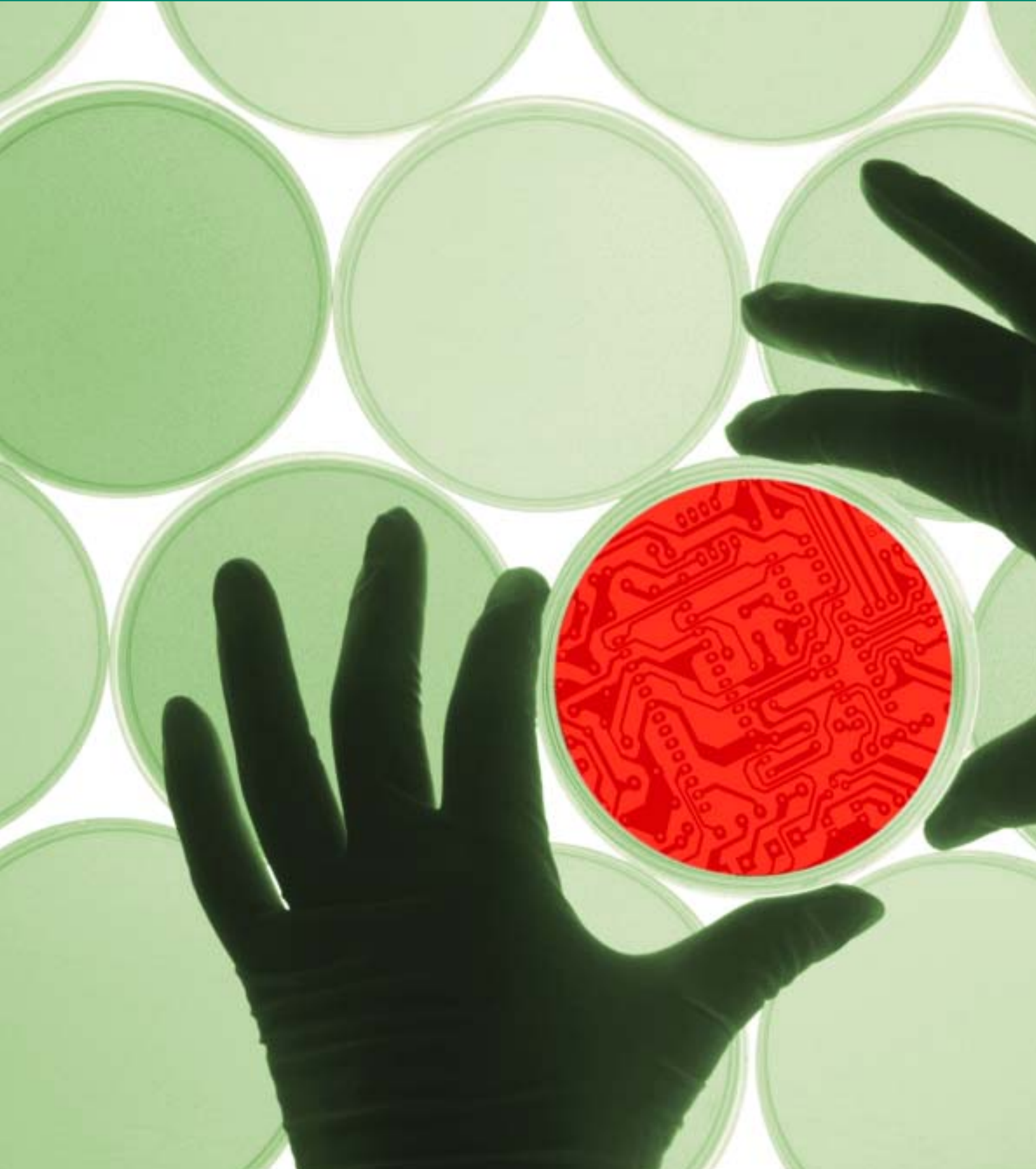




Genoma España
Biología de Sistemas

Biología de Sistemas

Informe de Vigilancia Tecnológica



Biología de Sistemas

Informe de Vigilancia
Tecnológica



Genoma España
Biología de Sistemas

BIOLOGÍA DE SISTEMAS

El presente informe de Vigilancia Tecnológica ha sido realizado en el marco del convenio de colaboración conjunta entre Genoma España y la Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid (FUAM).

Genoma España y la Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid (FUAM) agradecen la colaboración ofrecida a:

- Dr. Federico Morán
(Universidad Complutense de Madrid)
- Dr. Manuel Cánovas (Universidad de Murcia)
- Red Española de Biología de Sistemas

La reproducción parcial de este informe está autorizada bajo la premisa de incluir referencia al mismo, indicando: Biología de Sistemas. GENOMA ESPAÑA/FUAM.

Genoma España no se hace responsable del uso que se realice de la información contenida en esta publicación. Las opiniones que aparecen en este informe corresponden a los expertos consultados y a los autores del mismo.

© Copyright: Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica/Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid.

Autores:

Marta López (FUAM)
Gema Ruiz Romero (FUAM)
Miguel Vega (Genoma España)

Edición: Cintia Refojo (Genoma España)

Referencia: GEN-ES07003

Fecha: Septiembre 2007

Depósito Legal: M-43785-2007

ISBN: 84-609-9762-6

Diseño y realización: Spainfo, S.A.

Índice de contenido

• RESUMEN EJECUTIVO	7
1. INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS	8
2. ESTRATEGIAS EMPLEADAS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS	11
3. TECNOLOGÍAS CLAVE EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS	15
3.1. Técnicas experimentales	16
3.2. Técnicas computacionales	17
4. PRINCIPALES APLICACIONES DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS	22
4.1. Ingeniería metabólica	22
4.1.1. Aminoácidos de origen industrial	25
4.1.2. Medio ambiente	29
4.2. Aplicaciones biosanitarias	31
4.2.1. Industria farmacéutica	31
4.2.2. Biodefensa	36
5. SITUACIÓN ACTUAL DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS	37
5.1. Modelo de negocio de empresas relacionadas con la Biología de Sistemas	37
5.2. Situación actual de la investigación en Biología de Sistemas	39
5.3. Impacto de la Biología de Sistemas	44
5.4. Retos, limitaciones y perspectivas de desarrollo de la Biología de Sistemas	45
6. CONCLUSIONES	54

ANEXOS **56**

ANEXO I.	Principales patentes y solicitudes de patente en Biología de Sistemas	56
ANEXO II.	Proyectos españoles relacionados con la Biología de Sistemas	62
ANEXO III.	Ejemplos de modelos humanos en Biología de Sistemas	76
ANEXO IV.	Estándares empleados en Ciencias de la Vida	86
ANEXO V.	Principales programas educativos en Biología de Sistemas	89
ANEXO VI.	Software relacionado con la interacción de proteínas	92
ANEXO VII.	Bases de datos relacionadas con la interacción de proteínas	95
ANEXO VIII.	Compañías con proyectos de investigación en Biología de Sistemas	100
ANEXO IX.	Compañías españolas con proyectos o líneas de Investigación en Biología de Sistemas	105
ANEXO X.	Fichas técnicas correspondientes a grupos de investigación cuya actividad se desarrolla en el ámbito de la Biología de Sistemas	108

REFERENCIAS **123**

GLOSARIO **126**

Resumen ejecutivo

La maduración de la Biología Molecular, las nuevas técnicas que han dado lugar al acceso a miles de datos, el mayor poder computacional, los nuevos algoritmos, han cambiado la actitud de muchos científicos sobre cómo solucionar algunos de sus problemas, y ha propiciado el nacimiento de una nueva disciplina denominada Biología de Sistemas capaz de integrar en su seno a expertos procedentes de áreas como la Biología, la Informática, la Física o las Matemáticas.

La Biología de Sistemas representa una estrategia analítica que permite relacionar los elementos de un sistema, con el objeto de comprender sus propiedades emergentes. Hablando de forma general, un sistema puede estar compuesto por tan solo unas cuantas moléculas de proteínas que realizan una serie de actividades conjuntamente (por ejemplo, la síntesis de ácidos grasos), forman parte de una maquinaria molecular más compleja (como el complejo de transcripción), o un grupo de células que ejecutan una función concreta (como es el caso de la respuesta inmune). Por tanto, el análisis de sistemas puede aplicarse a moléculas, células, órganos, individuos o incluso ecosistemas. En cada uno de estos casos, se pretende describir todos los elementos que componen el sistema, definir las redes biológicas que interrelacionan los elementos del sistema y caracterizar el flujo de información que determina la puesta en marcha de un proceso biológico.

La Biología de Sistemas consiste por tanto en el estudio de un organismo o sistema biológico, visto como un sistema integrado e interrelacionado de genes, proteínas y reacciones bioquímicas que dan lugar a procesos biológicos. En lugar de analizar los componentes individuales de un organismo, los biólogos de sistemas se centran en todos los componentes y sus interacciones como parte de un único sistema, que serán las responsables de la biología del organismo.

La elaboración del presente Informe tiene por objeto realizar un estudio de la situación en España de la Biología de Sistemas. Para ello se parte de una aproximación teórica a la Biología de Sistemas, una descripción de las principales técnicas y aplicaciones, una revisión de los diferentes modelos de negocio así como de la situación de la investigación científica. Para finalizar se realiza un análisis de los retos a los que se enfrenta la investigación en Biología de Sistemas, así como de las perspectivas de desarrollo de esta disciplina emergente.

1. Introducción a la Biología de Sistemas

La Biología Molecular de las últimas décadas se ha basado en la teoría que asume el camino directo existente entre genes, proteínas y función biológica, así como la presencia de respuestas predeterminadas del sistema a perturbaciones externas. Aunque este tipo de investigación ha dado lugar a gran cantidad de conocimiento, no proporciona información acerca de cómo integran las células estos datos de forma que se genere un tipo de respuesta u otro.

A pesar de que la Biología de Sistemas se considera una nueva disciplina, el abordaje del estudio de los procesos biológicos como sistemas se trató por Wiener en 1948 en lo que se llamó en aquel momento la cibernética. La Biología de Sistemas ha sido descrita por investigadores como Leroy Hood con detalle, aunque el término ya se empleó por primera vez en 1968 por teóricos como Mesarovic¹.

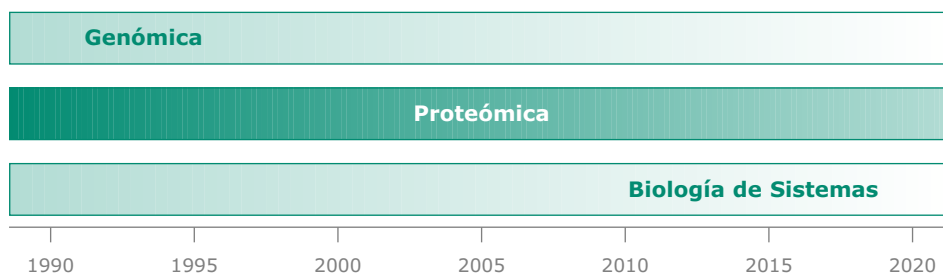


Fig. 1. Evolución de la Biología de Sistemas.

Fuente: Microbiology 343 - Topics in Microbial Laboratory Techniques. Systems Biology. Departments of Computing Science and Biological Sciences, University of Alberta (<http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/343>).

La biología tradicional se ha centrado en la identificación de genes individuales, proteínas y células, así como el estudio de sus funciones. Este tipo de estrategia proporciona información limitada acerca del funcionamiento de los sistemas vivos o de enfermedades complejas como son el cáncer, SIDA y diabetes. A medida que han ido surgiendo en los últimos años avances científicos en biología molecular, bioinformática, ingeniería y física entre otras disciplinas, ha sido posible acceder a

información mucho más compleja. El objetivo de la Biología de Sistemas radica en integrar esta información de forma que se consiga un mayor entendimiento de las interacciones entre los componentes de los sistemas vivos, y por consiguiente, de sus procesos biológicos. Para conseguir este objetivo se desarrollan modelos matemáticos, simulaciones y técnicas de procesamiento de datos que complementan la estrategia empírica actual de las ciencias biológicas.

¹ Mesarovic, M. D. (1968). Systems Theory and Biology-View of a Theoretician, in System Theory and Biology, ed. M. D. Mesarovic', pp. 59-87, Springer-Verlag.

Principales características de la Biología de Sistemas

- Estudia los sistemas biológicos de una forma global, a nivel molecular.
- Contrasta con la aproximación clásica lineal (un gen, una proteína).
- Integra el conocimiento de diferentes plataformas o disciplinas (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, fisiología, patología, etc.).
- 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.

En la actualidad no existe una definición clara para el término Biología de Sistemas. Esto se debe principalmente a dos factores, en primer lugar el lenguaje empleado por científicos dedicados a la Biología de Sistemas no se encuentra consensuado entre los expertos, y en segundo lugar la Biología de Sistemas representa un paraguas bajo el que tienen cabida expertos procedentes de disciplinas científicas muy diversas. Estos factores deberán ser superados para evitar la confusión con otros campos afines.

Algunas razones de la inexistencia de una definición homogénea de Biología de Sistemas

- El lenguaje empleado comúnmente por científicos dedicados a la Biología de Sistemas no se encuentra consensuado entre los expertos. Algunas iniciativas como la de la Universidad de Stuttgart pretende elaborar un glosario de los términos básicos en Biología de Sistemas².
- Los expertos que participan en esta nueva disciplina provienen de una multitud de campos como la química analítica, matemática, estadística, biología computacional, ingeniería química, biología, e ingeniería.

Un ejemplo de sistema biológico clásico es el ciclo de Krebs, implicado en el metabolismo de azúcares y aminoácidos. Pese a ser un sistema en toda regla, no ha sido descrito mediante estrategias de Biología de Sistemas, sino mediante una ardua labor de identificación de los genes y proteínas individuales implicadas en el proceso. Sin embargo, una vez que esta información esté englobada dentro de un modelo que permita una simulación dinámica, se podrá

hablar de Biología de Sistemas. Otro ejemplo es el de los ritmos circadianos, como el que regula las horas de sueño en ciclos de 24 horas. La modelización de estos sistemas biológicos podrían emplearse en medicina personalizada para la predicción del progreso de determinadas enfermedades y la optimización de la administración de fármacos a lo largo del día, como en el caso de la diabetes³.

² A Glossary for Systems Biology, Universidad de Stuttgart (<http://www.sysbio.de/projects/glossary/Glossary.shtml>).

³ EU Projects Workshop Report on Systems Biology.

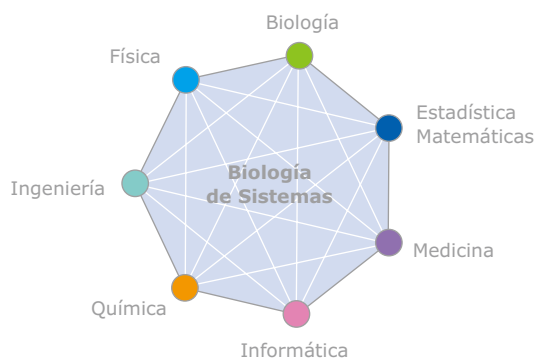


Fig. 2. Disciplinas que componen la Biología de Sistemas.
 Fuente: Munich Systems Biology Forum, MSBF (<http://www.msbf.mpg.de>).

La Biología de Sistemas surge como consecuencia de la denominada "era postgenómica", en la que se irán integrando los conocimientos acumulados en diversos "Atlas" del ser humano y de otros seres vivos, en los que se podrán interrelacionar de modo funcionalmente significativo diversos niveles de comprensión de la materia viva: génico, genómico, regulación, biología celular, fisiología, evolución, etc⁴. **Las estrategias de Biología de Sistemas se pueden entender como una combinación de las aproximaciones "omic", integración de datos, modelización y biología sintética.**

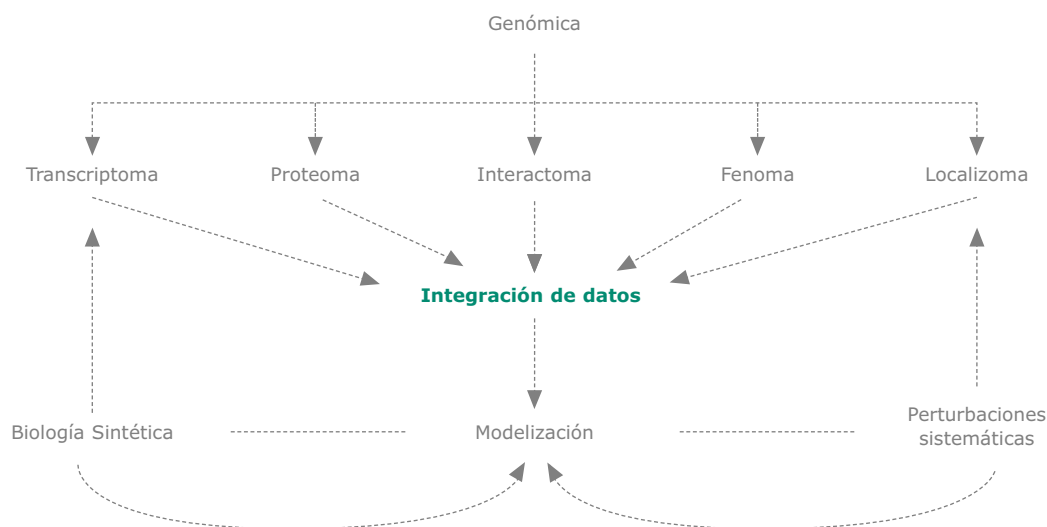


Fig. 3. Integración de la información "omic".
 Fuente: Ge, H. *et al.* (2003). Integrating "omic" information: a bridge between genomics and systems biology. *TRENDS in Genetics*, vol. 19 (1): 551-560.

⁴ Iañez, E. La era postgenómica: la próxima revolución de la biología.
 Disponible on-line <http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/genoma-7.html>.

2. Estrategias empleadas en Biología de Sistemas

Para comprender el funcionamiento de un sistema biológico se ha de comenzar por realizar la descripción de sus componentes, y posteriormente se debe emprender un análisis de su comportamiento frente a distintos estímulos. Por último, es esencial controlar el comportamiento del sistema como respuesta a los estímulos estudiados, para en última instancia ser capaz de diseñar el sistema en función de las necesidades. A continuación se describen las principales etapas clave seguidas en la Biología de Sistemas propuestas por Kitano, uno de los principales investigadores de esta disciplina⁵:

a) Identificación de la estructura del sistema

Para caracterizar un sistema biológico es necesario en primer lugar identificar la estructura del mismo. Por ejemplo, si se quiere caracterizar una red de regulación génica es necesario identificar todos los componentes que forman la red, la función de cada uno, las interacciones que se producen entre ellos y todos los parámetros que están asociados a la red. Se trata de un trabajo complejo que no puede realizarse de forma automática ya

que los sistemas biológicos no son sistemas estáticos sino que son capaces de evolucionar en el tiempo a través de procesos estocásticos. Para hacer frente a este problema se han planteado dos estrategias diferentes: (i) *ingeniería directa* (bottom-up) o modelización a partir de información conocida de los componentes del sistema biológico, y (ii) *ingeniería reversa* (top-down), mediante la cual se deduce la estructura y componentes del sistema biológico en base a su comportamiento.

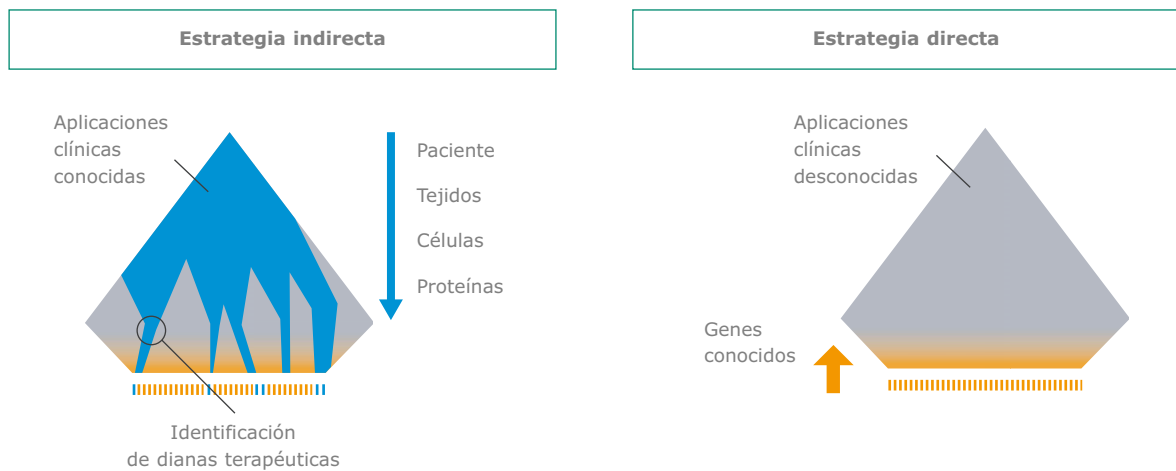


Fig. 4. Identificación de la estructura de un sistema mediante el modelo de estrategias directas e inversas.

Fuente: Mack, G. S. (2004). Can complexity be commercialized? *Nature Biotechnology*, Vol. 22 (10): 1223-1227.

Las principales tecnologías empleadas en la identificación de la estructura de un sistema son técnicas de alto rendimiento como los microarrays de ADN y proteínas, la espectrometría de masas, y otras tecnologías que permiten la monitorización de los procesos biológicos.

⁵ Kitano, H. *Systems Biology: Toward Systems-level Understanding of Biological Systems*.

b) Análisis del comportamiento del sistema

En cuanto a las técnicas empleadas para comprender el funcionamiento de un sistema, los métodos pueden ser muy diferentes en función del proceso biológico que se desee analizar. Por ejemplo, es muy común que se pretenda analizar la sensibilidad de un sistema frente a la influencia de determinados estímulos externos que en lenguaje de la Biología de Sistemas se denominan perturbaciones, y con qué rapidez recupera el sistema sus condiciones iniciales. Este tipo de estudios de simulación son de especial interés en los ensayos que evalúan la respuesta celular como consecuencia de la administración de nuevos fármacos, con el objeto de maximizar sus efectos terapéuticos y minimizar los posibles efectos secundarios.

c) Control del sistema

Una vez se ha conseguido caracterizar hasta cierto nivel de detalle un sistema y se comprende su comportamiento, lo general es buscar el control de sus procesos biológicos y por tanto ser capaz de aprovechar los conocimientos del sistema en diversas aplicaciones. Ejemplos claros de estas aplicaciones serían la capacidad de controlar la transformación de células malignas o que poseen una función dañada en células sanas, la capacidad de provocar su muerte o apoptosis, y la capacidad de controlar el estado de

diferenciación celular. El desarrollo de estas tecnologías entra dentro del campo de la biología celular y molecular principalmente.

d) Diseño del sistema

Entre los últimos objetivos de la Biología de Sistemas se encuentra el diseño de sistemas biológicos que posean las características necesarias que proporcionen la terapia adecuada para combatir enfermedades que actualmente no tienen cura. En un futuro, los avances en la descripción y control de los sistemas biológicos permitirán diseñar y crecer tejidos e incluso órganos a partir de tejidos del propio paciente. Estas tecnologías son horizontales y poseen aplicaciones en otros sectores como la ingeniería, por lo que sería posible el diseño de materiales biológicos utilizados en robótica y computación.

Otro de los modelos utilizados para definir el proceso empleado en cualquier estrategia de Biología de Sistemas es un modelo circular que se compone de cuatro etapas consecutivas que consisten en la definición de los componentes y estructuras del sistema, la perturbación del sistema y monitorización de los componentes del mismo, el refinamiento del modelo a partir de las respuestas observadas en la etapa anterior, y por último la formulación de nuevas hipótesis e identificación de nuevos puntos clave.

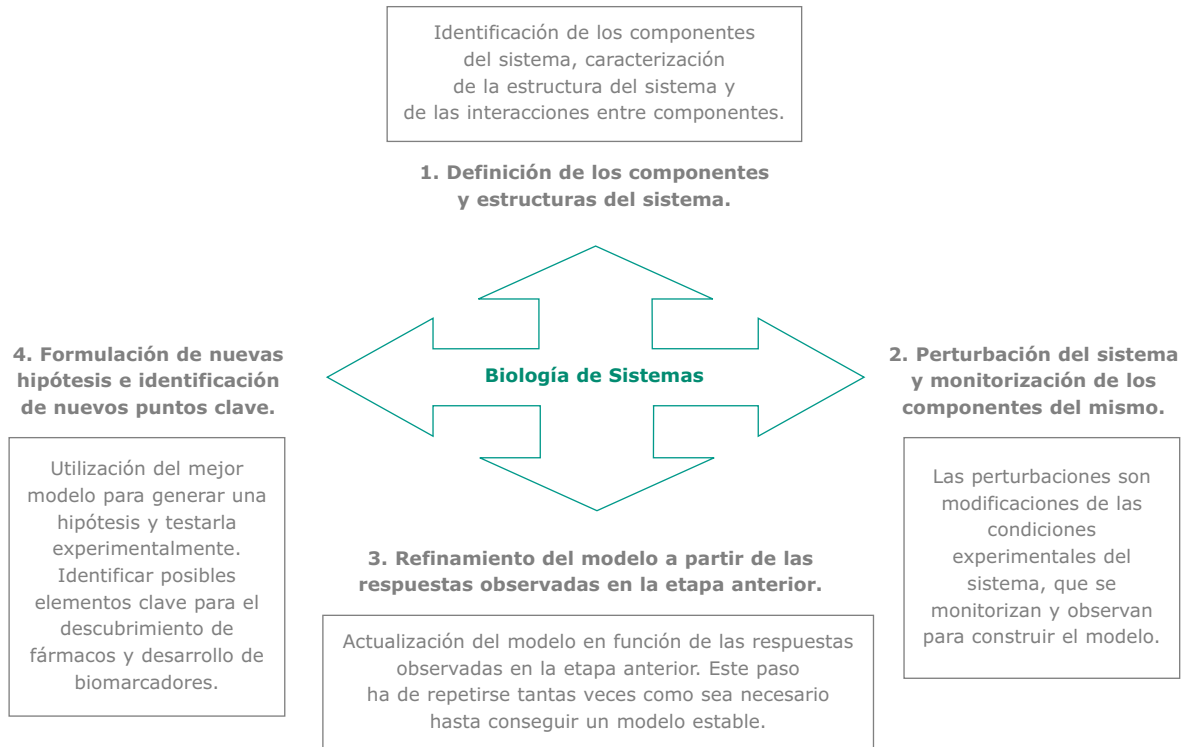


Fig. 5. Diagrama del proceso de la Biología de Sistemas.

Fuente: Cho, C. R. (2006). The application of systems biology to drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*, 10: 294-302.

La metodología que emplea la Biología de Sistemas utiliza generalmente tanto **sistemas modelo** biológicos como aproximaciones computacionales. Los sistemas modelo que se utilizan preferentemente suelen ser organismos unicelulares tales como bacterias y levaduras, ya que poseen una complejidad menor que los mamíferos y son más sencillos de manipular.

Tipos de sistema modelo en Biología de Sistemas

- Construcción de modelos a gran escala: incorporando todas los datos experimentales disponibles de una ruta metabólica o sistema de señalización.
- Construcción de modelos a pequeña escala: modelos de limitada complejidad que contienen un número reducido de variables, y que tienen como objetivo la búsqueda de preguntas específicas. Generalmente están relacionados con fenómenos dinámicos como los ritmos celulares, señalización celular y dinámica del ciclo celular⁶.

⁶ EU Projects Workshop Report on Systems Biology.

Brazma, A. *et al.* (2006). Standards for systems biology. *Nat Rev Genet*. Aug;7(8): 593-605.

PRINCIPALES SISTEMAS MODELO EMPLEADOS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Sistema modelo	Organismo	Estrategia
Infección viral de <i>E. coli</i>	Fago λ	Simulaciones por ordenador mediante modelos, simulaciones estocásticas.
	Fago T7	Ecuaciones diferenciales
Quimiostasis viral	<i>E. coli</i>	Ecuaciones diferenciales, simulaciones estocásticas.
Desarrollo embrionario	Erizo de mar	Identificación de elementos reguladores cis e interacciones, modelización por ordenador de redes cis.
	<i>Drosophila</i>	Simulación mediante ecuaciones diferenciales.
Señalización celular	Mamíferos	Simulación mediante ecuaciones diferenciales.
Metabolismo de hidratos de carbono	<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> , <i>Neurospora</i> , 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.

Tabla 1. Principales sistemas modelo empleados en Biología de Sistemas.

Fuente: Ideker, T. *et al.* (2001). A new approach to decoding life. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2:343-72.

Es importante señalar la diferencia que existe entre la modelización de rutas metabólicas y la modelización de rutas de señalización, ya que en ocasiones se confunden ambos términos. Las rutas metabólicas realizan operaciones esenciales para el funcionamiento general de las células y están reguladas por genes constitutivos⁷. Las rutas de señalización por su parte, están implicadas en el intercambio de información intra e intercelular, y se encuentran afectadas por el medio que las rodea. Su principal característica

que las diferencia de las rutas metabólicas radica en esta dependencia, lo que conlleva a que el proceso de modelización sea más complejo. Por otra parte, las rutas de señalización no están evolutivamente tan conservadas como las rutas metabólicas, y se desconoce en gran medida la progresión de estas rutas durante el desarrollo embrionario. Estas particularidades hacen que hasta la fecha tan solo haya sido posible construir modelos de rutas de señalización de una única célula⁸.

⁷ Genes constitutivos: genes que se expresan al mismo nivel independientemente de las condiciones ambientales.

⁸ Dhar, P. K. *et al.* (2004). Computational approach to systems biology: from fraction to integration and beyond. *IEE Transactions on nanobioscience.* September, vol. 3 (3): 144-152.

3. Tecnologías clave 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. Sin embargo, lo que realmente ha supuesto un impulso de la Biología de Sistemas ha sido el Proyecto Genoma Humano, basado en el diseño de software que permita el análisis de genomas completos y otro tipo de conjunto de datos biológicos. 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.

Las principales tecnologías empleadas en Biología de Sistemas se pueden dividir en dos grandes categorías: Técnicas experimentales y Técnicas computacionales. Dentro de las técnicas experimentales se engloban las técnicas que permiten (i) el análisis de la secuencia genética, (ii) el análisis de la expresión génica, (iii) el análisis de las interacciones ADN-proteínas, (iv) el análisis de las interacciones entre proteínas y (v) el análisis de la localización subcelular proteica.

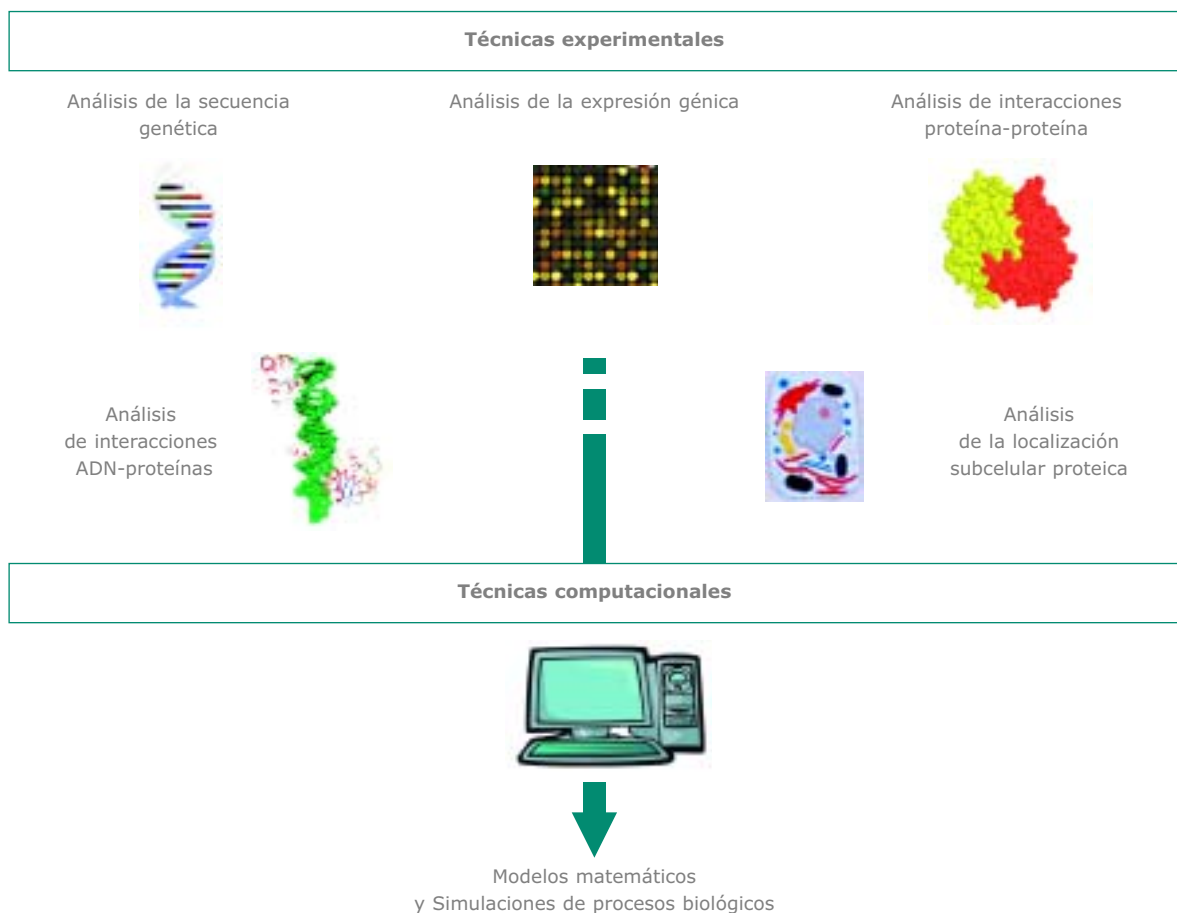


Fig. 6. Relación entre técnicas experimentales y computacionales en Biología de Sistemas. Fuente: elaboración propia.

⁹ Greenbaum, D. *et al.* (2001). Interrelating different types of genomic data, from proteome to secretome: 'Oming in on function. *Genome Research*, 11: 1463-1468.

Todas estos 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. En el presente apartado se realizará una revisión de estas tecnologías, cuyo desarrollo es clave para la evolución de la Biología de Sistemas.

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.

3.1. Técnicas experimentales

El análisis de la expresión génica es una de las técnicas más empleadas, consiguiendo su máxima eficacia mediante tecnologías de microarrays. 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. El sistema doble híbrido permite la detección de asociaciones proteína-proteína que confirman el interactoma. 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 proteínas.

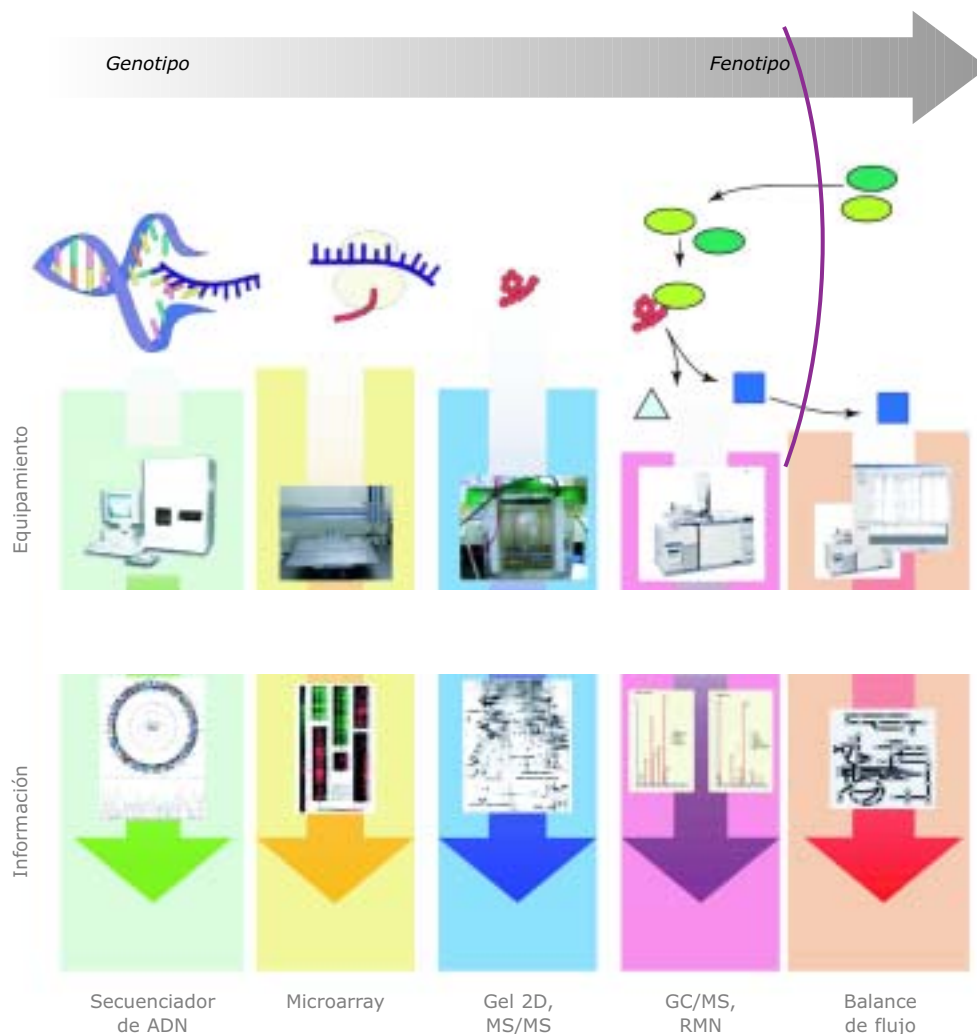


Fig. 7. Tecnologías "ómicas" aplicadas a la investigación.

Fuente: Sang Yup Lee *et al.* (2005). Systems biotechnology for strain improvement. TRENDS in Biotechnology, 23 No.7 July 2005.

Las tecnologías experimentales que proporcionan los datos necesarios para abordar los sistemas biológicos mediante estrategias de Biología de Sistemas se pueden agrupar en diferentes tipos de análisis:

CLASIFICACIÓN DE ANÁLISIS Y TÉCNICAS EXPERIMENTALES EMPLEADAS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Análisis	Técnicas
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).	Secuenciación de ADN. Genotipado. Identificaciones de deleciones genéticas. Knockouts ARNi.
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.	Microarrays de ADN. Marcaje de ADN.
Análisis de interacciones ADN-proteínas: descripción de los genes regulados por determinados factores de transcripción en condiciones definidas.	Inmunoprecipitación de cromatina. Biochips (localización de sitios de unión, ChIP-chips).
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.	Sistemas doble híbrido. Purificación por afinidad. Espectrometría de masas. Proteómica cuantitativa.
Análisis de la localización subcelular proteica: localización de la síntesis de proteínas y destino de las mismas dentro de la célula.	Separación celular por cell sorting. Marcaje molecular por medio de genes trazadores o anticuerpos.

Tabla 2. Clasificación de análisis y técnicas experimentales empleadas en estrategias de Biología de Sistemas.
Fuente: Institute for Systems Biology (www.systemsbiology.org).

3.2. Técnicas computacionales

Las Técnicas computacionales empleadas en Biología de Sistemas se basan en el desarrollo de algoritmos¹⁰ mediante los cuales la información obtenida por las técnicas experimentales es procesada y transformada en conocimiento. 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 algún ejemplo. El objetivo final es realizar simulaciones de procesos biológicos o realizar modelos matemáticos, que permitan predecir el comportamiento de sistemas biológicos complejos y en último término, modificar o incluso diseñar estos sistemas en base a determinadas necesidades.

¹⁰ Algoritmo: conjunto de instrucciones o pasos que sirven para ejecutar una tarea y/o resolver un problema.

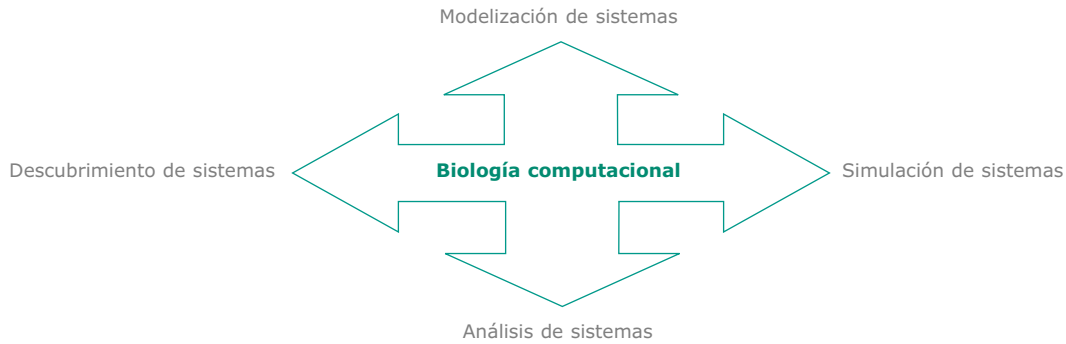


Fig. 8. Aplicaciones de las Técnicas Computacionales en Biología de Sistemas.
Fuente: elaboración propia.

Aportaciones de las Técnicas Computacionales al estudio de sistemas biológicos

- Las aproximaciones experimentales de proteómica, transcriptómica, genómica, etc., proporcionan gran cantidad de información. Los datos procedentes tan solo de una de estas aproximaciones proporcionan información acerca de los genes o de las proteínas únicamente, por lo que es necesaria una integración de estos datos por medio de una aproximación más global. Las técnicas computacionales proporcionan una herramienta que permite el tratamiento de toda esta información de manera integrada y permiten la mejora en las anotaciones acerca de las funciones de los genes y proteínas y además hacen posible la formulación de hipótesis biológicas.

Como ya se comentaba en el apartado II del presente informe, en la investigación en Biología de Sistemas una de las etapas clave es el Análisis del comportamiento del sistema. 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. Las dos herramientas fundamentales que permiten realizar análisis del comportamiento de sistemas son las simulaciones computacionales y el análisis teórico.

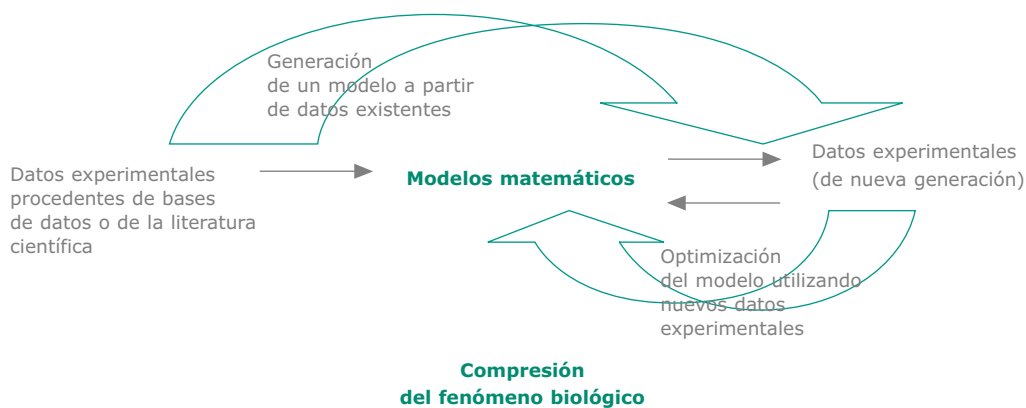


Fig. 9. Generación de modelos matemáticos en base a los datos experimentales.

Fuente: Stefan Hohmann, Jens Nielsen y Hiroaki Kitano (2004). White Paper: Yeast Systems Biology Network http://www.gmm.gu.se/globalysbn/WhitePaperYSB_may2004.pdf

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. Del mismo modo, en Biología de Sistemas el objetivo del análisis teórico es utilizar el lenguaje matemático para describir el comportamiento de los sistemas biológicos. Las principales herramientas teóricas utilizadas en Biología de Sistemas son aquellas que en física se utilizan para estudio de los sistemas dinámicos complejos (ecuaciones diferenciales, análisis de bifurcaciones, análisis de balances de flujos o análisis de control metabólico, por ejemplo).

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. El objetivo último es el planteamiento de un modelo matemático que permita desarrollar predicciones sobre el comportamiento del sistema.

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. Los modelos estadísticos y métodos de agrupación son un tipo de modelo matemático de

aplicación en Biología de Sistemas. 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. Otro tipo de modelos empleado comúnmente en Biología de Sistemas son la Redes Neuronales y los Modelos de Markov. 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. 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. 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. 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. En el anexo III del presente informe se muestran ejemplos de modelos humanos en Biología de Sistemas.

Modelos matemáticos utilizados comúnmente en Biología de Sistemas¹¹

- Modelos estadísticos: distribución de la información en grupos según semejanzas; validación de resultados.
- Modelos cinéticos: realización de análisis cuantitativos y simulaciones dinámicas.
- Redes neuronales o modelos de Markov: estudio de interacciones y desarrollo de algoritmos de predicción.
- 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. Su objetivo es reproducir en el ordenador de forma fidedigna el comportamiento de un sistema biológico. En estas simulaciones se integran datos experimentales y de análisis teórico por lo que presentan unos

requerimientos de software muy concretos: (i) una base de datos en la que se almacenen todos los datos experimentales, (ii) un simulador de células y tejidos, (iii) un software para la optimización de parámetros, (iv) un software que permita el análisis del sistema y de sus bifurcaciones, (v) un software gracias al cual se

¹¹ Borodina, I. y Nielsen, J. (2005). From genomes to in silico cells via metabolic networks. Current Opinion in Biotechnology 16, 350-355.

puedan formular hipótesis y (vi) un software que permita la visualización de los resultados en la pantalla del ordenador¹². Existe un gran número de grupos de investigación que dedican su actividad científica al desarrollo de este tipo de software, en los anexos VI y VII del presente Informe se presenta un resumen de grupos que desarrollan software, en concreto software relacionado con la interacción de proteínas.

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, es decir, de las **redes biomoleculares** dentro de las que encontramos

redes metabólicas, redes transcripcionales, o redes de regulación. Este área de la investigación permite comprender los mecanismos biológicos ya que proporciona una forma de representar los componentes celulares y sus interrelaciones y permite la identificación y caracterización de módulos funcionales. La 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. 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.

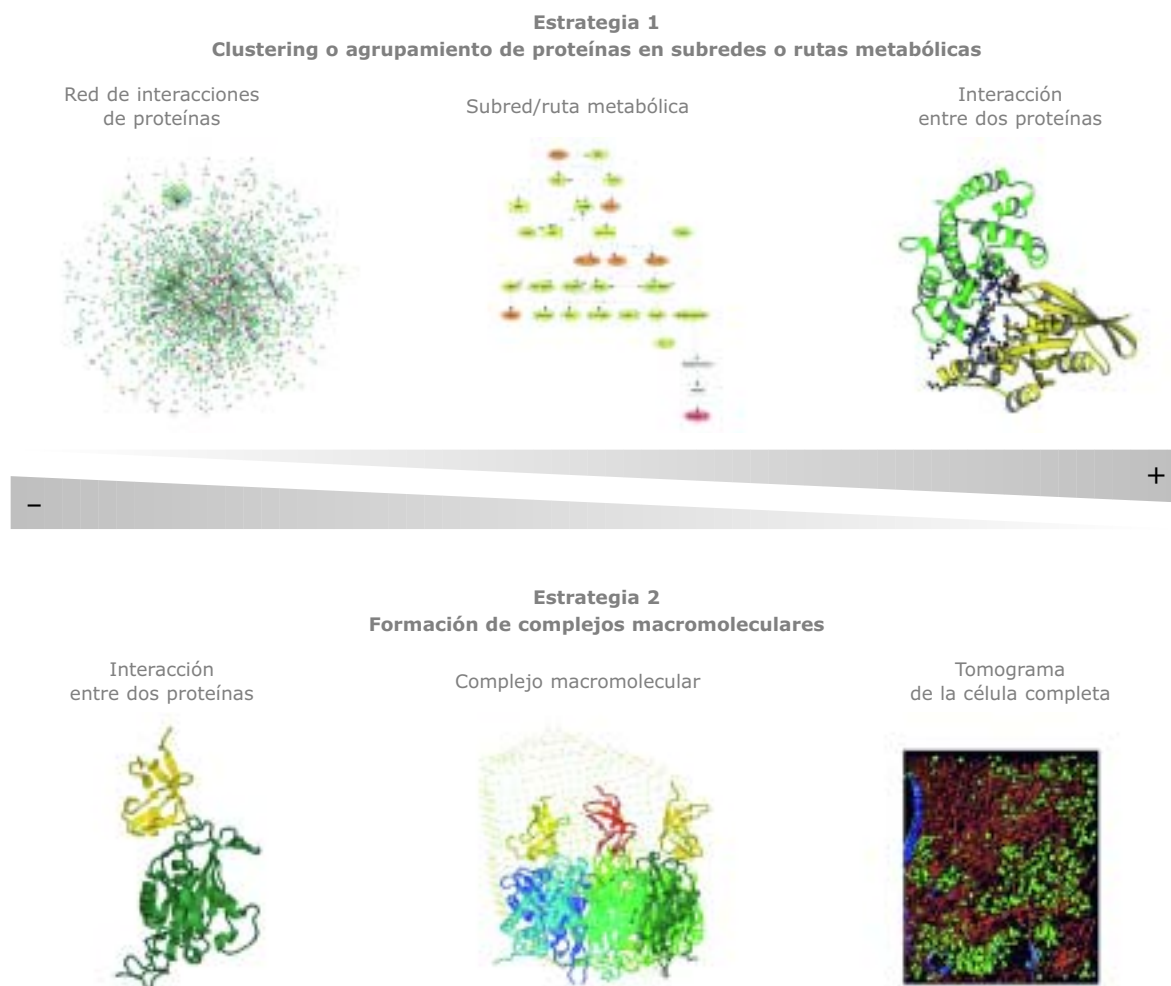


Fig. 10. Comprensión de las redes celulares desde la Biología de Sistemas.

Fuente: Aloy, P. y Russell, R. B. (2005). Structure-based systems biology: a zoom lens for the cell. FEBS Letters 579. 1854-1858.

¹² Kitano, H. Systems Biology: Toward Systems-level Understanding of Biological Systems.

La primera estrategia aborda las redes celulares directamente, para ir desgranándolas poco a poco en subredes de menor complejidad, que formarían cluster o agrupamientos de proteínas. 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. 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. El objetivo de esta estrategia consiste en poder reconstruir virtualmente redes celulares e incluso la célula completa a partir de estos complejos proteicos¹³. Ambas estrategias se nutren de información que ha de estar previamente recogida en bases de datos especializadas en interacciones proteína-proteína, así como estructuras 3D proteicas (Protein Data Bank¹⁴).

Un aspecto crítico en el desarrollo de modelos matemáticos y de simulaciones de procesos biológicos es la **estandarización** de experimentos *in vitro* e *in vivo*. En el apartado 5.4 del presente Informe se realiza un análisis detallado de los retos y barreras a los que se enfrenta la Biología de Sistemas. En este punto se expone en detalle la importancia de la estandarización en Biología de Sistemas.

c) La **Minería de textos** es una tecnología emergente cuyo objeto es la búsqueda de conocimiento en grandes colecciones de documentos no estructurados. Se trata de una

tecnología de carácter horizontal y gran importancia para el tratamiento de la información. Otro aspecto en el que las tecnologías de minería de textos encuentran un prometedor área de aplicación es el de la web semántica. 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. Los sistemas de text mining 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. Las tecnologías relacionadas con la minería de textos serán esenciales para el desarrollo de la Biología de Sistemas ya que proporcionarán herramientas adicionales para el descubrimiento de diversos tipos de relaciones entre los componentes de un sistema biológico¹⁵.

Hasta la fecha, alrededor del 90% de la literatura científica en el área de biomedicina se encuentra almacenada en la base de datos PubMed¹⁶, 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. Por este motivo, ya están en marcha algunas iniciativas como DOAJ¹⁷, PubMed Central¹⁸, y Highwire Press¹⁹, bases de datos de libre acceso que contienen referencias con textos completos.

¹³ Aloy, P. y Russell, R. B. (2005). Structure-based systems biology: a zoom lens for the cell. FEBS Letters 579. 1854-1858.

¹⁴ The RCSB Protein Data Bank, PDB (www.rcsb.org/pdb).

¹⁵ Jensen, L. J. *et al.* (2006). Literature mining for the biologist: from information retrieval to biological discovery. Nature Reviews - Genetics, Vol. 7: 119-129.

¹⁶ PubMed, U.S. National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>).

¹⁷ DOAJ, Directory of Open Access Journals (<http://www.doaj.org>).

¹⁸ PMC, PubMed Central (<http://www.pubmedcentral.nih.gov>).

¹⁹ Highwire Press (<http://highwire.stanford.edu>).

4. Principales aplicaciones de la Biología de Sistemas

En el siguiente apartado se revisan las posibles aplicaciones de la Biología de Sistemas. En primer lugar, la Biotecnología Industrial se presenta como una aplicación directa de la Biología de Sistemas, ya que las estrategias basadas en esta disciplina emergente, proporcionan nuevas herramientas para la investigación en Ingeniería metabólica. En segundo lugar, la Biología de Sistemas permitirá la comprensión de las interacciones funcionales que se producen en y entre células, órganos y sistemas, por lo que proporcionará información detallada de las diferencias existentes entre estados fisiológicos normales y estados patológicos. Por este motivo, la Biología de Sistemas también tiene una aplicación directa en la Industria farmacéutica, ya que gracias a sus estrategias y técnicas será posible desarrollar fármacos más efectivos y contribuirá por tanto a la consecución de una medicina personalizada. Por último se describe en qué grado se beneficiarán los proyectos dedicados a Biodefensa de la Biología de Sistemas.

4.1. Ingeniería metabólica

La ingeniería de vías metabólicas puede definirse como la modificación y/o introducción de reacciones bioquímicas, ya existentes o nuevas, para la mejora directa de propiedades celulares mediante tecnologías de ADN recombinante. 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 des-regulación de genes.

Algunas definiciones de ingeniería metabólica

- Manipulación de los procesos metabólicos mediante tecnología recombinante con el objetivo de mejorar las propiedades de los microorganismos.
- Mejora dirigida de las propiedades celulares mediante ingeniería genética para modificar o introducir nuevas reacciones bioquímicas específicas.
- 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.

La manipulación directa de las vías 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, etc. Estas cepas han constituido la base para el desarrollo de nuevas y mejores tecnologías biológicas. Mediante 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.

Aplicaciones de los flujos metabólicos en procesos industriales

- Incrementar la productividad del proceso (ej., producción de antibióticos).
- Incrementar la producción de precursores biosintéticos o polímeros.
- Ampliar capacidades metabólicas añadiendo actividades extrínsecas.

Mediante Biología Sintética, en la actualidad es posible elaborar catálogos de partes de los componentes del metabolismo en cepas concretas de microorganismos²⁰, 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.

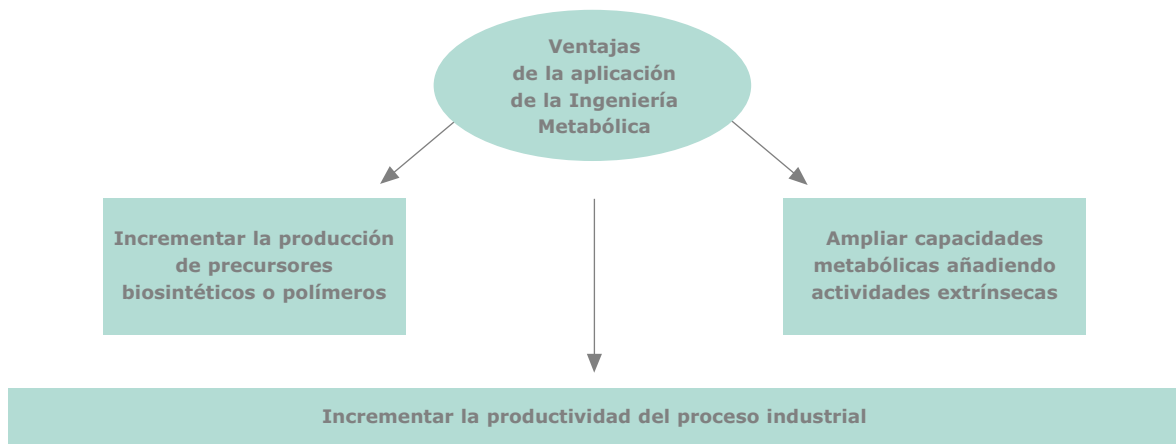


Fig. 11. Ventajas de la aplicación de la Ingeniería Metabólica.
Fuente: elaboración propia.

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. Para ello debemos comprender los factores que influyen en el flujo. Una vez que se ha entendido el flujo metabólico, se ha dado un 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 deseado²¹.

Objetivos del control del flujo metabólico

- 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: evitación de productos tóxicos como el acetato y desvío hacia productos menos tóxicos (etanol, acetolactato). *Escherichia coli* con compuestos portadores de oxígeno, lo que le permite mejorar en condiciones de limitación de oxígeno.

²⁰ López, M.; Ruiz, G.; Mallorquín, P. y Vega, M. (2006). Informe de Vigilancia Tecnológica Biología Sintética. Genoma España.

²¹ Ingeniería metabólica, Instituto de Biotecnología de la Universidad de Granada (<http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/ingmetabol.htm>).

APLICACIONES DE LAS TECNOLOGÍAS "ÓMICAS" EN INGENIERÍA METABÓLICA

"Omica"	Cepa	Producto
Genoma: conjunto de todos los genes de un organismo.	<i>Corynebacterium glutamicum</i>	Metionina
	<i>Corynebacterium glutamicum</i>	L-Lisina
Transcriptoma: conjunto de todos los transcritos (ARNm) de un organismo.	<i>Corynebacterium glutamicum</i>	L-Lisina
	<i>Escherichia coli</i>	Proteína de fusión IGF-I
	<i>Clostridium acetobutylicum</i>	Acetona-Butanol-Etanol
Proteoma: conjunto de todas las proteínas de un organismo.	<i>Escherichia coli</i>	Poli (3-hidroxibutirato)
	<i>Escherichia coli</i>	Poli (3-hidroxibutirato)
	<i>Escherichia coli</i>	Leptina humana
Metaboloma: conjunto de todos los metabolitos de un organismo.	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	—
	<i>Corynebacterium glutamicum</i>	L-Lisina
	<i>Bacillus subtilis</i>	Riboflavina
Transcriptoma y/o proteoma.	<i>Escherichia coli</i>	Células
	<i>Escherichia coli</i>	L-Treonina
Transcriptoma y/o Metaboloma.	<i>Aspergillus terreus</i>	Lovastatina
	<i>Corynebacterium glutamicum</i>	L-Treonina

Tabla 3. Aplicaciones de las tecnologías "Ómicas" en ingeniería metabólica.

Fuente: San Yup Lee *et al.* (2005). Systems biotechnology for strain improvement. *TRENDS in Biotechnology*, 23: 359-368.

4.1.1. Aminoácidos de origen industrial²²

Los aminoácidos son moléculas nitrogenadas simples con cadenas hidrocarbonadas de bajo peso molecular. Todos los aminoácidos, a excepción de la glicina, tienen dos formas estructurales o estereoisómeros: L y D. En las proteínas animales todos los aminoácidos presentes pertenecen a la serie L. Sin embargo, en ciertos casos el animal dispone de la capacidad enzimática precisa para aprovechar la forma D, previa transformación a la forma L correspondiente. Así, por ejemplo, para la metionina ambas formas son totalmente disponibles. Para el triptófano la equivalencia está en torno al 90-100% en porcino pero solo es del 55 al 85% en aves. Los isómeros D de lisina y treonina no son biológicamente activos por lo que no tienen valor para el animal. Lisina, metionina, treonina y triptófano son los aminoácidos actualmente disponibles a precios competitivos para la fabricación de piensos.

La **lisina** libre o pura es altamente higroscópica²³ lo que limita su uso directo en la fabricación de piensos. La forma comercial más frecuente es el monoclóhidrato de L-lisina, que se obtiene mediante fermentación oxidativa utilizando una fuente de carbono (azúcar, almidón, melazas, etc.) y una fuente de nitrógeno (sales amónicas, amoníaco, hidrolizados proteicos, etc.) como sustrato de los microorganismos. También puede obtenerse mediante procesos químicos enzimáticos a partir del α -amino- ϵ -caprolactama. Los productos comerciales actuales tienen una pureza mínima del 98% que se corresponde con un valor en lisina del 78% y un contenido en cloro cercano al 19-20%. Recientemente, se ha iniciado la comercialización de la lisina líquida al 50% obtenida por un proceso similar al del clóhidrato. La diferencia más notable con respecto a la L-lisina, aparte de la presentación y de la riqueza en el aminoácido, es que no aporta cloro. La ventaja práctica más importante es la facilidad de manejo y de almacenamiento.

La **metionina** se comercializa actualmente en dos formas: DL-metionina y DL-metionina hidroxianálogo (DL-2 hidroxí-4 metiltiobutanoico o HMB). La DL-metionina se obtiene por síntesis química a partir del propileno, metiltiol, metano y amoníaco. El producto sólido comercial tiene una riqueza superior al 99%, mientras que la presentación líquida (sal sódica), menos utilizada por la industria, tiene una riqueza en metionina del 40%. Por su naturaleza química su contenido en Na y S es alto (6,2 y 8,6%, respectivamente). El hidroxianálogo está disponible en forma líquida, con un 88% de riqueza en el producto original, o en forma sólida, como sal con un 12% de calcio. Se obtiene por síntesis química a partir del óxido de calcio y del ácido 2-hidroxí 3-metiltiobutanoico. La equivalencia en metionina del precursor ha sido objeto de profundas discusiones en los últimos 20 años. Valores entre el 60 y el 100% han sido publicados en la literatura, con las cifras más bajas obtenidas normalmente con dietas semisintéticas. Además, es un producto ligeramente ácido, lo que potencia en cierta medida el control de hongos por antifúngicos.

La **L-treonina** se obtiene preferentemente mediante un proceso fermentativo por microorganismos. También puede obtenerse por aislamiento a partir de hidrolizados de proteína para uso farmacéutico. El producto comercial en fabricación de piensos tiene una riqueza mínima del 98% y un equivalente en proteína bruta en torno al 73-74%.

El **L-triptófano** se obtiene mediante fermentación a partir de la glucosa u otros productos carbonados como el indol. El producto comercial tiene un mínimo del 98% de riqueza y un equivalente en proteína bruta del 85-86%. La síntesis química a partir del éster acetaminomalónico y fenilhidracina produce DL-triptófano, de menor disponibilidad en monogástricos y de escaso uso en la industria. Recientemente ha aparecido en el mercado una combinación de triptófano y lisina sintética excipientada en solubles de fermentación. El producto contiene 55,3% de lisina y 15% de triptófano totalmente disponibles y su equivalente en proteína es del 95%.

²² Escuela Técnica Superior de Ingenieros Agrónomos de Madrid/Fundación Española para el Desarrollo de la Nutrición Animal (<http://www.etsia.upm.es/fedna/microingredientes/ltreonina.htm>).

²³ Higroscopicidad: propiedad de algunas sustancias de absorber y exhalar la humedad según el medio en que se encuentran.

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 del genoma únicamente²⁴. 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.

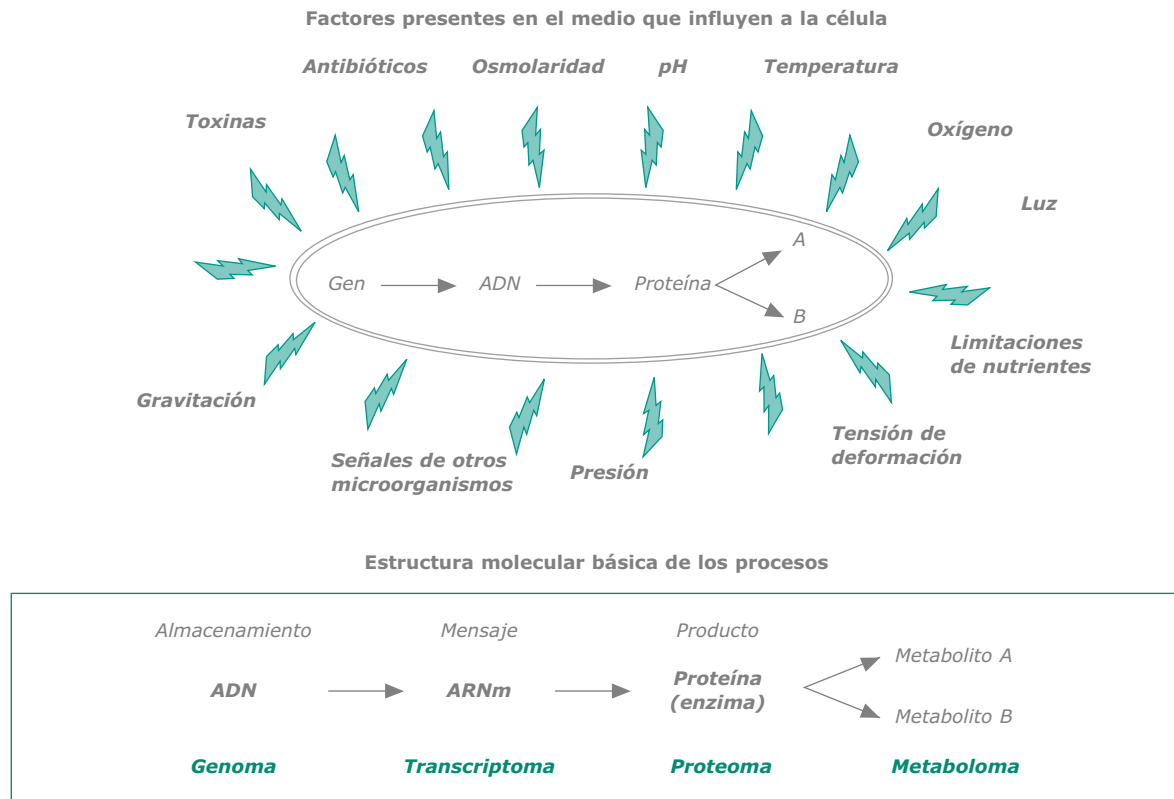


Fig. 12. Factores presentes en el medio que influyen a la célula y microorganismo y estructura molecular básica de los procesos biológicos.

Fuente: Deckwer, W. D. Systems Biology Approaches to bioprocess Development (2006). Eng. Life Sci. 6, 455:469.

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 celular²⁵.

²⁴ Deckwer, W. D. Systems biotechnology for strain improvement (2006). Eng. Life Sci. 6, 455:469.

²⁵ Sevilla, A. et al. (2006). Dynamic model for the optimization of l(-)-carnitine production by *Escherichia coli*. Understanding and Exploiting Systems Biology in Biomedicine and Bioprocesses. Fundación CajaMurcia.

Aplicaciones de la Biología de Sistemas al desarrollo de bioprocesos

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

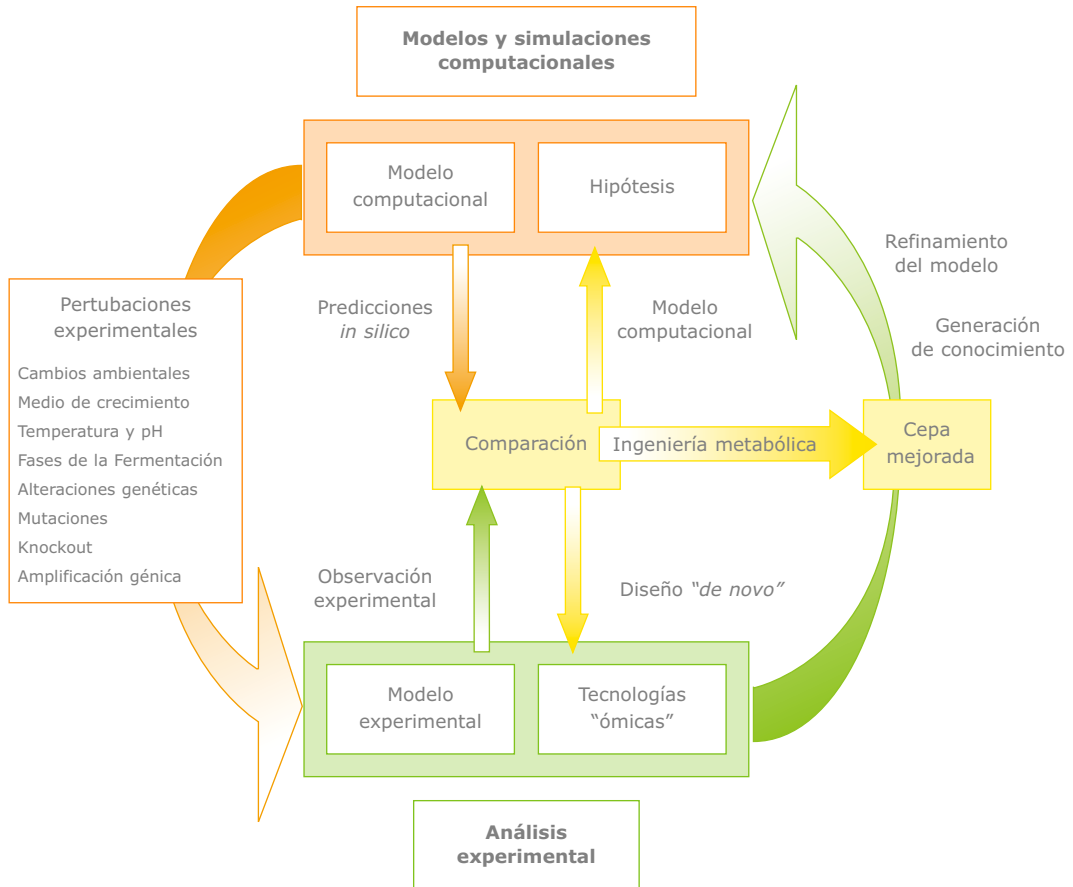
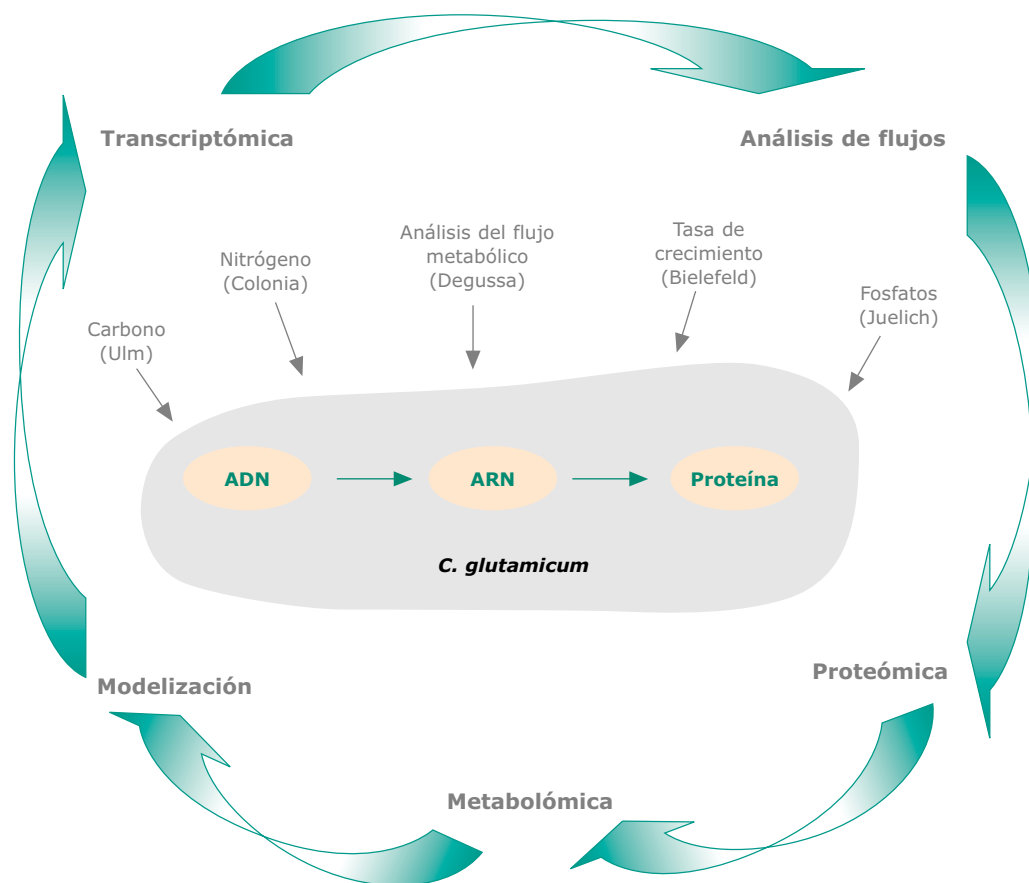


Fig. 13. Resumen de aplicaciones de la Biología de Sistemas a la mejora de procesos industriales.

Fuente: Sang Yup Lee *et al.* (2005). Systems biotechnology for strain improvement. TRENDS in Biotechnology, 23, No. 7.

Caso de éxito: mejora de la producción de aminoácidos por *Corynebacterium glutamicum* mediante estrategias de Biología de Sistemas

La bacteria gram + *Corynebacterium glutamicum* se utiliza desde 1957 en la producción de metabolitos primarios de interés industrial como son los aminoácidos L-glutamato, L-lisina o L-glutamina, aminoácidos cuyo mercado crece anualmente en torno a un 10%. Utilizando herramientas propias de Biología de Sistemas tales como análisis del proteoma, análisis del transcriptoma, utilizando microarrays de ADN y análisis de flujos metabólicos y mediante la realización de modelos, se han realizado mejoras en el proceso de síntesis de estos metabolitos²⁶. Este es el objetivo de un proyecto²⁷ realizado conjuntamente por las Universidades alemanas de Ulm, Colonia y Bielefeld, el Centro de Investigación Juelich y la empresa Degussa.



Cada uno de los componentes de este equipo se enfrenta al estudio de las redes de regulación que afectan al flujo de metabolitos concretos con el objetivo de comprobar qué metabolitos afectan más a la producción de L-Lisina.

El objetivo final del proyecto es realizar un análisis global de las redes metabólicas de *Corinebacterium* utilizando para ello datos genómicos obtenidos mediante técnicas de microarrays de ADN. Este análisis permitirá la obtención de nuevas cepas de interés industrial y la optimización del proceso de fermentación. Utilizando la información del genoma de la bacteria será posible comparar el proceso de producción de aminoácidos de las cepas originales de la bacteria y de las nuevas cepas bajo diferentes condiciones ambientales.

²⁶ Wendisch, V. F. (2005). Towards improving production of fine chemicals by systems biology: Amino acid production by *Corynebacterium glutamicum*. *Chemistry today* Feb, 49-52.

²⁷ Proyecto "Corynebacteria DNA microarray analysis of global regulatory networks in *Corynebacterium glutamicum*" (<https://www.genetik.uni-bielefeld.de/GenoMik/cluster4.html>).

4.1.2. Medio ambiente

Desde hace varias décadas, se han dedicado grandes esfuerzos al estudio de la eliminación de contaminantes orgánicos mediante microorganismos. La 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. 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 problemas²⁸.

La Biología de Sistemas permite el desarrollo o la mejora de modelos de metabolismo microbiano útiles para procesos de biodegradación de contaminantes. 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 biorremediación²⁹. En la figura 14 se muestra un ejemplo de cómo afrontar el desarrollo de un modelo de biorremediación microbiana desde el prisma de la Biología de Sistemas mediante un proceso iterativo en el que el modelo es mejorado en base a sus propios resultados.

Una aportación clave de la Biología de Sistemas es la reconstrucción de redes de biodegradación en la que se encuentren implicados diferentes microorganismos. En estos modelos ya no se estudia exclusivamente a un microorganismo concreto sino que aportan 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. 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. De esta forma es posible conseguir gran cantidad de información relacionada con la estructura, el comportamiento y la evolución de la red de biodegradación³⁰.

²⁸ Pieper D. T. *et al.* (2004). Genomic and mechanistic insights into the biodegradation of organic pollutants. *Current Opinion in Biotechnology* 15, 215-224.

²⁹ Lovely, D. R. (2003). Cleaning up with genomics: applying molecular biology to bioremediation. *Nature Reviews Microbiology* 1, 35-44.

³⁰ Trigo A. *et al.* (2006). The global biodegradation network: Who works here? Understanding and Exploiting Systems Biology in Biomedicine and Bioprocesses. Fundación CajaMurcia.

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

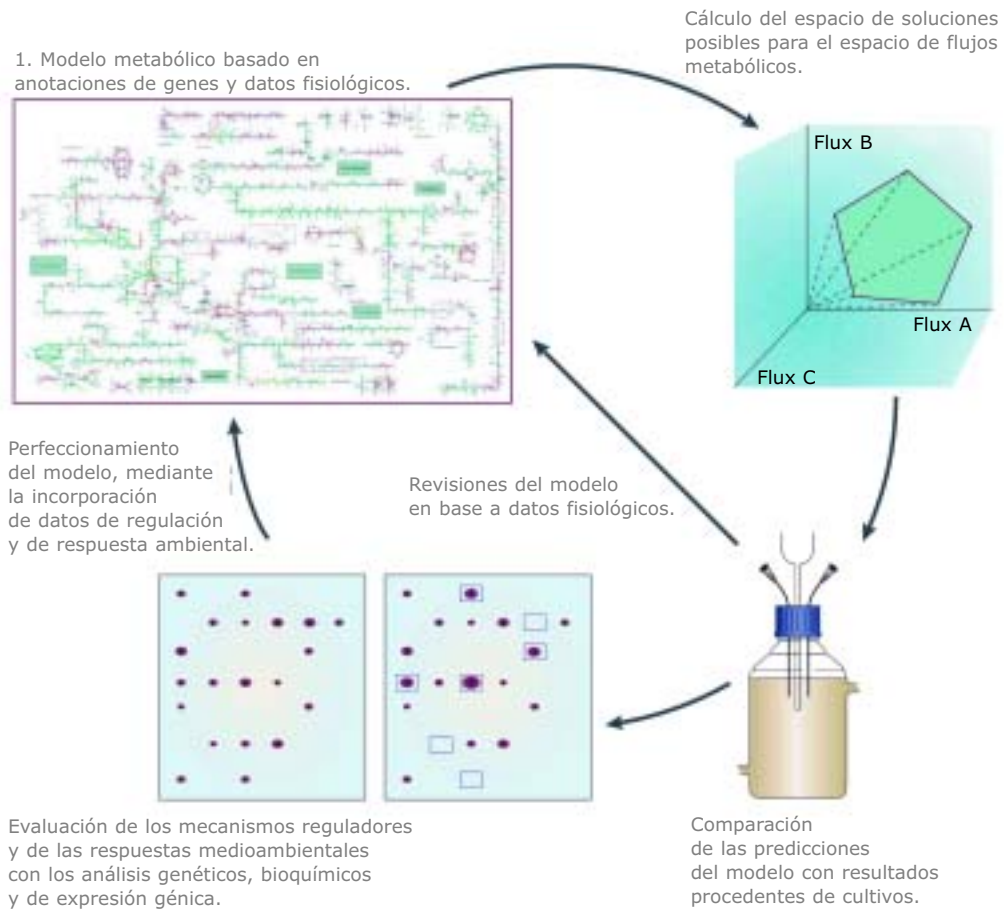


Fig. 14. Proceso iterativo para el desarrollo de modelos *in silico* del metabolismo microbiano.
 Fuente: Lovely, D. R. (2003). Cleaning up with genomics: applying molecular biology to bioremediation.
 Nature Reviews Microbiology 1, 35-44.

4.2. Aplicaciones biosanitarias

Otro aspecto clave de la Biología de Sistemas son sus posibles aplicaciones en relación con la salud humana. La Biología de Sistemas supone una nueva estrategia para el estudio de enfermedades complejas como son el SIDA, el cáncer o la diabetes. Una de las principales aplicaciones de la Biología de Sistemas radica en la comprensión de sistemas patológicos y fisiológicos, que permitan investigar los efectos de fármacos mediante modelos predictivos. Por este motivo la Industria farmacéutica se presenta como uno de los principales beneficiarios y usuarios de las nuevas estrategias que presenta la Biología de Sistemas.

4.2.1. Industria farmacéutica

Uno de los beneficiarios de la Biología de Sistemas es la industria farmacéutica, que podría aplicar modelos virtuales de rutas metabólicas o de señalización para realizar los análisis toxicológicos y eliminación de fármacos (Ej. Ruta del citocromo P450). Los modelos *in silico* revelarían cambios en las cascadas de señalización como consecuencia de perturbaciones relacionadas con la administración de fármacos³¹.

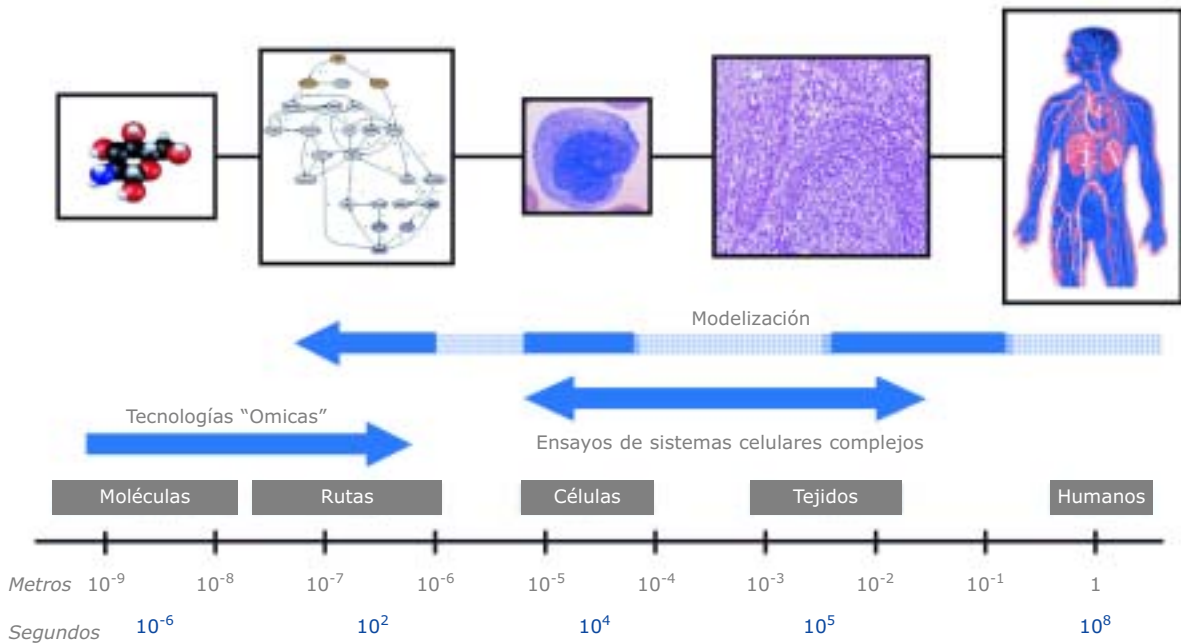


Fig. 15. Biología de Sistemas en el descubrimiento de fármacos.

Fuente: Butcher, E. C. *et al.* (2004). Systems Biology in drug discovery. Nature Biotechnology, Vol. 8, Nº 10: 1253-1259.

³¹ Dhar, P. K. *et al.* (2004). Computational approach to systems biology: from fraction to integration and beyond. IEE Transactions on nanobioscience. September, vol. 3, nº 3, 144-152.

Las recientes aplicaciones de la Biología de Sistemas en la industria farmacéutica se deben principalmente a avances en las llamadas tecnologías "Ómicas" (genómica, proteómica, transcriptómica, etc.), modelización computacional, y el empleo de sistemas humanos complejos como método de ensayo experimental

en el diseño de fármacos e identificación de dianas terapéuticas. Las tecnologías "Ómicas" se corresponderían con la estrategia de ingeniería directa que mencionábamos anteriormente, mientras que la modelización computacional sería un tipo de ingeniería indirecta.

CARACTERÍSTICAS DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS EN EL 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.

Tabla 4. Características de la Biología de Sistemas en el descubrimiento de fármacos.

Fuente: Butcher, E. C. *et al.* (2004). Systems Biology in drug discovery. *Nature Biotechnology*, Vol. 8, Nº 10: 1253-1259.

Aplicaciones de la Biología de Sistemas en la Industria farmacéutica

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. Sin embargo, los modelos preclínicos de los que se dispone actualmente poseen un valor predictivo muy escaso para las enfermedades humanas. Esto es debido a que existen una serie de factores complejos que interaccionan entre sí como son las características genéricas y los factores medioambientales³².

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. La caracterización y combinación del metaboloma, o conjunto de moléculas derivadas del metabolismo, y del proteoma, totalidad de las proteínas codificadas por un genoma, proporcionará la información necesaria para identificar nuevas moléculas terapéuticas más eficaces y seguras³³.

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. Un parámetro que mide la eficacia de las nuevas moléculas es el denominado índice terapéutico³⁴ 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. La Biología de Sistemas proporciona las herramientas necesarias para conseguir estos objetivos ya que permitirá el análisis multifactorial de la respuesta de los fármacos, que se verá reflejada en cambios sustanciales en las interacciones entre las proteínas constituyentes de diferentes redes³⁵.

d. Terapia individualizada

Los seres humanos se diferencian entre sí por medio de unos 6 millones de polimorfismos, que representan modificaciones puntuales de la secuencia de ADN de una sola base nucleotídica³⁶. 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. 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. 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). La medicina personalizada requerirá del análisis de complejos sistemas, por lo que la Biología de Sistemas jugará un papel clave en su desarrollo. A corto plazo, los ensayos clínicos se beneficiarán de una selección más homogénea de poblaciones de pacientes, mientras que a largo plazo seremos testigos de una terapia individualizada en la práctica clínica³⁷.

³² Hood, L. & Perlmutter, R. M. (2004). The impact of system approaches. *Nature Biotechnology*, vol. 22, (10): 1215-1217.

³³ Hood, L. & Perlmutter, R. M. (2004). The impact of system approaches. *Nature Biotechnology*, vol. 22, (10): 1215-1217.

³⁴ Índice terapéutico: índice o número que refleja la seguridad relativa de un medicamento o su selectividad de acción (dosis que produce efecto secundarios/ dosis óptima para una terapia de éxito).

³⁵ Hood, L. & Perlmutter, R. M. (2004). The impact of system approaches. *Nature Biotechnology*, vol. 22, (10): 1215-1217.

³⁶ López, M. *et al.* (2005). Técnicas de genotipado en salud humana. Informe de Vigilancia Tecnológica. Genoma España. Salud Humana. 2005.

³⁷ Hood, L. & Perlmutter, R. M. (2004). The impact of system approaches. *Nature Biotechnology*, vol. 22, (10): 1215-1217.

La biosimulación emplea las matemáticas para representar cuantitativamente la dinámica de los sistemas biológicos y por tanto analizar el comportamiento de dichos sistemas. 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. Las simulaciones a pequeña escala son particularmente útiles en la interpretación de datos clínicos y desarrollo de nuevos biomarcadores. 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 normales³⁸.

	Ventajas	Desventajas
<p>Biosimulaciones a pequeña escala</p> <p>Ejemplos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medición de la sensibilidad a la insulina. • Replicación de virus VIH. 	<ul style="list-style-type: none"> • Modelos centrados en aplicaciones concretas. • Modelos fáciles de comprender y analizar. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Biosimulaciones a gran escala</p> <p>Ejemplos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Electrofisiología cardiaca. • Mecanismos moleculares del asma. 	<ul style="list-style-type: none"> • Modelos empleados para el estudio de numerosas aplicaciones. • Puede predecirse el comportamiento del sistema de forma global. 	<ul style="list-style-type: none"> • Modelos difíciles de comprender y analizar. • El desarrollo de los modelos requiere de gran cantidad de datos, modelos sofisticados y herramientas de software.

Fig. 16. Características de la biosimulación en el descubrimiento y desarrollo de fármacos.

Fuente: Musante, C.J. *et al.* (2002). Small-and large-scale biosimulation applied to drug discovery and development. *Drug Discovery Today*, Vol. 7, (20): 192-196.

Debido a los crecientes costes 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.

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.

³⁸ Musante, C. J. *et al.* (2002). Small-and large-scale biosimulation applied to drug discovery and development. *Drug Discovery Today*, Vol. 7 (20): 192-196.

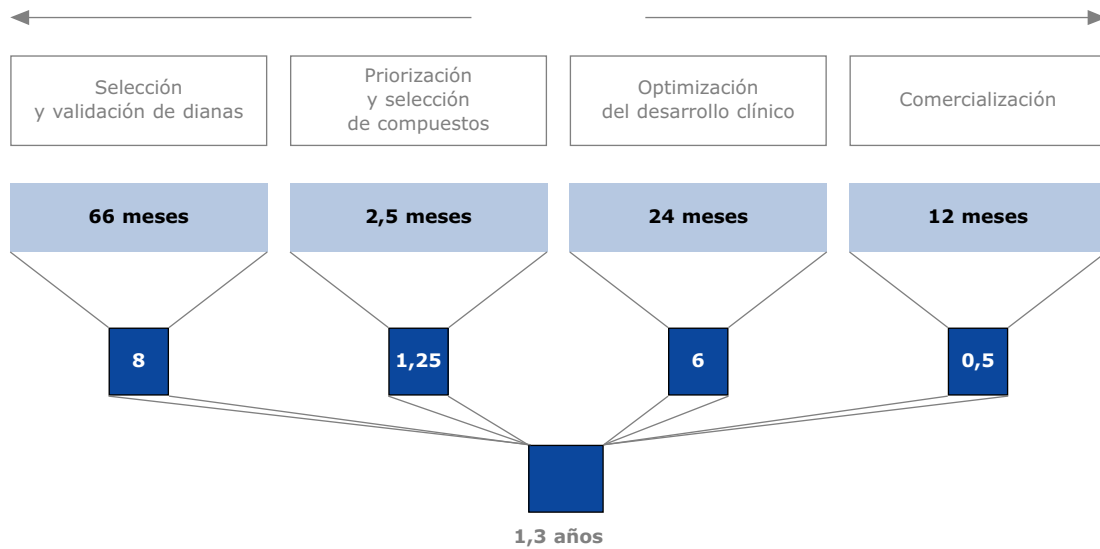


Fig. 17. Ventajas de la biosimulación en el descubrimiento y desarrollo de fármacos.

Fuente: McKenna, C. & Sudbeck, B. (2003). Assessing the Impact of Predictive Biosimulation on Pharma R&D. PAREXEL Pharmaceutical R&D Sourcebook.

La tasa de fracaso a lo largo del proceso de investigación farmacéutica es elevada, más del 80% de los proyectos fracasan durante la fase de descubrimiento anterior a los ensayos clínicos, de modo que solo uno de cada cinco proyectos consigue iniciar los ensayos clínicos. Una correcta validación de dianas terapéuticas reduce por tanto el tiempo y coste necesarios para el desarrollo de un fármaco eficaz, ya que se evita continuar con los esfuerzos empleados en el desarrollo de

fármacos cuyas dianas no han sido validadas adecuadamente. De este modo, la industria farmacéutica conseguiría optimizar sus esfuerzos de I+D orientándolos hacia los proyectos basados en dianas validadas correctamente, con mayores posibilidades de salir adelante. 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.

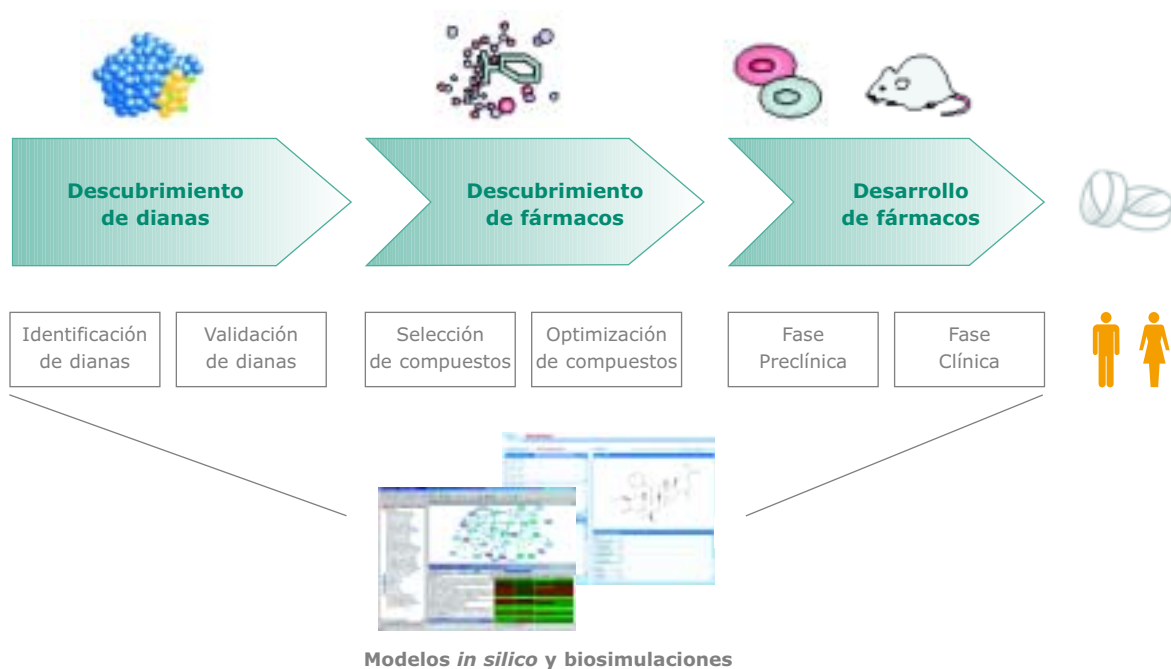


Fig. 18. Etapas en el proceso de identificación y desarrollo de fármacos susceptibles de ser mejoradas mediante procesos de biosimulación y modelización.

Fuente: elaboración propia.

4.2.2. 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 (ejemplo, Ántrax). El desarrollo de fármacos frente a estos agentes no solo se enfrenta a las mismas limitaciones que los medicamentos tradicionales, ya que no es posible exponer a individuos sanos a estos fármacos para satisfacer las normas establecidas en los ensayos clínicos. 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 realizar³⁹. 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. Las estrategias de Biología de Sistemas serían de gran ayuda ya que permitirían construir modelos predictivos capaces de representar los mecanismos que gobiernan la respuesta inmune en humanos⁴⁰.

CARACTERÍSTICAS DEL MODELO PREDICTIVO IDEAL 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.	

Tabla 5. Características del modelo predictivo ideal en biodefensa.

Fuente: French, J. M. *et al.* (2003). Biodefense: A Systems Biology Approach to Drug Discovery and Development. Regulatory Affairs Focus, noviembre: 36-42.

³⁹ 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, May 2002.

⁴⁰ French, J. M. *et al.* (2003). Biodefense: A Systems Biology Approach to Drug Discovery and Development. Regulatory Affairs Focus, Noviembre: 36-42.

5. Situación actual de la Biología de Sistemas

En el presente apartado se realizará un análisis de la situación actual de la Biología de Sistemas en aspectos clave como son los modelos de negocio de empresas relacionadas con Biología de Sistemas, las principales iniciativas de investigación y el impacto de esta nueva disciplina. En último lugar, se realizará un análisis de los principales retos a los que se enfrenta la investigación en Biología de Sistemas así como de las perspectivas de desarrollo de las diferentes aplicaciones.

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

Un buen número de compañías farmacéuticas y biotecnológicas comienzan a emplear entre sus estrategias 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. Para el propósito del presente Informe, se han identificado aquellas empresas que presentan líneas de servicios o productos más relacionados con la Biología de Sistemas, y que por tanto son hoy por hoy una referencia que permite analizar el modelo de negocio en este sector.

Algunas compañías farmacéuticas potentes como es el caso de Johnson & Johnson, Eli Lilly, Novartis, o Novo Nordisk, han apostado por desarrollar sus propias tecnologías de identificación y desarrollo de fármacos empleando tecnologías globales como las que proporciona la Biología de Sistemas. 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. En el anexo I del presente Informe se muestra un listado de patentes en Biología de Sistemas pertenecientes a empresas y Universidades. 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. Por último, algunas las de las empresas biotecnológicas especializadas en genómica y proteómica, han ido trasladando paulatinamente sus esfuerzos hacia la metabolómica. 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 actividades⁴¹.

⁴¹ Mack, G. S. (2004). Can complexity be commercialized? Nature Biotechnology 22, 1223-1229.

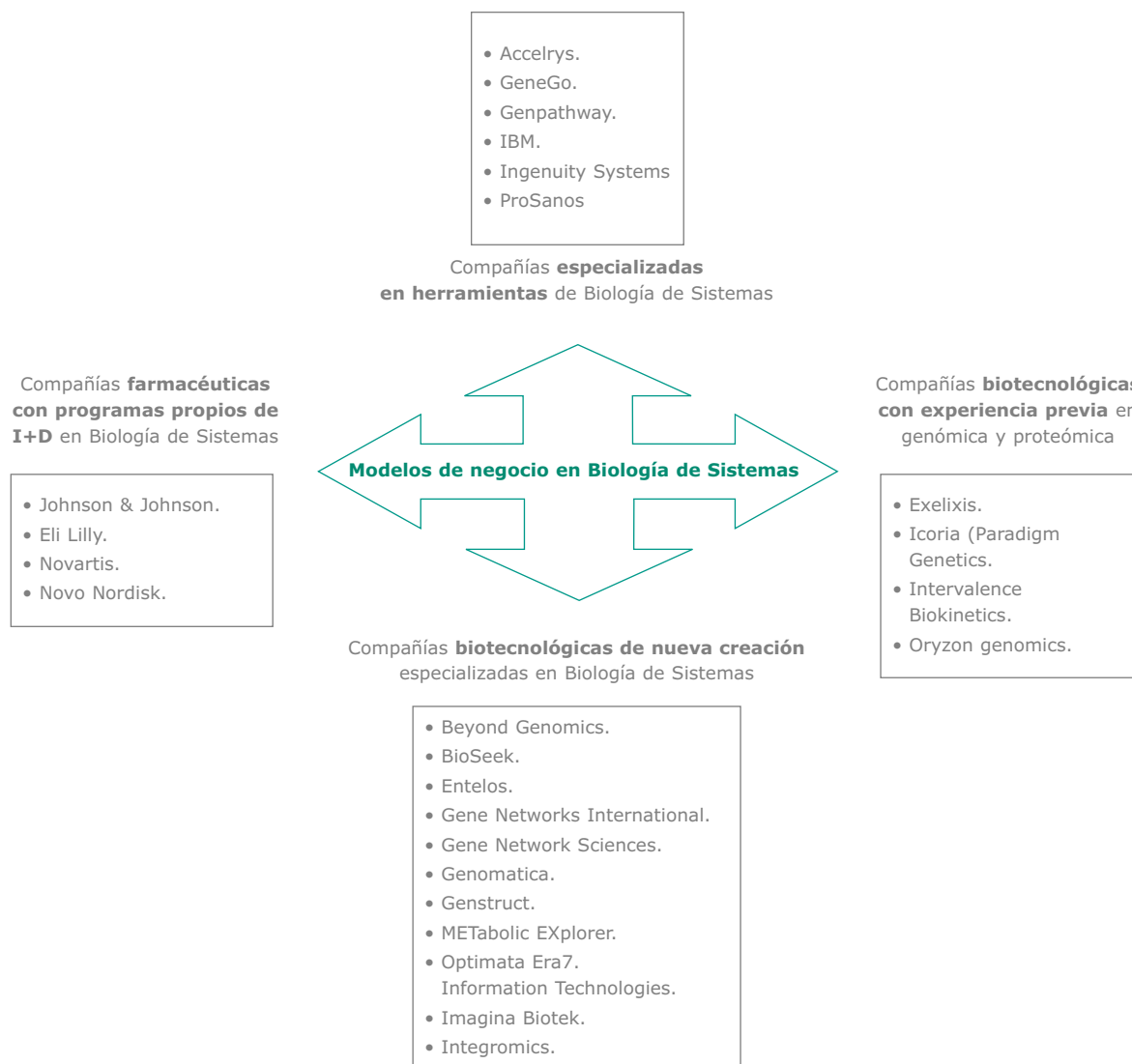


Fig. 19. Modelos de negocio en Biología de Sistemas.
Fuente: elaboración propia.

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. 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. 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, ya que las compañías farmacéuticas son muy reacias a proporcionar datos procedentes de sus ensayos⁴².

En los anexos VIII y IX del presente Informe se muestra una recopilación de empresas internacionales y de ámbito nacional, respectivamente, con líneas de negocio, productos o servicios relacionados con la Biología de Sistemas.

⁴² Mack, G. S. (2004). Can complexity be commercialized? *Nature Biotechnology* 22, 1223-1229.

5.2. Situación actual de la investigación en Biología de Sistemas

A pesar de que la Biología de Sistemas ha evolucionado mucho en los últimos años, aún se encuentra en su infancia. Uno de los motivos ha sido que esta disciplina se ha desarrollado de forma muy dispersa en todo el mundo, además de carecer de procedimientos experimentales y programas informáticos estandarizados. Por otra parte, los investigadores que trabajan en este campo han sido hasta la fecha muy reticentes a la hora de compartir información relevante. Por esta razón es esencial el desarrollo de bases de datos actualizadas periódicamente y programas de simulación compatibles y estandarizados. 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)⁴³ 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 similares son la Alliance for Cellular Signalling⁴⁴ y la Enciclopedia de Kyoto de Genes y Genomas de Japón⁴⁵.

El Lenguaje de Marcas de Biología de Sistemas (SBML), es un tipo de lenguaje de programación para representar modelos de redes de reacciones bioquímicas. El SBML se puede aplicar al diseño de redes metabólicas, rutas de señalización celular y redes de regulación entre otros.

El consorcio BioPAX⁴⁶ está actualmente desarrollando una base de datos de intercambio de datos de rutas biológicas que se encuentra en

fase de pruebas. BIOPAX está pensado como un complemento a Systems Biology Markup Language (SBML⁴⁷), 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.

La investigación en Biología de Sistemas en Europa se lleva a cabo en múltiples localizaciones, es decir, está muy fragmentada, con poca coordinación y financiación inadecuada. Esto último estaría debido en parte por la extensión de las áreas implicadas en la Biología de Sistemas, y por la escasez de financiación en comparación con Estados Unidos y Japón⁴⁸.

En la actualidad la investigación en Estados Unidos y Asia es mucho más activa que en Europa en la modelización y simulación de procesos complejos. Una prioridad clave debe ser el desarrollo de iniciativas de amplio espectro con el fin de crear e integrar bases de datos relevantes y software de análisis, permitiendo la interpretación de datos experimentales a nivel de sistemas. Para ello será necesario enfocar la investigación en la modelización de procesos determinados a fin de comprender el comportamiento dinámico de la célula (metabolismo, señalización, tráfico, orgánulos, ciclo celular, expresión génica, replicación, citoesqueleto) en modelos animales a partir de datos experimentales (transcriptómica, proteómica, genómica funcional, e interacciones con rutas celulares). Los sistemas modelo 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 mayor información⁴⁹.

⁴³ Signal Transduction Knowledge Environment, STKE (<http://stke.sciencemag.org>).

⁴⁴ Alliance for Cellular Signalling (<http://www.signaling-gateway.org/>).

⁴⁵ Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG (<http://www.genome.ad.jp/keg>).

⁴⁶ BIOPAX (<http://www.biopax.org/index.html>).

⁴⁷ Systems Biology Markup Language, SBML (<http://sbml.org/index.psp>).

⁴⁸ Computational systems Biology (CSB)- Its future in Europe. DG Research / F.4 Fundamental Genomics. 8 de marzo de 2004.

⁴⁹ Computational systems Biology (CSB)- Its future in Europe. DG Research / F.4 Fundamental Genomics. 8 de marzo de 2004.

Principales proyectos en Biología de Sistemas

1. Proyectos internacionales en Biología de Sistemas:

- E-cell Project (Keio University, Japan).
- BioSpice Project (Arkin, Berkeley).
- Metabolic Engineering Working Group (Palsson & Church, UCSD, Harvard).
- Silicon Cell Project (Netherlands).
- Virtual Cell Project (UConn).
- Gene Network Sciences Inc. (Cornell).
- Project CyberCell (Edmonton/Calgary).

2. Proyectos europeos⁵⁰:

- DIAMONDS (Dedicated Integration and Modelling of Novel Data and Prior Knowledge to Enable Systems Biology): Martin Kuiper, Plant Systems Biology, RUG-VIB, Gent, **Bélgica**.
- COSBICS (Computational Systems Biology of Cell Signalling): Olaf Wolkenhauer, University of Rostock, **Alemania**.
- EMI-CD (European Modelling Initiative Combating Complex Diseases): Hans Lehrach, Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin, **Alemania**.
- COMBIO (An integrative approach to cellular signalling and control processes: Bringing computational biology to the bench): Andrea Ciliberto, Technical University of Budapest, **Hungría**.
- QUASI (Quantifying signal transduction): Stefan Hohmann, Göteborg University, **Suecia**.
- EUSYSBIO (The Take off of European Systems Biology): Gisela Miczka, Projectmanagement Organization Jülich, **Alemania**.
- BIOSAPIENS 1 (A European Network for Integrated Genome Annotation): Ewan Birney, EMBL Outstation, European Bioinformatics Institute, Hinxton, **Reino Unido**.
- 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): Erik Mosekilde, Technical University of Denmark, **Dinamarca**.
- 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**.

⁵⁰ EU Projects Workshop Report on Systems Biology.

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 en estados normales y patológicos, 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 desarrollar el 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 los diferentes softwares 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 ⁵¹ 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.

Tabla 6. Organizaciones que desarrollan herramientas in silico para sistemas específicos de modelización y simulación. Fuente: Systems Biology, information, disease and drug discovery (2004). Drug Discovery World Winter, vol. 5, 23-33.

⁵¹ Instituto de Bioingeniería de la Universidad de Auckland (<http://www.bioeng.auckland.ac.nz/home/home.php>).

En el año 2005 tuvo lugar el lanzamiento de la iniciativa europea SysMO⁵². Se trata de 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. SysMO 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.

El objeto de esta iniciativa es 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. Estos proyectos, deberán recopilar y describir los procesos que tienen lugar en microorganismos unicelulares y realizar modelos matemáticos computerizados de dichos procesos.

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.

Proyectos aprobados dentro de la iniciativa SysMO⁵³

- "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 modelling 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".

⁵² SysMO (<http://www.sysmo.net/>).

⁵³ (<http://www.sysmo.net/index.php?index=52>).

En cuanto a iniciativas a nivel nacional, en junio de 2006, se constituyó la Red Española de Biología de Sistemas⁵⁴. El objetivo principal de la Red es mantener en contacto grupos de investigación implicados en trabajos relacionados con la Biología de Sistemas, así como aquellos que la pueden necesitar en un futuro para describir y comprender un sistema biológico determinado, puesto que este consta de cientos de miles de componentes heterogéneos interaccionando selectivamente entre ellos y para su comprensión requiere aproximaciones multidisciplinares. Estos grupos deben estar conectados de una forma adecuada, para que dentro de este área, emergente a nivel internacional, puedan poseer el principio creativo necesario a nivel nacional e internacional, dada su situación estratégica en la comunidad europea, para participar en convocatorias de proyectos de investigación.

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, objetivo de la Red es, además, el que se produzca un intercambio de información y experiencia sobre la investigación desarrollada por grupos nacionales en Biología de Sistemas, lo que permitirá identificar las necesidades futuras y tratar los aspectos nuevos que están surgiendo de este nuevo campo científico. Se prevé que se produzca un gran intercambio de conocimientos fundamentales y de aplicación en campos tan

dispares como la biomedicina y la ingeniería de bioprocesos, de forma que permita: (i) fomentar la colaboración entre grupos dedicados a la investigación básica en el área de la Biología de Sistemas; (ii) cubrir objetivos científicos concretos, referidos al análisis de bioprocesos y biomedicina, en el contexto de las ciencias -ómicas en colaboración con los grupos tanto de análisis matemático como experimentales que forman parte de la red y (iii) promover la enseñanza de la Biología de Sistemas, con dos objetivos distintos: la formación de nuevos profesionales y la transmisión de los conocimientos a las empresas biotecnológicas.

Por otra parte, los proyectos españoles **Grapegen, ESP-SOL y Pleurogene**⁵⁵ tienen entre sus objetivos trabajar y hacer predicciones *in silico* a partir de los datos obtenidos fruto de la investigación. Estos proyectos utilizan herramientas de Biología de Sistemas para conseguir sus propios propósitos: (i) Grapegen pretende descubrir los genes y proteínas asociados a los rasgos de la calidad de la uva (Baya en *V. vinífera*), (ii) Esp-sol cuyo objeto es identificar qué factores, genes y mecanismos están implicados en las características organolépticas del tomate y (iii) Pleurogene cuya finalidad es desarrollar nuevas tecnologías genómicas y proteómicas de alto rendimiento para analizar la expresión de genes y proteínas durante la reproducción y crianza de especies de peces planos, como son el Lenguado del Senegal y el Fletán Atlántico.

⁵⁴ Red española de Biología de Sistemas (<http://www.sysbiol.net/index.cfm>).

⁵⁵ Grandes proyectos de I+D, Fundación Genoma España (http://www.gen-es.org/0_INFO/01_info.cfm?pag=0400).

5.3. Impacto de la Biología de Sistemas

La ingente 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. 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). Para lograrlo es preciso

definir la estructura tridimensional de estas macromoléculas, su localización subcelular, interacciones macromoleculares, y niveles de expresión.

Un nuevo tipo de terminología que emplea el sufijo "oma" se ha extendido en la comunidad científica en los últimos años, en referencia a los distintos tipos de subpoblaciones de macromoléculas en la célula. 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".

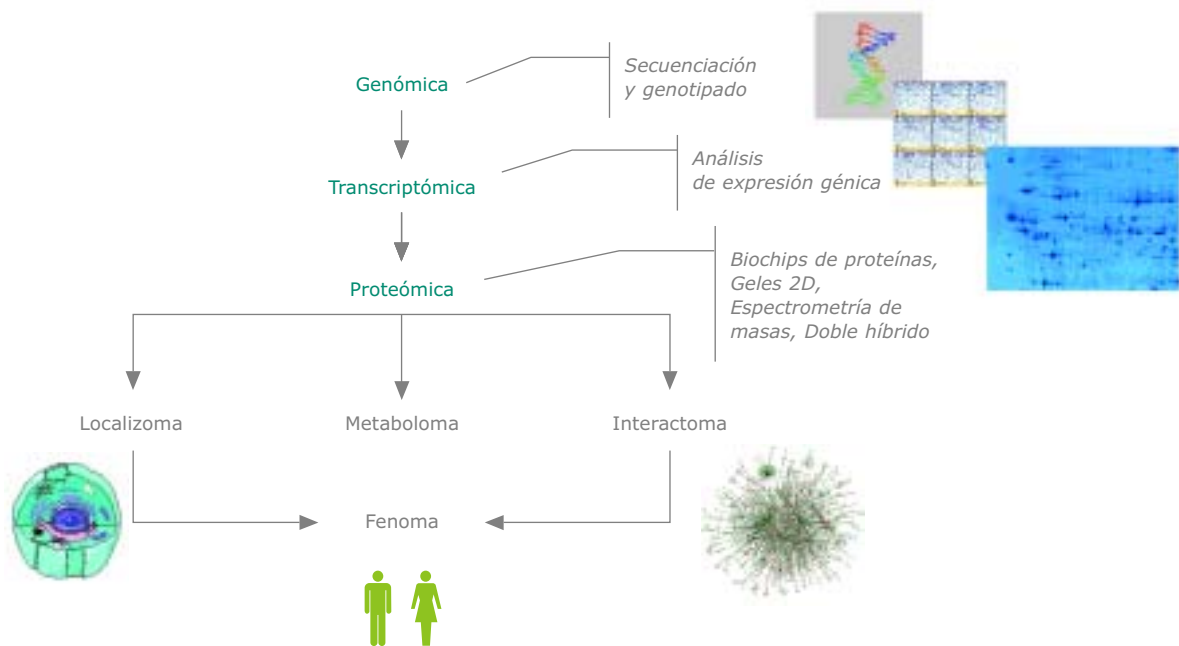


Fig. 20. Biología de Sistemas y su interrelación entre disciplinas. Fuente: elaboración propia.

El número de publicaciones es un buen indicador de la situación de la investigación en Biología de Sistemas. Al realizar una búsqueda utilizando como palabra clave "Biología de Sistemas" (Systems Biology) en la base de datos de publicaciones científicas Pubmed⁵⁶, se observan un total de **1.958 artículos científicos publicados entre enero del año 1999 y diciembre de 2005**. Si se compara este número de artículos con los 18.488 artículos que emplean

los términos Genómica o Genómica Funcional (Genomics) que se han publicado en el mismo período de tiempo, podemos hacernos una idea del estado inicial en que se encuentra la investigación en Biología de Sistemas. Para realizar una comparación con otras disciplinas afines se emplearon palabras clave como proteómica, metabolómica, genómica, interactómica, fenómica, biología computacional, Biología Sintética y Bioinformática.

⁵⁶ Pubmed, base de datos de publicaciones científicas (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>).

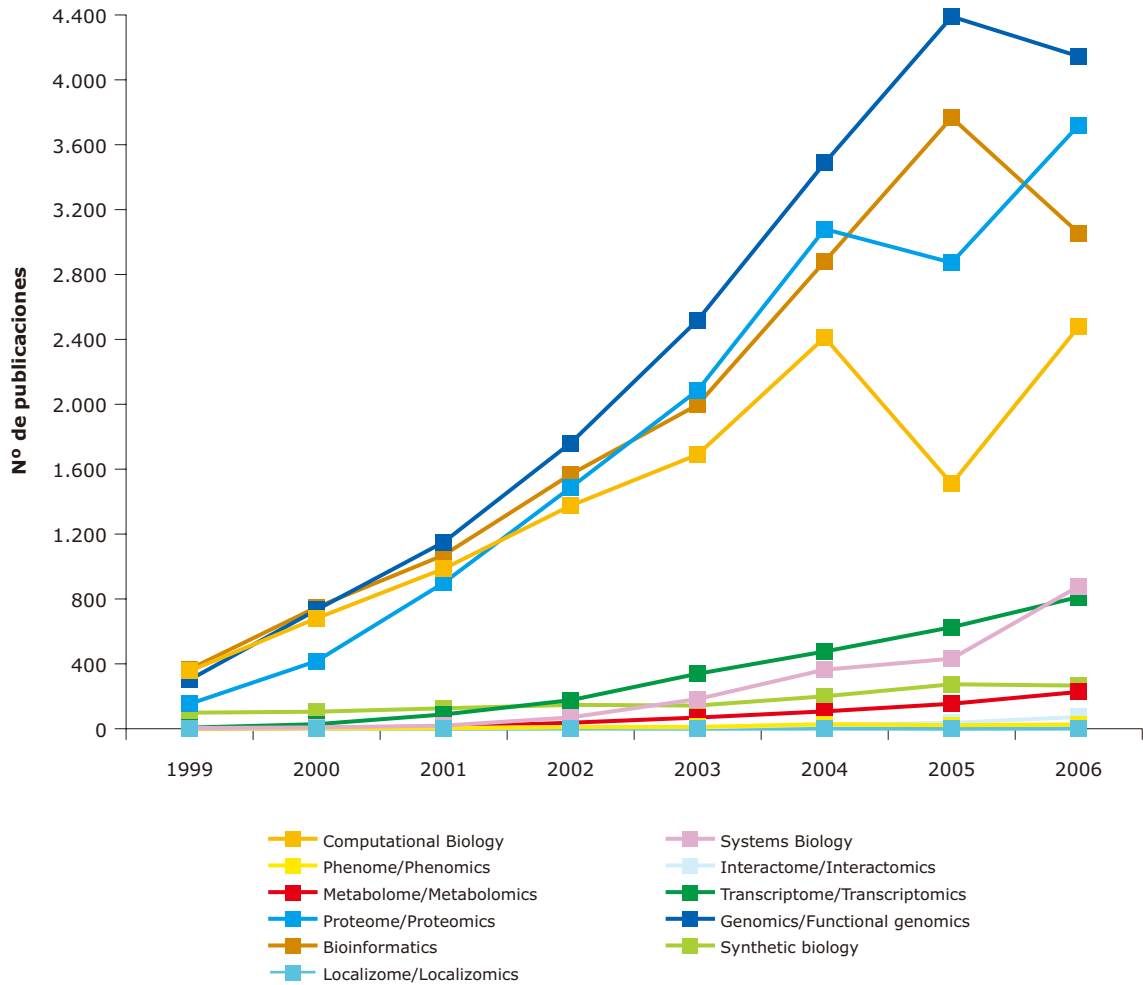


Fig. 21. Evolución de las publicaciones científicas relacionadas con la Biología de Sistemas.
Fuente: elaboración propia (datos tomados de Pubmed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>).

5.4. Retos, limitaciones y perspectivas de desarrollo de la Biología de Sistemas

Con el objeto de realizar un análisis detallado de los retos a los que se enfrenta la Biología de Sistemas y de las perspectivas de desarrollo de las diferentes aplicaciones, se realizó un cuestionario que fue enviado a 27 expertos que trabajan en el área de Biología de Sistemas. Con la información recopilada, se elaboraron una serie de fichas técnicas correspondientes a cada grupo de investigación que se encuentran recogidas en el anexo X del presente Informe. A continuación se expone las conclusiones obtenidas de las valoraciones realizadas por parte de dichos expertos.

a) Retos y limitaciones

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. Estos retos se pueden dividir en diferentes clases según el ámbito al que afectan:

a) Retos y barreras tecnológicas

- La formulación de modelos matemáticos más robustos es esencial en el desarrollo de la Biología de Sistemas ya que estos pueden describir el comportamiento del un sistema biológico y permiten desarrollar predicciones sobre el comportamiento del sistema que se está estudiando. Un 81,5% de los expertos consultados consideran este punto como crítico

para el avance de esta disciplina emergente. La modelización matemática del comportamiento de sistemas biológicos se encuentra frecuentemente con dificultades debido a los problemas para obtener los parámetros necesarios. La complejidad de los sistemas biológicos hace necesario concentrar los esfuerzos en modelos que describen partes definidas del sistema completo. 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.

Los sistemas a niveles superiores muestran diferentes características cuantitativas y cualitativas que los subsistemas de niveles inferiores no poseen. 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.

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. Esta falta de datos ha de ser superada para poder comprender la progresión de un gran número de enfermedades tales como el cáncer o el Alzheimer⁵⁷.

- La estandarización de experimentos *in vitro* e *in vivo* y sus datos es a menudo inconsistente, inaccesible, incompleta, o desestructurada. 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. Por este motivo, los datos han de documentarse de forma homogénea en las ocasiones en las que sea posible, teniendo en cuenta los estándares de recolección de datos, almacenamiento en bases de datos, y análisis⁵⁸. El 74,1% de los expertos que han formado parte de este estudio han señalado este punto como un cuello de botella para el desarrollo de la Biología de Sistemas.

Iniciativas internacionales en estandarización de bases de datos, software y modelización⁵⁹:

- SBML (Systems Biology Markup Language, <http://sbml.org/index.psp>).
- BioSpice (<https://biospice.org>).
- E-CELL project (<https://www.e-cell.org>).
- Virtual Cell Modelling and Simulation Framework (<http://www.nrcam.uchc.edu>).
- Proyectos europeos: EMI-CD (<http://www.molgen.mpg.de/~EMI-CD>), EU-COMBIO (<http://www.biobase.de/pages/projects/combio.html>).

La estandarización (ver Anexo IV) de los modelos es esencial ya que permitiría que los modelos a pequeña escala pudieran converger en un modelo a gran escala⁶⁰. Entre los principales esfuerzos de estandarización en Biología de Sistemas cabe destacar GO y MIAME (ver tabla 7), que han sido ejemplos de éxito en la adopción de metodologías comunes por los investigadores. 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.

⁵⁷ Dhar, P. K. *et al.* (2004). Computational approach to systems biology: from fraction to integration and beyond. IEE Transactions on nanobioscience. September, vol. 3, nº 3, 144-152.

⁵⁸ Computational systems Biology (CSB) - Its future in Europe. DG Research / F.4 Fundamental Genomics. 8 March 2004.

⁵⁹ Computational systems Biology (CSB) - Its future in Europe. DG Research / F.4 Fundamental Genomics. 8 March 2004.

⁶⁰ EU Projects Workshop Report on Systems Biology.

INICIATIVAS DE ESTANDARIZACIÓN EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Nombre	Dominio	Lenguaje	Desarrollo	Lanzamiento
GO	Gene function and localization	XML	University of Cambridge, EBI y otros	Mayo 2000
MIAME	Microarray	Informal	MGED society	Diciembre 2001
CCPN	Metabonomics	UML	University of Cambridge, EBI y otros	Junio 2002
MAGE	Microarray	UML, XML	MGED society	Agosto 2002
MO	Microarray	OWL, DAML	MGED society	Enero 2003
SBML	Biochemical networks	XML	CalTech, SBI, EBI y otros	Marzo 2003
PEDRo	PEML Protein separation	UML, XML	University of Manchester	Marzo 2003
SMRS	Metabonomics	Informal	Imperial College London y otros	Noviembre 2003
PSI-MI	Molecular interactions	XML	HUPO-PSI	Enero 2004
MIAPE	Proteomics	Informal	HUPO-PSI	Enero 2004
FuGE	Functional genomics data	UML	MGED, HUPO	Mayo 2004
CellML	Mathematical models	XML	University of Auckland	Enero 2004
MCP guidelines	Publishing or proteomics	Informal	Molecular and Cellular Proteomics Journal	Junio 2004
mzData	Mass spectrometry	XML	HUPO-PSI	Agosto 2004
MISFISHIE	Immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization	Informal	MGED	Septiembre 2004
SysBio	Systems biology	XML	—	Septiembre 2004
mzXML	Mass spectrometry	XML	ISB, FHCRC	Noviembre 2004
ArMET	Metabonomics	UML	Aberystwyth University	Diciembre 2004
OME	Biological microscopy	XML, RDF, OWL	NIH-NIA	Mayo 2005
MIRIAM	Biochemical networks	Informal	EBI, CalTech y otros	Diciembre 2005

Tabla 7. Iniciativas de estandarización en Biología de Sistemas.

Fuente: Brazma, A. *et al.* (2006). Standards for systems biology. *Nat Rev Genet.* Aug;7(8):593-605.

- La integración de los modelos cuantitativos y cualitativos es uno de los principales retos de la Biología de Sistemas. El cuello de botella más importante recae en el enorme coste computacional que requieren las simulaciones estocásticas (al azar). 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 célula completa. Por este motivo es necesario desarrollar modelos que se basen en una simulación determinística⁶¹. Para conseguir alcanzar estos retos es necesario desarrollar herramientas de software más potentes, punto que ha sido señalado por un 62,9% de los expertos consultados.
- Otro punto que ha sido señalado como limitante en el desarrollo de la Biología de Sistemas por el 62,96% de los expertos consultados es el desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real.
- En estrecha relación con el punto anterior, el **desarrollo de nanosensores y dispositivos microfluídicos** que permitan la **medida simultánea** de múltiples **parámetros** ha sido considerado como relevante por el 37% de los expertos. La Biología de Sistemas se basa en la caracterización de sistemas biológicos mediante la medición de múltiples moléculas, fundamentalmente ARNm, proteínas, moléculas pequeñas y otros componentes celulares. Estas mediciones deben identificar, cuantificar y caracterizar variaciones de estos componentes, ya sea referentes a modificaciones en su estructura, procesos de degradación o cambios en su localización celular. En un futuro, las herramientas microfluídicas, nanotecnológicas y nuevas técnicas de imagen serán las herramientas clave que permitan 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.
- 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. 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 ADN⁶². A corto plazo, las simulaciones por ordenador serán una alternativa que ofrecerá información temporal de redes celulares, como ya se ha realizado con éxito en el caso del ciclo celular de levaduras⁶³.
- Paradójicamente la Biología de Sistemas se enfrenta por igual a un exceso de información y a la carencia de datos suficientes. En el primer caso es importante conocer qué datos son relevantes y cuales son debidos a "ruido" procedente de la propia metodología empleada. Para ello es necesario que las hipótesis sean cuidadosamente planteadas y la metodología optimizada y estandarizada para evitar falsos positivos y negativos⁶⁴.
- Dentro de este apartado dedicado a los retos tecnológicos la valoración realizada por parte de los expertos no consideró significativo el desarrollo de herramientas de hardware más potentes (7,4% de los expertos consultados). Pero este punto sí es considerado de elevada importancia en otras fuentes consultadas.
- Por último otra barrera tecnológica que ha sido señalada ha sido la necesidad de desarrollo de herramientas de software y hardware adecuadas para metabolómica.

⁶¹ Dhar, P. K. *et al.* (2004). Computational approach to systems biology: from fraction to integration and beyond. IEE Transactions on nanobioscience, vol. 3, nº 3, 144-152.

⁶² Janes, K. A. *et al.* (2003) A high-throughput quantitative multiplex kinase assay for monitoring information flow in signaling networks: application to sepsis-apoptosis. Mol. Cell. Proteomics 2, 463-473.

⁶³ Elia, A.E. *et al.* (2003) Proteomic screen finds pSer/pThr-binding domain localizing Plk1 to mitotic substrates. Science 299, 1228-1231.

⁶⁴ Tyson, J. J.; Chen, K. and Novak, B. (2001). Network dynamics and cell physiology. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2, 908-916.
Tyson, J. J.; Chen, K. C. and Novak, B. (2003). Sniffers, buzzers, toggles and blinkers: dynamics of regulatory and signalling pathways in the cell. Curr. Opin. Cell. Biol. 15, 221-231.

b) Necesidades de difusión

- La Biología de Sistemas es una disciplina emergente de reciente creación. Por ese motivo presenta unas necesidades de difusión entre público especializado pero también entre la sociedad. Un 66,7% de los expertos que formaron parte de este estudio señaló la importancia de creación de redes y consorcios de colaboración que facilitarían el intercambio de conocimientos entre expertos. Por otra parte, La biología teórica (matemática) y experimental han sido durante décadas disciplinas separadas. 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. 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 biológicos⁶⁵.

c) Educación

- Una de las principales características de la Biología de Sistemas es su carácter interdisciplinar. En su seno tienen cabida disciplinas como la Biología, la Informática, la Física o las Matemáticas. Por este motivo es clave desarrollar **programas educativos** capaces de integrar todos estos conocimientos y así lo señalan el 81,5% de los expertos consultados. En el anexo V del presente Informe se presentan los principales programas educativos en Biología de Sistemas.

d) Infraestructuras

- Debido al carácter multidisciplinar propio de la Biología de Sistemas, es fundamental que se dé mayor relevancia a la presencia de grupos de investigación multidisciplinares en los cuales se dé cabida no sólo a biólogos, sino también a matemáticos, informáticos e ingenieros, básicos para la consecución de modelos tan complejos como los descritos para rutas metabólicas y regulación genética. La formación **de grupos de investigación multidisciplinares** ha sido identificado como punto clave por un 70,4% de expertos.

- La **creación y consolidación de grupos de excelencia** también ha sido valorado por un 48,1% del total de expertos consultados como una de las posibles medidas que impulsaría la investigación en Biología de Sistemas.

e) Política científica

- **La financiación de proyectos multidisciplinares** es visto por el 88,9% de expertos como medida necesaria para potenciar la investigación en Biología de Sistemas. Este ha sido el reto o necesidad más valorada por parte de los expertos consultados. Es necesario financiar proyectos multidisciplinares debido al carácter intrínsecamente multidisciplinar de este área de conocimiento. Por ese motivo los expertos valoran en alto grado este punto junto con la formación de grupos de investigación multidisciplinares como ya se comentó en el punto dedicado a las necesidades relativas al desarrollo de Infraestructuras.

- Por otra parte, un 44,4% de los expertos que han colaborado en la elaboración del Informe han señalado también la **financiación de proyectos mixtos** entre Organismos Públicos de Investigación (**OPIS**) y **empresas** como medida a tomar dentro de las políticas científicas.

⁶⁴ Institute for Systems Biology (www.systemsbiology.org).

⁶⁵ EU Projects Workshop Report on Systems Biology.

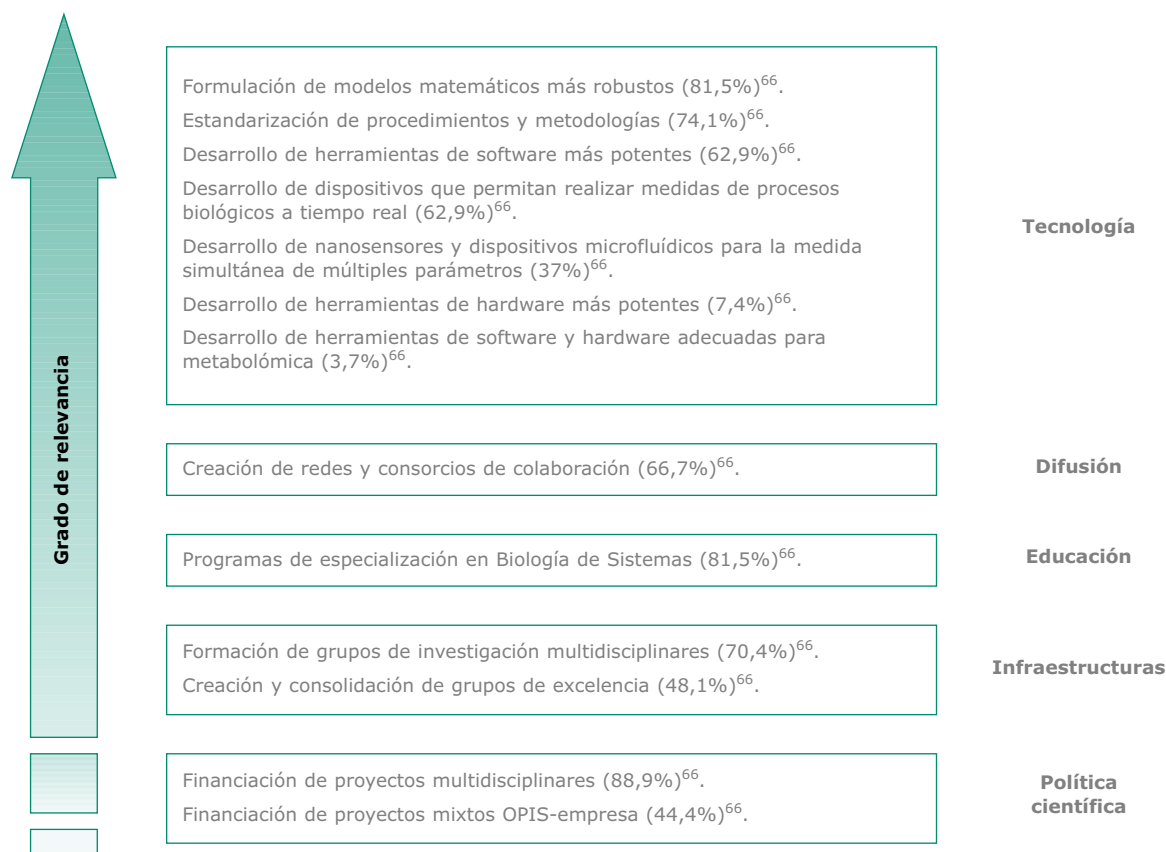


Fig. 22. Grado de relevancia de las diferentes barreras de la Biología de Sistemas.
Fuente: elaboración propia⁶⁶.

b) Perspectivas de desarrollo de las aplicaciones de la Biología de Sistemas

En cuanto a la valoración de las perspectivas por parte de los expertos consultados, las aplicaciones de la Biología de Sistemas que son valoradas con un desarrollo más cercano en el tiempo son aquellas que se derivan de la investigación en

Ingeniería metabólica. La mayoría de los expertos consultados, sitúan el desarrollo de estas aplicaciones a medio-corto plazo, en un período de tiempo comprendido entre los cinco y diez años. Mientras que para las aplicaciones del área de Biomedicina, todas a excepción de la Identificación y validación de dianas terapéuticas, se prevé un desarrollo más lejano en el tiempo, a partir de diez años.



Fig. 23. Perspectivas de desarrollo de aplicación de Biología de Sistemas en las áreas de Ingeniería Metabólica y Biomedicina.
Fuente: elaboración propia.

⁶⁶ Porcentaje del total de expertos consultados (27) que valoraron esta opción en el cuestionario que les fue enviado.

a) 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 es situado por los expertos consultados en un período de tiempo de cinco a diez años.

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. Concretamente un 62,9% de los expertos consultados sitúan este desarrollo en un período de tiempo comprendido entre cinco (25,9%) y diez años (37%).

Del área de Biomedicina la Identificación y validación de dianas terapéuticas es la aplicación con un desarrollo previsto a más corto plazo. El desarrollo de esta aplicación en un período de cinco años ha sido valorado por el 44,4% de los expertos consultados.

Otras aplicaciones que también han sido valoradas por los expertos consultados dentro de este intervalo de tiempo son: (i) Evolución de redes metabólicas interacción proteína-proteína, desarrollo a corto plazo; (ii) Ingeniería metabólica para productos y procesos de la industria no alimentaria, desarrollo a corto-medio plazo; y (iii) Técnicas de análisis y minería de datos, desarrollo a corto-medio plazo.

b) Perspectivas de la Biología de Sistemas a medio plazo

La mayor parte de las aplicaciones valoradas por los expertos han sido situadas en este intervalo de tiempo. 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 por la mayoría de expertos con un tiempo de desarrollo de 10 años con el matiz de que las aplicaciones de Ingeniería metabólica son situadas de corto a medio plazo y las de Biomedicina de medio a largo plazo.

Dentro del campo de Ingeniería metabólica, la aplicación de estrategias de Biología de Sistemas en medio ambiente es situado por un 48,1% de los expertos a medio plazo, en la producción de bioenergía por un 48,1% y en la síntesis de piensos animales por un 48,1%.

En cuanto a las aplicaciones que forman parte del área de Biomedicina, la Identificación y validación de dianas terapéuticas es situada en este intervalo de tiempo por un 51,8% de expertos, la Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico por un 44,4%, el reconocimiento de efectos secundarios de fármacos por un 33,3% y la Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas por un 48,1%.

c) Perspectivas de la Biología de Sistemas a largo plazo

Los expertos han situado dentro de este intervalo de tiempo dos aplicaciones que recaen dentro del área de Biomedicina.

La medicina personalizada es la aplicación que para los expertos consultados requiere de un mayor lapso de tiempo de desarrollo, concretamente, el 62,9% de investigadores consultados coincide en que serán necesarios 15 años para que la medicina personalizada comience a mostrar los beneficios de la Biología de Sistemas.

La construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos, es valorada con un período de desarrollo mayor a medio-largo plazo. También ha sido situado en este intervalo de tiempo por un 33,3% de los expertos consultados.

PERSPECTIVAS DE DESARROLLO DE LAS APLICACIONES DE BIOLOGÍA DE SISTEMAS

	Corto plazo	Medio plazo	Largo plazo
Aplicación			
Identificación y validación de dianas terapéuticas	44,4%	51,2%	11,1%
Medicina personalizada	0	29,6%	662,9%
Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico	33,3%	44,4%	7,7%
Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos	25,9%	33,3%	22,2%
Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas	18,5%	48,1%	14,8%
Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos	18,5%	29,6%	33,3%
Industria alimentaria	25,9%	37%	7,4%
Piensos animales	14,8%	48,1%	3,7%
Medio ambiente	22,2%	48,1%	3,7%
Producción de bioenergía	24%	48,1%	7,4%
Otras aplicaciones propuestas por los expertos			
Evolución de redes metabólicas: interacción proteína-proteína	3,7%		
Ingeniería metabólica para procesos y productos de la industria no alimentaria	3,7%	3,7%	
Técnicas de análisis y minería de datos	3,7%	3,7%	

Tabla 8. Tabla resumen de las valoraciones de las perspectivas de desarrollo de las diferentes aplicaciones de la Biología de Sistemas realizadas por expertos del área.

Fuente: elaboración propia.

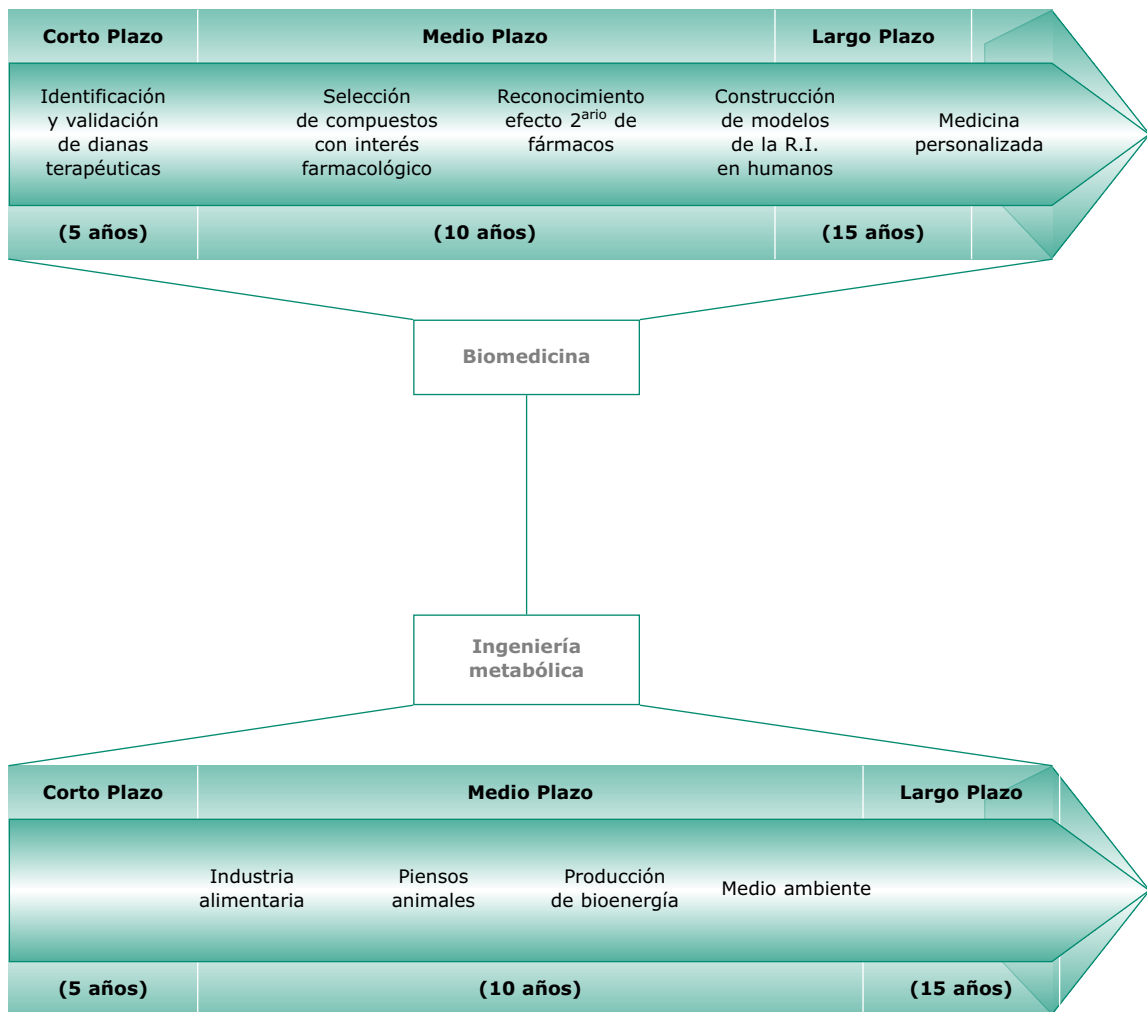


Fig. 24. Comparación de las perspectivas de desarrollo de las aplicaciones de la Biología de Sistemas.

Fuente: elaboración propia.

6. Conclusiones

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.

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 a 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, o modelización computacional, por citar algunos. Fruto de esta colaboración entre grupos podrán establecerse estándares en bases de datos, software y modelización.

Por otra parte y 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 de las que es paraguas 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, previsible y personalizada. Esto ocurrirá gracias al apoyo que tendrá de disciplinas como la Biología de Sistemas que permitirá la caracterización y el establecimiento de diferencias entre estados patológicos y normales mediante el diseño de modelos predictivos de estados patológicos.

La **Industria farmacéutica** será uno de los mayores beneficiarios 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** también 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 ya que proporciona las herramientas necesarias para dirigir los cambios que conducen a la mejora de las productividades en procesos de biotransformación.

Para llegar a materializar estos objetivos, es crítico desarrollar **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.

Anexos

Anexo I. Principales patentes y solicitudes de patente⁶⁷ en Biología de Sistemas

Nº Patente	Título	Solicitante	Fecha de publicación
US2006177827	Method computer program with program code elements and computer program product for analysing s regulatory genetic network of a cell.	M. Dejori, M. Stetter (Alemania)	10-08-2006
US2006147999	Method and apparatus for homology-based complex detection in a protein-protein interaction network.	J.H. Choi, J. M. Park, J. Y. Jung, S. Park (Korea)	06-07-2006
US2006147899	Multicellular metabolic models and methods.	Genomatica Inc. (USA)	06-07-2006
EP1677113	Method for the identification of protein-protein interactions in disease related protein networks.	Max Delbrueck Centrum (Alemania)	05-07-2006
US2006140860	Computational knowledge model to discover molecular causes and treatment of diabetes mellitus.	Genstruct Inc. (USA)	29-06-2006
WO2006066051	Methods and models for cholesterol metabolism.	Entelos Inc., G. Balgi, A. Kadambi, T.S. Paterson (USA)	22-06-2006
WO2006060393	Biological systems analysis.	BG Medicine Inc. (USA)	08-06-2006
WO2006047491	Method, system, and software for analyzing pharmacovigilance data.	Prosanos Corp. (USA)	04-05-2006
WO2006046217	Methods and systems for analyzing a network of biological functions.	Nat. Inst. Of Advanced Ind. Scien. (Japón)	04-05-2006
WO03027262	Biological discovery using gene regulatory networks generated from multiple-disruption expression libraries.	Gene Networks Inc. (USA)	31-03-2006
US2006069512	Gene discovery through comparisons of networks of structural and functional relationships among known genes and proteins.	A. Rzhetsky, S. Kalachikov, M.O. Krauthammer, C. Friedman, P. Kra (USA)	30-03-2006
US2006047616	System and method for biological data analysis using a bayesian network combined with a support vector machine.	J. Cheng, C. Yuan, B. Wachmann, C. Neubauer (USA)	02-03-2006
US2006036368	Drug discovery methods.	Ingenuity Systems Inc. (USA)	16-02-2006
US2006031059	Method and apparatus for conducting linked simulation operations utilizing a computer-based system model.	Entelos Inc. (USA)	09-02-2006

⁶⁷ Las entradas de la forma WO03027262 corresponden al número de publicación de solicitudes de patente presentadas en las diferentes oficinas de patentes a nivel mundial.

PRINCIPALES PATENTES Y SOLICITUDES DE PATENTE EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(*continuación*)

Nº Patente	Título	Solicitante	Fecha de publicación
US2006031210	Computational method and system for identifying network patterns in complex biological systems data.	Icoria, Inc.	09-02-2006
US6983227	Virtual models of complex systems.	Intertech Ventures Ltd. (USA)	03-01-2006
US2005256652	Reconstruction of gene networks from time-series microarray data.	L. Sai-Ping, W. Sun-Chong (Taiwan)	17-11-2005
US2005251375	Method for simulating the dynamics of biological networks in silico.	L. Salwinski, D. Eisenberg (USA)	10-11-2005
WO2005106764	Method, system and apparatus for assembling and using biological knowledge.	Genstruct Inc., Sun, J. (USA)	10-11-2005
GB2412768	Methods and systems for extension, exploration, refinement, and analysis of biological networks.	Agilent Technologies Inc. (USA)	05-10-2005
US2005188294	Systems, tools and methods for constructing interactive biological diagrams.	Agilent Technologies Inc. (USA)	25-08-2005
WO2005059707	Estimating gene networks using inferential methods and biological constraints.	GNI USA (USA), GNI Ltd. (Japón)	30-06-2005
US2005137808	Method for conceptualizing protein interaction networks using gene ontology.	C. Jae H, P. Seon H (Korea)	23-06-2005
WO2005055113	System, method and apparatus for causal implication analysis in biological networks.	Genstruct Inc. (USA)	16-06-2005
US2005130212	Method, computer program having program code means and computer program product for analyzing a regulatory genetic network of a cell.	Siemens AG (Alemania)	16-06-2005
WO2005050518	Method of forming interaction map with the use of gene and/or protein data base and software and apparatus for the embodiment thereof.	Keio University, (Japón)	02-06-2005
WO2005041100	Method, system, and software for electronic data capture and data analysis system of clinical databases.	Prosanos Corp. (USA)	06-05-2005
WO2005036446	Simulating patient-specific outcomes.	Entelos Inc., A. Bangs, K.L. Bowling Kevin Lee, T.S. Paterson Thomas (USA)	21-04-2005
WO2005026911	Apparatus and method for identifying therapeutic targets using a computer model.	Entelos Inc., T.S. Paterson, L.G Wennerberg (USA)	24-03-2005

**PRINCIPALES PATENTES Y SOLICITUDES DE PATENTE EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Nº Patente	Título	Solicitante	Fecha de publicación
WO2005026722	Identification of pharmaceutical targets.	Siemens AG, S. Bernd, S. Martin (Alemania)	24-03-2005
WO2005020125	Methods and systems for profiling biological systems.	Beyond Genomics Inc., C. Clish (USA)	03-03-2005
EP1507216	Systems, tools, and methods for viewing textual documents, extracting knowledge therefrom and converting the knowledge into other forms of representation of the knowledge.	Agilent Technologies, Inc. (USA)	16-02-2005
WO2005007744	Methods and systems for creating and using comprehensive and data-driven simulations of complex biological systems for pharmacological and industrial applications.	Gene Network Sciences Inc. (USA)	27-01-2005
WO2004114195	Predictive toxicology for biological systems.	Entelos Inc., S.G. Michelson, A.L. Bangs (USA)	29-12-2004
US2004236518	Method and apparatus for coming gene predictions using bayesian networks.	Hewlett Packard Development Co. (USA)	25-11-2004
US2004236740	Method and system for performing information extraction and quality control for a knowledgebase.	Ingenuity Systems Inc. (USA)	25-11-2004
WO2004055636	Apparatus and method for identifying biomarkers using a computer model.	Entelos Inc., T.S. Paterson, C.M. Friedrich, L.G. Wennerberg, S.G. Michelson (USA)	01-07-2004
WO2004048532	Inferring gene regulatory networks from time-ordered gene expression data using differential equations.	GNI USA (USA), GNI Ltd. (Japón)	10-06-2004
US2004107084	Interactive technique for optimizing drug development from the pre-clinical phases through phase-IV.	Optimata (USA)	03-06-2004
WO2004046998	Epistemic engine.	Genstruct Inc. (USA)	03-06-2004
WO2004047020	Nonlinear modeling of gene networks from time series gene expression data.	GNI USA (USA), GNI Ltd. (Japón)	03-06-2004
WO2004094992	Methods for analysis of biological dataset profiles.	Bioseek Inc., E. Hytopoulos (USA)	04-11-2004
WO2004031913	Methods and compositions utilizing evolutionary computation techniques and differential data sets.	Target Discovery Inc. (USA)	15-04-2004

PRINCIPALES PATENTES Y SOLICITUDES DE PATENTE EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(*continuación*)

Nº Patente	Título	Solicitante	Fecha de publicación
WO2004021144	Systems and methods for inferring biological networks.	Gene Network Sciences Inc. (USA)	11-03-2004
WO03106998	Systems and methods for constructing genomic-based phenotypic models.	Genomatica Inc., C. H. Schilling (USA)	24-12-2003
WO03102220	Methods for high throughput and quantitative proteome analysis.	Institute for Systems Biology (USA)	11-12-2003
EP1353288	Hierarchical biological modeling system and method.	Interleukin Genetics Inc., Entelos Inc. (USA)	15-10-2003
WO03082214	Human metabolic models and methods.	Genomatica Inc., Palsson, B.O. (USA)	09-10-2003
WO03081207	Compositions and methods for modeling bacillus subtilis metabolism.	Genomatica Inc., Park, S.M. (USA)	02-10-2003
WO03077062	Systems and methods for reverse engineering models of biological networks.	Univ. Boston (USA)	22-09-2003
WO03065244	Probabilistic boolean networks.	Univ. Texas I. Shmulevich, W. Zhang, E. Dougherty (USA)	07-08-2003
US2003130798	Multiparameter integration methods for the analysis of biological networks.	Institute for Systems Biology (USA)	10-07-2003
WO03054774	Language for networks.	Gene Network Sciences Inc. (USA)	03-07-2003
US6582233	Apparatus and method for monitoring the validity of a molecular model.	Accelrys Inc. (USA)	24-06-2003
EP1318472	Method for the analysis of molecular expression data and biological networks.	Fraunhofer Ges Forschung (Alemania)	11-06-2003
WO03042857	Methods and systems for the identification of components of mammalian biochemical networks as targets for therapeutic agents.	Gene Network Sciences Inc. (USA)	22-05-2003
WO03040992	Methods and systems for the identification of components of mammalian biochemical networks as targets for therapeutic agents.	Gene Network Sciences Inc. (USA)	15-05-2003
US20030023388	System and method for reconstructing pathways in large genetic networks from genetic perturbations.	Univ. Nuevo México, Instituto Santa Fe (USA)	30-01-2003

**PRINCIPALES PATENTES Y SOLICITUDES DE PATENTE EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Nº Patente	Título	Solicitante	Fecha de publicación
WO03001891	Method and apparatus for computer modeling of an adaptive immune response.	Entelos Inc. (USA)	09-01-2003
WO02103608	Method of expanding a biological network.	Univ. Ramot (Israel)	27-12-2002
WO02099568	Information processing method for disease stratification and assessment of disease progressing.	Liebman, M.N. (USA)	12-12-2002
WO02097706	Method and apparatus for computer modeling a joint.	Entelos Inc. (USA)	05-12-2002
WO02095654	Methods for predicting the activities of cellular constituents.	Entelos Inc., T.S. Paterson, R.A. Fallon (USA)	28-11-2002
WO02087506	Method and apparatus for computer modeling diabetes.	Entelos Inc.(USA)	07-11-2002
WO02070730	Models and methods for determining systemic properties of regulated reaction networks.	Univ. California, Genomatica Inc. (USA)	12-09-2002
US2002115056	Rapid and quantitative proteome analysis and related methods.	Institute for Systems Biology (USA)	22-08-2002
WO02065119	A method for the prediction of molecular interaction networks.	Univ. Columbia (USA)	22-08-2002
WO0244992	System for modeling biological pathways.	Physiome Sciences Inc. (USA)	06-06-2002
WO0232458	System and methods for optimized drug delivery and progression of diseased and normal cells.	Optimata Ltd., A. Zvia (Israel)	25-04-2002
WO0210456	Multiparameter analysis for predictive medicine.	Institute for Systems Biology (USA)	07-02-2002
WO0169244	Method for labelling individual cells.	Univ. Washington (USA)	20-09-2001
WO9622574	System and method for simulating operation of biochemical systems.	Univ. Stanford (USA)	25-07-1996
ES20010001757	On-line method and equipment for detecting, determining the evolution and quantifying a microbial biomass and other substances that absorb light along the spectrum during the development of biotechnological processes.	CSIC Univ. Politécnica de Valencia (España)	16-04-2003

**PRINCIPALES PATENTES Y SOLICITUDES DE PATENTE EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Nº Patente	Título	Solicitante	Fecha de publicación
EP20020751179	On-line method and equipment for detecting, determining the evolution and quantifying a microbial biomass and other substances that absorb light along the spectrum during the development of biotechnological processes.	CSIC Univ. Politécnica de Valencia (España)	12-05-2004
US6975403	On-line method and equipment for detecting, determining the evolution and quantifying a microbial biomass and other substances that absorb light along the spectrum during the development of biotechnological processes.	CSIC Univ. Politécnica de Valencia (España)	13-12-2005
US20040076583	Method for identification of biologically active agents.	Baylor College of Medicine European Molecular Biology Laboratory EnVivo Pharmaceuticals	22-04-2004
US20040076999	Computer user interface facilitating acquiring and analyzing of biological specimen traits.	Baylor College of Medicine European Molecular Biology Laboratory EnVivo Pharmaceuticals	22-04-2004
US20040076318	Assaying and imaging system identifying traits of biological specimens.	Baylor College of Medicine European Molecular Biology Laboratory EnVivo Pharmaceuticals	22-04-2004
ES200102081	Conjugados de flavanoles y cisteína.	CSIC Universidad de Barcelona (España)	2001

Tabla 9. Patentes recientes en Biología de Sistemas.

Fuente: European Patent Office, Esp@cenet.

Anexo II. Proyectos españoles relacionados con la Biología de Sistemas

Centro y departamento	Proyecto	Duración	Financiación
Centro Nacional de Biotecnología-CSIC Dpto. de Estructuras de Macromoléculas	Development of the bioinformatics infrastructure, data mining and intelligent decision support systems for functional genomics and proteomics.	2004-2007	National Research Council of Canada
	Gestión y Análisis de datos en Genómica y proteómica.	2004-2007	Integromics SL
	Reconstrucción tridimensional de alta resolución en cámaras PET de animales pequeños.	2005-2007	FIS
	EMBRACE. A european model for bioinformatics research and community education.	2005-2010	UE
	Enabling Grids for E-sciencE - II (EGEE - II).	—	UE
	Plataforma de análisis eficiente de datos en Bioinformática y Biología Computacional.	—	BSCH-UCM
	New electron microscopy approaches for studying protein complexes and cellular supramolecular architecture.	2004-2009	UE
	Hacia la comprensión de la riqueza estructural de las nanomáquinas moleculares.	2004-2007	MEC
	Desarrollo de una base de datos de mecanismos de regulación de rutas de biodegradación (línea de investigación).	—	—
	Estudio de la evolución del regulón del factor sigma54 (línea de investigación).	—	—
Centro Nacional de Biotecnología-CSIC Dpto. de Biotecnología microbiana	Redes de transcripción (línea de investigación).	—	—
	Caracterización de redes de regulación global que controlan la expresión de rutas metabólicas en <i>Pseudomonas putida</i> .	2006	MEC
	Autorregulación y respuesta en circuitos naturales.	—	—
	Hipermutación como mecanismo adaptativo en bacterias.	—	—
	EUROBIOSYN (A modular platform for biosynthesis of complex molecules).	—	UE
PROBACTIS (Programmable Bacterial Catalysts).	—	UE	

**PROYECTOS ESPAÑOLES RELACIONADOS CON LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Centro y departamento	Proyecto	Duración	Financiación
Centro Nacional de Biotecnología-CSIC Dpto. de Biotecnología microbiana (continuación)	Aplicación de la Biodiversidad Molecular al diseño de estrategias de biorremediación de suelos contaminados con arsénico.	2002	CAM
	Exploiting genomics foto engineer an environmentally friendly microorganisms for bioremediation purposes.	2000	UE
	Biosensors for <i>in situ</i> evaluation of bioavailability of pollutions based on transcriptional regulators a la carte.	2002	UE
Centro Nacional de Biotecnología-CSIC Grupo de Biología de Sistemas Computacional	Predicción de sitios funcionales y de unión en proteínas (línea de investigación).	—	—
	Predicción de interacciones entre proteínas (línea de investigación).	—	—
	Estudio funcional de redes biológicas (línea de investigación).	—	—
	Soporte bioinformático para grupos experimentales (línea de investigación).	—	—
Centro de Investigaciones Biológicas-CSIC Dpto. de Microbiología Ambiental	Caracterización genética y bioquímica del catabolismo bacteriano aeróbico del colesterol y de moléculas estructuralmente relacionadas: el catabolon del colesterol. (CATACOL).	2006-2009	MEC
	Diseño y desarrollo de procesos eficaces y sostenibles para la producción de bioplásticos y derivados especializados a partir de fuentes renovables.	2006-2007	MEC
	Estudio bioquímico, genético y biotecnológico de las rutas periféricas que integran el catabolon del fenilacetil-coA y de otras rutas catabólicas relacionadas.	2004-2006	MEC
	Genómica funcional para la resolución de problemas Medioambientales: desarrollo de biopesticidas.	2003-2005	MEC
Estación Experimental del Zaidín-CSIC Grupo de Degradación de Tóxicos Orgánicos	Systems biology of Pseudomonas: Phenomics and global genomics of Pseudomonas inresponse to stresses.	—	UE
	Genómica funcional para la resolución de problemas medioambientales: desarrollo de biopesticidas.	2003-2006	CICYT
	Bacterias resistentes a tolueno: bases moleculares de la tolerancia y degradación de tolueno.	2003-2006	CICYT

**PROYECTOS ESPAÑOLES RELACIONADOS CON LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Centro y departamento	Proyecto	Duración	Financiación
Estación Experimental del Zaidín-CSIC Grupo de Degradación de Tóxicos Orgánicos (continuación)	Exploiting genomics to engineer an environmentally friendly microorganism for bioremediation purposes.	2001-2003	UE
	Bases moleculares de la respuesta de los microorganismos a disolventes orgánicos.	2006-2008	Junta de Andalucía
Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas-CSIC	Acción Complementaria Red Española de Biología Molecular de Sistemas.	2005	BFU
	Evolución experimental de virus de plantas: Mutaciones deletéras, mecanismos de robustez genómica y evolución de la interacción con los mecanismos de defensa de la planta.	2006	BFU
Instituto de Investigaciones Marinas de Vigo-CSIC Grupo de Ingeniería de Procesos	COSBICS "Computational Systems Biology of Cell Signalling".	FP6	UE STREP
	BaSysBio "Towards an understanding of dynamic transcriptional regulation at global scale in bacteria: a systems biology approach".	FP6	UE
	SysMO-ION "Ion and solute homeostasis in enteric bacteria: an integrated view generated from the interface of modelling and biological experimentation".	—	—
Centro de Investigación del Cáncer - Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer CSIC - Universidad de Salamanca. Grupo de Bioinformática y Genómica Funcional	Bioinformatics for statistical and functional analysis of genome-wide expression data from cancer clinical samples.	—	fBBVA
	Identificación por métodos bioinformáticos de la red de genes que caracterizan un clasificador predictor de hemopatías malignas a partir de datos de microarrays de expresión genómica.	—	Junta de Castilla y León
	Estudio de redes funcionales de genes y proteínas por métodos bioinformáticos a partir de datos genómicos de expresión y de interacción: enfoque hacia nodos críticos y desregulados en cáncer.	—	ISCiii-MSyC
CNIO Programa de Biología Estructural y Biocomputación Unidad de Bioinformática	Desarrollo de plataforma tecnológica para la interoperabilidad de servicios web en Bioinformática, construcción de protocolos de análisis, y transferencia de conocimiento en proyectos de genómica a gran escala - INB.	—	—

**PROYECTOS ESPAÑOLES RELACIONADOS CON LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Centro y departamento	Proyecto	Duración	Financiación
CNIO Programa de Biología Estructural y Biocomputación Grupo de Biología de sistemas evolutiva	Principios de diseño de las redes genéticas.	—	—
	Propiedades computacionales de los osciladores celulares.	—	—
	Arquitectura modular de la toma de decisiones en células.	—	—
	Estructura y evolución de genomas eucariotes.	—	—
	Dinámica de células madre.	—	—
	Análisis del papel de la inestabilidad genética y la senescencia celular en la progresión tumoral usando métodos de biología de sistemas.	2004	PN
CNIO Programa de Biología Estructural y Biocomputación Grupo de Biología Computacional Estructural	Extracción de conocimiento de los microarrays de ADN usando métodos estadísticos.	2003-2006	MEC
CRG Programa de Biología de Sistemas Grupo de Diseño de Sistemas Biológicos	COMBIO (Strep).	2004	UE
	NETSENSOR (Nest programme).	2005	UE
	3D-REPertoire (Large IP project).	2005	UE
	Towards defining the interaction proteome (EC LSHG-CT-2003-505520).	2003	UE
CRG Programa de Biología de Sistemas Grupo de Ingeniería de Red Génica	Engineering synthetic gene networks.	—	—
CRG Programa de Biología de Sistemas Grupo de Sistemas de Metazoos	Genetic interaction networks (línea de investigación).	—	—
	Probabilistic gene networks (línea de investigación).	—	—
	Systems analysis of development (línea de investigación).	—	—
	Evolutionary systems biology (línea de investigación).	—	—

**PROYECTOS ESPAÑOLÉS RELACIONADOS CON LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Centro y departamento	Proyecto	Duración	Financiación
CRG Programa de Biología de Sistemas Grupo de Análisis de Sistemas de Desarrollo	EU-funded Molecular Imaging Project - Live Optical Projection Tomography.	—	UE
	Computer model of limb mechanics.	—	—
	Computer models of spatially-patterning gene networks.	—	—
	Morphometric Staging of limb buds.	—	—
Instituto Catalán de Oncología, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL)	Aproximación de biología de sistemas para el estudio de inestabilidad genética y genómica en cáncer humano.	2005	Fundación la Caixa
	Identificación de los circuitos genéticos y moleculares que definen el crecimiento celular hormono-dependiente e independiente del cáncer de mama como estrategia hacia el desarrollo de nuevas terapias clínicas.	2006	Fondo de Investigación Sanitaria -ISCIII
	Application of Modern Biology in the Development of Improved Diagnostic Tools and More Efficient Therapies for Patients with Mutated Fanconi Anemia/BRCA Genes.	2006	Genoma España
Instituto Municipal de Investigación Médica Laboratorio de Quimiogenómica	Grid-aided computer system for rapid anti-cancer drug design.	2007-2009	UE
	Estrategias quimiogenómicas dirigidas a enfermedades: dolor y obesidad.	2006-2009	CENIT
	Desarrollo de nuevas metodologías basadas en el conocimiento para el refinamiento de modelos de proteínas diana y su aplicación al diseño dirigido de compuestos.	2006-2008	PN
	Perfilado farmacológico <i>in silico</i> de moléculas para familias de proteínas de especial relevancia para la salud humana.	2005-2008	ISCIII
Universidad de Murcia Dpto. Bioquímica y Biología Molecular	Diseño de estrategias de ingeniería metabólica y de biología de sistemas en biotransformaciones: la producción de l-carnitina por <i>E. Coli</i> .	2005	MEC
	Ingeniería metabólica y biología de sistemas aplicadas a la producción de l-carnitina por <i>E. Coli</i> .	2005	Fundación Séneca
Universidad de León Instituto de Biotecnología (INBIOTEC)	Global metabolic switching in <i>Streptomyces coelicolor</i> .	2004-2007	MEC

**PROYECTOS ESPAÑOLES RELACIONADOS CON LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Centro y departamento	Proyecto	Duración	Financiación
Universitat Pompeu Fabra Laboratorio de Sistemas Complejos	PACE (Programmable Artificial Cell Evolution).	2004-2008	6FP FET
	CELLCOMPUT (Computacion celular).	2007	UE
	COMPLEXDIS (Enfermedades complejas, biología de redes).	2007	UE
	SYNLET (Synthetic Lethality) Redes de interacciones moleculares.	2007	UE
	McDonnell Foundation Award (Evolución de redes celulares).	2007	McDonnell Foundation Award
	Biología de sistemas del Cáncer (línea de investigación).	—	—
Universitat Pompeu Fabra - IMIM Dpto. Ciències experimentals i de la Salut	QosCosGrid (IST-5033883-STP): Quasi-Opportunistic Supercomputing for Complex Systems in Grid Environments.	2006-2009	UE
	BioBridge (LSH-2005-1.1.0-3): Integrative Genomics and Chronic Disease Phenotypes: modelling and simulation tools for clinicians.	—	UE
	Prediction of Protein Interactions in Human Cells.	—	—
	Integration of multiscale computational methods for the study of conformational changes upon formation of protein complexes: development and application to protein activated phosphate hydrolysis enzymes.	—	—
	A new method for simulation of RNA folding: towards understanding of RNA sequence-structure-function relationships.	—	—
	Simulaciones mesoscópicas de interacciones proteína-proteína (línea de investigación).	—	—
	Modelos matemáticos de regulación génica en el desarrollo celular y cáncer (línea de investigación).	—	—
	Data mining of virus-host systems to understand regulatory interactions.	—	fBBVA
Universitat Autònoma de Barcelona Escola Tècnica Superior d'Enginyeria	Genome-Wide Comparison of Physiological Bottlenecks in Multi-Subunit Protein Production in Prokaryotic and Eukaryotic Microbial Hosts.	2005-2008	UE
	Sistema integrado de producción de proteínas heterólogas en la levadura metilotrófica <i>Pichia pastoris</i> para la obtención de productos de interés farmacéutico y veterinario.	2004-2007	PN

**PROYECTOS ESPAÑOLES RELACIONADOS CON LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Centro y departamento	Proyecto	Duración	Financiación
Universitat Autònoma de Barcelona Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular	Gene interaction networks and models of cation homeostasis in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ERA-NET SysMO).	—	UE
	Análisis transcripcional global durante el desarrollo de encefalopatías espongiiformes transmisibles.	2003-2006	PN
	Análisis molecular de la respuesta de <i>S. cerevisiae</i> a stress salino y alcalino.	2002-2005	PN
	Creación y distribución de microchips de la levadura <i>S. cerevisiae</i> .	2002	MCyT
	Fosforilación de Proteínas y Señalización de Stress.	2002-2005	MCyT
Universitat Autònoma de Barcelona - Institut de Biotecnologia i de Biomedicina Vicent Villar i Palasi Grupo de Biología Computacional	Simulaciones computacionales de sistemas biológicos (línea de investigación).	—	—
	Bioinformática: post-procesamiento de datos experimentales y diseño de bases de datos (línea de investigación).	—	—
Universitat Autònoma de Barcelona - Institut de Biotecnologia i de Biomedicina Vicent Villar i Palasi Grupo de Biología Molecular	Proteómica funcional e ingeniería metabólica en una célula mínima modelo. I bioinformática e ingeniería metabólica.	2004	PN
	Aplicación de la Bioinformática para la validación de dianas terapéuticas, vacunas y kits de diagnóstico (línea de investigación).	—	—
Universidad de Barcelona Dpto. de Bioquímica y Biología molecular Grupo de Bioquímica integrativa y Terapia del Cáncer	Establecimiento de bases científicas para el uso de fibra dietética antioxidante y fracciones polifenólicas en la prevención del cáncer colorectal.	2004	MEC
	Aplicación de la biología de sistemas al diseño de nuevas estrategias terapéuticas basadas en combatir la adaptación metabólica tumoral.	2005-2008	PN
	Integrative genomics and chronic disease phenotypes: modelling and simulation tools for clinicians BioBridge (LSHG-CT-2006-037939).	2006	—
	Grupo de Investigación consolidado de la Generalitat de Catalunya.	—	—
	Admisión en la Red Temática de Investigación Cooperativa de Centros de Cáncer (RTICCC) (RD06/0020/0046).	—	RTICCC

**PROYECTOS ESPAÑOLES RELACIONADOS CON LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Centro y departamento	Proyecto	Duración	Financiación
Universidad de Barcelona Dpto. de Bioquímica y Biología molecular Grupo de Bioquímica integrativa y Terapia del Cáncer (continuación)	Explotación de las diferencias metabólicas entre la célula normal y la tumoral en la búsqueda de nuevas dianas antitumorales.	2003	Fundación La Caixa
	A systems biology approach towards understanding signal trasnsduction regulatory networks controlling cell division and cancer.	2007	fBBVA
Universidad Ramon Llull E.T.S. - Instituto Químico De Sarria (Ets-Iqs)	Proteómica funcional e Ingeniería Metabólica en una célula mínima modelo. Análisis Metabólico y Glicosiltransferasas en Biosíntesis de Membrana.	2004	PN
Universitat de Lleida Dpto. de Ciències Mèdiques Bàsiques. Bioestadística i Biomatemàtica	Investigación de principios operacionales en biología de sistemas: caracterización en el caso de la respuesta de <i>S. cerevisiae</i> a estrés térmico.	2005	MEC
	Modelización de sistemas complejos.	—	—
	Desarrollo del formalismo power-law.	—	—
	Principios operacionales en sistemas metabólicos.	—	—
	Familias de distribuciones.	—	—
Universidad de La Laguna Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular Grupo Tecnología Bioquímica y Control Metabólico	Análisis <i>in silico</i> e Ingeniería Metabólica del metabolismo completo de la L(-)-carnitina. Aplicación a la mejora de su producción por cultivos de <i>E. coli</i> en biorreactores con retención de biomasa.	2003-2005	MCyT
	Optimización de la producción de L(-)-carnitina por <i>E. coli</i> : aproximación desde la ingeniería metabólica.	—	MEC
	Optimización de procesos biotecnológicos por modelización matemática y programación lineal. Aplicación a la producción de ácidos orgánicos lixiviantes de metales pesados por <i>Penicillium simplicissimum</i> .	2001-2003	Gobierno de Canarias
	Desarrollo de herramientas de optimización (mono y multiobjetivo) para el diseño de estrategias <i>in silico</i> de mejora de biotransformaciones. Aplicación a la producción de l(-)-carnitina por <i>E. coli</i> .	2006-2008	MEC
Universidad Autónoma de Madrid-CBMSO Grupo de Bioinformática	Genómica Computacional (línea de investigación).	—	—
	Diseño de fármacos basados en la estructura del receptor (línea de investigación).	—	—
	Bioinformática Estructural (línea de investigación).	—	—

**PROYECTOS ESPAÑOLES RELACIONADOS CON LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Centro y departamento	Proyecto	Duración	Financiación
Universidad Complutense. Facultad de Biología, Dpto. de Microbiología. Grupo de Microbiología industrial	Tratamiento y reutilización de aguas residuales para una gestión sostenible (TRAGUA). CONSOLIDER-INGENIO 2007-2010.	2007-2010	MEC
Universidad Complutense Facultad Medicina Dpto. de Microbiología	Recursos Bioinformáticos para el Diseño de Inmunoterapias: aplicación a Patógenos Asociados a Cáncer.	2006-2009	MEC
Universidad Complutense Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular	Evolución y tiempos de permanencia de especies en sistemas biológicos (línea de investigación).	—	—
	Evolución molecular (línea de investigación).	—	—
	Herramientas informáticas inspiradas en la naturaleza: redes neuronales y algoritmos genéticos.	—	—
	Systems analysis of process-induced stress: towards a quantum increase in performance of pseudomonas putida as the cell factory of choice for white biotechnology. PsysMo.	2007	UE
	Influencia del paisaje de fitness en la evolución y selección de sistemas autorreplicativos.	2006-2009	MEC
Universidad Complutense Dpto. de Arquitectura de los computadores y Automática	Desarrollo y aplicación de nuevas metodologías de análisis de datos para problemas biológicos (línea de investigación).	—	—
Universitat de Vic Dpto. de Biología de Sistemas Grupo de Bioinformática y Estadística Médica (BEM)	CICYT: Modelos Multivariantes para tiempos de Supervivencia consecutivos.	2005-2008	MCyT
	Genetic and Environmental Factors in Bladder Cancer Etiology and Prognosis.	2005-2008	Fundació La Marató de TV3
	Evolució dels sistemes de comunicació en el regne animal. Aproximació des de la genòmica i la proteòmica.	2004-2006	Universitat de Vic
	Genómica comparativa: estudio de las bases genéticas del lenguaje y de sus trastornos.	2005-2009	Generalitat de Catalunya
	Epidemiología genética y molecular: estudio de los factores genéticos y ambientales en la etiología y pronóstico del cáncer de vejiga.	2005-2009	Generalitat de Catalunya

**PROYECTOS ESPAÑOLES RELACIONADOS CON LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Centro y departamento	Proyecto	Duración	Financiación
Universidad de Granada E.T.S. Ingeniería Informática	Computación de altas prestaciones aplicada a la biología de sistemas.	2007-2010	Junta de Andalucía
Universidad de Córdoba Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular	Redes de interacción génica y modelos de homeostasis de cationes en <i>Saccharomyces cerevisiae</i> : una aproximación funcional y proteómica.	—	UE
Universidad Pablo Olavide Fac. de Ciencias Experimentales Grupo de expresión génica en bacterias de interés medioambiental	Genómica funcional para la resolución de problemas medioambientales y de salud.	2002	PN
	Control fisiológico y regulación específica bacteriana en respuesta a tetralina y otros contaminantes orgánicos.	2005	PN
	Ingeniería de la expresión coordinada de múltiples genes y uso para la producción y purificación de moléculas de interés industrial.	2003	PROFIT
	Caracterización de rutas de biodegradación de contaminantes orgánicos (línea de investigación).	—	—
Universitat de València	Aproximaciones Genómicas al estudio de la transcripción en levadura.	2006	DGI
Universitat de València Facultad de Farmacia Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica	Mentrans FUN-FOOD: <i>In vitro</i> and <i>in silico</i> models for bioavailability predictions of functional food components.	2005	MEC
	Biosim: Network of Excellence. Biosimulation - A New Tool in Drug Development.	—	UE
	Memtrans Project: "Membrane transporters: <i>in vitro</i> models for the study of their role in drug fate" STREP.	—	UE
	Pre-Validation of Permeability studies in Caco-2 cultured cells to predict oral exposure to toxicants and chemicals.	—	—
Universitat de València - Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva	Secuenciación genómica de endosimbiontes de insectos.	—	MEC
	Objetivos de metagenómica de comunidades microbianas humanas e inferencia de las relaciones metabólicas.	—	CIBER de Epidemiología y Salud Pública
	Compromisos que afectan a la eficacia biológica de los virus de RNA.	—	MEC
	Inferencia metabólica en genomas reducidos naturales y teóricos.	—	—
	Secuenciación del genoma del pulgón y análisis de su expresión.	—	—

**PROYECTOS ESPAÑOLES RELACIONADOS CON LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Centro y departamento	Proyecto	Duración	Financiación
Universidad Politécnica de Valencia, Instituto de Automática e Informática Industrial Grupo de Control de Sistemas Complejos	Diseño e implantación de estrategias avanzadas de sensorización y control para la producción industrial de proteínas heterólogas en sistemas multi-substrato.	2005	CICYT-FEDER
	Desarrollo de un sistema de predicción glucémica y ayuda a la dosificación de insulina para pacientes con diabetes mellitus i.	2004	CICYT
	Monitorización y control automático de producción de proteínas heterólogas de levaduras.	—	Biopolis S.L.
Universidad de Valencia (UVEG) - Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) Laboratorio de Citómica (Unidad Mixta CIPF-UVEG)	A-Cute-Tox: Optimization and pre-validation of an <i>in vitro</i> test strategy for predicting acute human toxicity.	2004	UE
	Predictomics: Short-term <i>in vitro</i> assays for long-term toxicity.	2004	UE
	Mejora de la predicción traslacional de los ensayos de seguridad no clínica al Hombre (Proyecto Melius).	2006	CENIT
Universidad de Cantabria E.T.S.I. Caminos, Canales y Puertos Dpto. de Matemática Aplicada	EELA- E-Infrastructure shared between Europe and Latin America. Grid Computing.	2006-2008	UE
Universidad de Cantabria Dpto. de Matemáticas, Estadística y Computación	Understanding the secretory machinery of living cells: mathematical models and computational tools.	—	fBBVA
Universidad de Málaga Facultad de Ciencias Dpto. de Biología Celular y Genética	Herramientas bioinformáticas para genómica funcional. Evolución genómica (línea de investigación).	—	—
	Integración de Herramientas Bioinformáticas (línea de investigación).	—	—
Universidad de Málaga Grupos de Bases moleculares de la proliferación celular (Fac. de Ciencias), Arquitectura y Algoritmos parelos (E.T.S.I.) e Ingeniería del Software (E.T.S.I.)	Proyecto piloto de formación y desarrollo de tecnología de biología de sistemas.	2006-2010	Junta de Andalucía

PROYECTOS ESPAÑOLES RELACIONADOS CON LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(*continuación*)

Centro y departamento	Proyecto	Duración	Financiación
Universidad de Málaga E.T.S. Informática Dpto. de Arquitectura de Computadores	Diccionario de secuencias peptídicas con aplicaciones en biotecnología de proteínas (DiPep-BiPro).	1999-2001	FEDER
	Optimización y paralelización de software orientado a la predicción de función en proteínas.	2000	Glaxo S.A
	Data mining y descubrimiento automático de conocimiento con datos biológicos y biomédicos (línea de investigación).	—	—
	ACGT: Advanced Clinico-Genomic Trials on Cancer.	2006-2010	EU
Universidad de Jaén Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud Grupo de Biología de Sistemas y Neurodinámica	Biología de sistemas (línea de investigación).	—	—
	Neurociencia computacional (línea de investigación).	—	—
	Análisis de imagen en histología (línea de investigación).	—	—
	Biomatemáticas (línea de investigación).	—	—
	Análisis y modelización en biomedicina (línea de investigación).	—	—
	Dinámica de sistemas biológicos (línea de investigación).	—	—
Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) Laboratorio de Estructura y Simulación Molecular	Análisis teórico y racionalización de las estructuras, movimientos y modos de interacción observados experimentalmente mediante simulaciones de dinámica molecular y otros métodos computacionales (línea de investigación).	—	—
Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) Laboratorio de Bioinformática	GNV- 3: bioinformática y genómica funcional. Development of new generation for gene expression data analysis and implementation in the improved GEPAS platform.	2004-2005	Fundación Genoma España
	Bioinformatic algorithms of new generation to analyse DNA microarray data.	—	fBBVA
	Análisis funcional de datos genómicos, transcriptómicos y estructurales para comprender a nivel de biología de sistemas el funcionamiento de la célula y las desregulaciones que dan origen a las enfermedades (línea de investigación).	—	—
	Desarrollo de algoritmos para el análisis de datos de expresión génica provenientes de microarrays de DNA (línea de investigación).	—	—

**PROYECTOS ESPAÑOLES RELACIONADOS CON LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Centro y departamento	Proyecto	Duración	Financiación
Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) Laboratorio de Bioinformática (continuación)	Anotación funcional de experimentos. Desarrollo de distintos métodos para la anotación funcional de experimentos o de hipótesis en biología de sistemas (línea de investigación).	—	—
	Genómica comparativa. Análisis comparativo de datos de distintos genomas eucariotas y procariotas para inferir propiedades funcionales de los genes y las regiones intergénicas de interés. Nuevos métodos para la búsqueda de dianas terapéuticas. Filogenómica (línea de investigación).	—	—
	Polimorfismos funcionales: Estudio del impacto funcional y predicción de patogenicidad que distintos polimorfismos (SNPs) pueden tener mediante distintas técnicas bioinformáticas (línea de investigación).	—	—
Centro Nacional de Supercomputación Dpto. de Ciencias de la vida	Design of new oligonucleotide-based antigene and antisensetherapies.	—	fBBVA
	Modelado molecular y Bioinformática (línea de investigación).	—	—
	Genómica computacional bioinformáticas (línea de investigación).	—	—
	Modelos teóricos de proteínas en base a información atómica y electrónica (línea de investigación).	—	—
	Interacciones entre proteínas (línea de investigación).	—	—
Instituto Nacional de Bioinformática	Análisis del Genoma de <i>Streptomyces coelicolor</i> .	2003	MEC
	Data Mining de trxG.	—	—
	Análisis transcripcional de HNF1a.	—	—
	Identificación de genes y moléculas del tomate. Secuenciación de la región Eucromática del cromosoma 9 (ESP-SOL).	—	—
CIC bioGUNE Unidad de Metabolómica	Participación del nodo CIC-BIOGUNE en el proyecto internacional Human Proteome Organization (HUPO).	2007	fBBVA
IRB Barcelona Grupo de Modelización molecular y Bioinformática	Design of new oligonucleotide-based antigene and antisensetherapies.	2007	fBBVA

**PROYECTOS ESPAÑOLES RELACIONADOS CON LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Centro y departamento	Proyecto	Duración	Financiación
Bioinformatics Unit, Era7 Information Technologies (Granada, Spain).	Genómica bacteriana (línea de investigación).	—	—
	Inmunología (línea de investigación).	—	—
	Análisis de datos de arrays (línea de investigación).	—	—
	Definición de estándares XML para representación de networks que incluyan la variable tiempo.	—	—
	Networks transcripcionales en procariotas. Bases de datos y herramientas de análisis de regiones extragénicas. Detección de patrones repetitivos, búsqueda de sitios de unión para reguladores, análisis de palindromía en DNA.	—	—

Tabla 10. Grupos de investigación españoles en Biología de Sistemas.
Fuente: elaboración propia.

Acrónimos:

PN, Plan Nacional; FIS, Fondo de Investigaciones Sanitarias; MCYT, Ministerio de Ciencia y Tecnología; CAM, Comunidad de Madrid; DGESI, MEC, Ministerio de Educación y Cultura; FRA, fundación Ramón Areces; CICYT, Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología; UE, Unión europea; PGI y DT; DGES, Dirección General de Enseñanza Superior; CSIC, Consejo Superior de Investigaciones Científicas; DGSIC, Dirección General de Servicios de Información y de las Comunicaciones; FEDER, Fondo Europeo de Desarrollo Regional; fBBVA Fundación BBVA; CAB, Centro de Astrobiología; CRG, Centro de Regulación Genómica; CNIO, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas; CIEMAT, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas; INTA, Instituto Nacional de Técnica Aeroespacial; IRB Barcelona, Institute for Research in Biomedicine; EMBL, Laboratorio Europeo de Biología Molecular; IMIM, Institut Municipal d'Investigació Mèdica.

Anexo III. Ejemplos de modelos humanos en Biología de Sistemas

Modelos de rutas de transducción de señales

Wang, and Lipsius, Beta-Adrenergic Stimulation Induces Acetylcholine to Activate ATP-Sensitive K⁺ Current in Atrial Myocytes, 1995.

Kamp and 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 and Hell, PLC/PKC Signalling Cascade Regulation of Cardiac L-type Calcium Channel Activity, 2000.

Vojtek and Der, The Complexity of the Ras Signalling Pathway, 1998.

Thomsen and 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 and 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 and Iyengar Adenylyl Cyclase Pathways, 1999.

Bhalla and Iyengar Phospholipase A2 (PLA2) Pathway, 1999.

Bhalla and Iyengar Phospholipase C (gamma) Pathway, 1999.

Bhalla and Iyengar Phospholipase C (beta) Pathway, 1999.

Bhalla and Iyengar Calmodulin Kinase II (CaMKII) Pathway, 1999.

Bhalla and Iyengar Protein Kinase A (PKA) Pathway, 1999.

Bhalla and Iyengar Protein Kinase C (PKC) Pathway, 1999.

Bhalla and Iyengar Calmodulin (CaM) Pathway, 1999.

Bhalla and Iyengar Calcineurin (CaN/PP2B) Pathway, 1999.

Bhalla and Iyengar Protein Phosphatase 1 (PP1) Pathway, 1999.

**EJEMPLOS DE MODELOS HUMANOS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

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 and Quon, Insulin Receptor Binding Kinetics: An Aggregate Receptor Model, 2000.

Wanant and Quon, Insulin Receptor Binding Kinetics: A Divalent Receptor Model, 2000.

Asthaigiri and Lauffenburger, MAPK Cascade with Feedback Effects, 2001.

Condorelli and 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 and Drew, A Mathematical Model for the Elongation of a Peptide Chain, 2003.

Joseph *et al.* Modelling Human Gastric Acid Secretion, 2003.

LeLoup and 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 and Lauffenburger, A Computational Model of GCSF Endocytic Trafficking Dynamics, 2003.

Maly *et al.* A Computational Model Analysis of the Self-Organisation of Polarised Cell Signalling via Autocrine Circuits, 2004.

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 and 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.

EJEMPLOS DE MODELOS HUMANOS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS (*continuación*)

Wolf *et al.* Modelling Yeast Glycolytic Oscillations, 2000.

Wolf and 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 and van Beek, Creatine Kinase in Energy Metabolic Signalling in Muscle, 2001.

Korzeniewski and Zoladz, The Oxidative Phosphorylation Pathway, 2001.

Margarida Martins *et al.* Glyoxalase Pathway, 2001.

Wolf *et al.* Metabolic Oscillations in Saccharomyces cerevisiae, 2001.

Aon and Cortassa, Modulation of a Metabolic Network by Cytoskeletal Organisation 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 and 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 and 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.

Modelos de electrofisiología cardíaca

Miocitos ventriculares

Beeler and Reuter, Ventricular Model, 1977.

Drouhard and Roberge, Sodium Current Model in Ventricular Myocardial Cells, 1987.

Luo and Rudy, Ventricular Model I, 1991.

Luo and Rudy, Ventricular Model II (dynamic), 1994.

Updated Luo-Rudy Ventricular Model.

EJEMPLOS DE MODELOS HUMANOS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(*continuación*)

Jafri, Rice and Winslow, Ventricular Model, 1998.

Noble *et al.* Ventricular Cell Model, 1998.

Priebe and Beuckelmann, Electrophysiological Model of the Human Ventricular Myocyte, 1998.

Winslow *et al.* Canine Ventricular Cell Model, 1999.

Michailova and McCulloch, Modelling ATP and ADP Buffering, Ca²⁺ and Mg²⁺ Transport, and Ion Pump Regulation in Ventricular Myocytes, 2001.

Pandit *et al.* Adult Rat Left Ventricular Myocyte Model, 2001.

Puglisi and 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.

Fibras de Purkinje

Noble, Purkinje Fibre Model, 1962.

McAllister, Noble, and Tsien, Purkinje Fibre Model, 1975.

Di Francesco and Noble, Purkinje Fibre Model, 1985.

Miocitos atriales

Noble and Noble, Sinoatrial Node Model, 1984.

Hilemann and 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.

EJEMPLOS DE MODELOS HUMANOS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS (continuación)

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.

Canales y mecanismos moleculares

Ebihara and 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 and Rudy, Markovian Model, 2001.

Mazhari *et al.* Modelling HERG-KCNE2 Functional Interaction, 2001.

Mlcek *et al.* Electromechanical Heart Contractile System, 2001.

Saftenu *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 and McCulloch, Modelling Cell Signalling Networks: A Case Study Of Myocyte Adrenergic Regulation, 2004.

Smith and Crampin, A Cardiac Sodium-Potassium Pump Model, 2004.

Patologías cardíacas

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 and Rudy, A Single Mutation Underlies Brugada and LQT, 2002.

Yi *et al.* Modelling Volume Shifts and Ionic Concentration Changes during Ischemia and Hypoxia, 2003.

Modelos de calcio dinámicos

De Young and Keizer, IP3-Mediated Ca²⁺ Release Model, 1992.

Li and Rinzel, IP3-Mediated Ca²⁺ Oscillations - A Simplified Model, 1994.

**EJEMPLOS DE MODELOS HUMANOS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Bertram *et al.* Modulatory Role for CRAC in Pancreatic Beta Cells, 1995.

Chay *et al.* Intracellular Calcium Spikes in Non-Excitable Cells, 1995.

Friel, $[Ca^{2+}]_i$ Oscillations in in Sympathetic Neurons, 1995.

Keizer and Levine, RyR Adaptation and Ca^{2+} Oscillations, 1996.

Chay, Extracellular and Intracellular Calcium Effects on Pancreatic Beta Cells, 1997.

Magnus and Keizer, Mitochondrial Ca^{2+} Handling Model, 1997.

Marhl *et al.* Modelling the Interrelations Between Calcium Oscillations and ER Membrane Potential Oscillations, 1997.

McKenzie and Sneyd, Modelling the Formation and Breakup of Spiral Waves of Calcium, 1998.

Wilkins and Sneyd, Modelling Intercellular Spiral Waves of Calcium, 1998.

Fink *et al.* Intracellular IP3 and Calcium Release, 1999.

Gall and Susa, Na^+/Ca^{2+} Exchange in Models for Pancreatic Beta-Cells, 1999.

LeBeau *et al.* Agonist-dependent Phosphorylation of the Inositol 1,4,5-Triphosphate Receptor, 1999.

Magnus and Keizer, Model of Beta-Cell Mitochondrial Calcium Handling and Electrical Activity, 1999.

Rice *et al.* Modelling the Functional Ca^{2+} Release Unit, 1999.

Bertram *et al.* The Phantom Burster Model for Pancreatic Beta-Cells, 2000.

Colegrove *et al.* Quantitative Analysis of Mitochondrial Ca^{2+} Uptake and Release Pathways in Sympathetic Neurons, 2000.

De Vries and 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.* Ca^{2+} Binding Kinetics of Calbindin-D28k, 2000.

Shorten *et al.* CRH-induced Electrical Activity and Calcium Signalling in Pituitary Corticotrophs, 2000.

Shorten and Wall, A Hodgkin-Huxley Model Exhibiting Bursting Oscillations, 2000.

Snyder *et al.* Cardiocyte Ca^{2+} Dynamics, 2000.

Albrecht *et al.* CICR in Sympathetic Neurons, 2001.

Bindschadler and Sneyd, A Bifurcation Analysis of Two Coupled Calcium Oscillators, 2001.

Fall and Keizer, Mitochondria and Ca^{2+} 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.

EJEMPLOS DE MODELOS HUMANOS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS (*continuación*)

Goforth *et al.* Calcium-activated K⁺ Channels in Pancreatic Beta-Cells, 2002.

Sobie *et al.* Mechanism of Cardiac Ca²⁺ Spark Termination, 2002.

Sneyd and 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 Ca²⁺ 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 and 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.

Modelos de Inmunología

Herz *et al.* Modelling Viral Dynamics In Vivo, 1996.

Kirschner and Webb, A Model for Treatment Strategy in the Chemotherapy of AIDS, 1996.

Nowak and 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 and 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 and De Boer, Modelling the Kinetics of Germinal Centre Reactions, 1999.

Wodarz and 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 and Maini, A Mathematical Model for Germinal Centre Kinetics and Affinity Maturation, 2002.

**EJEMPLOS DE MODELOS HUMANOS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

Komarova and Wodarz, Modelling the Evolutionary Dynamics of Mutator Phenotypes in Cancer, 2003.

Revilla and 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 and Jansen, Modelling the Evolution of Immunological Memory, 2003.

Dixit and Perelson, Modelling the Complex Patterns of Viral Load Decay Under Antiretroviral Therapy, 2004.

Moore and Li, A Mathematical Model for Chronic Myelogenous Leukemia and T Cell Interaction, 2004.

Nevo *et al.* Modelling the Bright Side of Autoimmunity, 2004.

Modelos del Ciclo celular

Tyson, Modelling the cell division cycle: cdc2 and cyclin interactions, 1991.

Novak and 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 and Tyson, A Mathematical Model for the Early Development of the Sea Urchin Embryo, 2000.

Novak and 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.

Modelos de electrofisiología simplificados

FitzHugh and Nagumo, Theoretical Models of Nerve Membrane, 1961.

Hunter *et al.* Analytical Models of Propagation in Excitable Cells (The Polynomial Model), 1975.

van Capelle and Durrer, Computer Simulation of Arrhythmias in a Network of Coupled Excitable Elements, 1980.

Fenton and Karma, A Simplified Ventricular Myocyte Model, 1998.

Otros tipos de modelos electrofisiológicos

Gástricos

Weinstein, A Mathematical Model of the Gastric H-K-ATPase in Rats, 1998.

EJEMPLOS DE MODELOS HUMANOS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS (continuación)

Riñón

Weinstein, A Mathematical Model of the Renal H-K-ATPase in Rats, 1998.

Chang and Fujita, A Kinetic Model of the Thiazide-Sensitive Na-Cl Cotransporter, 1999.

Chang and Fujita, Mathematical Models of Ionic Transport in the Distal Tubule of the Rat, 2001.

Células Chromafines

Warashina and Ogura, Modelling Stimulation-Secretion Coupling in a Chromaffin Cell, 2004.

Células endoteliales

Schuster *et al.* Modelling the Electrophysiological Endothelial Cell Response to Bradykinin, 2003.

Corticotropa

LeBeau *et al.* Modelling the Interrelations Between Calcium Oscillations and ER Membrane Potential Oscillations, 1997.

Neuronas

Plant, Parabolic Bursting in Neurons, 1981.

Fohlmeister and 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.

Modelos de músculo liso y esqueléticos

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 and 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.

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.

**EJEMPLOS DE MODELOS HUMANOS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

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 and Panfilov, An Electromechanical Model of Excitable Tissue to Study Reentrant Cardiac Arrhythmias, 2004.

Tabla 11. Ejemplos de modelos humanos en Biología de Sistemas.

Fuente: Nickerson, D. P. & Lloyd, C. M. Model Repository, CellML website. (<http://www.cellml.org/examples/repository>).

Anexo IV. Estándares empleados en Ciencias de la Vida

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 software toolkit	http://www.mged.org
MAGE	Combines MAGE-OM, MAGE-ML and MAGE-stk	http://www.mged.org/Workgroups/MAGE/mage.html
MISFISHIE	Minimum Information Specification for in situ Hybridization and Immunohistochemistry Experiments	http://mged.sourceforge.net/misfishie

ESTÁNDARES EMPLEADOS EN CIENCIAS DE LA VIDA
(*continuación*)

Acrónimo	Nombre	Enlace
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.rnaiglobal.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 Organisation	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

ESTÁNDARES EMPLEADOS EN CIENCIAS DE LA VIDA (continuación)

Acrónimo	Nombre	Enlace
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

Tabla 12. Estándares empleados en Ciencias de la Vida.

Fuente: Brazma A. *et al.* (2006). Standards for systems biology. *Nat Rev Genet.* Aug;7(8):593-605.

Anexo V: Principales programas educativos en Biología de Sistemas

CURSOS DE GRADO	
Programa	Enlace
EUROPA	
Flanders and Ghent University, Department of Plant Systems Biology	http://www.psb.ugent.be/
Max Planck Institutes, Institute of Molecular Genetics	http://lectures.molgen.mpg.de/
Max Planck Institutes, Institute of Dynamics of Complex Systems	http://www.mpi-magdeburg.mpg.de/
University of Rostock, Systems Biology & Bioinformatics Program	http://www.sbi.uni-rostock.de
University of Stuttgart, 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 Theoretical Biophysics	http://www.biologie.hu-berlin.de/~theorybp/
Free University of Amsterdam, BioMolecular Integration/Systems Biology	http://www.systembiology.net/topmaster/topmasterbmisbam.htm
University College, London, Centre for Mathematics and Physics in the Life Sciences	http://www.ucl.ac.uk/CoMPLEX/
University of Warwick, Interdisciplinary Program in Cellular Regulation, Molecular Organization and Assembly in Cells	http://www.maths.warwick.ac.uk/ipcr/
University of Oxford, Centre for Mathematical Biology	http://www.maths.ox.ac.uk/cmb
ASIA	
A*Star Bioinformatics Institute, Singapore	http://www.bii.a-star.edu.sg/
University of Tokyo, Graduate School of Information Science and Technology	http://www.i.u-tokyo.ac.jp/index-e.htm
University of Tokyo, Department of Computational Biology, Graduate School of Frontier Sciences	http://www.k.u-tokyo.ac.jp/renewal-e/course_jyoho/senkou-e.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/

PRINCIPALES PROGRAMAS EDUCATIVOS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS (continuación)

CURSOS DE GRADO	
Programa	Enlace
NORTEAMÉRICA	
Cornell, Sloan-Kettering, and Rockefeller Universities, Physiology, Biophysics & Systems Biology, Program in Comp. Biology and Medicine	http://www.cs.cornell.edu/grad/cbm , http://biomedsci.cornell.edu
Massachusetts Institute of Technology, Computational and Systems Biology Initiative (CSBi), Biological Engineering Division	http://csbi.mit.edu/
Princeton University, Lewis-Sigler Institute for Integrative Genomics	http://www.genomics.princeton.edu
Stanford University, Medical Informatics (SMI) and BioX	http://smi-web.stanford.edu/
University of California Berkeley, Graduate Group in Computational and Genomic Biology	http://cb.berkeley.edu/
University of California San Diego, Department of Bioengineering	http://www-bioeng.ucsd.edu/
University of Toronto, Program in Proteomics and Bioinformatics	http://www.utoronto.ca/medicalgenetics/
University of Washington, Department of Bioengineering, Department of Genome Sciences	http://www.gs.washington.edu/
Virginia Tech, Program in Genetics, Bioinformatics and Computational Biology	http://www.grads.vt.edu/gbcb/phd_gbcb.htm
Washington University, Computational Biology Program	http://www.ccb.wustl.edu/
MONOGRÁFICOS	
Humboldt University, 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/
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 Oxford, Genomics, Proteomics and Beyond	http://www.conted.ox.ac.uk/cpd/biosciences/courses/short_courses/Genome_Analysis.asp

**PRINCIPALES PROGRAMAS EDUCATIVOS EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS
(continuación)**

CURSOS DE GRADO	
Programa	Enlace
INICIATIVAS EMERGENTES	
German Systems Biology Research Program	http://www.systembiologie.de/
Harvard University, Department of Systems Biology	http://sysbio.med.harvard.edu/
Manchester Interdisciplinary Biocentre (MIB)	http://www.mib.umist.ac.uk/
University of Texas Southwestern, Program in Molecular, Computational and Systems Biology, Integrative Biology Graduate Program	http://www.utsouthwestern.edu/utsw/home/education/integrativebiology/

Tabla 13. Principales programas educativos en Biología de Sistemas.

Fuente: Cassman, M. *et al.* Assessment of International Research and Development in Systems Biology (www.wtec.org/sysbio).

Principales programas educativos con contenidos en Biología de Sistemas en España

Curso	Enlace
Máster en Bioinformática y Biología Computacional Universidad Complutense de Madrid	http://solea.quim.ucm.es/masterbioinfo/
Bioinformática y Biología Computacional Universidad Complutense de Madrid	http://www.ucm.es/info/fgu/escuelacomplutense/cursos/g09.htm
MSc Bioinformatics for Health Sciences Universitat Pompeu Fabra	http://diana.imim.es/moodle/
Systems Biology Universitat Pompeu Fabra / Universitat de Barcelona	http://193.146.190.8/Bioinformatics/
Mathematics and Life Sciences Universidad Complutense de Madrid	http://www.ucm.es/info/cv/subweb/prog/81106.php
VII Spanish Symposium on Bioinformatics and Computational Biology Universidad de Zaragoza	http://ub.cbm.uam.es/jdb06/
1st Winter School on Systems Biology for Medical Applications Canary Islands Institute for Cancer Research (ICIC)/COSBICS project/SysBioMed project	http://goethe.informatik.uni-rostock.de/winterschool/
Computational Systems Biology INB Training courses	http://www.inab.org/training/reference/Computational_systems_biology.pdf
Programa oficial de posgrado fundamentos celulares y moleculares de los seres vivos Máster Oficial en Biología Celular y Molecular Especialidad de Biología de Sistemas	http://www.uma.es/ordenac/docs/EEES/POPBioCM.pdf

Tabla 14. Principales programas educativos con contenidos en Biología de Sistemas en España.

Fuente: Instituto Nacional de Bioinformática - Nodo de formación (<http://www.inab.org/training/>) y elaboración propia.

Anexo VI. 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	Tripes
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

**SOFTWARE RELACIONADO CON LA INTERACCIÓN DE PROTEÍNAS
(continuación)**

Software	Institución o empresa
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

**SOFTWARE RELACIONADO CON LA INTERACCIÓN DE PROTEÍNAS
(continuación)**

Software	Institución o empresa
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

Tabla 15. Software relacionado con la interacción de proteínas.

Fuente: The Jena Centre for Bioinformatics, JCB (<http://www.fli-leibniz.de/jcb>).

Anexo VII. Bases de datos relacionadas con la interacción de proteínas

Base de datos	Institución o empresa
DATOS EXPERIMENTALES	
AllFuse Interactions Server	European Bioinformatics Institute
ASEdb	Harvard University
BID	A & M University Texas
BIND	Ontario, Toronto, Vancouver/CA
BRITE	Kyoto University
COMBASE	Rockefeller University
DIP (Database of Interacting Proteins)	UCLA
Drosophila Protein Interaction Map (PIM) Database	Wayne State University
EchoBASE	University of York
Genomic Knowledge Database	RIKEN, Institute of Physical and Chemical Research
hp-DPI (Helicobacter Pylori Database of Protein Interactomes)	National Health Research Institutes
HPID (Human Protein Interaction Database)	Inha University
HUGEppi	Kazusa DNA Research Institute
Human Protein Reference Database	Johns Hopkins University & The Institute of Bioinformatics, India
ICBiología de Sistemas (Inter-Chain Beta-Sheets database)	University of California
INTERACT	University of Manchester
KDBI (Kinetic Data of Bio-molecular Interactions)	National University of Singapore
Mammalian Protein-Protein Interaction Database [+ FANTOM2 Viewer]	RIKEN Yokohama Institute
MINT (Molecular INTERactions database)	CBM, Rome
molmovdb.org	Yale University
MPPI (Mammalian Protein-Protein Interaction database)	MIPS
PathCalling Yeast Interaction Database	University of Washington, Curagen Corp.
PDZBase	Weill Medical College of Cornell University

BASES DE DATOS RELACIONADAS CON LA INTERACCIÓN DE PROTEÍNAS (continuación)

Base de datos	Institución o empresa
POINT	National Health Research Institutes & National Taiwan University
PRIME (PProtein Interactions and Molecular Information database)	Human Genome Center, University of Tokyo
ProChart™	Informax
ProMesh	University of Queensland
Protein Interaction Database	Protein Lounge
Protein Interaction Maps-PIMs	Hybrigenics
Protein-Protein Interaction	Comprehensive Yeast Genome Database (MIPS)
Protein-Protein Interaction Panel	RIKEN, Yokohama Institute
Protein-Protein Interactions Table for Human herpesvirus 1	University of California
PSIbase	BioSystems Dept., KAIST & BiO centre
Repair-FunMap	Temple University
SPiD	MIG - INRA, Versailles
SPIN-PP Server	Columbia University
Systematic Identification of Protein Complexes in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> by Mass Spectroscopy	MDS Proteomics, Inc
The GRID	Samuel Lunenfeld Research Institute, Canada
Yeast Interacting Proteins Database	Kanazawa University
Yeast Protein Linkage Map Data	University of Washington
YPD™	Incyte Genomics
Predicciones	
ADAN	EMBL
<i>E. coli</i> Predicted Protein Interactions Database	Universidad Autónoma de Madrid, Spain
HPID (Human Protein Interaction Database)	Inha University
ICBS (Inter-Chain Beta-Sheets)	University of California
INTERPARE	National Genome Information Center, Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology & BiO Centre
NOXclass	Max-Planck-Institut für Informatik

**BASES DE DATOS RELACIONADAS CON LA INTERACCIÓN DE PROTEÍNAS
(continuación)**

Base de datos	Institución o empresa
OPHID (Online Predicted Human Interaction Database)	Ontario Cancer Institute & University of Toronto
PIBASE	University of California
Predictome	Boston University
PreSPI (PREdiction System for Protein Interaction)	Information and Communications University, Korea
PRIMOS (PROtein Interaction and MOleculE Search)	BIOMIS, FH Hagenberg, Austria
PRISM (PROtein Interactions by Structural Matching)	Koc University, Turkey
PRODISTIN Web Site	LGPD/IBDM, CNRS
ProNexus™	Protein Pathways Inc.
Prolinks Database	University of California
Dominios relacionados, rutas y bases de datos de redes de proteínas	
BioCarta	BioCarta
BioCyc	BioCyc collection of Pathway/Genome Databases
CSNDB (Cell Signaling Networks DataBase)	NIHS
DOQCS (Database Of Quantitative Cellular Signaling)	NCBS
EMP (Enzymes and Metabolic Pathways)	EMP Project Inc.
iHOP	Computational Biology Center, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA & Protein Design Group, National Center of Biotechnology, Spain
InCeP	Kazusa DNA Research Institute, Japan
InterDom	Laboratories for Information Technology, Singapore
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
Kinase Pathway Database	Human Genome Center, Japan
LIGAND	GenomeNet Japan
MPW	Argonne National Lab
Pathway Database	Protein Lounge
Pfam (Protein FAMILies database of alignments)	Sanger Institute

BASES DE DATOS RELACIONADAS CON LA INTERACCIÓN DE PROTEÍNAS (continuación)

Base de datos	Institución o empresa
Protein Pathways	Protein Pathways Inc.
SMART	EMBL Heidelberg
SPAD (Signaling PATHway Database)	Kyushu University
SoyBase	Yale University
TRANSCompel	BioBase
TRANSPATH	BioBase
WIT	Argonne National Lab
Wnt Signaling Pathway	Stanford University Medical Center
Yeast Interactome	Boston University
Yeast Pathways in the Comprehensive Yeast Genome Database	MIPS
Herramientas en la web	
ADVICE (Automated Detection and Validation of Interaction by Co-Evolution)	Institute for Infocomm Research
BioLayout Java	EMBL
eFsite (Electrostatic surface of Functional-SITE)	Osaka University
Expression Profiler	European Bioinformatics Institute
IntAct Project	European Bioinformatics Institute
InterPreTS (protein INTERaction PREDiction through Tertiary Structure)	EMBL
InterProSurf	University of Texas Medical Branch
InterWeaver	Institute for InfoComm Research
iPPI	National Bioinformatics Center Cuba
IPRED	Centre de Bioinformatique de Bordeaux
iSPOT	Universita di Roma
Medusa	EMBL
NetAlign	Lab of Protein Crystallography, USTC
PathBLAST	Whitehead Institute

**BASES DE DATOS RELACIONADAS CON LA INTERACCIÓN DE PROTEÍNAS
(continuación)**

Base de datos	Institución o empresa
PEDANT (GSF)	Protein Extraction, Description, and Analysis Tool
	PDBSiteScan
Institute of Cytology and Genetics SBRAS	PDGcon
Centro Nacional de Biotecnología, CNB-CSIC, Spain	PIMWalkerTM
Hybrigenics	PIVOT (Protein Interactions VisualizatiOn Tool)
Tel Aviv University	ProFace
Protein3D Home	LECB
Protein-Protein Interaction Server	University College London
SCOWLP (Structural Characterization Of Water, Ligands and Proteins)	TU Dresden
SPIN-PP Server	Columbia University
STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/proteins)	EMBL
YETI	University Edinburgh

Tabla 16. Bases de datos relacionadas con la interacción de proteínas.

Fuente: The Jena Centre for Bioinformatics, JCB (<http://www.fli-leibniz.de/jcb>).

Anexo VIII. 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.isb.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).

COMPAÑÍAS CON PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS (continuación)

Compañía	Objetivo	Enfermedades	Productos y servicios	Modelo de negocio
<p>BioSeek (2000) Burlingame, CA, EEUU http://www.bioseekinc.com</p>	<p>Modelos celulares de enfermedades humanas para mejorar la eficacia del proceso de descubrimiento de fármacos.</p>	<p>Inflamación, enfermedades cardiovasculares, cáncer.</p>	<p>Desarrollo de fármacos (sin fases clínicas) Tecnología BioMAP® Systems.</p>	<p>Colaboración con compañías farmacéuticas (GSK, Inflazyme Pharmaceuticals, Boston Scientific Corporation, Dynavax).</p>
<p>Entelos (1996) Foster City, CA, EEUU http://www.entelos.com</p>	<p>Descubrimiento y desarrollo de fármacos mediante modelización computacional de enfermedades humanas.</p>	<p>Diabetes, obesidad, artritis reumatoide, asma, colesterol, toxicología.</p>	<p>Herramientas de software, modelos terapéuticos y de enfermedades para su uso en el descubrimiento y desarrollo de fármacos.</p>	<p>Colaboración con compañías farmacéuticas (Abbott, American Diabetes Association, 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).</p>
<p>Gene Networks International (2001) Tokyo http://www.gene-networks.com</p>	<p>Farmacología, tecnologías de disrupción genética.</p>	<p>Infección, enfermedades cardiovasculares, inflamación, cáncer.</p>	<p>Dianas preclínicas en inflamación, cáncer e inflamaciones fúngicas.</p>	<p>Colaboración con la Universidad de Cambridge.</p>
<p>Gene Network Sciences (2000) Ithaca, NY, EEUU http://www.gnsbiotech.com</p>	<p>Descubrimiento y desarrollo de fármacos mediante modelización computacional de la función celular en humanos.</p>	<p>Cáncer, inflamación, enfermedades cardiovasculares.</p>	<p>Herramientas de software y modelos terapéuticos para el desarrollo de fármacos.</p>	<p>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).</p>

COMPAÑÍAS CON PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS (continuación)

Compañía	Objetivo	Enfermedades	Productos y servicios	Modelo de negocio
Genomatica (2000) San Diego, CA, EEUU http://www.genomatica.com	Estudio del metabolismo mediante modelos animales, celulares y fisiológicos.	General.	Modelos metabólicos predictivos, SimPheny™.	Licencias de software. 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 Beauzire, 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).

COMPAÑÍAS CON PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS (continuación)

Compañía	Objetivo	Enfermedades	Productos y servicios	Modelo de negocio
<p>Accelrys (2001), San Diego, CA, EEUU http://www.accelrys.com</p>	<p>Servicios de modelización, simulación y software para el descubrimiento y desarrollo de fármacos.</p>	<p>General.</p>	<p>Análisis de información química (Accord™), Modelización y simulación (Catalyst®, Cerius2®, Discovery Studio®, GCG®, Insight II®, Materials Studio®), Cristalografía macromolecular de rayos X (QUANTA®).</p>	<p>Colaboración con compañías farmacéuticas.</p>
<p>GeneGo (2000), New Buffalo, MI, EEUU http://www.genego.com</p>	<p>Reconstrucción de sistemas biológicos.</p>	<p>General.</p>	<p>Software de análisis en genómica y proteómica (MetaCore™) Software de análisis toxicológico (MetaDrug™).</p>	<p>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).</p>
<p>Genpathway (1999), San Diego, CA, EEUU http://www.genpathway.com</p>	<p>Herramientas de análisis de la transcripción y regulación génica, y rutas de señalización.</p>	<p>General.</p>	<p>TranscriptionPath™ y FactorPath™ (análisis de inmunoprecipitación de cromatina).</p>	<p>Colaboración con Affymetrix.</p>
<p>IBM (1992), Computational Biology Center, Yorktown Heights, NY, EEUU http://researchweb.watson.ibm.com/compsci/compbio</p>	<p>Biología computacional, Tecnologías de la Información aplicadas a las ciencias de la vida.</p>	<p>General.</p>	<p>Desarrollo de herramientas de integración y almacenamiento de datos biológicos.</p>	<p>Colaboración con centros de investigación y universidades (Institute for Advanced Study, Columbia University, University of Pennsylvania).</p>
<p>Ingenuity Systems (1998) Mountain View, CA, EEUU http://www.ingenuity.com</p>	<p>Modelización computacional de rutas biológicas.</p>	<p>General.</p>	<p>Software de análisis de rutas biológicas, bases de datos de redes.</p>	<p>Partek, Genedata, Spotfire, Agilent GeneSpring, Rosetta Resolver.</p>

COMPAÑÍAS CON PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS (continuación)

Compañía	Objetivo	Enfermedades	Productos y servicios	Modelo de negocio
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 decular.	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).

Tabla 17. Compañías con proyectos de investigación en Biología de Sistemas.

Fuente: Adaptado de, Mack, G.S. (2004). Can complexity be commercialized?. Nature Biotechnology 22, 1223-1229.

Anexo IX. Compañías españolas con proyectos o líneas de investigación en Biología de Sistemas

Compañía	Objetivo	Productos y servicios	Proyectos/Líneas de investigación en Biología de Sistemas	Área de negocio
<p>Bioalma Ronda de Poniente 4, 2º C-D Tres Cantos - Madrid http://www.bioalma.com</p>	<p>Combinar tecnología y conocimiento para proveer de soluciones versátiles que cubran las necesidades de los investigadores científicos.</p>	<p>AKS2 (almaKnowledgeServer): sistema de gestión de conocimiento biomédico almaZen System: solución informática que permite analizar y gestionar el proceso experimental de microarrays.</p>	<p>Valencia, A. Nuevas herramientas bioinformáticas de extracción de información a partir de textos. Alma Bioinformática, 2002-2006. Desarrollo de un sistema integral de análisis de datos para genómica funcional. Integración con utilidades. Relacionadas PROFIT 2003.</p>	<p>Desarrollos y servicios.</p>
<p>Era7 Information Technologies, S.L. BIC.Granada. CEEI-Parque Tec. Ciencias de la Salud. Armilla - Granada http://www.era7.com</p>	<p>Desarrollo de soluciones integradas para científicos, instituciones y empresas dentro de los campos de la Biotecnología y la Biomedicina. Actividad investigadora en los campos de Bioinformática y Genómica Bacteriana.</p>	<p>Expresión de conocimiento. Aplicaciones web. Herramientas de comunicación on-line. Herramientas de e-learning y e-content.</p>	<p>Definición de estándares XML para representación de networks que incluyan la variable tiempo; Networks transcripcionales en procariotas. Bases de datos y herramientas de análisis de regiones extragénicas. Detección de patrones repetitivos, búsqueda de sitios de unión para reguladores, análisis de palindromía en DNA.</p>	<p>Salud humana. Sanidad animal. Bioprocesos. Agricultura, ganadería y pesca. Desarrollos y servicios.</p>
<p>Imagina Biotek, S.L. San Nicolás, 39 Pamplona - Navarra http://www.imaginabiotek.com/</p>	<p>Ofrecer servicios de consultoría, formación y desarrollo en el ámbito de la ingeniería y la informática aplicadas a las ciencias de la vida y la salud.</p>	<p>Biotek.tools Biotek.imaging Biotek.neuro Desarrollo de software Análisis de datos Consultoría tecnológica</p>	<p>Biología de Sistemas. Integración de datos. Procesado de imagen.</p>	<p>Desarrollos y servicios.</p>

COMPAÑÍAS ESPAÑOLAS CON PROYECTOS O LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS (continuación)

Compañía	Objetivo	Productos y servicios	Proyectos/Líneas de investigación en Biología de Sistemas	Área de negocio
<p>Integromics, S.L. P. de la Salud - BIC Granada - Av. de la Innovación, 1 Granada http://www.integromics.com</p>	<p>Desarrollo de soluciones de software avanzadas para el análisis, gestión e interpretación de datos de Genómica y Proteómica.</p>	<p>ArrayHub; Microarrays, Genómico LIMS. ArrayUnlock: software de interpretación de datos. LitheMiner: software de datamining. Applied Biosystems1700: solución de análisis de datos. R/LMMA: solución de datos para microarrays.</p>	<p>Investigación analítica en genómica y proteómica. Investigación en matemáticas (algoritmos). Soluciones analíticas en proteómica.</p>	<p>Salud humana. Desarrollos y servicios.</p>
<p>Intervallence Biokinetics, S.L. Avda. Benjamin Franklin, 12 Paterna - Valencia http://www.intervallence.com</p>	<p>Aportar conocimiento y servicios que contribuyan a mejorar el proceso de desarrollo de medicamentos, productos farmacéuticos y alimentos funcionales.</p>	<p>Modelos computacionales <i>in vitro</i>. Modelos computacionales <i>in situ</i>. Modelos computacionales <i>in vivo</i>. Otros.</p>	<p>Desarrollo de un modelo predictivo de biodisponibilidad de sustancias basado en cultivos celulares. MEMTRAMS: Transportadores de membrana: uso de modelos <i>in vitro</i> para el estudio de su función en fármacos.</p>	<p>Salud humana. Desarrollos y servicios.</p>
<p>Noray Bioinformatics, S.L. Parque Tecnológico 801 A Derio - Bizkaia http://www.noraybio.com</p>	<p>Soluciones software enfocadas a posibilitar el manejo de la gran cantidad de información generada en las investigaciones biotecnológicas y facilitar la comprensión del significado biológico de los datos obtenidos.</p>	<p>NORAYMET: Software biofarmacéutico para estudios de nuevos compuestos. NORAYGEN: Software para investigaciones genómicas. NORAYPROT: Software para investigaciones proteómicas. NORAYTOOLS: NorayBio diseña herramientas bioinformáticas a medida para la gestión de procesos biológicos. DESARROLLOS A MEDIDA: Desarrollo de software especializado.</p>	<p>Desarrollo de software para biofarmacia. Desarrollo de software para neurociencias. Desarrollo de plataformas bioinformáticas para farmacogenómica. Desarrollo de plataformas bioinformáticas para metabolómica. Desarrollo de plataformas bioinformáticas para biología de sistemas.</p>	<p>Salud humana. Desarrollos y servicios.</p>

COMPAÑÍAS ESPAÑOLAS CON PROYECTOS O LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS (continuación)

Compañía	Objetivo	Productos y servicios	Proyectos/Líneas de investigación en Biología de Sistemas	Área de negocio
<p>Oryzon genomics, S.A. Parc Científic de Barcelona Barcelona http://www.oryzon.com</p>	<p>Desarrollo y diseño de productos biotecnológicos utilizando nuevas técnicas de genómica, proteómica y bioinformática.</p>	<p>Orymold: integración de datos genómicos y proteómicos. Tethys: Sistema de alto rendimiento para diseñar un conjunto de oligonucleótidos con el objetivo de construir un chip de DNA. Análisis de expresión génica. Chips básicos de expresión génica. Proteómica. Genotipado. Bioinformática.</p>	<p>Data mining. Herramientas para el análisis de la expresión génica y proteómica.</p>	<p>Salud humana. Desarrollos y servicios.</p>

Tabla 18. Compañías españolas con proyectos o líneas de Investigación en Biología de Sistemas. Fuente: guía de empresas en el sector Biotecnológico Español. Genoma España, septiembre 2006.

Anexo X. Fichas técnicas correspondientes a grupos de investigación cuya actividad se desarrolla en el ámbito de la Biología de Sistemas

En el siguiente anexo se presentan una serie de fichas técnicas realizadas gracias a la colaboración de grupos de investigación españoles a los que les fue enviado un cuestionario en el que se les solicitaba información sobre los recursos con los que contaban y acerca de sus valoraciones sobre los distintos retos a los que se enfrenta la investigación en Biología de Sistemas, así como de las perspectivas de desarrollo de las diferentes aplicaciones.

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 1 Nombre de la institución: Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas - CSIC Investigador: Dr. Santiago F. Elena Fito</p>	<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 2 Nombre de la institución: Centro Nacional de Biotecnología - CSIC. Departamento de Biotecnología Microbiana, grupo de Estrés y evolución adaptativa en bacterias Investigador: Dr. Jesús Blázquez</p>
<p>Perfil del grupo de investigación</p>	
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Doctores. • 3 Becarios. • 1 Técnico. • 1 FP II. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Ingeniería.
<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la expresión génica. • Análisis de la secuencia genética. • Modelos matemáticos. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Física.
<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la expresión génica. • Redes neuronales. • Modelos matemáticos. • Simulaciones. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Física.
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>	
<p>Técnicas experimentales:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Análisis de la secuencia genética: Secuenciación de ADN; Identificación de deleciones genéticas; Otros. 2. Análisis de la secuencia genética: Microarrays de ADN. 	<p>Técnicas experimentales:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Análisis de la expresión génica. 2. Análisis de las interacciones entre proteínas. 3. Análisis de la localización subcelular proteica: Marcaje mediante genes trazadores o anticuerpos.
<p>Técnicas computacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bioinformática. • Simulaciones. • Modelos matemáticos. 	<p>Técnicas computacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bioinformática. • Simulaciones. • Modelos matemáticos. • Redes neuronales.
<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p>	
<p>Áreas de interés</p>	<p>Áreas de interés</p>
<p>• Acción Complementaria Red Española de Biología Molecular de Sistemas (BFU2005-24995-E/BFU).</p> <p>• Evolución experimental de virus de plantas: mutaciones deletéras, mecanismos de robustez genómica y evolución de la interacción con los mecanismos de defensa de la planta (BFU2006-14819-C02-01/BMC).</p>	<p>Biomedicina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virología.
<p>Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas</p>	
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Identificación de marcadores moleculares- monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Industria alimentaria. • Piensos animales. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía.
<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina personalizada. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Identificación de marcadores moleculares- monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Industria alimentaria. • Piensos animales. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía. 	<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos.
<p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina personalizada. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina personalizada. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Identificación de marcadores moleculares- monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Industria alimentaria. • Piensos animales. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía.
<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p>	
<p>Desarrollo de nanosensores y dispositivos microfluídicos para la medida simultánea de múltiples parámetros.</p> <p>Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real.</p> <p>Formulación de modelos matemáticos más robustos.</p> <p>Desarrollo de herramientas de software más potentes.</p>	<p>Desarrollo de nanosensores y dispositivos microfluídicos para la medida simultánea de múltiples parámetros.</p> <p>Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real.</p> <p>Formulación de modelos matemáticos más robustos.</p> <p>Desarrollo de herramientas de software más potentes.</p> <p>Desarrollo de herramientas de hardware más potentes.</p> <p>Estandarización de procedimientos y metodologías.</p>

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 3	GRUPO DE INVESTIGACIÓN 4		
<p>Nombre de la institución: Instituto de Investigaciones Marinas de Vigo - CSIC. Grupo de Ingeniería de Procesos Investigador: Dr. Julio Rodríguez Banga</p>	<p>Nombre de la institución: Universitat de Lleida. Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques, Bioestadística i Biomatemàtica. IRBLLEIDA Investigador: Dr. Albert Sorribas</p>		
Perfil del grupo de investigación			
<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Química. • Física. • Ingeniería. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modelos matemáticos. • Simulaciones. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 1 Becario. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Bioquímica.
Técnicas disponibles por el grupo de investigación			
<p>Técnicas computacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simulaciones. • Modelos matemáticos. 	<p>Técnicas computacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bioinformática. • Simulaciones. • Modelos matemáticos. 		
<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p> <ul style="list-style-type: none"> • COSBICS ("Computational Systems Biology of Cell Signalling") UE STREP FP6-512060. • BaSysBio ("Towards an understanding of dynamic transcriptional regulation at global scale in bacteria: a systems biology approach") UE IP FP6-037469. • SysMO-ION ("Ion and solute homeostasis in enteric bacteria: an integrated view generated from the interface of modelling and biological experimentation"). 	<p>Áreas de interés</p> <p><i>Ingeniería Metabólica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Producción de metabolitos. • Industria alimentaria. <p><i>Biomedicina:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. 	<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigación de principios operacionales en biología de sistemas: caracterización en el caso de la respuesta de <i>S. cerevisiae</i> a estrés térmico BFU2005-00234/BMC. 	<p>Áreas de interés</p> <p><i>Ingeniería Metabólica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Optimización de procesos. <p><i>Biomedicina:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación de redes metabólicas. • Desarrollo de métodos para el modelado de sistemas. • Integración de métodos bioinformáticos. • Caracterización de la respuesta a estrés en levadura. • Modelos matemáticos de patologías celulares.
Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas			
<p>Corto plazo (5 años)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. • Piensos animales. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía. 	<p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Medicina personalizada. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Identificación de marcadores moleculares- monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Industria alimentaria. • Piensos animales. • Producción de bioenergía.
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Identificación de marcadores moleculares- monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. 	<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real. • Formulación de modelos matemáticos más robustos. • Desarrollo de herramientas de software más potentes. • Creación de redes y consorcios de colaboración. • Programas educativos de especialización en Biología de Sistemas. • Financiación de proyectos multidisciplinares. 		

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 5</p> <p>Nombre de la institución: Universidad Complutense. Facultad de Biología, Dpto. de Microbiología. Grupo de Microbiología Industrial</p> <p>Investigador: Dr. José Martínez Peinado</p>	<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 6</p> <p>Nombre de la institución: Universitat Pompeu Fabra</p> <p>Investigador: Dr. Jordi Villà i Freixa</p>		
<p>Perfil del grupo de investigación</p>			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Doctores. • 1 Becario. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modelos matemáticos. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 2 Becarios.
<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Física. • Química. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informática. • Ingeniería. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bioinformática. • Modelos matemáticos. • Simulaciones. 	
<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p>			
<ul style="list-style-type: none"> • CONSOLIDER-INGENIO 2007-2010. Tratamiento y reutilización de aguas residuales para una gestión sostenible (TRAGUA). • QoScoGrid (IST-5033883-STP): Quasi-Opportunistic Supercomputing for Complex Systems in Grid Environments, STREP, UE. • BioBridge (LSH-2005-1.1.0-3): Integrative Genomics and Chronic Dis-ease Phenotypes: modelling and simulation tools for clinicians. STREP project UE. • Prediction of Protein Interactions in Human Cells. • Integration of multiscale computational methods for the study of conformational changes upon formation of protein complexes; development and application to protein activated phosphate hydrolysis enzymes. • A new method for simulation of RNA folding: towards understanding of RNA sequence-structure-function relationships. 			
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <p><i>Técnicas computacionales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Modelos matemáticos. 	<p>Áreas de interés</p> <p><i>Ingeniería Metabólica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Medio ambiente. • Producción de bioenergía. • Industria alimentaria. • Modelos matemáticos que describen el comportamiento de poblaciones microbianas. 	<p>Aplicaciones futuras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microbiología predictiva. • Análisis cuantitativo de riesgos microbiológicos en alimentos y aguas. 	<p>Aplicaciones futuras</p> <p>Desarrollo de herramientas para la integración efectiva de datos moleculares (ómicos) y datos clínicos mediante un motor de simulación (proyecto BioBridge). Desarrollo de herramientas para el diseño óptimo de experimentos en biología de sistemas.</p>
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <p><i>Técnicas computacionales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bioinformática. • Simulaciones. • Modelos matemáticos. 	<p>Áreas de interés</p> <p><i>Biomedicina:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. 	<p>Áreas de interés</p> <p><i>Biomedicina:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. 	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <p><i>Técnicas computacionales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bioinformática. • Simulaciones. • Modelos matemáticos.
<p>Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas</p>			
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Industria alimentaria. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía. 	<p>Medio plazo (10 años)</p>	<p>Largo plazo (15 años)</p>	<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. • Industria alimentaria. • Piensos animales.
<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. 	<p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina personalizada. 	<p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina personalizada. 	
<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p>			
<p>Formulación de modelos matemáticos más robustos. Estandarización de procedimientos y metodologías. Creación de redes y consorcios de colaboración. Programas de especialización en Biología de Sistemas. Formación de grupos de investigación multidisciplinares. Financiación de proyectos multidisciplinares. Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa.</p> <p>En el campo de la modelización del comportamiento celular o de poblaciones celulares la masa crítica de investigación es menor, lo que limita el desarrollo de nuevas tecnologías.</p> <p>Desarrollo de nanosensores y dispositivos microfluidicos para la medida simultánea de múltiples parámetros. Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real. Formulación de modelos matemáticos más robustos. Desarrollo de herramientas de software más potentes.</p> <p>Estandarización de procedimientos y metodologías. Creación de redes y consorcios de colaboración. Programas de especialización en Biología de Sistemas. Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa.</p>			

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 7		GRUPO DE INVESTIGACIÓN 8	
Nombre de la institución: Universidad Autónoma de Barcelona Grupo de Tecnología Bioquímica. Dpto. Bioquímica y B.M. Investigador: Dr. Joaquín Ariño		Nombre de la institución: Universitat de València Investigador: Dr. José E. Pérez Ortín	
Perfil del grupo de investigación			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 2 Becarios. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la expresión génica. • Análisis de la secuencia genética. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de interacciones ADN-proteínas. • Análisis de la expresión génica. • Data-mining. • Bioinformática.
Técnicas disponibles por el grupo de investigación			
<p>Técnicas experimentales:</p> <p>Análisis de la expresión génica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microarrays de ADN. • Real-time PCR. • Reporters transcripcionales. <p>Análisis de la localización subcelular proteica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marcaje mediante genes trazadores o anticuerpos. <p>Metabólica. Análisis de interacciones proteína-proteína:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Purificación por afinidad. 	<p>Técnicas computacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simulaciones. <p>Análisis de la secuencia genética:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knockouts por delección del gen. • Marcaje de ADN. <p>Análisis de interacciones ADN-proteínas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunoprecipitación de proteínas. • Biochips. 	<p>Técnicas computacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bioinformática. • Data mining. 	<p>Análisis de interacciones proteína-proteína:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistemas de doble híbrido. • Purificación por afinidad. • Proteómica cuantitativa.
Proyectos en Biología de Sistemas		Proyectos en Biología de Sistemas	
<p>• Gene interaction networks and models of cation homeostasis in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ERA-NET SysMO).</p>	<p>Ingeniería Metabólica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Producción de metabolitos. <p>Biomedicina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. 	<p>Aproximaciones Genómicas al estudio de la transcripción en levadura. DGI (BFU2006-15446-C03-02/BMC).</p>	
Áreas de interés			
Aplicaciones futuras		Aplicaciones futuras	
<p>Comprensión de los mecanismos de respuesta a estrés en levaduras.</p>		<p>Comprensión de los mecanismos de respuesta a estrés en levaduras.</p>	
Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas			
<p>Corto plazo (5 años)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Identificación de marcadores moleculares- monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. • Piensos animales. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Industria alimentaria. 	<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Identificación de marcadores moleculares- monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. • Industria alimentaria. • Piensos animales. • Medio ambiente.
<p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina personalizada. • Producción de bioenergía. 	<p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina personalizada. • Producción de bioenergía. 		<p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina personalizada. • Producción de bioenergía.
Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas			
<p>Desarrollo de nanosensores y dispositivos microfluidicos para la medida simultánea de múltiples parámetros.</p> <p>Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real.</p> <p>Formulación de modelos matemáticos más robustos</p> <p>Desarrollo de herramientas de software más potentes.</p>		<p>Formulación de modelos matemáticos más robustos.</p> <p>Desarrollo de herramientas de software más potentes.</p> <p>Estandarización de procedimientos y metodologías.</p> <p>Programas de especialización en Biología de Sistema.</p> <p>Formación de grupos de investigación multidisciplinares.</p> <p>Financiación de proyectos multidisciplinares.</p>	

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 9 Nombre de la institución: Universidad de La Laguna. Grupo de Tecnología Bioquímica. Dpto. Bioquímica y B.M. Investigador: Dr. Néstor V. Torres Darias</p>	<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 10 Nombre de la institución: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Investigador: Dr. Juan F. Poyatos</p>		
<p>Perfil del grupo de investigación</p>			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 1 Becario. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Data mining. • Modelos matemáticos. • Simulaciones. • Bioinformática. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Química. • Física. • Matemáticas. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modelos matemáticos. • Simulaciones. • Bioinformática. • Genómica comparada.
<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p>			
<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de herramientas de optimización (mono y multiobjetivo) para el diseño de estrategias <i>in silico</i> de mejora de biotransformaciones. Aplicación a la producción de l(-)-carnitina por <i>E. coli</i>. Financiado por: Ministerio de Educación Y Ciencia. Entidades participantes: Universidad de La Laguna. Período de vigencia, desde 1-1- 2006 hasta 31-12-2008. • Principios de diseño de las redes genéticas. • Propiedades computacionales de los osciladores celulares. • Arquitectura modular de la toma de decisiones en células. • Estructura y evolución de genomas eucariotes. • Dinámica de células madre. 			
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <p>Técnicas computacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simulaciones. • Data-mining. • Modelos matemáticos. • Bioinformática. • Optimización lineal y no lineal. 		<p>Áreas de interés</p> <p>Ingeniería Metabólica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Producción de metabolitos. <p>Biomedicina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. 	
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <p>Técnicas computacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simulaciones. • Modelos matemáticos. • Bioinformática. • Dinámica no-lineal. • Estadística. 		<p>Áreas de interés</p> <p>Biomedicina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. 	
<p>Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas</p>			
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Industria alimentaria. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Industria alimentaria. • Piensos animales. • Producción de bioenergía. 	<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. • Medio ambiente. 	<p>Largo plazo (15 años)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina personalizada. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. • Medio ambiente. • Piensos animales. • Producción de bioenergía.
<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Industria alimentaria. • Piensos animales. • Producción de bioenergía. 	<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. • Medio ambiente. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. • Medio ambiente. 	<p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina personalizada.
<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p>			
<p>Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real.</p> <p>Formulación de modelos matemáticos más robustos.</p> <p>Desarrollo de herramientas de software más potentes.</p> <p>Formación de grupos de investigación multidisciplinares.</p>		<p>Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real.</p> <p>Formulación de modelos matemáticos más robustos.</p> <p>Programas de especialización en Biología de Sistemas.</p> <p>Creación y consolidación de grupos de excelencia.</p> <p>Financiación de proyectos multidisciplinares.</p>	

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 11		GRUPO DE INVESTIGACIÓN 12	
Nombre de la institución: Universidad de Cantabria. Investigador: Dr. José Manuel Gutiérrez		Nombre de la institución: Instituto Catalán de Oncología, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) Investigador: Dr. Miguel Angel Genestar Pujana	
Perfil del grupo de investigación			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 1 Becario. • 1 Técnico. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la secuencia genética. • Simulaciones. • Data-mining. • Modelos matemáticos. • Redes neuronales. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informática. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la expresión génica. • Química. • Análisis de la localización subcelular proteica. • Redes neuronales. • Data-mining. • Modelos matemáticos. • Simulaciones. • Bioinformática.
Proyectos en Biología de Sistemas			
<ul style="list-style-type: none"> • EELA- E-Infrastructure shared between Europe and Latin America (Integrated Project. EU's 6th Framework Programme) (2006/2008) Grid Computing http://www.eu-eela.org/ 		<ul style="list-style-type: none"> • Fundación la Caixa, Biomedicina, Cáncer, Convocatoria 2005: APROXIMACIÓN DE BIOLOGÍA DE SISTEMAS PARA EL ESTUDIO DE INESTABILIDAD GENÉTICA Y GENÓMICA EN CÁNCER HUMANO. • Fondo de Investigación Sanitaria-ISCIII, Biomedicina. Cáncer, Convocatoria 2006: "Identificación de los circuitos genéticos y moleculares que definen el crecimiento celular hormono-dependiente e independiente del cáncer de mama como estrategia hacia el desarrollo de nuevas terapias clínicas". • Genoma España, Enfermedades raras, Convocatoria 2006: "Application of Modern Biology in the Development of Improved Diagnostic Tools and More Efficient Therapies for Patients with Mutated Fanconi Anemia/BRCA Genes". 	
Áreas de interés		Áreas de interés	
<p>Tratamiento de la información-minería de datos/textos.</p>	<p>Técnicas experimentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la secuencia genética. <p>Técnicas computacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simulaciones. • Data-mining. • Modelos matemáticos. • Redes neuronales. 	<p>Técnicas experimentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la secuencia genética: secuenciación de ADN; genotipado; knockouts ARNI. • Análisis de la expresión génica: microarrays de ADN; cribados funcionales con shRNAs. • Análisis de interacciones ADN-proteínas inmunoprecipitación de proteínas • Análisis de interacciones proteína-proteína: sistemas de doble híbrido; purificación por afinidad. • Análisis de la localización subcelular proteica: marcaje mediante genes trazadores o anticuerpos; FRET. 	<p>Biomedicina: Identificación de marcadores moleculares-monitoreo de la eficacia de nuevas moléculas. Identificación y validación de dianas terapéuticas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tratamiento de la información-minería de datos/textos.</i>
Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas			
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Técnicas de análisis y minería de datos/textos. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Técnicas de análisis y minería de datos/textos. 	<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Identificación de marcadores moleculares-monitoreo de la eficacia de nuevas moléculas. 	<p>Largo plazo (15 años)</p>
Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas			
<p>Formulación de modelos matemáticos más robustos. Desarrollo de herramientas de software más potentes. Formación de grupos de investigación multidisciplinares.</p>		<p>Creación y consolidación de grupos de excelencia. Formación de grupos de investigación multidisciplinares. Financiación de proyectos multidisciplinares. Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa.</p>	

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 13 Nombre de la institución: Universidad de Murcia Investigador: Dr. Manuel Cánovas</p>	<p>Perfil del grupo de investigación</p>		<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 14 Nombre de la institución: Universidad Politécnica de Valencia, Instituto de Automática e Informática Industrial, Grupo de Sistemas Complejos Investigador: Dr. Jesús Picó Marco</p>
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Doctores. • 2 Becarios. • 1 FP II. • 3 Alumnos de 3.º ciclo. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informática. • Ingeniería. • Química. • Biología. • Bioquímica. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Data-mining. • Análisis de la secuencia genética. • Análisis de la expresión genética. • Simulaciones. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 Doctores. • 4 Becarios.
<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingeniería. • Informática. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingeniería. • Informática. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redes neuronales. • Modelos matemáticos. • Simulaciones. • Sistemas dinámicos y Sistemas no lineales. • Incertidumbre estructurada y no estructurada. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redes neuronales. • Modelos matemáticos. • Simulaciones. • Sistemas dinámicos y Sistemas no lineales. • Incertidumbre estructurada y no estructurada.
<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p>		<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Diseño de estrategias de ingeniería metabólica y de biología de sistemas en biotransformaciones; la producción de L-carnitina por <i>E. Coli</i>. MEC bio2.005-08898-02-01. • Ingeniería metabólica y Biología de Sistemas aplicadas a la producción de L-carnitina por <i>E. Coli</i>. Fundación Séneca 2005 2928/PI/05. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño e implantación de estrategias avanzadas de sensorización y control para la producción industrial de proteínas heterólogas en sistemas multi-substrato. CICYT-FEDER DP12005-01180. • Desarrollo de un sistema de medición glucémica y ayuda a la dosificación de insulina para pacientes con diabetes mellitus I. Cicyt-dpi2004-07167-602-0-1. • Monitorización y Control Automático de Producción de Proteínas Heterólogas de Levaduras. Contrato con Biopolis S.L. 	<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p>	<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p>
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>		<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>	
<p>Técnicas experimentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la secuencia genética. Secuenciación de ADN. • Identificación de selecciones genéticas. • Análisis de la expresión genética. Microarrays de ADN. • Análisis de las interacciones proteína-proteína: purificación por afinidad, espectrometría de masas. <p>Técnicas computacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Data-mining. • Modelos matemáticos. • Simulaciones. • Bioinformática. 	<p>Técnicas computacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simulaciones. • Data-mining. • Modelos matemáticos. • Redes neuronales. • Análisis de componentes principales y variables latentes. • Análisis intervalar clásico y modal. Conjuntos borrosos. • Identificación paramétrica robusta. • Técnicas de agrupamiento. 	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>
<p>Áreas de interés</p>		<p>Áreas de interés</p>	
<p>Ingeniería metabólica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Producción de metabolitos. • Producción de proteínas recombinantes. <p>Biomedicina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. 	<p>Ingeniería metabólica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Producción de metabolitos; Análisis de flujos metabólicos estático y dinámico con incertidumbre y/o medidas escasas. <p>Biomedicina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas; Diabetes tipo I y tipo II; Pacientes críticos; Control de glucemia; Modelado del sistema glucorregulatorio y gastrointestinal; Modelos PK/PD; Caracterización de la variabilidad intra- e inter-individuo mediante métodos intervalares; Simulación garantizada de sistemas con incertidumbre; Sistemas de apoyo a la terapia. 	<p>Áreas de interés</p>	<p>Áreas de interés</p>
<p>Aplicaciones futuras</p>		<p>Aplicaciones futuras</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Control en lazo cerrado de glucosa en diabetes tipo I y pacientes críticos. • Métodos de estimación on-line de flujos metabólicos a partir de medidas escasas e inciertas. • Control avanzado de biorreactores. • Modelos macroscópicos compatibles con redes metabólicas subyacentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño y optimización de bioprocesos de biotransformación realizados por células enteras mediante Ingeniería Metabólica y Biología de Sistemas y su aplicación a la obtención de L-carnitina a partir de compuestos de trimetilamino y cepas optimizadas de <i>E. coli</i> (salvajes y transformadas). • Desarrollo de herramientas de optimización matemática de biosistemas y su aplicación al diseño de estrategias de manipulación génica en el caso de la biosíntesis de L-carnitina por <i>E. coli</i> a partir de sus precursores cronobetalina y D-carnitina, generalizable a otros bioprocesos. 	<p>Aplicaciones futuras</p>	<p>Aplicaciones futuras</p>
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>		<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>	
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Identificación de marcadores moleculares-monitoreo de la eficacia de nuevas moléculas. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. • Industria alimentaria. • Plenos animales. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Medicina personalizada. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Identificación de marcadores moleculares-monitoreo de la eficacia de nuevas moléculas. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. 	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>
<p>Áreas de interés</p>		<p>Áreas de interés</p>	
<p>Ingeniería metabólica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Producción de metabolitos; Análisis de flujos metabólicos estático y dinámico con incertidumbre y/o medidas escasas. <p>Biomedicina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas; Diabetes tipo I y tipo II; Pacientes críticos; Control de glucemia; Modelado del sistema glucorregulatorio y gastrointestinal; Modelos PK/PD; Caracterización de la variabilidad intra- e inter-individuo mediante métodos intervalares; Simulación garantizada de sistemas con incertidumbre; Sistemas de apoyo a la terapia. 	<p>Ingeniería metabólica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Producción de metabolitos; Análisis de flujos metabólicos estático y dinámico con incertidumbre y/o medidas escasas. <p>Biomedicina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas; Diabetes tipo I y tipo II; Pacientes críticos; Control de glucemia; Modelado del sistema glucorregulatorio y gastrointestinal; Modelos PK/PD; Caracterización de la variabilidad intra- e inter-individuo mediante métodos intervalares; Simulación garantizada de sistemas con incertidumbre; Sistemas de apoyo a la terapia. 	<p>Áreas de interés</p>	<p>Áreas de interés</p>
<p>Aplicaciones futuras</p>		<p>Aplicaciones futuras</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Control en lazo cerrado de glucosa en diabetes tipo I y pacientes críticos. • Métodos de estimación on-line de flujos metabólicos a partir de medidas escasas e inciertas. • Control avanzado de biorreactores. • Modelos macroscópicos compatibles con redes metabólicas subyacentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Control en lazo cerrado de glucosa en diabetes tipo I y pacientes críticos. • Métodos de estimación on-line de flujos metabólicos a partir de medidas escasas e inciertas. • Control avanzado de biorreactores. • Modelos macroscópicos compatibles con redes metabólicas subyacentes. 	<p>Aplicaciones futuras</p>	<p>Aplicaciones futuras</p>
<p>Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas</p>		<p>Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas</p>	
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Identificación de marcadores moleculares-monitoreo de la eficacia de nuevas moléculas. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. • Industria alimentaria. • Plenos animales. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Medicina personalizada. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Identificación de marcadores moleculares-monitoreo de la eficacia de nuevas moléculas. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. 	<p>Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas</p>	<p>Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas</p>
<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p>		<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p>	
<p>Desarrollo de nanosensores y dispositivos microfluidicos para la medida simultánea de múltiples parámetros.</p> <p>Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real.</p> <p>Estandarización de procedimientos y metodologías.</p>	<p>Creación de redes y consorcios de colaboración.</p> <p>Programas de especialización en Biología de Sistemas.</p> <p>Creación y consolidación de grupos de excelencia.</p> <p>Formación de grupos de investigación multidisciplinares.</p> <p>Financiación de proyectos multidisciplinares.</p> <p>Financiación de proyectos mixtos OP5-empresa.</p>	<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p>	<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p>
<p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Medicina personalizada. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Medio ambiente. 	<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p>	<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p>
<p>Desarrollo de nanosensores y dispositivos microfluidicos para la medida simultánea de múltiples parámetros.</p> <p>Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real.</p> <p>Estandarización de procedimientos y metodologías.</p>	<p>Creación de redes y consorcios de colaboración.</p> <p>Programas de especialización en Biología de Sistemas.</p> <p>Creación y consolidación de grupos de excelencia.</p> <p>Formación de grupos de investigación multidisciplinares.</p> <p>Financiación de proyectos multidisciplinares.</p> <p>Financiación de proyectos mixtos OP5-empresa.</p>	<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p>	<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p>

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 15 Nombre de la institución: Ecole Polytechnique, Francia Investigador: Dr. Alfonso Jaramillo</p>	<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 16 Nombre de la institución: Centro de Regulación Genómica, Systems Biology Program Investigador: Dr. Mark Isalan</p>		
Perfil del grupo de investigación			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 2 Becarios. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de las interacciones ADN-proteínas. • Simulaciones. • Modelos matemáticos. • Bioinformática. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Doctores. • 2 Becarios. • 1 Técnico. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Química. • Informática. • Física.
<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p> <ul style="list-style-type: none"> • BioModularH2: Engineered modular bacterial photoproduction of hydrogen. Coordinator: A. Jaramillo. Agency: EU FP6 NEST Pathfinder Synthetic Biology. Dates: 1/2007-1/2010. • Design of a glucodialdose to glucuronic acid converting enzyme for glucaric acid production in <i>E. Coli</i>. Coordinator: K.J. Prather (MIT) & A. Jaramillo. Agency: MIT-France. Dates: 2007. • EMERGENCE: Setting the bases for Synthetic Biology in Europe. Coordinator: S. Panke (ETH-Zurich). Agency: EU FP6 NEST Pathfinder Synthetic Biology. Dates: 12/2006-12/2009. 	<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Engineering synthetic gene networks. 	<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p>	<p>Aplicaciones futuras</p> <p>Nuevas proteínas de unión a AND y construcción de redes genéticas de utilidad en terapia génica.</p>
Técnicas disponibles por el grupo de investigación			
<p>Técnicas experimentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de las interacciones proteína-proteína: proteómica cuantitativa; espectrometría de masas. <p>Técnicas computacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modelos matemáticos. • Simulaciones. • Bioinformática. 	<p>Ingeniería metabólica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Producción de metabolitos. • Producción de bioenergía. <p>Biomedicina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. <i>Biodefensa</i>. 	<p>Técnicas experimentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la expresión génica: Microarrays de ADN. • Análisis de interacciones ADN-proteínas: Biochips; ELISA; gel shift. • Análisis de interacciones proteína-proteína: Sistemas de doble híbrido; Purificación por afinidad; Espectrometría de masa; Proteómica cuantitativa. 	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la localización subcelular proteica: Cell sorting; Marcaje mediante genes trazadores o anticuerpos. <p>Técnicas computacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modelos matemáticos. • Bioinformática.
Áreas de interés			
<p>Medio plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina personalizada. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Industria alimentaria. • Piensos animales. 	<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Medicina personalizada. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Medicina personalizada.
Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas			
<p>Formulación de modelos matemáticos más robustos. Estandarización de procedimientos y metodologías. Creación de redes y consorcios de colaboración. Programas de especialización en Biología de Sistemas. Creación y consolidación de grupos de excelencia. Financiación de proyectos multidisciplinares.</p>	<p>Desarrollo de nanosensores y dispositivos microfluidicos para la medida simultánea de múltiples parámetros. Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real. Formulación de modelos matemáticos más robustos. Estandarización de procedimientos y metodologías.</p>	<p>Creación de redes y consorcios de colaboración. Programas de especialización en Biología de Sistemas. Formación y consolidación de grupos de excelencia. Creación y consolidación de grupos de investigación multidisciplinarios. Financiación de proyectos multidisciplinares.</p>	<p>Creación de redes y consorcios de colaboración. Programas de especialización en Biología de Sistemas. Formación y consolidación de grupos de excelencia. Creación y consolidación de grupos de investigación multidisciplinarios. Financiación de proyectos multidisciplinares.</p>

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 19	GRUPO DE INVESTIGACIÓN 20		
<p>Nombre de la institución: Universitat Autònoma de Barcelona</p> <p>Investigador: Dr. Pau Ferrer</p>	<p>Nombre de la institución: Centro de Investigación del Cáncer - Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (CIC - IBMCC) CSIC - Universidad de Salamanca, Grupo de Bioinformática y Genómica Funcional</p> <p>Investigador: Dr. Javier De Las Rivas</p>		
Perfil del grupo de investigación			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Doctores. • 3 Becarios. • 1 Técnico. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 3 Becarios. • 1 Técnico. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Ingeniería. • Informática. • Bioquímica. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Ingeniería. • Informática. • Bioquímica.
<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la expresión génica. • Simulaciones. • Modelos matemáticos. • Bioinformática. • Análisis metabólico (con técnicas de marcaje isotópico 13C). 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la expresión génica. • Simulaciones. • Modelos matemáticos. • Bioinformática. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingeniería. • Biología. • Química. • Biotecnología. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bioinformática y Biología Molecular computacional. • Análisis de la expresión génica y transcriptómica. • Análisis de redes integradas de interacción de proteínas.
Proyectos en Biología de Sistemas			
<ul style="list-style-type: none"> • Genome-Wide Comparison of Physiological Bottlenecks in Multi-Subunit Protein Production in Prokaryotic and Eukaryotic Microbial Hosts. Entidad financiadora: Proyecto en el marco del programa EUROSORES en Science of Protein Production for Functional and Structural Analysis (EuroSCOPE) de la European Science Foundation, financiado por el Programa de Acciones Complementarias, Proyecto BIO2005-23733-E. Investigador Principal: Pau Ferrer Alegre). Duración del proyecto: diciembre 2005-diciembre 2008. • Sistema integrado de producción de proteínas heterólogas en la levadura metilotrófica Pichia pastoris para la obtención de productos de interés farmacéutico y veterinario. Entidad financiadora: Programa Nacional de Ciencias y Tecnologías Químicas, Proyecto CTQ2004-00300. Investigador Principal: Francisco Valero). Duración del proyecto: diciembre 2004-diciembre 2007. 	<ul style="list-style-type: none"> • Bioinformatics for statistical and functional analysis of genome-wide expression data from cancer clinical samples - Proyecto Fundación BBVA. • Identificación por métodos bioinformáticos de la red de genes que caracterizan un clasificador predictor de hemopatías malignas a partir de datos de microarrays de expresión génica-Proyecto Junta de Castilla y León. • Estudio de redes funcionales de genes y proteínas por métodos bioinformáticos a partir de datos genómicos de expresión y de interacción: enfoque hacia nodos críticos y desregulados en cáncer-Proyecto FIS (ISCIII-INSYC). 		
Técnicas disponibles por el grupo de investigación			
<p>Técnicas experimentales:</p> <p>Análisis de la expresión génica: Microarrays de ADN. Espectrometría de masas; Proteómica cuantitativa. Análisis de la localización subcelular proteica: Marcaje mediante genes trazadores o anticuerpos; Citometría de flujo.</p> <p>Técnicas computacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simulaciones. • Modelos matemáticos. • Data-mining. 	<p>Técnicas experimentales:</p> <p>Análisis de la secuencia genética: Microarrays de CGH. Análisis de la expresión génica: Microarrays de ADN. Análisis de interacciones proteína-proteína: Espectrometría de masas; Proteómica cuantitativa.</p> <p>Técnicas computacionales:</p> <p>Data mining; Modelos matemáticos; Bioinformática.</p>		
Áreas de interés			
<p>Ingeniería metabólica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Producción de metabolitos. • Producción de proteínas recombinantes. 	<p>Biomedicina:</p> <p>Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. Identificación y validación de dianas terapéuticas. Exploración de redes biomoleculares generadas a partir de datos genómicos y proteómicos, para identificación y caracterización de módulos funcionales. Tratamiento de la información-minería de datos/textos.</p>		
Aplicaciones futuras			
<p>Los proyectos de investigación en curso van encaminados a desarrollar e implementar estrategias de ingeniería metabólica para el diseño de sistemas microbianos, particularmente levaduras, optimizados para la producción de complejos proteicos.</p>	<p>Herramientas Bioinformáticas va desarrolladas útiles para investigadores en biología molecular en el área de redes de interacciones de proteínas y de expresión génica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - APID2NET = http://bioinfo.dep.usal.es/apid/ - network - ProbeExplorer = http://bioinfo.dep.usal.es/probeexplorer 		
Técnicas disponibles por el grupo de investigación			
<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía. • Ingeniería metabólica para productos y procesos industria no alimentaria. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. 		
Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas			
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Producción de bioenergía. • Ingeniería metabólica para productos y procesos industria no alimentaria. 	<p>Corto plazo (5 años)</p>	<p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina personalizada. • Modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. • Industria alimentaria. • Plensos animales. 	<p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina personalizada. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos.
Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas			
<p>Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real. Formulación de modelos matemáticos más robustos. Estandarización de procedimientos y metodologías. Creación de redes y consorcios de colaboración.</p>	<p>Formulación de modelos matemáticos más robustos. Estandarización de procedimientos y metodologías. Creación de redes y consorcios de colaboración. Creación y consolidación de grupos de excelencia.</p>		
Formación de grupos de investigación multidisciplinarios. Financiación de proyectos multidisciplinarios.			

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 21 Nombre de la institución: Era7 Information Technologies, S.L. Investigador: Dr. Eduardo Pareja</p>	<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 22 Nombre de la institución: CNIO - Unidad de Bioinformática Investigador: Dr. David G. Pisanó</p>		
Perfil del grupo de investigación			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Doctores. • 1 Ingeniero. • 1 Técnico. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de interacciones ADN-proteínas. • Análisis de la expresión génica. • Análisis de la secuencia genética. • Data-mining. • Modelos matemáticos. • Bioinformática. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingeniería. • Biología. • Química. • Informática. • Medicina. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la expresión génica. • Análisis de la expresión genética. • Data-mining. • Modelos matemáticos. • Bioinformática.
Proyectos en Biología de Sistemas			
<p>INB - Desarrollo de plataforma tecnológica para la interoperabilidad de servicios web en Bioinformática, construcción de protocolos de análisis, y transferencia de conocimiento en proyectos de genómica a gran escala.</p>			
<p>Áreas de interés</p>	<p>Áreas de interés</p>	<p>Áreas de interés</p>	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>
<p>Biomedicina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Análisis de la localización subcelular proteica. • Data-mining; Modelos matemáticos; Bioinformática. 	<p>Biomedicina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento de la información-minería de datos/textos. 	<p>Biomedicina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía. 	<p>Técnicas experimentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la expresión génica; Análisis de interacciones ADN-proteínas; Análisis de interacciones proteina-proteína; • Análisis de la localización subcelular proteica. • Técnicas computacionales: • Data-mining; Modelos matemáticos; Bioinformática.
Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas			
<p>Corto plazo (5 años)</p>	<p>Medio plazo (10 años)</p>	<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Industria alimentaria. • Pienso animales. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Medicina personalizada. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía.
<p>Corto plazo (5 años)</p>	<p>Medio plazo (10 años)</p>	<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Industria alimentaria. • Pienso animales. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Medicina personalizada. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. • Medio ambiente. • Producción de bioenergía.
Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas			
<p>Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real.</p> <p>Desarrollo de herramientas de software más potentes.</p> <p>Estandarización de procedimientos y metodologías.</p> <p>Creación de redes y consorcios de colaboración.</p>	<p>Desarrollo de nanosensores y dispositivos microfluídicos para la medida simultánea de múltiples parámetros.</p> <p>Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real.</p> <p>Formulación de modelos matemáticos más robustos.</p> <p>Desarrollo de herramientas de software más potentes.</p>	<p>Desarrollo de nanosensores y dispositivos microfluídicos para la medida simultánea de múltiples parámetros.</p> <p>Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real.</p> <p>Formulación de modelos matemáticos más robustos.</p> <p>Desarrollo de herramientas de software más potentes.</p>	<p>Estandarización de procedimientos y metodologías.</p> <p>Programas de especialización en Biología de Sistemas.</p> <p>Formación de grupos de investigación multidisciplinares</p> <p>Financiación de proyectos mixtos OP15-empresa.</p>

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 23 Centro de Regulación Genómica. Programa de Biología de Sistemas. Grupo de Diseño de Sistemas Biológicos Investigador: Dr. Luis Serrano</p>	<p>Perfil del grupo de investigación</p> <p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 Doctores. • 8 Becarios. <p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Informática. <p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la secuencia genética. • Análisis de la localización subcelular proteica. • Modelos matemáticos. • Simulaciones. • Bioinformática. 	
<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 24 Nombre de la institución: Universidad de Barcelona Investigador: Dra. Marta Cascante</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 Doctores. • 8 Becarios. <p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Informática. <p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la localización subcelular proteica. • Modelos matemáticos. • Simulaciones. 	
<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Establecimiento de bases científicas para el uso de fibra dietética antioxidante y fracciones polifenólicas en la prevención del cáncer colorectal" (AGL2004-07579-C04-03/AL). • "Aplicación de la biología de sistemas al diseño de nuevas estrategias terapéuticas basadas en combatir la adaptación metabólica tumoral" (SAF2005-01627/1). • "Grupo de Investigación consolidado de la Generalitat de Catalunya" (2005SGR00204). • "Integrative genomics and chronic disease phenotypes: modelling and simulation tools for clinicians" (BioBridge LSHG-CT-2006-037939). • Admisión en la Red Temática de Investigación Cooperativa de Centros de Cáncer (RTICC) (RD06/0020/0046). 	<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p> <p>US20040076583A1 Method for identification of biologically active. US20040076999A1 Computer user interface facilitating acquiring and analyzing of biological specimen traits. US20040076318A1 Assaying and imaging system identifying traits of biological specimens.</p>	
<p>Áreas de interés</p> <p><i>Ingeniería metabólica:</i> Producción de metabólitos. <i>Biomedicina:</i> Identificación y validación de dianas terapéuticas. Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico; Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos; Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. <i>Tratamiento de la información-minería de datos/textos.</i></p>	<p>Áreas de interés</p> <p>Identificación de dianas novedosas para nuevos fármacos anticancerígenos. Desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas para cáncer y osteoporosis. Diseño racional de enzimas mediante el software FoldX para su uso en Terapia génica. Uso de <i>M. Pneumoniae</i> como posible vector vivo para terapia. Al microorganismo se le podrán introducir genes de interés o redes génicas que produzcan moléculas orgánicas de relevancia médica.</p>	<p>Aplicaciones futuras de su actividad investigadora</p>
<p>Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia del cáncer. • Identificación de moléculas de interés en las industrias farmacológica, cosmética y de alimentación a partir de productos naturales. • Análisis del control y la regulación de sistemas bioquímicos con finalidad biomédica o biotecnológica. • Metabolómica y fluxómica. 	<p>Áreas de interés</p> <p>Identificación de dianas terapéuticas. Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. Producción de bioenergía.</p>	<p>Aplicaciones futuras de su actividad investigadora</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nº solicitud: 9901958 "Polifenoles de uva para protección solar. Extracción de la fracción polifenólica de residuo de prensado de uva para la obtención de un preparado de aplicación como protector de la piel contra las radiaciones ultravioleta del sol". • Nº solicitud: 200102081 "Conjugados de flavanoles y cisteína".
<p>Áreas de interés</p> <p><i>Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico.</i></p> <p><i>Medio plazo (5 años):</i> • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico.</p> <p><i>Corto plazo (10 años):</i> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. • Identificación de marcadores moleculares-monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. • Industria alimentaria. • Piensos animales. • Medio ambiente.</p>	<p>Áreas de interés</p> <p><i>Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico.</i></p> <p><i>Medio plazo (10 años):</i> Identificación y validación de dianas moleculares - monitorización de la eficacia de nuevas moléculas. Producción de bioenergía.</p> <p><i>Corto plazo (5 años):</i> Identificación y validación de dianas terapéuticas. Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico. Piensos animales. Otros.</p>	<p>Aplicaciones futuras de su actividad investigadora</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nº solicitud: 9901958 "Polifenoles de uva para protección solar. Extracción de la fracción polifenólica de residuo de prensado de uva para la obtención de un preparado de aplicación como protector de la piel contra las radiaciones ultravioleta del sol". • Nº solicitud: 200102081 "Conjugados de flavanoles y cisteína".
<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p> <p>Formulación de modelos matemáticos más robustos. Desarrollo de herramientas de software más potentes. Estandarización de procedimientos y metodologías. Creación de redes y consorcios de colaboración Programas de especialización en Biología de Sistemas. Potenciación de la metabolómica.</p>	<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p> <p>Programas de especialización en Biología de Sistemas. Formación de grupos de investigación multidisciplinares. Financiación de proyectos multidisciplinares. Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. Desarrollo de herramientas de software más potentes. Estandarización de procedimientos y metodologías.</p>	<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p> <p>Formación y consolidación de grupos de excelencia. Formación de grupos de investigación multidisciplinares. Financiación de proyectos multidisciplinares. Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. Desarrollo de herramientas de software y hardware adecuadas para metabolómica.</p>
<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 23 Nombre de la institución: Centro de Regulación Genómica. Programa de Biología de Sistemas. Grupo de Diseño de Sistemas Biológicos Investigador: Dr. Luis Serrano</p>	<p>Perfil del grupo de investigación</p> <p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13 Doctores. • 3 Becarios. • 2 Técnicos. <p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. <p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Circuitos genéticos. • Evolución dirigida. • Análisis de interacciones ADN-proteínas. • Análisis de la expresión génica. • Bioinformática. 	
<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p> <p>Coordinador EC 2004-503568 COMBIO (Strep). Coordinador EC 2005-012948 NETSENSOR (Nest programme). Coordinador EC 2005-512028 3D-REPERTOIRE (Large IP project). EC LSHG-CT-2003-503520: Towards defining the interaction proteome.</p>	<p>Proyectos en Biología de Sistemas</p> <p>US20040076583A1 Method for identification of biologically active. US20040076999A1 Computer user interface facilitating acquiring and analyzing of biological specimen traits. US20040076318A1 Assaying and imaging system identifying traits of biological specimens.</p>	
<p>Áreas de interés</p> <p><i>Biomedicina:</i> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico.</p>	<p>Áreas de interés</p> <p>Identificación de dianas novedosas para nuevos fármacos anticancerígenos. Desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas para cáncer y osteoporosis. Diseño racional de enzimas mediante el software FoldX para su uso en Terapia génica. Uso de <i>M. Pneumoniae</i> como posible vector vivo para terapia. Al microorganismo se le podrán introducir genes de interés o redes génicas que produzcan moléculas orgánicas de relevancia médica.</p>	<p>Aplicaciones futuras de su actividad investigadora</p>
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <p><i>Técnicas experimentales:</i> Análisis de la secuencia genética: secuenciación de ADN, otros; Análisis de la expresión génica: microarrays de ADN; Análisis de interacciones ADN-proteínas: inmunoprecipitación de proteínas; Análisis de interacciones proteína-proteína: Purificación por afinidad; Análisis de la localización subcelular proteica: marcaje mediante genes trazadores o anticuerpos.</p>	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <p><i>Técnicas experimentales:</i> Análisis de la expresión génica: microarrays de ADN; Análisis de interacciones proteína-proteína: Purificación por afinidad; Análisis de la localización subcelular proteica: marcaje mediante genes trazadores o anticuerpos.</p> <p><i>Técnicas computacionales:</i> Modelos matemáticos; Simulaciones; Bioinformática.</p>	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <p><i>Técnicas experimentales:</i> Análisis de la expresión génica: microarrays de ADN; Análisis de interacciones proteína-proteína: Purificación por afinidad; Análisis de la localización subcelular proteica: marcaje mediante genes trazadores o anticuerpos.</p> <p><i>Técnicas computacionales:</i> Modelos matemáticos; Simulaciones; Bioinformática.</p>
<p>Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas</p> <p><i>Largo plazo (15 años):</i> Medicina personalizada. Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos.</p>	<p>Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas</p> <p><i>Largo plazo (15 años):</i> Medicina personalizada. Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos. Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos.</p>	<p>Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas</p> <p><i>Largo plazo (15 años):</i> Medicina personalizada. Construcción de modelos predictivos que representen la respuesta inmune en humanos. Producción de bioenergía.</p>
<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p> <p>Desarrollo de nanosensores y dispositivos microfluidicos para la medida simultánea de múltiples parámetros. Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real. Formulación de modelos matemáticos más robustos.</p>	<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p> <p>Programas de especialización en Biología de Sistemas. Formación de grupos de investigación multidisciplinares. Financiación de proyectos multidisciplinares. Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. Desarrollo de herramientas de software más potentes. Estandarización de procedimientos y metodologías.</p>	<p>Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas</p> <p>Formación y consolidación de grupos de excelencia. Formación de grupos de investigación multidisciplinares. Financiación de proyectos multidisciplinares. Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. Desarrollo de herramientas de software y hardware adecuadas para metabolómica.</p>

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 25

Nombre de la institución: Instituto Municipal de Investigación Médica, laboratorio de Quimiogenómica
Investigador: Dr. Jordi Mestres

Perfil del grupo de investigación

Personal: • 2 Doctores. • 6 Becarios.	Formación: • Química. • Biología.	• Informática. • Medicina.	Áreas de experiencia: • Data-mining.	• Bioinformática. • Quimiogenómica.
--	--	-------------------------------	--	--

Proyectos en Biología de Sistemas

- Grid-aided computer system for rapid anti-cancer drug design. European Commission - Research Directorate-General. 2007-2009.
- Estrategias quimiogenómicas dirigidas a enfermedades: dolor y obesidad. Proyecto CENTIT. Centro para el Desarrollo Tecnológico e Industrial. 2006-2009.
- Desarrollo de nuevas metodologías basadas en el conocimiento para el refinamiento de modelos de proteínas diana y su aplicación al diseño dirigido de compuestos. Plan Nacional de I+D+i. Ministerio de Educación y Ciencia. 2006-2008.
- Perfilado farmacológico in silico de moléculas para familias de proteínas de especial relevancia para la salud humana. Instituto de Salud Carlos III. 2005-2008.

Técnicas disponibles por el grupo de investigación

- Técnicas computacionales:**
- Data-mining.
 - Bioinformática.
 - Quimiogenómica.

Áreas de interés

- Biomedicina:**
- Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico.
 - Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos.
- Tratamiento de la información-minería de datos/textos*

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 26

Nombre de la institución: Universidad de Valencia (UVEG) y Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) Laboratorio de Citómica (Unidad Mixta CIPF-UVEG)
Investigador: Dr. José Enrique O'Connor Blasco

Perfil del grupo de investigación

Personal: • 3 Doctores. • 3 Becarios.	Formación: • Biología. • Química.	• Farmacia.	Áreas de experiencia: • Análisis de la localización subcelular proteica. • Citómica.
--	--	-------------	---

Proyectos en Biología de Sistemas

- A-Cute-Tox: Optimization and pre-validation of an in vitro test strategy for predicting acute human toxicity. Integrated Project. VI Frame Program, The European Commission (LSHB-CT-2004-512051). Participación como partner 9 y Líder de la WorkPackage 4 "New Cell Systems. New Endpoints".
- Predictomics: Short-term in vitro assays for long-term toxicity. Specific Targeted Research Project. VI Frame Program, The European Commission (LSHB-CT-2004-504761). Participación como subcontratado del Partner 1 (Coordinador: Prof. José Vicente Castell Ripoll, Universidad de Valencia).
- Mejora de la predicción traslacional de los ensayos de seguridad no clínica al Hombre (Proyecto Méllus). Convocatoria CENTIT 2006, Centro para el Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI). Programa Ingenio 2000. Participación como subcontratado de la empresa Neuropharma.

Técnicas disponibles por el grupo de investigación

- Técnicas experimentales:**
- Análisis de la localización subcelular proteica: Marcaje mediante genes trazadores o anticuerpos; Análisis multiparamétrico en tiempo real por citometría de flujo; Análisis multiplexado de moléculas libres por citometría de flujo; Análisis de alto contenido (HCS) por bioimagen; Cell sorting.
- Técnicas computacionales:** Bioinformática.

Áreas de interés

- Biomedicina:**
- Identificación y validación de dianas terapéuticas;
 - Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos;
 - Identificación de marcadores moleculares-monitoreo de la eficacia de nuevas moléculas.

Aplicaciones futuras

- Desarrollo de estrategias de ensayos multiparamétricos miniaturizados basados en células para la predicción de efectos farmacológicos y tóxicos.

Perspectivas de las aplicaciones de Biología de Sistemas

- Corto plazo (5 años):**
- Selección y optimización de compuestos de interés farmacológico.
 - Reconocimiento de efectos secundarios de fármacos.

- Medio plazo (10 años):**
- Identificación y validación de dianas terapéuticas.

- Largo plazo (15 años):**
- Medicina personalizada
 - Identificación de marcadores moleculares-monitoreo de la eficacia de nuevas moléculas.

Principales Retos y necesidades de la Biología de Sistemas

Formación de grupos de investigación multidisciplinares. Financiación de proyectos multidisciplinares.

Desarrollo de herramientas de software más potentes. Estandarización de procedimientos y metodologías. Creación de redes y consorcios de colaboración.

Programas de especialización en Biología de Sistemas. Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 27 Nombre de la institución: Universidad Complutense de Madrid Investigador: Dr. Federico Morán Abad	
Perfil del grupo de investigación	
Personal: <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 2 Becarios. 	Áreas de experiencia: <ul style="list-style-type: none"> • Modelos matemáticos. • Simulaciones.
Formación: <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Bioquímica. 	
Proyectos en Biología de Sistemas	
<ul style="list-style-type: none"> • Systems analysis of process-induced stress: towards a quantum increase in performance of pseudomonas putida as the cell factory of choice for white biotechnology. rSysMoEntidad Financiadora: Acción ERA-NET de la UE. Entidades Participantes: Consorcio formado por 18 centros.Duración: 36 meses. Comienzo 1-1-2007Investigador principal (Coordinador): Kenneth N. Timmis y Vitor A. P. Martin dos Santo. • Influencia del paisaje de fitness en la evolución y selección de sistemas autorreplicativos. Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia (BFU2006-01951/BMC). Entidades participantes: UCM, UPV, Genetrix. Duración, desde: 1/12/2006 hasta: 30/11/2009. Investigador principal: Federico Morán. Número de investigadores participantes: 3. 	
Técnicas disponibles por el grupo de investigación	
Técnicas computacionales: <ul style="list-style-type: none"> • Modelos matemáticos. • Simulaciones. 	Áreas de interés <p><i>Ingeniería Metabólica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Producción de metabolitos. • Biorremediación. <p><i>Tratamiento de la información-minería de datos/textos.</i></p>
Perspectivas de las aplicaciones de Biología Sintética	
Corto plazo (5 años)	Medio plazo (10 años): <ul style="list-style-type: none"> • Medio Ambiente
Largo plazo (15 años)	
Principales Retos de la Biología Sintética	
Desarrollo de dispositivos que permitan realizar medidas de procesos biológicos a tiempo real. Formulación de modelos matemáticos más robustos. Creación de redes y consorcios de colaboración.	Programas de especialización en Biología de Sistemas. Financiación de proyectos multidisciplinares.

Referencias

- A Glossary for Systems Biology, Universidad de Stuttgart (<http://www.sysbio.de/projects/glossary/Glossary.shtml>).
- Alliance for Cellular Signalling (<http://www.signaling-gateway.org/>).
- Aloy, P. & Russell, R. B. (2005). Structure-based systems biology: a zoom lens for the cell. *FEBS Letters* 579. 1854-1858.
- Banga, J. R. *et al.* (2003). Systems Biology goes Europe: Omics United! *New Scientists*, 07/02/2003.
- BIOPAX (<http://www.biopax.org/index.html>).
- Borodina, I. & Nielsen, J. (2005). From genomes to in silico cells via metabolic networks. *Current Opinion in Biotechnology* 16, 350-355.
- Brazma, A. *et al.* (2006). Standards for systems biology. *Nat Rev Genet.* Aug;7(8): 593-605.
- Bruce, B. & Zimmel, R. (2004). Prospects for productivity. *Nature Reviews - Drug Discovery*, 3: 451-456.
- Butcher, E. C. *et al.* (2004). Systems Biology in drug discovery. *Nature Biotechnology*, Vol. 8, Nº 10: 1253-1259.
- Cassman, M. *et al.* Assessment of International Research and Development in Systems Biology (www.wtec.org/sysbio).
- Cho, C. R. (2006). The application of systems biology to drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*, 10:294-302.
- Computational systems Biology (CSB)- Its future in Europe. DG Research/F.4 Fundamental Genomics. 8 March 2004.
- Deckwer, W. D. Systems Biology Approaches to bioprocess Development. (2006) *Eng. Life Sci.* 6, 455:469.
- Dhar, P. K. *et al.* (2004). Computational approach to systems biology: from fraction to integration and beyond. *IEE Transactions on nanobioscience*. September, vol. 3, nº 3, 144-152.
- DOAJ, Directory of Open Access Journals (<http://www.doaj.org>).
- El Proyecto Fenoma Humano. N. FREIMER AND C. SABATTI. *Nature Genetics* 34, 15; Mayo 2003
- Elia, A. E. *et al.* (2003). Proteomic screen finds pSer/pThr-binding domain localizing Plk1 to mitotic substrates. *Science* 299, 1228-1231.
- Escuela Técnica Superior de Ingenieros Agrónomos de Madrid/Fundación Española para el Desarrollo de la Nutrición Animal (<http://www.etsia.upm.es/fedna/microingredientes/ltreonina.htm>).
- European Patent Office Esp@cenet (http://es.espacenet.com/search97cgi/s97_cgi.exe?Action=FormGen&Template=es/ES/home.htm).
- EU Projects Workshop Report on Systems Biology.
- 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, May 2002.
- French, J. M. *et al.* (2003). Biodefense: A Systems Biology Approach to Drug Discovery and Development. *Regulatory Affairs Focus*, Noviembre: 36-42.
- Gavin, A. C. *et al.* (2002). Functional organization of the yeast proteome by systematic analysis of protein complexes. *Nature*. 415, 141-147. Ho, Y. *et al.* (2002) Systematic identification of protein complexes.
- Ge, H. *et al.* (2003). Integrating "omic" information: a bridge between genomics and systems biology. *TRENDS in Genetics*, Vol.19 No. 1: 551-560.
- Genomics: GTL Roadmap, August 2005.
- Grandes proyectos de I+D, Fundación Genoma España (http://www.gen-es.org/01_INFO/01_info.cfm?pag=0400).
- Greenbaum, D. *et al.* (2001). Interrelating different types of genomic data, from proteome to secretome: Oming in on function. *Genome Research*, 11: 1463 -1468.

- Guía de empresas en el sector Biotecnológico Español. Genoma España, septiembre 2006.
- Highwire Press (<http://highwire.stanford.edu>).
- Hood, L. & Perlmutter, R. M. (2004). The impact of system approaches. *Nature Biotechnology*, vol. 22, (10): 1215-1217.
- Iañez, E. La era postgenómica: la próxima revolución de la biología. Disponible on-line <http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/genoma-7.html>.
- Ideker, T. *et al.* (2001). A new approach to decoding life. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2: 343-72.
- Ingeniería metabólica, Instituto de Biotecnología de la Universidad de Granada (<http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/ingmetabol.htm>)
- Instituto de Bioingeniería de la Universidad de Auckland (<http://www.bioeng.auckland.ac.nz/home/home.php>).
- Institute for Systems Biology (www.systemsbiology.org).
- Instituto Nacional de Bioinformática - Nodo de formación (<http://www.inab.org/training/>).
- Ito, T.; Chiba, T.; Ozawa, R.; Yoshida, M.; Hattori, M. and Sakaki, Y. (2001). A comprehensive two-hybrid analysis to explore the yeast protein interactome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 4569-4574.
- Janes, K. A. *et al.* (2003). A high-throughput quantitative multiplex kinase assay for monitoring information flow in signaling networks: application to sepsis-apoptosis. *Mol. Cell. Proteomics* 2, 463-473.
- Jensen, L. J. *et al.* (2006). Literature mining for the biologist: from information retrieval to biological discovery. *Nature Reviews - Genetics*, Vol. 7: 119-129.
- Kitano, H. (2001). *Foundations of Systems Biology*, chapter Systems Biology: Toward System-level Understanding of Biological Systems, pages 1-29. MIT Press, Cambridge/MA.
- Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG (<http://www.genome.ad.jp/keg>).
- Li, S. *et al.* (2004). A map of the interactome network of the metazoan *C. elegans*. *Science* 303, 540-543.
- López, M. *et al.* (2005). Técnicas de genotipado en salud humana. Informe de Vigilancia Tecnológica. Genoma España. Salud Humana. 2005.
- López, M.; Ruiz, G.; Mallorquín, P. y Vega, M. (2006). Informe de Vigilancia Tecnológica Biología Sintética. Genoma España.
- Lovely, D. R. (2003). Cleaning up with genomics: applying molecular biology to bioremediation. *Nature Reviews Microbiology* 1, 35-44.
- Mack, G. S. (2004). Can complexity be commercialized? *Nature Biotechnology* 22, 1223-1229.
- McKenna, C. & Sudbeck, B. (2003). Assessing the Impact of Predictive Biosimulation on Pharma R&D. PAREXEL Pharmaceutical R&D Sourcebook.
- Mesarovic', M. D. (1968). Systems Theory and Biology-View of a Theoretician, in *System Theory and Biology*, ed. M. D. Mesarovic', pp. 59-87, Springer-Verlag.
- Microbiology 343 - Topics in Microbial Laboratory Techniques. Systems Biology. Departments of Computing Science and Biological Sciences, University of Alberta (<http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/343>).
- Munich Systems Biology Forum, MSBF (<http://www.msbf.mpg.de>).
- Musante, C. J. *et al.* (2002). Small-and large-scale biosimulation applied to drug discovery and development. *Drug Discovery Today*, Vol. 7, (20): 192-196.
- Nickerson, D. P. & Lloyd, C.M. Model Repository, CellML website. (<http://www.cellml.org/examples/repository>).
- Novel systems for visualizing biological data. *Genetic engineering news*. Vol 25, nº 18, oct. 15, 2005.
- PMC, PubMed Central (<http://www.pubmedcentral.nih.gov>).
- Pieper D. T. *et al.* (2004). Genomic and mechanistic insights into the biodegradation of organic pollutants. *Current Opinion in Biotechnology* 15, 215-224.

- Proyecto "Corynebacteria DNA microarray analysis of global regulatory networks in *Corynebacterium glutamicum*" (<https://www.genetik.uni-bielefeld.de/GenoMik/cluster4.html>).
- PubMed, U.S. National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>).
- Rain, J. C. *et al.* (2001). The protein-protein interaction map of *Helicobacter pylori*. *Nature* 409, 211-215. Giot, L. *et al.* (2003). A protein interaction map of *Drosophila melanogaster*. *Science* 302, 1727-1736.
- Red española de Biología de Sistemas (<http://www.sysbiol.net/index.cfm>).
- Sang Yup Lee *et al.* (2005). Systems biotechnology for strain improvement. *TRENDS in Biotechnology*, 23 No.7 July 2005.
- Sevilla, A. *et al.* (2006). Dynamic model for the optimization of l(-)-carnitine production by *Escherichia coli*. *Understanding and Exploiting Systems Biology in Biomedicine and Bioprocesses*. Fundación CajaMurcia.
- Signal Transduction Knowledge Environment, STKE (<http://stke.sciencemag.org>).
- Stefan Hohmann, Jens Nielsen, Hiroaki Kitano. (2004) White Paper: Yeast Systems Biology Network http://www.gmm.gu.se/globalysbn/WhitePaperYSB_may2004.pdf.
- SysMO (<http://www.sysmo.net/>).
- Systems Biology Markup Language, SBML (<http://sbml.org/index.psp>).
- Systems Biology, information, disease and drug discovery. (2004). *Drug Discovery World Winter*, vol. 5, 23-33.
- Systems Biology: Toward Systems-level Understanding of Biological Systems.
- The Jena Centre for Bioinformatics, JCB (<http://www.fli-leibniz.de/jcb>).
- The RCSB Protein Data Bank, PDB (www.rcsb.org/pdb).
- Trigo, A. *et al.* (2006). The global biodegradation network: Who works here? *Understanding and Exploiting Systems Biology in Biomedicine and Bioprocesses*. Fundación CajaMurcia.
- Tyson, J. J.; Chen, K. and Novak, B. (2001). Network dynamics and cell physiology. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2, 908-916.
- Tyson, J. J.; Chen, K. C. and Novak, B. (2003). Sniffers, buzzers, toggles and blinkers: dynamics of regulatory and signalling pathways in the cell. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 15, 221-231.
- Uetz, P. *et al.* (2000). A comprehensive analysis of protein- protein interactions in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature* 403, 623-627.
- Varabais, A. L. & Oltvai, Z. N. (2002). Life's complexity Pyramid. *Science* 298, 763-764.
- Wendisch, V. F. (2005). Towards improving production of fine chemicals by systems biology: Amino acid production by *Corynebacterium glutamicum*. *Chemistry today* Feb, 49-52.

Glosario

Biochip: término empleado para referirse a los microarrays o micromatrices de material biológico.

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.

Data mining o minería de datos: extracción de información que se haya en grandes bases de datos, mediante el uso de algoritmos.

Disrupción genética: inactivación de un gen por medio de técnicas de biología molecular y genética. Los estudios de disrupción genética proporcionan gran cantidad de información sobre la función de uno o varios genes.

Estratificación de enfermedades: distribución de pacientes en grupos homogéneos en base a clasificaciones moleculares.

Ingeniería de sistemas: se trata de una metodología aplicada a la modelización de sistemas biológicos complejos. Esta puede realizarse por medio de dos estrategias, ingeniería directa (bottom-up) o modelización a partir de información conocida de los componentes del sistema biológico, o ingeniería reversa (top-down), mediante la cual se deduce la estructura y componentes del sistema biológico en base a su comportamiento.

Knockout ARNi: bloqueo *in vivo* de la expresión de un determinado gen mediante el uso de ARN de interferencia.

Lenguaje de programación: conjunto de instrucciones, órdenes, comandos y reglas que permiten la creación de programas.

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.

Modelo: representación formal o abstracta que da lugar a una réplica del sistema real, construido a partir de sus elementos básicos basándose en una mezcla de asunciones y conocimientos

adquiridos con anterioridad. Un modelo puede ser formal si emplea representaciones matemáticas, o conceptual si utiliza únicamente diagramas o conceptos. Los modelos pueden ser a su vez mecánicos si se basan en relaciones causa-efecto, o fenomenológicos si consiste en una combinación de fenómenos observados y conocimientos previos. También es frecuente dividir los modelos matemáticos en determinísticos (respuestas son predecibles) o estocásticos (respuestas basadas en distribuciones de probabilidad), cuantitativos o cualitativos, y lineares o no lineares.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa (Polimerase Chain Reaction). Técnica de ingeniería genética mediante la cual se consigue amplificar exponencialmente una secuencia específica de ADN.

Proteína: polímero lineal constituido por aminoácidos, cuya estructura tridimensional es capaz de fijar específicamente ligandos y desarrollar así sus funciones.

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.

Robustez: propiedad de un sistema que indica la resistencia del mismo a errores internos y perturbaciones externas.

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.

Rutas metabólicas: serie de reacciones bioquímicas en las cuales el producto de una de las reacciones sirve como sustrato de la siguiente reacción. Estas rutas controlan la producción, transformación, y consumo de energía en las células. Herramientas matemáticas como análisis de balance de flujo pueden ser utilizados para analizar y estimular la actividad de estas rutas.

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 doble híbrido: test genético que permite la detección *in vivo* de interacciones específicas entre proteínas.

Splicing proteico: modificaciones post-traduccionales que sufren las proteínas que consisten en la eliminación de parte de la secuencia original de aminoácidos y el posterior empalme de la misma.



Genoma España



Orense, 69, planta 2ª
28020 Madrid
Teléfono: 91 449 12 50
Fax: 91 571 54 89
www.gen-es.org



ESTEVE



Comunidad de Madrid



CONSEJERÍA DE INNOVACIÓN, CIENCIA Y EMPRESA

