Descubrimiento y desarrollo de fármacos mediante estrategias de Biología de Sistemas.	Institutos de investigación localizados por todo el mundo y promovidos por Novartis.
Novo Nordisk AS, Copenague, Dinamarca http://www.novonordisk-us.com	Estrategias de Biología de Sistemas en el estudio y análisis de la señalización celular.	Diabetes, Desórdenes hormonales.	Descubrimiento y desarrollo de fármacos mediante estrategias de Biología de Sistemas.	Colaboración con compañías Medtronic Diabetes, Bedford Laboratories y la clínica Mayo.
Beyond Genomics (2000) Waltham, MA, EEUU/ Ahora BG Medicine http://www.beyondgenomics.com	Descubrimiento y desarrollo de fármacos y biomarcadores, mediante el análisis de enfermedades y respuesta celular en sistemas de mamíferos.	Sistema Nervioso Central, enfermedades metabólicas, cardiovasculares, cáncer.	Desarrollo de fármacos (sin fases clínicas).	Desarrollo de fármacos, acuerdos de colaboración con compañías farmacéuticas (AstraZeneca, GSK, Novartis, Diadexus, MicroMass, Boston University School of Medicine, TNO, Boehringer Ingelheim, Global Alliance for TB drug development).
BioSeek (2000) Burlingame, CA, EEUU http://www.bioseekinc.com	Modelos celulares de enfermedades humanas para mejorar la eficacia del proceso de descubrimiento de fármacos.	Inflamación, enfermedades cardiovasculares, cáncer.	Desarrollo de fármacos (sin fases clínicas) Tecnología BioMAP® Systems.	Colaboración con compañías farmacéuticas (GSK, Inflazyme Pharmaceuticals, Boston Scientific Corporation, Dynavax).
Entelos (1996) Foster City, CA, EEUU http://www.entelos.com	Descubrimiento y desarrollo de fármacos mediante modelización computacional de	Diabetes, obesidad, artritis reumatoide, asma, colesterol,	Herramientas de software, modelos terapéuticos y de enfermedades para su uso en el	Colaboración con compañías farmacéuticas (Abbott, American Diabetes Association,

	enfermedades humanas.	toxicología.	descubrimiento y desarrollo de fármacos.	AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Bayer AG, Bristol Myers Squibb, Celera, Centocor Research and Development, Inc., Eli Lilly, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., McNeil-PPC, MedImmune, Merck, Organon (Akzo Nobel), Pfizer, Procter & Gamble, Roche Diagnostics, Roche, Unilever).
Gene Networks International (2001) Tokyo http://www.gene-networks.com	Farmacología, tecnologías de disrupción genética.	Infección, enfermedades cardiovasculares, inflamación, cáncer.	Dianas preclínicas en inflamación, cáncer e inflamaciones fúngicas.	Colaboración con la Universidad de Cambridge.
Gene Network Sciences (2000) Ithaca, NY, EEUU http://www.gnsbiotech.com	Descubrimiento y desarrollo de fármacos mediante modelización computacional de la función celular en humanos.	Cáncer, inflamación, enfermedades cardiovasculares.	Herramientas de <i>software</i> y modelos terapéuticos para el desarrollo de fármacos.	Servicios externos de descubrimiento y desarrollo de fármacos mediante modelización computacional de la función celular en humanos. Colaboración con compañías farmacéuticas (Murex Pharmaceuticals, MARY Crowley Medical Research Center, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development).
Genomática (2000) San Diego, CA, EEUU http://www.genomática.com	Estudio del metabolismo mediante modelos animales, celulares y fisiológicos.	General	Modelos metabólicos predictivos, SimPheny™.	Licencias de <i>software</i> . Colaboración con compañías farmacéuticas (Dow Chemical, Kyowa HAKKO, DSM). Colaboración con centros de investigación y universidades (Pacific Northwest National Laboratory, University of Massachusetts Amherst, University of California, San Diego, University of Massachusetts, Pennsylvania State University, University of Delaware, Wageningen Centre for Food Sciences, Keck Graduate Institute, University of Manchester Institute of Science and Technology, University of Washington).

Genstruct (2001) Cambridge, MA, EEUU http://www.genstruct.com	Descubrimiento y desarrollo de fármacos mediante modelización computacional de enfermedades humanas.	Cáncer, desórdenes metabólicos, inflamación.	Plataformas tecnológicas de modelización computacional para el descubrimiento y desarrollo de fármacos.	Colaboración con compañías farmacéuticas (GSK, Pfizer, Berlex, Dana Farber, Harvard, Stanford, Institute for Systems Biology (ISB), Ariadne, Jubilant Biosys, Spotfire).
METabolic Explorer (1999) Saint Beazuire, Francia http://www.metabolic-explorer.com	Diseño de rutas metabólicas novedosas.	General	Diseño de rutas metabólicas <i>in silico</i> , ingeniería de rutas metabólicas <i>in vivo</i> . Tecnología Flux Vision® (análisis de flujos metabólicos), Plataforma Bioinformática Metavista®, Técnica de evolución molecular Metevol®.	Desarrollo de productos propios. Colaboración con compañías farmacéuticas, centros de investigación y universidades (Bruker, Degussa, Biogemma, University of Siegen, University of Evry, Institute of Biotechnology of the Forschungszentrum Jülich, French National Institute for Applied Sciences).
Optimata, Ltd. (1999) Ramat-Gan, Israel http://www.optimata.com	Modelización computacional de interacciones entre fármacos mediante algoritmos.	Enfermedad hematopoiética, angiogénesis, cáncer.	Software para biosimulaciones (optimización de dosis, administración, población de pacientes).	Colaboración con compañías farmacéuticas (Novartis Pharma AG, Swiss Group for Clinical Cancer Research).
Accelrys (2001), San Diego, CA, EEUU http://www.accelrys.com	Servicios de modelización, simulación y <i>software</i> para el descubrimiento y desarrollo de fármacos.	General	Análisis de información química (Accord™), Modelización y simulación (Catalyst®, Cerius2®, Discovery Studio®, GCG®, Insight II®, Materials Studio®), Cristalografía macromolecular de rayos X (QUANTA®).	Colaboración con compañías farmacéuticas.
GeneGo (2000), New Buffalo, MI, EEUU http://www.genego.com	Reconstrucción de sistemas biológicos.	General	Software de análisis en genómica y proteómica (MetaCore™) Software de análisis Toxicológico (MetaDrug™).	Colaboración con compañías farmacéuticas (Applied Biosystems, Agilent, XB TransMed Solutions, InforSense, Genedata, TNO, Velcura Therapeutics, Affymetrix, Rosetta Biosoftware, Invitrogen, Accelrys, RNAi Co., Ltd., Ariadne Genomics, Bristol-Myers Squibb).
Genpathway (1999), San Diego, CA, EEUU http://www.genpathway.com	Herramientas de análisis de la transcripción y regulación génica, y rutas de señalización.	General	TranscriptionPath™ y FactorPath™ (análisis de inmunoprecipitación de cromatina).	Colaboración con Affymetrix.
IBM (1992), Computational Biology Center, Yorktown Heights, NY, EEUU http://researchweb.watson.ibm.com/compsci/	Biología computacional, Tecnologías de la Información aplicadas a las ciencias de la vida.	General	Desarrollo de herramientas de integración y almacenamiento de datos biológicos.	Colaboración con centros de investigación y universidades (Institute for Advanced Study, Columbia University, University of

compbio					Pennsylvania).
Ingenuity Systems (1998), Mountain View, CA, EEUU http://www.ingenuity.com	Modelización computacional de rutas biológicas.	General		Software de análisis de rutas biológicas, bases de datos de redes.	Partek, Genedata, Spotfire, Agilent GeneSpring, Rosetta Resolver.
ProSanos (2000), La Jolla, CA, EEUU http://www.prosanos.com	Modelización computacional de interacciones entre fármacos.	General		Servicio, base de datos, y software para la biosimulación de ensayos clínicos (optimización de dosis, administración y número de pacientes).	Colaboración con compañías farmacéuticas, centros de investigación y universidades (Astellas Pharma US, Enzon Pharmaceuticals, Genzyme Corporation, Hoffman-La Roche, ISTA Pharmaceuticals, Maxim Pharmaceuticals, Novartis, Oncovance, PhRMA, Schering-Plough, Wyeth, NCGR, U. S. Department of Defense, Life Sciences Greenhouse of Central PA, Penn State Milton S. Hershey Medical Center, NIAID, The Napa Group).
Target Discovery (1999), Palo Alto, CA, EEUU http://www.targetdiscovery.com	Desarrollo y comercialización de plataformas tecnológicas.	Cáncer.		Isonostic™ (biomarcadores)	Colaboración con compañías farmacéuticas y centros de investigación (M. D. Anderson Cancer Center, Groton Biosystems, PrecisionMed).
Physiomics (2001), Inglaterra http://www.physiomics-plc.com	Simulaciones <i>in silico</i> del ciclo celular.	Cáncer.		Servicios de apoyo en el desarrollo de nuevos fármacos mediante estrategias de Biología de Sistemas.	Colaboración con compañías farmacéuticas (Bayer Technology Services, Cronos Therapeutics Ltd).
Hybrigenics SA (1997), Paris, Francia http://www.hybrigenics.com	Identificación de dianas y moléculas terapéuticas mediante mapas de interacción de proteínas y otras técnicas.	Cáncer, diabetes.		Servicios de identificación y validación de interacciones de proteínas TGF-beta PIMRider®, Drosophila PIMRider®	Colaboración con compañías farmacéuticas y centros de investigación (NiKem Research Srl, Shanghai Institute of Materia Medica, Servier, Institut Curie, Mindsense Biosystems Ltd, Institut Pasteur, Oxford GlycoSciences Plc., Lynx Therapeutics).

Compañías con proyectos de investigación en Biología de Sistemas. Adaptado de Mack, 2004 [406]. (Acceso de los vínculos Enero de 2010)

Anexo 6. Propuesta de curso de Biología de Sistemas para el programa académico.

A continuación se expone una pequeña propuesta sobre la temática que podría ser tratada en un curso sobre Biología de Sistemas en el programa de Biología de nuestra Universidad.

UNIDAD 1. Introducción a la Biología de Sistemas.

- Reduccionismo y Holismo.
- Dialéctica de Hegel como parte importante de la Biología de Sistemas.
- Raíces de la Biología de Sistemas desde el campo científico.

UNIDAD 2. Conceptos Fundamentales.

- Definición y tipos de Sistemas
- Teoría general de sistemas
- Erwin Schrödinger y los sistemas vivientes.
- Características de los sistemas vivos.
- Estructura de los sistemas biológicos (jerarquías con propiedades emergentes).
- Modelización (que es un modelo y tipos de modelos).
- Ómicas (tipos y datos generados).
- Bioinformática (definición, estado del arte y algunas aplicaciones).
- Inteligencia artificial.
- Caos y geometría fractal.

UNIDAD 3. Fundamentos de Biología de Sistemas.

- Definición de Biología de Sistemas.
- Alcances, objetivos y características de la Biología de Sistemas.
- Como se hace investigación en la Biología de Sistemas.
- Tecnologías clave en Biología de Sistemas.
- Metáforas en Biología de Sistemas.
- Los diez principios de la Biología de Sistemas.
- Enfoques de investigación (ascendente y descendente).
- Realización de modelos y simulación.
- Conceptos básicos sobre SBML (Systems Biology Markup Language).

UNIDAD 4. Aplicaciones de la Biología de Sistemas.

- Salud Humana.
- Industria.
- Ingeniería metabólica.
- Medio Ambiente.

La parte práctica se llevaría a cabo mediante el uso de metodologías Bioinformáticas como lo es el conocimiento básico de algunos lenguajes de programación (ej. Python), uso de algunas herramientas (ej. BLAST) y el manejo de *software* libre relacionado con la Biología de Sistemas.

Anexo 7. Estándares empleados en Biología de Sistemas

Tabla 16. Estándares para Biología de Sistemas.

Acrónimo	Nombre	Enlace
GENERAL		
XML	Extensible Markup Language	http://www.w3.org/XML
HTTP	Hypertext Transport Protocol	http://www.w3.org/Protocols/HTTP
UML	Unified Modeling Language	http://www.uml.org
RDF	Resource Description Framework	http://www.w3.org/RDF
OWL	Web Ontology Language	http://www.w3.org/TR/owl-features
SGML	Standardized Generalized Markup Language	http://www.w3.org/MarkUp/SGML
CORBA	Common Object Request Broker Architecture	http://www.omg.org/gettingstarted/corbafaq.htm
LSID	Life Sciences Identifier	http://lsid.sourceforge.net
OBO	Open Biological Ontology	http://obo.sourceforge.net
GENÓMICA		
HUGO	Human Genome Organisation	http://www.hugo-international.org
GO	Gene Ontology	http://www.geneontology.org
MGED	Society Microarray Gene expression Data Society	http://www.mged.org
MIAME	Minimum Information About a Microarray Experiment	http://www.mged.org/Workgroups/MIAME/miame.html
MAGE-ML	MicroArray Gene Expression Markup Language	http://www.mged.org/Workgroups/MAGE/mage-ml.html
MAGE-OM	MicroArray Gene Expression Object Model	http://www.mged.org/Workgroups/MAGE/mage-om.html
MO	MGED Ontology	http://mged.sourceforge.net/ontologies/index.php
MAGE-stk	MicroArray Gene Expression <i>software</i> toolkit	http://www.mged.org
MAGE	Combines MAGEOM, MAGE-ML and MAGEstk	http://www.mged.org/Workgroups/MAGE/mage.html
MISFISHIE	Minimum Information Specification for in situ Hybridization and Immunohistochemistry Experiments	http://mged.sourceforge.net/misfishie
GENÓMICA FUNCIONAL		
FuGE	Functional Genomics Experiment	http://fuge.sourceforge.net
FuGO	Functional Genomics Investigation Ontology	http://fugo.sourceforge.net
SysBio-OM	Systems Biology Object Model	http://cebs.niehs.nih.gov/content_sysbio_om.html
OME	Open Microscopy Environment	http://www.openmicroscopy.org
MIACA	Minimum Information About a Cellular Assay	http://miaca.sourceforge.net
MIARE	Minimum Information About an RNAi Experiment	http://www.rnaiqglobal.org/gti.html
RUTAS		
SBML	Systems Biology Markup Language	http://sbml.org/index.psp
CellML	Cell Markup Language	http://www.cellml.org
BioPAX	Biological Pathways Exchange	http://www.biopax.org
MIRIAM	Minimum Information	—

	Requested In the Annotation of Biochemical Models	
PROTEÓMICA		
HUPO	Human Proteome Organization	http://www.hupo.org
PSI	Proteomics Standards Initiative	http://psidev.sourceforge.net
PSI-MI	Proteomics Standards Initiative Molecular Interaction	http://psidev.sourceforge.net/mi/xml/doc/user
MIAPE (MS,MSI)	Minimum Information About a Proteomics Experiment (Mass Spectrometry, Mass Spectrometry Informatics)	http://psidev.sourceforge.net
PEDRo	Proteomics Experiment Data Repository	—
PEML	Proteomics Experiment Markup Language	—
MCP	Molecular and Cellular Proteomics	http://www.mcponline.org
METABOLÓMICA		
SMRS	Standard Metabolic Reporting Structure	http://www.smrsgroup.org
ArMET	Architecture for Metabolomics	http://www.armet.org
CCPN	Collaborative Computing Project for the NMR Community	http://www.ccpn.ac.uk
ORGANIZACIONES DE ESTANDARIZACIÓN		
ANSI	American National Standards Institute	http://www.ansi.org
IEEE	Institute of Electrical and Electronics Engineers	http://www.ieee.org
IETF	Internet Engineering Task Force	http://www.ietf.org
OMG	Object Management Group	http://www.omg.org
W3C	World Wide Web Consortium	http://www.w3.org

Estándares en diferentes áreas de trabajo de la Biología de Sistemas y Organizaciones relacionadas con estos. Adaptado de Brazma *et al.*, 2006 [432]. (Acceso de los vínculos Enero de 2010)

GLOSARIO

Adaptación: (1) Una característica hereditaria de un fenotipo individual que mejora sus posibilidades de supervivencia y reproducción en el medio ambiente existente. (2) Una actividad de un sistema (como por ejemplo, un organismo, una población o un ecosistema) que conduce a mejores posibilidades para su propia supervivencia en un entorno determinado.

Aleatoriedad: equivalente lógico de “no posee patrones”. La aleatoriedad es una situación en la que los patrones son indetectables o inexistentes.

Alfabeto elemental: un alfabeto cuyas letras no puede ser fraccionadas en pequeñas unidades textuales.

Algoritmo: es una lista bien definida, ordenada y finita de operaciones que permite hallar la solución a un problema. Más precisamente, un algoritmo es un proceso de representación que puede caracterizarse por las siguientes cinco propiedades: (1) Tiene cero o más datos de entrada. (2) Tiene uno o más datos de salida. (3) Este resuelve en pasos inequívocos. (4) Se detiene después de muchos pasos finitos. (5) Es efectivo.

Alineamiento de secuencias: es una forma de representar y comparar dos o más secuencias o cadenas de ADN, ARN, o estructuras primarias proteicas para resaltar sus zonas de similitud, que podrían indicar relaciones funcionales o evolutivas entre los genes o proteínas consultados. Los alineamientos pueden ser globales o locales.

Ambiente: el entorno de un organismo, tanto vivo como no-vivo; incluye la temperatura, la intensidad de la luz y todas las demás especies que influyen en el organismo focal.

Análisis clúster (por agrupamiento): aplicación de un algoritmo que agrega genes expresados similarmente.

Análisis comparativo: en Biología Evolutiva se toma como una aproximación al estudio de las adaptaciones con respecto al tiempo en las cuales las hipótesis se ponen a prueba mediante la medición de la distribución de los estados entre un gran número de especies.

Analogía: (1) Una semejanza en función o estructura, que se debe a la convergencia evolutiva, pero no a un ancestro común (el parecido debido a un ancestro común se conoce como homología). (2) Una relación entre dos fenómenos que pueden ser descritos por medio del mismo modelo. Por ejemplo,

un péndulo mecánico y un condensador eléctrico son analogías entre sí porque su comportamiento puede ser descrito adecuadamente por el mismo formalismo matemático (ecuaciones diferenciales).

Anotación: en Genómica es el proceso de marcado de los genes y otras características biológicas de la secuencia de ADN.

Aptitud (*fitness*): es la contribución de un genotipo o fenotipo para la composición de las generaciones subsiguientes, relacionado con la contribución de otros genotipos o fenotipos. Es decir la capacidad que tiene un organismo de propagar sus genes debido a su genotipo-fenotipo.

Árbol filogenético: una representación diagramática de las relaciones evolutivas entre objetos, es decir, secuencias moleculares, los organismos, especies, etc.

Atractor: (1) es un subconjunto de los estados de un sistema (dinámico) al cual el sistema "es atraído." Cuando pasa el tiempo, un sistema dinámico disipativo se mantiene en un atractor y aun así continua estando limitado a los estados pertenecientes al atractor a menos que se vea obligado a abandonarlo; matemáticamente se define como un conjunto en una fase espacial que tiene un vecindario en el que cada punto se queda cerca y se aproxima a la atracción con el paso del tiempo hasta el infinito; un sistema caótico es un atractor caótico que muestra la dependencia sensitiva exponencial en condiciones iniciales; un atractor extraño es el que no ha integrado una dimensión fractal y desafortunadamente el término "atractor extraño" se usa a menudo para cualquier atractor caótico; sin embargo, existen atractores caóticos que no son extraños, así como atractores extraños que no son caóticos. (2) Una región del espacio que describe la solución temporal de un sistema dinámico hacia la cual convergen cercanamente sus trayectorias, hacia donde son atraídas. Un atractor puede ser un punto de equilibrio o un círculo. Una región atrayente que no tiene punto de equilibrio o un ciclo se conoce como un atractor extraño o caótico.

Autoafinidad: en estadística es un proceso en el que al cambiar la escala temporal se obtiene un proceso que sólo difiere del original en la escala espacial.

Autoinhibición: mecanismo para inhibir su propia actividad.

Autómata celular: es un modelo matemático para un sistema dinámico que evoluciona en pasos discretos. Es adecuado para modelar sistemas naturales que puedan ser descritos como una colección masiva de objetos simples que interactúen localmente unos con otros.

Automatón: (1) Una completa o parte de un mecanismo o máquina que puede auto-operarse. (2) Un sistema cuya actividad puede ser descrita por un conjunto de transiciones posteriores entre estados.

Autónomo: un sistema (de ecuaciones diferenciales) se dice que es autónomo en caso de que no dependen explícitamente del tiempo.

Autoorganización: es un proceso en el cual la organización interna de un sistema, generalmente abierto, aumenta de complejidad sin ser guiado por ningún agente externo. Normalmente, los sistemas autoorganizados exhiben propiedades emergentes. La autoorganización es objeto de estudio interdisciplinar, pues es una propiedad característica de los sistemas complejos, ya sean éstos matemáticos, físicos, químicos, biológicos, sociales o económicos.

Autoorganizado: aquel que exhibe un proceso de autoorganización.

Autopoiesis: es la condición de existencia de los seres vivos en la continua producción de sí mismos. Según los biólogos chilenos Humberto Maturana y Francisco Varela son autopoieticos los sistemas que presentan una red de procesos u operaciones (que lo define como tal y lo hace distinguible de los demás sistemas), y que pueden crear o destruir elementos del mismo sistema, como respuesta a las perturbaciones del medio. Aunque el sistema cambie estructuralmente, dicha red permanece invariante durante toda su existencia, manteniendo la identidad de este. Los seres vivos son en particular sistemas autopoieticos moleculares, y que están vivos sólo mientras están en autopoiesis.

Autosimilar (self-similar): es un objeto que conserva su forma independientemente de la escala a la que se lo observa.

Atractor: es el conjunto al que el sistema evoluciona después de un tiempo lo suficientemente largo. Para que el conjunto sea un atractor, las trayectorias que le sean suficientemente próximas han de permanecer próximas incluso si son ligeramente perturbadas. Geométricamente, un atractor puede ser un punto, una curva, una variedad o incluso un conjunto complicado de estructura fractal conocida como un atractor extraño.

Atractor caótico o extraño: Está representado por una trayectoria en el espacio de las fases donde pequeñas diferencias en las posiciones iniciales de dos puntos conducen, con el transcurso del tiempo o de la iteración matemática, a posiciones que divergen totalmente y que, por lo tanto, son impredecibles. Su estructura es muy complicada y tiene una dimensión fractal.

Bayesiano: se refiere al enfoque de inferencia estadística el cual asume que es posible asignar valores condicionales a las relaciones entre los objetos basándose en las frecuencias observadas de dichas relaciones.

Biochip: término empleado para referirse a los microarreglos o micromatrices de material biológico.

Bioinformática: es la aplicación de tecnología de computadores a la gestión y análisis de datos biológicos. Este concepto es utilizado para identificar el campo de las ciencias de la información y la Biología, comúnmente se relaciona con la Biología Molecular y el desarrollo de nuevos métodos de computación, para descubrir principios biológicos y relaciones.

Biología Molecular: campo de las ciencias de la vida que tiene por objeto explicaciones biológicamente pertinentes de la estructura y la función de los compuestos químicos (es decir, sus moléculas) que se encuentran en las células vivas y tejidos. Se ha desarrollado a partir de una tradición que adoptó los métodos de pensamiento mecanicista de la Física y la ha llevado a integrarse genéticamente con la Biología Celular, Biología Evolutiva, Embriología, Inmunología y con otros campos de la Biología Clásica (como la Sistemática).

Biotecnología: aplicación de la Biología Molecular para producir alimentos, medicamentos y otros productos químicos utilizables para el control de las condiciones de vida de los seres humanos o las poblaciones del mismo.

Bit: es el acrónimo de *Binary digit* (dígito binario). Un bit es un dígito del sistema de numeración binario. Es la unidad mínima de información empleada en informática, en cualquier dispositivo digital, o en la teoría de la información. Con él, se pueden representar dos valores cuales quiera, como verdadero o falso, abierto o cerrado, blanco o negro, norte o sur, masculino o femenino, rojo o azul, etc. Basta con asignar uno de esos valores al estado de "apagado" (0), y el otro al estado de "encendido" (1).

BLAST: sus siglas en inglés significan, **B**asic **L**ocal **A**lignment **S**earching **T**ool, el cual es un algoritmo computacional que sirve para la búsqueda en bases de datos de secuencias basado en el alineamiento de secuencias. Es decir el algoritmo encuentra las secuencias de la base de datos que tienen mayor parecido a la secuencia problema.

Bodegas de datos (Data Warehouse): Es un conjunto de datos integrados u orientados a una materia, que varían con el tiempo y que no son transitorios, los cuales soportan el proceso de toma de decisiones de la administración y está orientada al manejo de grandes volúmenes de datos provenientes de diversas fuentes o diversos tipos.

Booleano: se refiere al uso de Y, NO u O para construir relaciones entre variables.

Borde del caos: se concibe como un espacio donde existen bastantes innovaciones para que un sistema permanezca vibrante pero donde también hay suficiente estabilidad para impedir que caiga en la anarquía. Es evidentemente una zona de conflicto, dónde lo viejo y lo nuevo están en lucha constante. En ese

espacio es donde los sistemas complejos deben buscar el punto de equilibrio mediante la adaptación. Cuando no hay punto de equilibrio por exceso o por defecto es cuando se produce la extinción del sistema. La falta de cambio lleva a la extinción, pero también el exceso.

Bucle de retroalimentación: el producto de una reacción afecta positiva (tiende a aumentar la señal de salida o actividad) o negativamente (tiende a reducir la señal de salida o a reducir la actividad) un proceso antes de su creación y posteriormente afecta a su propia producción.

Byte: es la unidad básica de información. En la práctica, se puede considerar que un byte es la cantidad de espacio necesaria para almacenar una letra. Tiene múltiplos como el Kilobyte, Megabyte, Gigabyte y Terabyte. Internamente, corresponde a 8 bits.

Campo: localización dentro de un registro que contiene un tipo específico de datos. El dato técnicamente es de texto o números.

Caos: es la complejidad de la supuesta causalidad en la relación entre eventos (eventualidad) sin que se observe una traza lineal que relacione la causa con el efecto; sino más bien un complejo cálculo que implica: la delimitación isolineal entre distintos sistemas, un área como resultado de lo anterior (en la cual se expresan las propiedades), un cálculo integral que define el potencial de trabajo de la propiedad bajo observación, un cálculo diferencial que define la barrera de potencial o resistencia que el medio ofrece, un cálculo de transformación entre los distintos sistemas de referencia, que define las nuevas referencias para definir la integral en un nuevo eje referencial y una iteración que sea capaz de predecir planteamientos hipotéticos, y que permita integrarlo como base del conocimiento humano.

Caos determinístico: comportamiento con poca sencillez a pesar de los factores que lo convierten en un sistema determinista (dinámico) como causa de una extrema sensibilidad a las condiciones iniciales debido a la presencia de un atractor caótico; el caos surge en un sistema dinámico si dos puntos arbitrariamente cerca divergen exponencialmente, por lo que su comportamiento futuro es eventualmente impredecible.

Causalidad ascendente: es la noción de que las propiedades de la totalidad son causadas como efecto acumulativo de las propiedades de las partes. Hasta hace poco la ciencia "tradicional" no admitía la posibilidad de que la causalidad corriera en otra dirección. La academia tradicional que defiende la causalidad ascendente y prohíbe la causalidad descendente se llama reduccionismo causal.

Causalidad descendente: la causalidad descendente es la idea de que las propiedades de las partes son influenciadas por el todo, de los cuales son

miembros. Tradicionalmente, se supone que Dios es la fuente de toda la causalidad descendente y en los últimos siglos prácticamente todos los debates sobre la causalidad descendente fueron desestimados como "no científicos". Sin embargo, no existe una justificación para la idea de que la causalidad descendente deba tener un origen místico o sobrenatural (quizás todavía no se entienden muchas cuestiones). Admitir la posibilidad de una producción natural de la causalidad descendente ayuda a formular una serie de problemas potencialmente solucionables en ciencia.

Cell sorting: tecnología que permite la separación de células en mezclas complejas. Las células pueden separarse en base tamaño, forma, contenido de ADN o afinidad por ligandos fluorescentes.

Cibernética: es el estudio interdisciplinario de la estructura de los sistemas reguladores. La cibernética está estrechamente vinculada a la teoría de control y a la teoría de sistemas.

Cibernética de segundo orden: también conocida como cibernética de la cibernética. Estudia no solo el sistema o concepto cibernético, sino también al ciberneta, es decir, al observador, como parte del sistema mismo.

Ciclo celular: es un conjunto ordenado de eventos que conducen al crecimiento de la célula y su división en dos células hijas.

Cinética: estudio de los ritmos del cambio.

Cinética química: Estudios de los ritmos de las reacciones químicas y la inferencia de los mecanismos posibles basándose en dichos estudios (el conocimiento de un mecanismo de reacción viene en parte del estudio de los ritmos de la reacción).

Citometría de flujo: es una técnica de análisis celular que implica medir las características de dispersión de luz y fluorescencia que poseen las células conforme se las hace pasar a través de un laser.

CLUSTAL-W: un método progresivamente popular para el alineamiento múltiple de secuencias.

Cluster de computadoras: conjuntos o conglomerados de computadoras construidos mediante la utilización de componentes de *hardware* comunes y que se comportan como si fuesen una única computadora (procesamiento en paralelo).

Cluster de proteínas: agregación de proteínas ya sea físicamente o resuelto por métodos experimentales.

Clustering (algoritmo de agrupamiento): es un procedimiento de agrupación de una serie de vectores de acuerdo con un criterio de cercanía. Esta cercanía se define en términos de una determinada función de distancia, como la euclídea, aunque existen otras más robustas o que permiten extenderla a variables discretas.

Codificar: (1) Mapeo de una representación simbólica (representación de la entrada) de un sistema dentro de otra representación (la representación de salida). Si las representaciones de la entrada y la salida se puede expresar de manera elemental en símbolos elegidos de un alfabeto finito, un código puede ser visto como una relación entre los alfabetos de entrada y salida de un dispositivo que hace la codificación (un codificador) o descodificación (descodificador). (2) Una transformación en la cual los mensajes se pasan de una representación a otra.

Coeficiente de respuesta: medida relativa de la dependencia de una variable de un sistema de una vía o un parámetro externo. El coeficiente de respuesta es uno de los tres bloques de construcción en el análisis del control metabólico.

Coevolución: Evolución concurrente de dos o más especies que se afectan mutuamente dentro del proceso adaptativo. Esta se produce como resultado de la influencia recíproca de relaciones como la simbiosis, el parasitismo, la polinización o las interacciones entre presa y depredador.

Compartimiento: entornos separados y estructuras creadas por membranas celulares internas, es decir, organelos, por ejemplo, retículo endoplasmático, mitocondria, entre otros; método para crear un conjunto de ecuaciones que se distingan de otras ecuaciones en una simulación; representación de una membrana que encierra un área y un volumen.

Compartimentalizado: se refiere a los modelos de reacciones que asumen una distribución uniforme y homogénea de variables.

Complejo (complejidad): (1) frecuencia y diversidad de los residuos usados (secuencias moleculares); gama de escalas, es decir, órdenes de magnitud (computacional). (2) Proceso complejo que está caracterizado por una estructura jerárquica vinculada estrechamente. En este contexto, la complejidad se presenta en dos versiones distintas. Complejidad ontológica que está caracteriza por vínculos cerrados de causas eficientes de naturaleza jerárquica, y que veces es llamado "proceso endógeno" o "encerramiento de una causa eficiente". La complejidad epistemológica está caracterizada por un vínculo cerrado de relaciones lógicas jerárquicas intrínsecas, y por lo general caracterizadas por una representación no predicativa. La propiedad consecuente de ésta estructura jerárquica estrechamente cerrada de vínculos es que no tiene la representación completa de un "modelo más grande". (2) Un sistema es complejo (complicado) si no existe un modelo único que lo represente completamente. Además, existe un

número ilimitado de modelos complementarios entre sí (pero no derivados de los demás) que se hacen necesarios para representar el sistema complejo con finalidades prácticas. Por definición, no hay (y no puede existir) un modelo mayor al sistema complejo.

Cómputo: ejecución de un algoritmo por un dispositivo que manipula símbolos colocados en condiciones apropiadas. La naturaleza de las condiciones apropiadas por lo general incluye una relación de modelado entre el dispositivo y la descripción formal del algoritmo.

Condiciones iniciales: los valores numéricos asignados a los parámetros para establecer el estado inicial del sistema.

Constante de ritmo: un parámetro que es característico de un proceso y define el ritmo al que se produce el proceso, por ejemplo, cuando el sustrato se convierte en producto.

Contingencia: una casualidad o evento aleatorio que se mantiene más allá de la predicción bajo el supuesto de un comportamiento continuo. Cuando los eventos contingentes son de carácter genérico, simples y repetibles, un grado de predicción se puede lograr utilizando la teoría de la probabilidad. Los eventos contingentes, sin embargo, puede ser complejos y únicos por todo los tiempos, eludiendo el tratamiento de la teoría de la probabilidad. La existencia de contingencias frustra los esfuerzos arbitrariamente para una determinación precisa.

Control: objetivo o punto de referencia de un conjunto, que hace que el sistema sea sensible a los cambios en la entrada.

Control por retroalimentación: control de una determinada etapa de un proceso de múltiples pasos, inducido por la presencia o ausencia de un producto en uno de los pasos posteriores.

Crecimiento celular: incremento del tamaño o masa de una célula.

Criticalidad autoorganizada: es un término usado en física para describir (clases de) sistemas dinámicos que tienen puntos críticos como un atractor en su evolución temporal. Su comportamiento macroscópico exhibe invariancias de escalas espaciales y temporales típicas de una transición de fase, por ejemplo ruido $1/f$. A diferencia de un punto crítico común, los atractores de los sistemas que exhiben criticalidad autoorganizada lo hacen sin que existan parámetros de orden con valores prefijados, sino que estos evolucionan espontáneamente hacia los valores que sitúan al sistema en la vecindad o bien, en el punto crítico.

Cuantitativo: de cantidad o relativo a ella. Cuando se refiere al análisis cuantitativo se hace referencia a la medición de la cantidad o monto de los factores biológicos.

Cualitativo: de cualidad o relativo a ella. Cuando se refiere a un análisis cualitativo se hace referencia a la evaluación de cualidades biológicas.

Datos (información): (1) unidad de representación (modelo elemental) de determinados aspectos de la realidad dados en una forma adecuada para la manipulación simbólica como la reflexión intelectual, discusión o transformación por máquinas (computo). Los datos pueden ser caracterizados (descritos) con la ayuda de al menos tres propiedades: contenido, medio y estructura. (2) Conjunto de representaciones unitarias organizadas en una forma adecuada para procesamiento simbólico, tomándose como una unidad de conocimiento que puede comunicarse y procesarse. (3) Conjunto de unidades o combinación de estas unidades que genera algunas consecuencias como producto de su combinación.

Deme: en ecología es una población local de animales estrechamente relacionados.

Desarrollo: es la progresión hacia un cada vez más limitada y armonioso comportamiento entre los elementos del conjunto de vida. El desarrollo comienza con el aumento del número de partes distinguibles del sistema. Como el sistema se desarrolla, cualquier actividad de uno de los miembros se enfoca (limita) para tener un efecto en un solo o pequeño subconjunto de otros miembros. El desarrollo se puede considerar como un incremento en la organización del sistema.

Dinámica molecular: un método de modelado para describir las interacciones moleculares entre átomos basadas en las leyes de la Termodinámica y la Física, con el uso de métodos numéricos.

Dinámica no lineal: ver **sistema no lineal**.

Divergente: secuencias o poblaciones que comparten un ancestro común y cuya variación en ciertos residuos o rasgos las hace menos similares y más separadas.

Diversión: es lo que siento cuando hago Biología de Sistemas.

Dominio: unidades funcionales conservadas que pueden contener uno o más motifs (motivos); unidades plegadas estructuralmente independientes.

Ecosistema: una combinación de elementos vivos (factores bióticos) y de elementos no vivos (factores abióticos) que interactúan y ocupan un determinado espacio físico. Los miembros vivientes de cada ecosistema están separados

(usualmente en cierta medida en el espacio y el tiempo) dentro de un grupo de organismos autótrofos (que fija la energía - productores) y los organismos heterótrofos (consumidores) los cuales están sustentados por la autótrofos. Normalmente existe un transporte físico que une las regiones autotróficas y heterotróficas del ecosistema.

Ecuación de ritmo: una ecuación utilizada para definir el ritmo de un proceso. Las ecuaciones de ritmo en Bioinformática comúnmente son expresiones algebraicas.

Ecuación diferencial: expresa la tasa de cambio del sistema en función de la situación actual del sistema.

Ecuación diferencial ordinaria (EDO): ecuación diferencial caracterizada porque la variable dependiente está en función de una variable independiente.

Ecuación diferencial parcial: una ecuación diferencial con dos variables independientes tales como el tiempo y el espacio.

Efecto epigenético (fenómeno): cualquier actividad reguladora genética que no implique cambios en las regiones de ADN que codifica para proteínas, que tenga la capacidad de regular y que pueda persistir por una o más generaciones. Existen dos ejemplos conocidos sobre fenómenos epigenéticos: el silenciamiento e impresión génica.

Energía: capacidad para realizar un trabajo.

Entropía: (1) Es la función de estado de un sistema termodinámico en equilibrio. Los procesos irreversibles espontáneos en un sistema cerrado conducen a un estado equilibrado con baja entropía a otro estado equilibrado con alta entropía. La entropía está definida por la manera en que esta cambia en un proceso reversible y su definición se construye a fin de distinguir el proceso progresivo, que se produce espontáneamente, desde el proceso inverso, el cual nunca puede suceder. Este concepto se encuentra incorporado en la segunda ley de la Termodinámica, que establece que la entropía total del universo aumenta en un proceso espontáneo. Dicho incremento se define como la "flecha del tiempo" y esta es la única ley física sin una simetría reversa de tiempo. Como se define tradicionalmente, la entropía del sistema cambia por la cantidad de calor que entra en el sistema, dividido por la temperatura del sistema. Uno de los resultados más profundos de la Física del siglo XX es una definición equivalente para definir la entropía de un sistema la cual ha de ser el logaritmo del número de micro-estados relacionados con su descripción macroscópica. En una descripción mecánica clásica del sistema, esta es sólo el volumen en fase de espacio accesible para el sistema. (2) La entropía de Shannon es una función matemática de una variable aleatoria que mide la desviación de la distribución de probabilidad (de esta variable) de una distribución uniforme discreta. La entropía de Shannon y sus

variantes han sido muy utilizadas como herramientas estadísticas de elección en diversos campos de la ingeniería y ciencia "dura".

Entropía negativa: se genera cuando existe un mayor orden en las condiciones finales del sistema comparado con sus condiciones iniciales. Es decir el producto de cambio del sistema es más ordenado.

Entropía positiva: se produce cuando existe un mayor desorden (ej. molecular) en un sistema en las condiciones finales comparado con las condiciones iniciales. Es decir el producto de cambio del sistema es más desordenado.

Enzima: una molécula, a menudo una proteína, que cataliza la transición de un estado molecular a otro.

Epigénesis: proceso de interacción entre genes y medio ambiente, lo cual en última instancia resulta en el fenotipo característico de un organismo.

Epigenética: estudio de los cambios heredables en la función génica, el cual se produce sin un cambio en la secuencia de ADN (al menos no el que codifica la proteína estudiada).

Epistasis: interacción entre genes, en los que la presencia de un alelo en particular de un gen determina si otro gen se expresa.

Epistemología: teoría de la representación de la realidad en la mente humana (teoría del conocimiento). El origen, estructura, métodos y validez del conocimiento de representaciones mentales específicas de la realidad son típicos temas epistemológicos. El término "epistemología" apareció para poderse distinguir de dos ramas de la Metafísica (la ciencia del estudio de la esencia del ser y Dios): la Ontología y la Teología.

Equilibrio: un estado balanceado en el cual no existe ningún cambio neto en el sistema. En Bioquímica, es un estado en el que las reacciones que avanzan y retroceden que se llevan a cabo se contrarrestan, por lo que no existen cambios observables en las concentraciones de reactivos y productos. En genética evolutiva, es una condición en la cual las frecuencias de alelos y el genotipo en una población son constantes de generación en generación. En Termodinámica, es un estado del sistema en el cual todos los parámetros descritos tienen valores constantes que no cambian con el tiempo.

Escalamiento (scaling): la multiplicación o división de un valor por un factor de tal manera que proporciones se mantengan aunque cambie el número exacto.

Espacio de fase: es la colección de posibles estados de un sistema dinámico, es decir, el espacio matemático formado por las variables dependientes de un

sistema. Un espacio de fase extendido es el producto cartesiano de la fase de espacio con la variable independiente, que a menudo es el tiempo.

Especificidad: es una medida de la capacidad de distinguir un tipo de objeto (proteínas, miembros de una familia, etc.) de otro.

Estabilidad: (1) capacidad de un sistema para permanecer dentro de rango (no-extremos) nominal de comportamientos. (2) Resistencia al cambio, deterioro o desplazamiento. (3) Capacidad de un sistema (o un objeto) para mantener el equilibrio o reanudar su estado original después de una alteración (como la posición original después de un desplazamiento).

Estado de equilibrio: es el comportamiento actual del sistema que persistirá en el futuro, este no requiere de un estado balanceado que se encuentre asociado con el equilibrio.

Estado de no equilibrio: estado de no equilibrio térmico. Su mayor ejemplo se observa en los seres vivos, en donde su inequilibrio es obtenido desde el entorno, el cual posee un mayor grado de no equilibrio térmico en comparación con el del ser vivo. Conforme el ser vivo pierde su capacidad para mantener su estado de no equilibrio adquiriendo energía desde el entorno, comienza a adquirir equilibrio; es decir, comienza a morir. Una vez que sus moléculas pierden totalmente su capacidad para controlar la transferencia de energía, el ser vivo se equilibra, o sea, muere.

Estocástico: un proceso que implica un elemento al azar o probabilidad.

Estructura de datos (estructura de la información): es una forma organizada (y a menudo codificada) en que se disponen los datos para el procesamiento simbólico con la ayuda de algoritmos específicos o clases de algoritmos.

Estructuras disipativas: constituyen la aparición de estructuras coherentes, autoorganizadas en sistemas alejados del equilibrio. El término estructura disipativa busca representar la asociación de las ideas de orden y disipación. El nuevo hecho fundamental es que la disipación de energía y de materia, que suele asociarse a la noción de pérdida y evolución hacia el desorden, se convierte, lejos del equilibrio, en fuente de orden.

Evolución: término usado en este documento como: cualquier cambio gradual, producto de la interrelación entre el sistema (por ejemplo un organismo) y su entorno a través del tiempo, como mecanismo adaptativo. Las cuestiones que conducen este proceso son aún causa de debate, por lo que se utiliza el término como el progreso constante y natural de un sistema guiado por causas que aún se desconocen.

Exergía: es una magnitud termodinámica que indica el máximo trabajo teórico que se puede alcanzar por la interacción espontánea entre un sistema y su entorno. Definida de otra forma la exergía es la porción de la energía que puede ser transformada en trabajo mecánico, la parte restante, sin utilidad práctica, recibe el nombre de anergía o entropía.

Familia: agrupación de genes o proteínas evolutivamente relacionados basado en la similitud de secuencia, estructura o función.

Fase: un punto o estado dentro del comportamiento cíclico de un sistema que se distingue de otros estados del sistema, ya sea por el tiempo o comportamiento.

FASTA: un método alternativo de alineamiento local para comparar dos secuencias el cual fue desarrollado por Pearson y Lipman.

Fenómeno: (1) es el aspecto que las cosas ofrecen ante nuestros sentidos; el primer contacto que se tiene con las cosas, lo que denominamos experiencia. La misma palabra hace pensar que detrás del fenómeno puede existir una estructura no perceptible directamente. (2) En Física es cualquier suceso natural observable y posible de ser medido con algún aparato o instrumento, donde las sustancias que intervienen en general no cambian, y si cambian, el cambio se produce a nivel subatómico en el núcleo de los átomos que intervienen (reacciones nucleares). (3) en Biología hace referencia a todo devenir que involucra la realización del vivir de al menos un ser vivo.

Flujo: movimiento de una molécula a través de una superficie o masa que ocurre a través de un sistema. La producción o el consumo de materia (metabolito) por unidad de superficie por unidad de tiempo. Esta se utiliza a menudo en el análisis de flujo metabólico como la unidad de masa celular en lugar de la unidad de área.

Fuerza bruta: en informática consiste en el proceso mediante el cual se halla un clave o secuencia correcta mediante el uso de algoritmos que prueban las posibles soluciones haciendo el mayor uso de la máquina (potencia de cálculo).

Función: actividad o al conjunto de actividades genéricas, que desempeña uno o varios elementos, de forma complementaria para conseguir un objetivo concreto y definido. Matemáticamente se describe como una relación entre dos conjuntos que describe asociaciones únicas entre los elementos de los dos conjuntos. Una función es a veces llamada un mapeo o transformación.

Funcionalidad: el papel o función que desempeña generalmente una proteína en una célula.

Gen: la unidad de herencia. (1) Unidad de función genética que lleva la información para una unidad funcionalmente importante de una función biológica.

(2) Factor determinante (factor mendeliano) de una característica observable de un organismo. (3) Región codificante de proteínas en una secuencia de ADN (o ARN) celular, la proteína codificada por dicha región se denomina "producto génico".

GenBank: una base de datos de secuencias mantenida por el Centro Nacional para la Información Biotecnológica.

Genes constitutivos: genes que se expresan al mismo nivel independientemente de las condiciones ambientales.

Genética: estudio de la herencia.

Genoma: (1) juego completo de genes de un organismo. (2) Todo el ADN contenido en un organismo (o de un representante celular del mismo), en el que están incluidos los cromosomas del núcleo y el ADN mitocondrial. (3) Información genética completa que define un organismo.

Genotipo: una descripción exacta de la constitución genética de un individuo, ya sea con respecto a un solo rasgo o con respecto a un conjunto más amplio de rasgos.

Geometría fractal: es geometría que no distingue entre el conjunto matemático (la teoría) y objeto natural (la realidad).

Herramientas computacionales: aplicaciones de *software*, algoritmos y rutinas que se utilizan para representar, simular y analizar modelos computacionales.

Higroscopicidad: propiedad de algunas sustancias de absorber y exhalar la humedad según el medio en que se encuentran.

Hiperciclos (ciclos de ciclos): son agrupaciones acopladas como por ejemplo las moléculas de ARN auto-duplicantes y polipéptidos catalizadores asociados. Se afirma que este sistema químico, al principio relativamente sencillo, tiene la propiedad de evolucionar espontáneamente hacia sistemas moleculares genéticos integrados, esto es a las primeras células vivas.

Hipótesis: (1) una suposición provisional (por lo general sobre un conjunto de hechos) que se puede verificar como verdadera o falsa, sea por experiencia o razonamiento. (2) Un enunciado que se asume como cierto con el propósito de argumentar o ir más allá de las pruebas. (3) Si se tiene un antecedente H de un enunciado condicional "si H entonces P", se tiene que P es una predicción o consecuencia, que debería ser válida si H se prueba como cierta.

Homeostasis: el mantenimiento de un estado de equilibrio, como una temperatura constante o una estructura social estable, por medio de respuestas fisiológicas o de comportamiento retroalimentadas.

Identidad: una medida de nucleótidos o aminoácidos idénticos compartidos entre secuencias; la identidad de una secuencia nucleica o de aminoácidos se determinan por los grados de identidad compartida.

Información: un vago, concepto metafórico la relaciona con lo que percibimos (mediante observación, lectura o escucha) y que cambiamos en nuestro conocimiento. No existe una sola definición universalmente aceptada del término. Las dos explicaciones más plausibles de la expresión de información son: (1) Cualquier cosa que limite el número de opciones disponibles para el comportamiento de los sistemas. (2) Un componente tácito de una entidad competente funcional (por ejemplo un sistema) que es el encargado de asegurar su competencia funcional.

Informática: (1) el arte de la gestión de datos y la gestión orientada hacia el análisis de los datos. (2) Sinónimo de la ciencia aplicada de la computación, que incluyen actividades relacionadas con las base de datos, programación computacional, así como las tareas relacionadas con el *hardware*.

Ingeniería metabólica: (1) Manipulación de los procesos metabólicos mediante tecnología recombinante con el objetivo de mejorar las propiedades de los microorganismos. (2) Mejora dirigida de las propiedades celulares mediante ingeniería genética para modificar o introducir nuevas reacciones bioquímicas específicas. (3) Alteración racional y dirigida de las rutas metabólicas de un organismo para comprender mejor y utilizar las rutas celulares en transformaciones (conversiones), transducción de energía y ensamblaje supramolecular.

In silico: experimentos realizados con el uso de un computador o por simulación computacional.

In vitro: procedimientos experimentales que tienen lugar generalmente en un tubo de ensayo o generalmente en un ambiente controlado fuera un organismo vivo.

In vivo: experimentos realizados en una célula intacta u organismo.

Isómeros isotópicos: se especifica por el número de átomos de ^{13}C en posiciones específicas de la molécula compuesta de n átomos de carbono.

Isomórfico: el concepto matemático pretende captar la idea de tener la misma estructura. Dos estructuras matemáticas entre las que existe una relación de isomorfismo se llaman isomorfas.

KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes.

Lenguaje de programación: conjunto de instrucciones, órdenes, comandos y reglas que permiten la creación de programas.

Ley del Ritmo: una representación simbólica de una relación cinética. Las ecuaciones de ritmo para la cinética enzimática a menudo se denominan leyes del ritmo.

Lineal: un comportamiento o trazado determinado por la ecuación $y = mx + c$.

Mapeo: 1) En genética, es la determinación del orden de los genes en un cromosoma y las distancias entre ellos. (2) En análisis de secuencias, nombre antiguo para anotación de secuencias. Dominios putativos estructurales o funcionales a largo de las secuencias del ácido nucleico o proteínas que son detectadas (mapeadas) y la secuencia es etiquetada (anotada) con los nombres de dominios (anotaciones). (3) En Matemáticas, el nombre de función o transformación, que asigna a cada elemento de un conjunto (dominio) a solo uno y tan solo un elemento de otro conjunto (contradominio).

MATLAB: paquete de *software* desarrollado por MathWorks utilizado para el desarrollo de algoritmos, visualización de datos, análisis de datos y computación numérica.

Matriz: un arreglo bidimensional, comúnmente de filas y columnas para ordenar los datos.

Meiosis: proceso de división celular, en el cuál una célula diploide ($2n$), experimenta dos divisiones celulares sucesivas, con la capacidad de generar cuatro células haploides (n).

Metabolismo: conjunto de todas las reacciones químicas que ocurren en un organismo, o de un bien definido subconjunto específico de este conjunto (como por ejemplo el "metabolismo respiratorio").

Metabolito: es cualquier molécula utilizada o producida durante el metabolismo, típicamente el blanco o producto de un proceso enzimático, por ejemplo, glucosa, grasas, etc.

Michaelis-Menten: tipo de modelo cinético de reacciones enzimáticas que fue identificado por Leonor Michaelis y Maud Menten. Michaelis-Menten es un modelo cinético de saturación en enzimas.

Microarreglos (microarrays) de ADN: colección de moléculas de ADN unidas a un sustrato sólido de tal forma que forman una matriz de secuencias en dos dimensiones.

Minería de datos (*data mining*): extracción de información que se haya en grandes bases de datos, mediante el uso de algoritmos.

Minería de texto (*text mining*): se refiere al proceso de derivar información nueva de textos. Siendo un área multidisciplinaria basada en la recuperación de información, minería de datos, aprendizaje automático, estadísticas y la lingüística computacional.

Mínimo local (mínimo relativo): es el valor de una función, que es menor que los valores de la función en puntos cercanos, pero que no es el menor de todos los valores.

Mínimo global (mínimo absoluto): Valor de una función que es menor o igual a cualquier valor de la función dada. El mínimo absoluto es el menor de todos los valores.

Mitosis: es un proceso de reparto equitativo del material hereditario (ADN) de la célula madre ($2n$) a las células hijas ($2n$).

Modelo: representación simplificada de un fenómeno del mundo real; una representación de un conjunto de relaciones que resume un sistema o ilustra y comprueba una teoría.

Modelo (de un sistema o cosa compleja): (1) representación de determinados aspectos (característicos) de un sistema con una abstracción simultánea (lejos de todos los demás puntos de vista y hechos, observables o imaginables). (2) En el modelado relacional de Rosen, un modelo es un tipo particular de representación. La estructura de vinculación de inferencias del modelo dentro de un sistema formal es congruente con la estructura vinculadora del proceso que es la esencia del modelado. La utilidad del modelo es que los nuevos conocimientos pueden ser obtenidos sobre el proceso que se basa en hacer preguntas acerca del modelo. (3) En lógica, es una realización semántica formal de un sistema axiomático formal que viene dado por la interpretación de las nociones básicas del sistema. Comúnmente en Biología de Sistemas se utiliza la definición de modelo número dos.

Modelo cinético: es una descripción, generalmente matemática y simbólica, de los ritmos de uno o más procesos, por ejemplo, el modelo Michaelis-Menten.

Modelo numérico: un modelo matemático que requiere la inclusión de números específicos para ser resuelto.

Monte Carlo: métodos para resolver modelos matemáticos usando números aleatorios.

Motifs: patrón recurrente de secuencias de nucleótidos o aminoácidos cuyo uso converge en una función biológica.

Múltiple alineamiento de secuencias: es el alineamiento de más de dos secuencias. CLUSTAL-W es un algoritmo de uso común.

NCBI: National Center for Biotechnology Information.

Negentropía: es el proceso inverso de la entropía, y está definido por el paso de un estado de desorden aleatorio a otro estado de orden previsible. En relación con la información se puede decir que a mayor desorden o entropía, mayor es la cantidad de información necesaria para recuperar un mensaje. Dicho concepto es una parte fundamental del proceso de comunicación bajo el modelo matemático de la comunicación.

Nicho ecológico: el funcionamiento de una especie en relación a otras especies y su entorno físico.

Nodo: objeto (ordenador, molécula, intersección) dentro de una red; los vértices de una malla; objetos conectados a otros objetos dentro de una gráfica.

No-lineal: describe el comportamiento de un sistema en el que los efectos y resultados de la simulación no son proporcionales a la entrada.

Oma - Ómica – Ómico: El sufijo “-oma” utilizado en palabras como genoma tiene un origen latino, que significa “conjunto de” y es por lo tanto que la adición de este sufijo a diferentes estudios en Biología cubre las nuevas aproximaciones masivas de tipo holístico en las que se está enfocando la Biología recientemente. El sufijo ómica es utilizado en la conjunción de nuevos campos de investigación como la Genómica, Proteómica, Interactómica. El sufijo ómico hace referencia al carácter biológico investigado, como por ejemplo genómico (referente al conjunto de genes de uno o varios organismos).

Optimizar: la búsqueda de máximos o mínimos como soluciones matemáticas.

Ontología: (1) rama de la Metafísica concerniente con la naturaleza del ser (la realidad misma, la esencia) y es opuesta a la naturaleza de nuestras representaciones de la realidad (esta última es manejada por otra rama de la Metafísica: la Epistemología). (2) Nombre que se da por un grupo de científicos a una colección integrada (idealizada) de bases de datos o vocabularios estructurados que pueden ser conectados a las ciencias de la vida (bases de

datos relevantes). Cada vocabulario es una estructura de datos del tipo manejable por un computador. (3) Una manera de fácil de representar datos complejos los cuales pueden ser leídos y manipulados por los programas de computadora.

Orden: es la propiedad que emerge en el momento en que varios sistemas abiertos, pero en origen aislados, llegan a interactuar por coincidencia en el espacio-tiempo, produciendo, mediante sus interacciones naturales, una sinergia que ofrece como resultado una retroalimentación en el medio, de forma que los elementos usados como materia prima, dotan de capacidad de trabajo a otros sistemas en su estado de materia elaborada.

Orgánico: relativo a cualquier aspecto de la materia viva, por ejemplo, su evolución, estructura o química. El término también se aplica a la mayoría de compuestos químicos que contienen carbono.

Organismo: cualquier criatura viva. Una condición necesaria pero no suficiente, que puede diferir del término proceso, es que éste para ser un organismo debe estar estrechamente vinculado a una causa eficiente.

Organización: patrón o configuración de un proceso.

Ortólogos: genes idénticos en un 60-80% que existen a través de las especies y se creen que son ancestros comunes.

Oscilación: subida y caída de una determinada cantidad (concentración de proteína, acarreo de energía) que se produce con un período regular.

Paisaje adaptativo: En biología evolutiva, los paisajes adaptativos se utilizan para visualizar las relaciones entre genotipos (o fenotipos) y éxito reproductivo. Los organismos procuran ocupar óptimos locales o picos adaptativos. Para evolucionar a otro pico más alto, las especies tendrán primero que pasar por un valle de estadios intermedios menos adaptativos. Esto puede suceder por deriva genética si la población es suficientemente pequeña. Si una especie estuviera dividida en pequeñas poblaciones, algunas podrían encontrar picos más altos. Si hubiera algún flujo de genes entre las poblaciones, estas adaptaciones podrían expandirse al resto de la especie. Por lo tanto, el modelo ilustra cómo la selección natural conduciría a la población a escalar el pico más cercano, mientras que la deriva genética causaría un deambular aleatorio por el paisaje.

Paradigma: un marco metodológico general según un conjunto de supuestos, creencias y prejuicios culturales en el cual las preguntas son hechas y las hipótesis formadas.

Parámetro: un valor constante y cuantificable que caracteriza a una propiedad del sistema.

Patrón: cualquier conexión lógica, geométrica, o (en general) objetiva entre los elementos de un modelo que atrae nuestra atención. El "patrón" usualmente se entiende por la experiencia pragmática de los exploradores del mismo modelo.

Perceptrón: es un tipo de neurona artificial y unidad básica de inferencia en forma de discriminador lineal, que constituye un modelo de red neuronal artificial, esto debido a que el perceptrón puede usarse como neurona dentro de un perceptrón más grande u otro tipo de red neuronal artificial.

Perfil: un conjunto formal de características distintivas que describen o clasifican un objeto; Una matriz específica de posición para calificar (*scoring*) la similitud de una secuencia en un motif.

Plan corporal: un diseño espaciotemporal hipotético que incluye todo un organismo, con sus sistemas de órganos, y el funcionamiento integrado de sus partes autónomas.

Población: cualquier grupo de organismos que coexisten en el mismo tiempo y en el mismo lugar, capaces de cruzarse el uno con el otro.

Pragmático: práctico. Se ocupan de hechos y sucesos.

Pragmática: en lingüística, una de los tres principales aspectos del estudio de los idiomas (siendo los otros dos la sintaxis y la semántica). Se refiere a la utilización de las frases en el contexto de otras frases, así como en las situaciones del mundo real.

Predicción: es una declaración precisa de lo que ocurrirá en determinadas condiciones especificadas. Se puede expresar en el silogismo Si A es cierto, entonces B también será cierto. El método científico concluye con la prueba de afirmaciones que son consecuencias lógicas del *corpus* de las teorías científicas. Generalmente esto se hace a través de experimentos que deben poder repetirse o mediante estudios observacionales rigurosos.

Probabilidad: una medida de chance (posibilidad) de que un evento en particular (o conjunto de eventos) se va a producir. Los valores de medición de probabilidad son los números reales positivos para el intervalo cerrado $[0, 1]$. La probabilidad de un evento imposible es igual a 0, mientras que la probabilidad de un evento seguro es igual a 1. (El concepto de probabilidad se relaciona pero diferente de la noción de posibilidad).

Probar hipótesis: en estadística, tomar una decisión entre rechazar o no rechazar una determinada hipótesis nula basándose en un conjunto de observaciones específicas.

Proceso de Markov: modelo probabilístico en el que la probabilidad de que el siguiente estado de un sistema depende exclusivamente de la probabilidad de el estado anterior o de una secuencia finita de los anteriores estados.

Proceso reversible: un proceso termodinámico es reversible siempre que el proceso inverso se pueda lograr sin gastar más exergía. De hecho, todos los procesos espontáneos son irreversibles y la reversibilidad es una idealización que se inició con la mecánica sin fricción. Cualquier fricción, transferencia de calor entre los sistemas a diferentes temperaturas o de reacciones químicas que no estén exactamente en equilibrio darán lugar a procesos irreversibles, es decir, con la degradación de alguna exergía.

Proceso estocástico: conceptos matemáticos definidos como una secuencia de variables aleatorias.

Propiedad emergente: es una propiedad de un sistema complejo que no es exhibida por sus componentes individuales, está se encuentra determinada a partir del modelo del sistema, es decir de cómo las partes individuales se encuentran vinculadas. La aparición de dicha puede tener lugar como resultado de cambios espontáneos en el sistema (como por ejemplo, reacciones químicas o transición de fase) o como consecuencia del comportamiento anticipador del sistema de previsión (futuro, anticipación, estados del sistema puede afectar a los estados actuales de cambio).

Proporcional: describe la relación entre entrada (input) y salidas (outputs), donde la relación puede ser caracterizada como la función de una constante.

PRINTS: base de datos de familias de proteínas.

Prosite: base de datos de secuencias proteicas y familias.

Proteína: polímero lineal constituido por aminoácidos, cuya estructura tridimensional es capaz de fijar específicamente ligandos y desarrollar así sus funciones.

Proteoma: conjunto completo de todas las proteínas codificadas en el componente nuclear de un genoma de un determinado organismo.

Punto crítico: en las matemáticas es un lugar donde una función tiene el gradiente idéntico a cero

Punto de equilibrio: punto tal que las derivadas de un sistema de ecuaciones diferenciales son cero. Un punto de equilibrio puede ser estable (también llamado atractor) o inestable (repeledor).

Quinasa: enzima que adiciona un fosfato a los residuos de aminoácidos tales como serina, treonina y tirosina.

Reacción química: proceso químico en cual los substratos se transforman en sustancias diferentes (con diferentes propiedades) a través de la ruptura o el reordenamiento de los enlaces químicos entre átomos de una manera que no se afectan los núcleos atómicos.

Red: grupo interconectado o sistema, por ejemplo, red de comunicación, red de señalización.

Red Bayesiana: una Red Bayesiana consta de dos componentes. El primero de ellos, más cualitativo, está representado por un grafo acíclico dirigido donde los nodos (el conjunto finito) son variables aleatorias del problema, y los arcos indican relaciones entre variables. El segundo de ellos, cuantitativo, se trata de un conjunto de distribuciones de probabilidad condicionadas (una por nodo) donde la distribución en cada nodo está condicionada al posible valor de cada uno de los padres. En definitiva, es un modelo probabilístico multivariado que relaciona un conjunto de variables aleatorias mediante un grafo dirigido, el cual indica explícitamente influencia causal.

Redes: colección de rutas interconectadas entre sí, con múltiples salidas y entradas. Tradicionalmente, el término ruta se empleaba para describir los procesos metabólicos, mientras que las redes se referían a los procesos de señalización y regulación génica. La topología de las redes refleja algunas de las propiedades esenciales de los sistemas biológicos, y pueden ser reprogramados en las células para que respondan a determinadas señales externas.

Reglas: la consecuencia de un proceso cognitivo de observación.

Repositorio: colección de objetos utilizados para el almacenamiento y recuperación que a menudo implica el uso de una base de datos.

Resiliencia: capacidad que tienen ciertos sistemas (ej. ecosistemas) de absorber perturbaciones, sin alterar significativamente sus características de estructura y funcionalidad, es decir, pudiendo regresar a un estado similar a su estado original una vez que la perturbación ha terminado.

Resolución: capacidad para detectar y distinguir detalles.

Retroalimentación (feedback o realimentación): situación por la que la actividad de un elemento del sistema se propaga a través de una vía causal afectando de regreso a su propio funcionamiento, denominado circuito de causalidad. El efecto sobre el elemento original puede ser positivo o negativo. La retroalimentación es

un punto clave en la ciencia de la "cibernética", que explica cómo el comportamiento de un sistema puede ser controlado desde el exterior o dentro, y la cual la define como: un proceso por el que una cierta proporción de la señal de salida de un sistema se dirige de nuevo a la entrada.

Retroalimentación positiva: la cual tiende a aumentar la señal de salida, o actividad

Retroalimentación negativa: la cual tiende a reducir la señal de salida o a reducir la actividad.

Retroalimentación bipolar: la cual puede aumentar o disminuir la señal o actividad de salida. Se encuentra presente en muchos sistemas naturales. Generalmente la retroalimentación es bipolar es decir, positiva y negativa según las condiciones del entorno.

Reversible: proceso que puede llevarse a cabo en dos direcciones; Reacción que puede ocurrir en ambas direcciones debido a la capacidad de una enzima para llevar a cabo dos reacciones, como por ejemplo la fosforilación y desfosforilación, o dos mediadores celulares enzimáticos que devuelven el sistema a un estado anterior.

Robustez: propiedad de un sistema que indica la resistencia del mismo a errores internos y perturbaciones externas.

Ruido: descripción de los datos reales o simulados para los cuales el comportamiento es, o parece imprevisible.

Ruta metabólica: (1) serie de reacciones controladas enzimáticamente que producen energía vital y recursos. (2) Una secuencia (sucesión) de reacciones catalizadas por enzimas en la cual el (los) producto(s) de una reacción(es) es (son) el (los) sustrato(s) de la siguiente.

Rutas de señalización: rutas bioquímicas que regulan el flujo de información intra e intercelular y que ejercen una función esencial en el destino de cada célula. Se desconoce en gran medida la organización de la mayoría de las rutas de señalización, e incluso las herramientas matemáticas más adecuadas para su análisis.

Saturación: la propiedad de un sistema de no poder cambiar una función en relación con la cantidad de entrada.

SBML (Systems Biology Markup Language): un lenguaje de marcas extensible creado para soportar el intercambio de datos entre los simuladores para aplicaciones en Biología Cuantitativa. Mediante el uso de este lenguaje se pueden representar redes metabólicas, rutas de señalización celular, redes reguladoras, entre muchos otros tipos de sistemas.

Secuencia consenso: una representación compuesta basada en la frecuencia de residuos utilizados a través de un número de secuencias moleculares. Es decir especifica cuáles son los elementos comunes a las secuencias encontradas en distintas situaciones (genes, especies, etc.) para una misma función.

Semántica: en lingüística, es el estudio sistemático de los efectos de las expresiones lingüísticas (tales como oraciones). Semántica es uno de los tres componentes del estudio de las frases, en los otros dos están la sintaxis y la pragmática.

Sensibilidad: una medida de la capacidad para detectar todos los miembros un determinado grupo, por ejemplo de una familia de proteínas.

Significancia (significancia estadística): (1) probabilidad que una prueba o experimento conduzca por pura casualidad a un error en el rechazo de la hipótesis nula cuando realmente la hipótesis nula debe ser aceptada. (2) Posibilidad de que un enunciado sea verdadero. (3) Grado de desviación de una observación en donde su ocurrencia ocurre pura casualidad según un modelo probabilístico.

Simetría: (1) propiedad de relación entre dos objetos A y B, tal que si A está en relación con B, entonces B debe estar en relación con A. (2) Identificación de dos objetos con respecto a trastornos en el espacio (como la traslación o rotación), el tiempo o la generación de una imagen.

Similaridad: una medida del número de correspondencias y partes relacionadas, como por ejemplo en una alineación de secuencias.

Simulación: imitación del comportamiento de un sistema real a través de uso de las propiedades de su modelo o de una clase del mismo. Una simulación a menudo se confunde con un modelo. Una simulación es una descripción epistemológica de los resultados internos de un proceso. En cambio, un modelo es una descripción epistemológica de la estructura interna que produce los resultados.

Simulador: un programa de *software* o lenguaje utilizado para recrear el comportamiento de los sistemas del mundo real los cuales incluyen los modelos computacionales de procesos bioquímicos y celulares; estos no están limitados a modelos numéricos.

Sinérgico: que actúa bajo los principios de la sinergia, basado en principios de autoorganización.

Sinergia: es la integración de sistemas que conforman un nuevo objeto. Acción de coordinación de dos o más causas o partes (elementos) cuyo efecto es superior a la suma de efectos individuales.

Sintaxis: en lingüística, conjunto de normas por las que las palabras u otros elementos de estructura de las oraciones se combinan para formar oraciones gramaticalmente correctas, sin tener en cuenta su significado.

Sistema: un grupo de elementos intervenculados, interrelacionados o interdependientes que forman un todo complejo, cuyas propiedades no son el producto de una simple combinación de las propiedades de los elementos. Significados adicionales específicos incluyen: (1) un grupo relacionado funcional de elementos, en particular: (1a) El organismo considerado como una unidad fisiológica. (1b) Un grupo de órganos o partes fisiológicamente o anatómicamente complementarios, como por ejemplo el sistema inmunológico, el sistema nervioso, el sistema digestivo, entre otros ejemplos representativos. (1c) Un grupo de componentes funcionales eléctricos o mecánicos que interactúan de manera robusta en un dispositivo eléctrico o mecánico (máquina), por ejemplo el sistema de escape o el sistema eléctrico de los automóviles son ejemplos representativos. (1d) Una red de objetos o estructuras con indicaciones acerca de las conexiones entre ellos, como por ejemplo el metro o un sistema de carreteras en una ciudad. (2) Un conjunto organizado de ideas o principios interrelacionados, como la religión, la ideología o cuestiones de otra índole basadas en el paradigma general. El sistema científico, el sistema jurídico y el sistema ético son ejemplos representativos. (3) Una forma organizacional actual social, económica o política. (4) Un grupo de origen natural de objetos o fenómenos, como por ejemplo el sistema solar, un ecosistema (específico), una manada de lobos, entre otros. (5) Un conjunto de objetos o fenómenos agrupados con fines de clasificación o análisis. Todas las formas de vida en el océano o todas las partículas elementales en el Cosmos podrían ser ejemplos representativos aquí. (6) Un método, un procedimiento o un paradigma, los cuales pueden ser sistemáticamente reutilizados sin cambiar los detalles cada vez que se utiliza. El sistema numérico (binario, decimal, etc.), el sistema de escritura (como los caracteres latinos) y el sistema criptográfico son ejemplos representativos.

Sistema anticipatorio: un sistema que es capaz de hacer y utilizar un modelo predictivo de sí mismo o de su ambiente. Si se desea modelar un sistema de este tipo con un formalismo de sistemas dinámicos, sus cambios actuales de estados se verían afectados por los futuros (predichos) estados.

Sistema autopoietico: aquel sistema que tiene la propiedad de producirse a si mismo continuamente.

Sistema biológico: un sistema es un conjunto de componentes que se organiza en subsistemas a distintos niveles, y que posee más atributos de los que posee la

suma de sus componentes. En los sistemas biológicos, esta estructura jerárquica se observa en los diferentes niveles que van desde moléculas a ecosistemas.

Sistema caótico: un sistema no lineal (dinámico) que exhibe un caos determinístico; los sistemas caóticos muestran también una extrema sensibilidad a pequeños cambios en los parámetros del sistema.

Sistema Complejo: está compuesto por varias partes interconectadas o entrelazadas cuyos vínculos contienen información adicional y oculta al observador. Como resultado de las interacciones entre elementos, surgen propiedades nuevas que no pueden explicarse a partir de las propiedades de los elementos aislados. Dichas propiedades se denominan propiedades emergentes.

Sistema conservativo: es un sistema mecánico en que la energía mecánica se conserva. La mayoría de los ejemplos de sistemas conservativos la conservación de la energía se sigue del hecho de que las interacciones entre las diferentes partículas vienen descritas por fuerzas conservativas. En consecuencia en dichos sistemas la energía mecánica es una integral del movimiento y por tanto una cantidad conservada.

Sistema dinámico: Un sistema que tiene la capacidad de cambiar con el tiempo.

Sistema disipativo: un sistema en que la energía mecánica no se conserva, se disipa hacia su entorno.

Sistema formal: (1) se define como la congruencia entre un proceso en la realidad y una representación epistemológica de dicho proceso, entonces la representación epistemológica es etiquetada como un sistema formal. (2) Estructura matemática mediante la cual se representan los sistemas naturales.

Sistema lineal: sistema en que los cambios en las entradas son proporcionales a sus salidas.

Sistema natural: un aspecto del mundo fenomenológico (tal cual como existe realmente), estudiado en las ciencias naturales.

Sistema no lineal: sistema en el que los cambios en las salidas no son proporcionales a los cambios en las entradas, produciendo una dinámica no lineal.

Sistemática: es el estudio científico de la diversidad de los organismos mediante una clasificación y codificación (nomenclatura) apropiada.

Teoría: (1) conocimiento organizado sistemáticamente aplicable en una relativa amplia variedad de circunstancias, especialmente en sistemas de supuestos, principios aceptados y normas de procedimientos, que sirven para analizar,

predecir o de otra manera explicar la naturaleza o comportamiento de un determinado conjunto de fenómenos. (2) Una creencia que guía una acción o ayuda a la comprensión o discernimiento. (3) Una suposición basada en la información o conocimiento limitado (una conjetura). (4) Una narración descriptiva de un posible escenario (cadena) de acontecimientos que podrían haber dado lugar a un determinado resultado. (5) Término peyorativo que sirve para caracterizar los resultados locos de un pensador irresponsable. Opiniones incompletas, de segunda mano o especulaciones no siempre relevantes con el asunto. Lo contrario de "la práctica".

Teoría del caos: es la denominación popular de la rama de las Matemáticas y la Física que trata ciertos tipos de comportamientos impredecibles de los sistemas dinámicos.

Teoría del Caos Determinista: sistemas complejos y procesos que se rigen por Leyes Deterministas en una forma de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden, sin embargo, cuando uno observa estos sistemas, se ven completamente desordenados, como si fueran estocásticos, es decir, regidos por las leyes de la probabilidad.

Teoría del equilibrio puntuado: es una teoría del campo de la Biología Evolutiva. Según Niels Eldredge y Stephen Gould, durante la mayor parte del tiempo de existencia de una especie ésta permanecería estable o con cambios menores (periodos de estasis), acumulándose cambio evolutivo durante el proceso de especiación (formación de una especie nueva), que sería una especie de revolución genética breve en términos geológicos. No se discute el carácter gradual del cambio evolutivo, sino que se niega la uniformidad de su ritmo.

Termodinámica: campo científico dedicado a los estudios de inter-conversiones entre las diferentes formas de energía (por ejemplo, calor y trabajo).

Tesaurus: se refiere a listado de palabras o términos empleados para representar conceptos. Dicha lista contiene los "términos" empleados para representar los conceptos, temas o contenidos de los documentos, con miras a efectuar una normalización terminológica que permita mejorar el canal de acceso y comunicación entre los usuarios y las Unidades de Información (Entiéndase unidad de información como: biblioteca, archivo o centros de Documentación). Aunque en la práctica tradicional se habla de Unitérminos, en la actualidad se ha efectuado grandes variaciones dando incorporación a términos o descriptores compuestos, es decir, descriptores que se componen de dos o más palabras.

Tiempo de simulación: la unidad de tiempo simulada en el modelo no está vinculada al paso del tiempo real. Una hora de tiempo simulado, por ejemplo, una división celular, puede tomar 10 segundos o 2 semanas dependiendo del cómputo del paso de tiempo y la complejidad del modelo.

Umbral: es la cantidad mínima de señal que ha de estar presente para ser registrada por un sistema. Por ejemplo, la mínima cantidad de luz que puede detectar el ojo humano en la oscuridad. Para la determinación práctica del umbral se considera un 50% de probabilidades. Es decir, umbral es la menor cantidad de estímulo que tiene un 50% de probabilidades de ser detectado. El punto en que un estímulo ocasiona una transmisión de un impulso nervioso, se denomina umbral. El estímulo debe alcanzar cierta velocidad para ocasionar el umbral o en otras palabras, una mínima reacción, haciendo necesario el impulso nervioso. Si la velocidad no es alcanzada, no se efectúa el impulso nervioso. Esta última explicación se conoce como la ley del todo o nada.

Variables de estado: a menudo sinónimo de variable de sistema o variable dependiente, es la representación de los estados de una única entidad dentro de un modelo, por ejemplo, configuraciones de una enzima.

Variable dependiente: una variable cuyo comportamiento depende de otras variables en el modelo.

Variable independiente: una variable cuyo valor no depende del valor o los cambios en otras variables en el sistema, por ejemplo, el tiempo o el espacio.

Visualización: método para la observación de datos o resultados mediante una simulación que incluye gráficos, cuadros, escalas de color e imágenes.

Web semántica (semantic web): es la "Web de los datos". Se basa en la idea de añadir metadatos semánticos y ontológicos a la World Wide Web. Esas informaciones adicionales (que describen el contenido, el significado y la relación de los datos) se deben proporcionar de manera formal, para que así sea posible evaluarlas automáticamente por máquinas de procesamiento. El objetivo es mejorar Internet ampliando la interoperabilidad entre los sistemas informáticos usando *agentes inteligentes*. Agentes inteligentes son programas en las computadoras que buscan información sin operadores humanos.

XML (eXtensible Markup Language): es un "lenguaje computacional" representativo utilizado para describir, definir y manejar datos. Es un metalenguaje extensible de etiquetas que permite definir la gramática de lenguajes específicos. XML no es realmente un lenguaje en particular, sino una manera de definir lenguajes para diferentes necesidades.

Índice alfabético

A

Adaptación, 20, 26, 48, 49, 57, 74, 168, 181
Adaptativa, 37
Agrupaciones de datos, 104
Algoritmo, 82, 83, 84, 85, 86
Algoritmos, 70, 83, 84, 85, 86, 104, 107, 136, 137
Algoritmos genéticos, 74, 83, 84, 85
Ambiente, 30, 57, 74
Amplitud de series de tiempo, 132
Amplitud sobre la característica, 132
Análisis del comportamiento del sistema, 105
Análisis hipotético-deductivo, 58
Análisis por agrupamiento, 94
Análisis teórico, 105, 107
Anatómica, 65
Antítesis, 23, 24
Aptitud biológica, 52
Aptitud óptima, 72
Aristóteles, 17, 18, 21
Ashby, 24, 57, 71
Atractor caótico, 113
Atractor extraño, 113
Atractores, 44, 74, 75, 77, 113
Aulin, 71
Auriculoterapia, 76
Autoafinidad, 81
Autómatas celulares, 39, 71, 74
Automatización, 28, 61
Autoorganización, 26, 35, 36, 40, 46, 72, 73, 170
Autoorganizados, 35, 74
Autoorganizarse, 71, 73
Autopoesis, 74
Autosimilar, 35, 77, 78
Autosimilares, 35, 76, 78, 79
Autosimilares estadísticamente, 81
Autosimilaridad, 35, 75, 76, 78, 79, 81, 82

B

Bak, 74
Barret, 88
Bases de datos, 61, 68, 69, 70, 71, 94, 108, 109, 115,
126, 130, 134, 135, 138, 143, 150, 154, 156, 194,
268
Bateson, 45, 50
Bernard, 21, 22, 25, 115
Bertalanffy, 25, 38
Biochips, 102
Biodefensa, 190

Bioimagen, 146
Bioinformática, 29, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 89, 116, 130,
152, 156, 180, 181
Biología Computacional, 66, 129
Biología de Sistemas, 27, 87, 90, 93, 99, 100, 104, 126,
127, 128, 129, 135, 141, 143, 152, 158, 162
Biología Mecanicista, 19
Biología Sintética, 27, 99, 143, 171, 184
Biología Sistémica. *Véase* Biología de Sistemas
Biomarcadores, 179, 181
BioPAX, 155
Bioprocesos, 188
Biorreactores, 187
Biosimulación, 169, 178
Biosimuladores, 154
Bits, 46
BLAST, 68
Bodega de datos, 107
Bodegas de datos, 69, 70
Borde del caos, 72
Boulding, 75
Bucles de control, 54
Burns, 49

C

C. elegans, 131, 140
Cadenas de Markov, 83, 84
Cambio de la estructura del sistema y función, 57
Campbell, 52
Cáncer, 122, 173, 180, 181
Cannon, 55
Caos, 39, 72, 73, 74, 75, 113, 115
Cassman, 87
Causalidad, 52, 94, 95, 120, 121, 124
Causas descendentes, 53, 117
Cell sorting, 102

Ch

Chips de proteínas, 91, 103

C

Cibernética, 24, 38, 74
Ciclo de Krebs, 129
Circuitos metabólicos, 140
Citómica, 65
Club de Roma, 75
Clustering. *Véase* Análisis por agrupamiento
Coen, 124

Componentes, 17, 32, 36, 39, 98, 170, 188
Conexionismo, 83
Control, 21, 25, 38, 39, 42, 46, 49, 55, 56, 71, 93, 105, 131, 138, 140, 157, 159
 control coordinado de Draper, 56
 control de sistemas, 93
 control del flujo metabólico, 184
 control por interacción, 118
 control por proalimentación, 42, 56
 control por retroalimentación, 42, 43, 116, 120, 137
Crick, 28, 124, 125
Crisis, 36, 37, 38
Criticalidad autoorganizada, 39, 74
Cuantificador de complejidad, 77
Cuasi-cristales, 81, 82

D

Darwin, 20, 72
Datos experimentales, 67, 90, 101, 107, 126, 133, 134, 136, 137, 140, 156, 168, 171, 188
Dawkins, 72, 115
De Haro, 87
Decker, 87
Deme, 52
Depresión, 180
Descartes, 19
Diabetes, 129, 180, 181
Difusidad, 85
Dilución, 85
Dimensión fractal, 78
Dimensión Hausdorff-Besikovitch. Véase Dimensión fractal
Dimensión topológica, 77, 78
Dinámica no lineal, 75, 76
Diseño de Sistemas, 93
Diseño modular, 42, 43
Distribución espacial, 45
Diversidad, 59, 183
Dogma central, 116, 118, 120
Drosophila, 28, 134, 137
Dry experiments. Véase Experimentos en seco

E

E. coli, 29
Eco-Cyc, 134
Econofísica, 75
Ecuaciones dinámicas, 73
Edison, 85
Efectos epigenéticos, 118
Eigen, 73
Eldredge, 72
Electroforesis bidimensional, 103
Energía, 30, 31, 37, 41, 42, 47, 55, 57, 73, 128, 145
Enfoque ascendente, 116, 134

Enfoque descendente, 135
Entropía, 41, 42, 53, 95, 145
 entropía negativa, 41
 entropía positiva, 41
Enzimas alostéricas, 55
Equifinalidad, 48
Era postgenómica, 99
Escala temporal, 31
Espacio-tiempo, 33, 39, 74, 76
Espectrometría de masas, 102
Espectroscopia de masas, 146
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear, 146
Espectroscopia Raman, 146
Estabilidad, 21, 36, 38, 43, 47, 48, 49, 53, 55, 137
Estabilidad estructural, 44
Estados de equilibrio, 113
Estados de no equilibrio, 73
Estados funcionales, 62
Estructura, 36, 81, 151
Estructura de la red, 95, 133, 136, 137
Estructura del sistema, 57, 91, 133
Estructura jerárquica, 44
Estructuras disipativas, 35, 36, 42, 73
Etapas críticas, 38
Experimentos de alto rendimiento, 127, 131
Experimentos en húmedo, 97
Experimentos en seco, 96

F

Factor de amplitud, 132
Fármacos, 68, 141, 152, 173, 177, 180, 181, 182, 183, 190, 192
Fell, 49
Fenómica, 65
Filogenia, 68
Fitness. Véase Aptitud biológica
Fluctuación, 36
Fluctuaciones, 35, 36, 37, 38, 76
Foerster, 74
Forrester, 75
Fosfatasas, 56
Fosforilación, 55, 56, 132
Foster, 122
Fotoluminiscencia, 146
Fractal, 35, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81
Fractal matemático, 79
Fractales, 35, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81
 fractales temporales, 35
Fractales truncados, 75
Fuerza bruta, 137
Función, 36, 151

G

Gen, 118

Genes, 121
Genes constitutivos, 168
Genes del cáncer, 122
Genes reguladores, 172
Genes reloj, 122
Genomas, 56, 69, 70, 71, 100, 111
Genómica, 26, 65, 66, 69, 70, 90, 99, 104, 126, 127, 149, 153, 156
Genotipificación, 102
Geometría fractal, 75, 76
Gould, 45, 72
Grupo de Excelencia, 157

H

Haken, 73
Hardware, 62
Hegel, 22, 24
Herencia epigenética, 119
High-throughput. Véase Técnicas de alto rendimiento
Hiperciclos, 73, 74
Hipótesis, 58, 61, 66, 70, 93, 95, 96, 97, 98, 105, 128, 148
Hodgkin, 25
Holismo, 19, 21, 110, 255, 257
holística, 18, 21, 57, 128, 257
holístico, 18
Holland, 74
Homeostasis, 21, 22, 25, 48, 54, 152, 161
Homúnculos, 76
Huxley, 25

I

I+D, 180
I+D+I, 152
Idea Absoluta, 22, 24
Identificación de dianas terapéuticas, 177
Identificación de marcadores moleculares, 178
Identificación de parámetros, 136
Identificaciones de deleciones genéticas, 102
In silico, 67, 70, 93, 135, 144, 160, 171, 183
In vitro, 70, 93, 105, 144, 171, 182, 183, 194
In vivo, 49, 70, 93, 105, 144, 171, 182, 183, 194
Información, 26, 30, 31, 34, 36, 37, 39, 40, 47, 61, 72, 80, 113, 116, 155, 158, 167, 190, 195
información biológica, 40
Información biológica, 66, 100
Información genética, 116, 118
Ingeniería de rutas metabólicas, 183
Inmunoprecipitación, 102
Inteligencia artificial, 82, 83, 84, 86
Interacción de proteínas, 69, 132, 267
Interacción jerárquica, 120

Interacciones, 28, 31, 32, 34, 56, 58, 62, 70, 91, 94, 98, 102, 107, 108, 121, 125, 126, 130, 133, 134, 135, 151, 152, 155, 156, 170, 191, 268
Interactómica, 65, 68, 126
Interferencia láser, 146

J

Jacob, 123, 134
Jerarquía, 39, 46, 48, 51, 52, 73, 109
Jerarquía de un sistema, 46
Jerarquías, 39, 158
Jong, 58

K

Kacser, 49
Kauffman, 72
KEGG, 134, 150, 154, 168
Kell, 61
Kitano, 87, 140
Klinkhamer, 58
Knockouts ARNi, 102
Knowles, 61
Koshland, 134
Kreitzman, 122
Kuhn, 22, 24
Kunal, 87

L

Lamarckismo, 119
Langton, 72
Lee, 87
Lenguaje matemático, 105
Levadura, 131, 140, 168, 195
Ley de la variedad requerida, 56
Lipidómica, 68
Localizómica, 65
Loeb, 19, 20

M

Macrosistemas, 93
Magnitud, 38, 46, 47, 75, 78, 79, 113
Mandelbrot, 35, 75, 76
Marcaje molecular, 102
Margalef, 32, 36, 47
Mecánica Cuántica, 35
Medio ambiente, 41, 42, 53, 72, 75, 118, 187, 188, 192, 198
Mesarović, 25
Metabolismo, 40, 41, 42, 43, 55, 134, 138, 156, 173, 182, 183, 184
Metabolómica, 65, 68, 90, 126, 127, 135, 153
Metáfora de la Información, 113

Metáfora de la máquina, 110, 113
 Metáfora del Caos, 113, 115
 Metáfora del lenguaje, 111
 Metáfora del Organismo, 113
 Metáfora del Sistema Orgánico, 112
 Metagenómica, 65
 Metilación, 53, 118
 Métodos de agrupación, 105
 Microarrays. *Véase* Microarreglos
 Microarreglos, 68, 91, 94, 102, 103, 130, 135
 Microscopía de luz, 80
 Microscopía electrónica, 80
 Microsistemas, 93
 Minería de datos, 62, 148, 198
 Minería de texto, 71, 105
 Minería de textos, 108
 Mínimo global, 84, 137
 Mínimo local, 84
 Modelamiento, 39, 67, 68
 Modelamiento matemático, 33, 87
 Modelo, 59, 60
 Modelo estocástico, 194
 Modelo matemático, 26, 33, 60, 72, 105, 128, 129, 183
 Modelos, 20, 26, 27, 29, 33, 35, 58, 59, 71, 74, 75, 82,
 90, 94, 96, 97, 101, 104, 105, 126, 128, 129, 130,
 134, 135, 141, 144, 148, 149, 150, 151, 152, 154,
 155, 156, 157, 168, 169, 175, 176, 177, 178, 181,
 182, 183, 190, 192, 193, 194
 Modelos cinéticos, 107, 169
 Modelos computacionales, 127
 Modelos de la progresión de la enfermedad, 176
 Modelos de Markov, 106, 107
 Modelos de pacientes, 176
 Modelos en Biología, 59
 Modelos estadísticos, 105
 Modelos farmacocinéticos, 176
 Modelos farmacodinámicos, 176
 Modelos matemáticos, 105, 154, 161, 193
 Modelos metabólicos, 107
 Modelos predictivos, 198
 Modelos supraorgánicos, 57
 Módulos funcionales, 107
 Monod, 123, 134
 Morganstern, 58
 Morin, 46, 48, 49
 Multiestasis, 48
 Multifinalidad, 48

N

Neumann, 58, 74
 Newton, 19
 Nivel inferior, 51
 Nivel jerárquico, 40, 120
 Nivel superior, 45, 51, 52, 75, 121, 122, 123, 125
 Niveles de jerarquía, 193

Niveles inferiores, 45, 117, 121, 126, 193
 Niveles jerárquicos, 62, 120
 Niveles superiores, 45, 117, 126, 151, 156, 193
 No almuerzo gratis, 84
 no free lunch. *Véase* No almuerzo gratis
 Noble, 25, 26, 115, 146
 Nutrigenómica, 66

O

Ómicas, 26, 61, 65, 66, 68, 89, 97, 99, 127, 134, 135,
 150, 158, 170, 183, 191
 Ontología, 69, 70, 122, 123
 Ontología génica, 121, 122, 123
 Operón *lac*, 27, 53
 Optimizar parámetros, 138
 Orden temporal, 45
 Organización, 28, 30, 31, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 46,
 47, 48, 126, 150, 155
 Organización de jerarquías, 45
 Organización jerárquica, 39, 45, 71, 109

P

Paar, 75
 Paisaje adaptativo, 72
 Panda, 87
 Paradigma, 22, 24, 67, 83, 87, 98, 146, 148
 Parámetros Bayesianos, 82
 Parámetros de orden, 73
 Perceptrón, 83
 Períodos de "equilibrio", 37
 Perturbación, 37, 38, 53, 87, 126, 135
 Perturbaciones, 36, 37, 42, 48, 65, 74, 92, 135, 137
 Polimorfismos genéticos, 44, 183
 Potencia de cálculo, 136, 138
 Predicción, 60, 66, 70, 85, 98, 107, 133, 135, 141, 151,
 170, 171, 181, 182
 Prevención de enfermedades, 146
 Prigogine, 35, 73
 Principio de causalidad, 109
 Principio de corrección formal, 109
 Principio de esclavitud, 73
 Principio de fraccionabilidad lógico-lingüística, 109
 Principio de organización jerárquica, 109
 Principio de suficiencia de material, 109
 Principios de pensamiento claro, 109
 Proalimentación, 55
 Procesadores, 136
 Procesamiento de señales, 88
 Procesos dinámicos, 35, 74, 88, 89
 Propiedad emergente, 51, 52
 Propiedades emergentes, 20, 34, 89
 Proteómica, 65, 70, 90, 102, 104, 126, 127, 135, 153,
 156
 Proyecto Genoma Humano, 26, 100, 127, 140, 141, 177

PubMed, 108, 143

Q

Quinasas, 56, 57, 195

R

Reconocimiento de efectos secundarios, 177

Redes Booleanas, 72, 149

Redes celulares, 108, 195

Redes de regulación génica, 92

Redes de señalización, 172

Redes genéticas, 98, 123, 138

Redes neuronales, 83, 106

Reduccionismo, 19, 21, 110, 255, 256

Reduccionista, 21, 39, 45, 53, 115, 256

Redundancia, 43

Regulación, 24, 27, 37, 46, 56, 71, 94, 95, 117, 126, 132, 141, 154, 183

Regulación transcripcional, 95

Regulador Jerárquico Necesario, 71

Rendel, 45

Resiliencia, 21, 38, 53, 54

Retroalimentación, 20, 24, 25, 27, 32, 39, 46, 53, 55, 88, 116, 120

retroalimentación molecular, 55

retroalimentación negativa, 20, 43, 48, 53, 54, 55, 122

retroalimentación positiva, 36, 75

Ritmos circadianos, 129

Robustez, 42, 43, 137

Rung, 87

S

SBML, 141, 142, 150, 154, 155, 168, 194

Schmalhausen, 45

Schrödinger, 28, 40

Secuenciación de ADN, 102

Segundos mensajeros, 56

Selección natural, 45, 74

Sensibilidad, 46, 49, 74, 81, 82, 92, 140

Sierpinski, 76, 77, 78, 79, 81

Simon, 57, 71, 82

Simulación, 29, 39, 60, 67, 68, 74, 82, 89, 96, 126, 129, 131, 134, 135, 137, 138, 140, 154, 155, 156, 160, 168, 183, 192

Simulación determinística, 194

Simulación estocástica, 138

Simulaciones, 25, 26, 29, 75, 90, 93, 104, 105, 107, 136, 138, 175, 178, 181, 183, 187, 195

Simulaciones computacionales, 107

Sinérgica, 73

Sinérgicos, 35

Síntesis, 23, 24

Sistema, 17, 18, 30

sistema abierto, 31, 42

sistema adaptativo complejo, 26, 75

sistema aislado, 31

sistema autopoietico, 74

sistema biológico, 54, 129

sistema caótico, 113

sistema cerrado, 31

sistema cibernético, 74

sistema complejo, 26, 34, 35, 37, 49, 72, 74, 256

sistema conservativo, 73

sistema de control, 42, 43

sistema difuso, 83, 85

sistema dinámico, 34, 35

sistema disipativo, 73

sistema doble híbrido, 103

sistema formal, 33

sistema jerárquico, 39, 109

sistema lineal, 113

sistema natural, 33, 256

sistema no-lineal, 113

sistema simple, 34

sistemas complejo, 46

sistemas simples, 53

Sistemas dinámicos no lineales. *Véase* sistema dinámico

Sistemático, 132

Smith, 58, 119

Smuts, 21

Sociodinámica, 75

Software, 30, 62, 89, 100, 107, 126, 130, 138, 140, 142, 150, 153, 154, 156, 267

Stephen, 72, 87

STKE, 154

Subsistema, 60, 109

T

Talidomida, 182

Teatro cartesiano, 124

Técnicas computacionales, 100

Técnicas de alto rendimiento, 69, 70, 91, 167

Técnicas experimentales, 100, 102

Tecnologías de alto rendimiento, 29, 61, 89, 95, 98, 100, 106, 129, 146

Teleología, 19

Teoría de Autómatas, 128

Teoría de Catástrofes, 26, 39

Teoría de Control, 24, 50, 89

Teoría de Dinámica de Sistemas, 130

Teoría de Juegos, 57, 58

Teoría de la Bifurcación, 150

Teoría de la Evolución, 125

Teoría de la Información, 46

Teoría de la Selección Natural, 20

Teoría de Sistemas, 25, 31, 40, 57, 134

Teoría del caos, 39
Teoría del Caos, 26, 77
Teoría del Caos Determinista, 76
Teoría del Equilibrio Puntuado, 72
Teoría en la Biología, 126
Teoría General de Sistemas, 25, 35, 38, 39, 71, 110
Teoría Mecanicista, 20
Teoría sobre la Cadena de Markov, 84
Terapia individualizada, 178
Tesauros, 108
Tesis, 23, 24, 72
Text mining. Véase Minería de textos
Thompson, 74
Transcriptómica, 65, 68, 90, 104, 127, 135, 156

V

Valor marginal, 57
Vida artificial, 72

Vulnerabilidad, 38

W

Waddington, 45
Watson, 28
Web semántica, 108
Weiss, 20, 45
Westerhoff, 88, 159
Wet experiments. Véase Experimentos en húmedo
Wiener, 20, 24
Woodger, 45
Wright, 72

X

Xenopus, 140
XML, 141, 158