

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

TECNOLOGÍAS Y APLICACIONES BIOINFORMÁTICAS

TRABAJO DE GRADUACIÓN

**PRESENTADO A JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR**

**FRANCISCO JAVIER GARCÍA GUINEA
ASESORADO POR INGA. ELIZABETH DOMÍNGUEZ ALVARADO**

**AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE
INGENIERO EN CIENCIAS Y SISTEMAS**

**GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 2003
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERIA
ESCUELA DE CIENCIAS Y SISTEMAS**

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Ing. Sydney Alexander Samuels Milson
VOCAL I	Ing. Murphy Olympto Paiz Recinos
VOCAL II	Ing. Amaham Sánchez Álvarez
VOCAL III	Ing. Julio David Galicia Celada
VOCAL IV	Br. Kenneth Issur Estrada Ruiz
VOCAL V	Br. Elisa Yazminda Vides Leiva
SECRETARIO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN PRIVADO

DECANO	Ing. Sydney Alexander Samuels Milson
EXAMINADORA	Inga. Elizabeth Domínguez Alvarado
EXAMINADORA	Inga. Virginia Tala Ayerdi
EXAMINADOR	Ing. Luis Alberto Vettorazzi España
SECRETARIO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR	

Cumpliendo con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

TECNOLOGÍAS Y APLICACIONES BIOINFORMÁTICAS

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ciencias y Sistemas, con fecha agosto de 2002.

Francisco Javier García Guinea

3.2	Computadoras de ADN	51
3.2.1	El problema del camino hamiltoniano en las computadoras de ADN	54
3.2.2	Resolviendo el problema	55
3.2.3	Programando con ADN	55
3.2.4	Ventajas	52
3.2.5	Desventajas	53
3.2.6	El futuro	58
3.3	Hibridación de DNA y silicio	58
3.4	Computadoras de ribosoma	60
3.4.1	La computadora y el ribosoma	62
3.4.2	Una computadora biológica interactiva futura	63
1.	COMPUTADORAS NEURONALES	65
4.1	Redes neuronales	65
4.1.1	Una red neuronal perceptrón unicapa	66
4.1.2	Redes neuronales artificiales	67
4.2	Neurochip	72
4.3	Neurocomputadora de <i>Idem</i>	74
4.3.1	Computar con sanguijuelas	75
2.	ANÁLISIS DE LA BIOINFORMÁTICA EN GUATEMALA	77
5.1	Viabilidad económica	77
5.2	Viabilidad técnica	80
5.3	Viabilidad humana	88
5.4	Viabilidad legal	89
5.5	Biochip factible de implementación en Guatemala	90
5.5.1	Descripción de problemas	90
5.5.1.1	Secuestros	91

5.5.1.2 Fuga de reos	92
5.5.1.3 Animales en peligro de extinción	92
5.5.2 <i>Verichip</i>	94
5.5.2.1 Características del <i>Verichip</i>	94
5.5.2.2 Implantación del <i>Verichip</i>	95
5.5.2.3 Funcionamiento del <i>Verichip</i>	95
5.5.2.3.1 Funcionamiento del GPS en el <i>Verichip</i>	95
5.5.2.4 Costos del <i>Verichip</i>	96
5.5.3 Propuesta de solución a los problemas	96
5.5.3.1 Solución a problema de secuestro	97
5.5.3.2 Solución a problema de fuga de reos	98
5.5.3.3 Solución a problema de animales en peligro de extinción	99
5.5.4 Ventajas y desventajas de la utilización del <i>Verichip</i>	100
5.5.4.1 Ventajas	100
5.5.4.2 Desventajas	101
CONCLUSIONES	103
RECOMENDACIONES	105
BIBLIOGRAFÍA	107
ANEXOS	109

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1. Integración de la información genética	4
2. Plataforma tecnológica para el tratamiento de la información genética	7
3. Evolución de las técnicas en la construcción de biochip	13
4. Pasos para la construcción del biochip	19
5. Técnica empleada por Andrei Mirzabekov	28
6. Superficie DNA-modelada del silicio	59
7. Modificación secuencial de una superficie del silicio con DNA	60
8. Analogía de las redes neuronales de un humano con una computadora	71
9. Cavidad de un neurochip	73
10. Robot de impresión de macrochip, BioGrid de BioRobotics	80
11. Robot de impresión microchip MicroGrid de BioRobotics	81
12. Scanner para la lectura de Macrochip, FLA-3000 de FujiFilm	82
13. Scanner para la lectura de Microchip Scan Array Lite de Perkin-Elmer	83
14. Robot para fabricación y lectura de biochips, Nanochip de Nanogen	84
15. Robot multipeteador para manejo de líquidos	85

TABLAS

I. Software bioinformático	32
II. Bases de datos utilizados en la bioinformática	36
III. Comparación entre computadoras tradicionales y las neuronales	69
IV. Probabilidades de que una persona sea secuestrada	91
V. Empresas de desarrollo bioinformáticos	109
VI. Empresas que construyen tecnología bioinformática	110
VII. Compañías que proveen de software para la aplicación de las tecnologías bioinformáticas	111

GLOSARIO

ADN	Ácido desoxirribonucleico (ADN), material genético de todos los organismos celulares y casi todos los virus. El ADN lleva la información necesaria para dirigir la síntesis de proteínas y la replicación. Se llama síntesis de proteínas a la producción de las proteínas que necesita la célula o el virus para realizar sus actividades y desarrollarse. La replicación es el conjunto de reacciones por medio de las cuales el ADN se copia a sí mismo cada vez que una célula o un virus se reproduce y transmite a la descendencia la información que contiene. En casi todos los organismos celulares el ADN está organizado en forma de cromosomas, situados en el núcleo de la célula.
ADNc	ADN sintetizado a partir de un ARN molde; a menudo es utilizado como sonda de ADN para determinar la secuencia de nucleótidos (bases) de una molécula de ADN o ARN.
ARRAY	Ver Matriz, es una forma abreviada para referirse a los microarrays.
ARN	Ácido ribonucleico (ARN), material genético de ciertos virus (virus ARN) y, en los organismos celulares, molécula que dirige las etapas intermedias de la síntesis proteica.
Bioelectrónica	Electrónica aplicada a los problemas de la biología.

Biochip	Uno de los primeros términos empleados para referirse a las micromatrices de material biológico. En la actualidad este término se emplea para referirse a los chips fabricados con la tecnología de posicionamiento electrónico de la empresa Nanogen. En ocasiones también se usa al hablar de los GENECHIPS.
Biocomputación	Es la utilización del material biológico en sistemas computacionales, como por ejemplo las memorias basadas en proteínas o la computación con ADN.
Biodispositivo	Aplicación de dispositivos electrónicos en los seres vivos.
Biología	Ciencia de la vida en general o de los seres vivientes, ciencia que estudia los seres vivientes y los fenómenos vitales con arreglo a las propiedades de su estructura molecular.
Bioinformática	Disciplina científica dedicada a la investigación y desarrollo de herramientas útiles para llegar a entender el flujo de información desde los genes a las estructuras moleculares, a su función bioquímica, a su conducta biológica y, finalmente, a su influencia en las enfermedades y en la salud.
Biosensor	Dispositivos miniaturizados que reconocen un analito en una muestra e interpretan su presencia gracias a una combinación de sistemas biológicos y físico-químico.

Biotecnología	Tecnología aplicada a los procesos biológicos.
Célula	Elemento anatómico primordial de los seres vivos, consistente en una masa, gralte. microscópica, el protoplasma, provista de núcleo. La mayoría de las células animales son desnudas, protegidas sólo por la membrana plasmática; las vegetales poseen, además de una membrana plasmática, una rígida membrana celular, originada por secreción. Las células viven, ya aisladas e independientes (seres unicelulares), ya en conjunción unas con otras, formando los tejidos orgánicos.
Chip	Diminuto trozo de cristal semiconductor, en forma de cubo, en el que se han formado diodos, transistores u otros componentes que, interconectados, constituyen un circuito integrado funcional.
Corpúsculo	Partícula pequeña, célula, molécula, elemento.
Clonación de ADN	Proceso de creación de múltiples copias de una única molécula de ADN.
<i>Clustering</i>	Técnica de análisis de datos en la que se agrupan las observaciones según su similitud. Se pueden emplear distintos coeficientes de similitud: correlación de Pearson, coseno, distancia Euclídea y diferentes algoritmos: UPGMA, Ward, jerárquicos, basados en la K-Media
Cromosoma	Corpúsculo de forma fija en que se reúnen los gránulos de cromatina en ciertos momentos de la vida celular; el número de cromosomas es constante para las células de una misma especie.

<i>Data Mining</i>	Ver Minería de Datos.
DNA array	Ver micromatriz de ADN.
DNA probe	Ver Sonda de ADN.
Escáner	Dispositivo que permite la lectura de las matrices de material biológico. Detecta las emisiones de las moléculas marcadoras presentes en los ensayos. En general son escáneres de fluorescencia que son capaces de emitir un haz láser que excita los fluorocromos presentes en la matriz induciendo la liberación de fotones en una distinta longitud de onda para su detección.
Electroforesis	Método empleado para separar una mezcla de moléculas grandes, tales como fragmentos de ADN o proteínas, haciendo pasar una corriente eléctrica a través de un gel que contiene las muestras que se desea separar.
Enzima de restricción	Una enzima de origen bacteriano que reconoce secuencias específicas y corta la molécula de ADN en el sitio de reconocimiento.
Farmacogenética	Estudio de las respuestas determinadas genéticamente frente a fármacos
Farmacogenómica	Uso del conocimiento de la información genómica para descubrimiento y evaluación de nuevas dianas farmacológicas

Filogenia	Desarrollo y evolución general de una especie, a diferencia de la ontogenia, desarrollo particular de los individuos.
Filogénico	Relativo a la filogenia.
Fotolitografía	Técnica de fabricación de micromatrices basada en la síntesis química de cadenas de material biológico sobre una superficie sólida dirigida por la luz.
Gel	Materia con apariencia de sólido y aspecto gelatinoso que se forma al dejar en reposo una disolución coloidal.
Gen	Factor hereditario de los gametos sexuales.
Genechip	Micromatrices comerciales fabricadas mediante técnicas fotolitográficas por la empresa Affymetrix. Pese a ser una denominación comercial en ocasiones es empleada para referirse de forma genérica a las técnicas de micromatrices de material genético
Genética	Ciencia biológica que estudia la herencia y los fenómenos referentes a la variación de las especies.
Genoma	Conjunto de los cromosomas de una célula.
Genómica	Estudio de todo el ADN contenido en un organismo o una célula.

Hibridación	Proceso de reconocimiento y unión entre moléculas complementarias. Proceso en el que se incuban conjuntamente las muestras y las matrices
Hibridación <i>in situ</i>	Detección de una secuencia específica de ARN en células utilizando una sonda de ADN marcado y complementario con la secuencia de ARN que se pretende detectar.
Híbrido	Formado por elementos de distinta naturaleza u origen.
LIMS	<i>Laboratory Information Management System.</i> Sistemas de Gestión de la Información de Laboratorio.
Macromatriz	Se define como macromatriz a aquellas matrices de material biológico cuyo tamaño de los puntos es superior a las 500 μm
Mapeo génico	Determinación de la posición relativa de los genes sobre una molécula de ADN (usualmente un cromosoma) y la distancia entre ellos.
Matriz	Molde de cualquier clase con que se da forma a alguna cosa.
Micromatriz	Se define como micromatriz a aquellas matrices de material biológico cuyo tamaño de los puntos es inferior a las 500 μm . Son dispositivos miniaturizados en los que se integran decenas de miles de sondas de material biológico genético.
Micromatriz de ADN	Matrices bidimensionales en las que se integran ADNc utilizadas para analizar muestras de ADN en cuanto a la presencia de variaciones de secuencia o patrones de expresión génica

Minería de datos	Proceso de extracción de información y patrones de comportamiento que permanecen ocultos entre grandes cantidades de información.
Molécula	Agrupación definida y ordenada de átomos, de volumen pequeñísimo, que constituye la menor porción de un cuerpo que existe y puede subsistir en libertad sin dejar de participar de la naturaleza del todo.
Muestra	Material biológico solubilizado que se analiza mediante reacciones de afinidad.
Nano	Elemento prefijal que entra en la formación de palabras con el significado de muy pequeño.
Neurona	Célula nerviosa con sus prolongaciones protoplásmicas y su cilindroeje.
Nucleótido	Compuesto químico orgánico constituido por una base nitrogenada, un azúcar y ácido fosfórico.
Orgánico	Relativo a los órganos, al organismo o a los seres vivientes: materia orgánica, estructura orgánica, restos orgánicos.
Proteína	Es cualquiera de los numerosos compuestos orgánicos constituidos por aminoácidos unidos por enlaces peptídicos que intervienen en diversas funciones vitales esenciales, como el metabolismo, la contracción muscular o la respuesta inmunológica.

Química	Ciencia que estudia la composición íntima de las sustancias y sus transformaciones recíprocas.
Ribosoma	Es corpúsculo celular que utiliza las instrucciones genéticas contenidas en el ácido ribonucleico (ARN) para enlazar secuencias específicas de aminoácidos y formar así proteínas. Los ribosomas se encuentran en todas las células y también dentro de dos estructuras celulares llamadas mitocondrias y cloroplastos.
Secuenciación de ADN	Determinación del orden de nucleótidos (bases) en una muestra pura de moléculas de ADN.
Sensor	Aparato que sirve para determinar los valores de una dimensión física, tal como temperatura, sonido o intensidad de luz.
Silicio	Elemento químico, no metal que se extrae de la sílice; es un sólido de color amarillento, de muy alta temperatura de fusión, insoluble en agua y densidad relativa de 2,33. Su símbolo es Si , su número atómico 14 y su peso atómico 28,086.
<i>Slide</i>	Portaobjetos sobre el cual se pueden generar las micromatrices.
Sonda	Material biológico que se deposita e inmoviliza sobre la superficie de una matriz.

Sonda de ADN

Sonda en la que el material biológico es ADN. Son moléculas marcadas de ADNc utilizadas para detectar secuencias complementarias de nucleótidos (bases) de otras cadenas de ADN o ARN.

Virtual

Que tiene existencia aparente y no real

Viruta

Hoja delgada que se saca con el cepillo al labrar la madera o los metales

RESUMEN

La Bioinformática como tal es una disciplina científica que se interesa por todos los aspectos relacionados con la adquisición, almacenamiento, procesamiento, distribución, análisis e interpretación de información biológica, mediante la aplicación de técnicas y herramientas de las matemáticas, de la biología y de la informática, con el propósito de comprender el significado biológico de una gran variedad de datos.

Las tecnologías bioinformáticas hacen uso tanto de software así mismo del hardware que en este caso son las biocomputadoras, neurocomputadoras, biochip y los neurochip que como su nombre lo indica hacen uso de material genético para su construcción siendo algunos de ellos el DNA, ribosomas, neuronas, así mismo en algunos casos hay hibridaciones de estos componentes con el ya conocido silicio el cual es ocupado en los circuitos de la computadoras convencionales con las cuales se cuenta actualmente.

Las aplicaciones de estas tecnologías han resultado en sus primeras etapas el calculo de operaciones aritméticas como lo es la adición, pero no se persiguen hacer de ellas simples calculadoras sino que el futuro que se prevee para las mismas es en el área de la salud para descubrir y combatir enfermedades así mismo la sustitución de órganos enfermos por medio de los biochip y neurochip.

OBJETIVOS

- **General:**

Dar a conocer las nuevas tecnologías y aplicaciones del campo de la Bioinformática

- **Específicos:**

1. Dar a conocer los conceptos principales de la Bioinformática.
2. Dar a conocer las distintas aplicaciones de las tecnologías Bioinformáticas.
3. Dar a conocer las características principales de funcionamiento y construcción de las biocomputadoras, neurocomputadoras, biochip, neurochip.
4. Dar a conocer las clasificaciones principales de biocomputadoras, neurocomputadoras y biochip.
5. Determinar si es factible la implementación de las tecnologías bioinformáticas en Guatemala.
6. Proponer una aplicación de la tecnología bioinformática en Guatemala.

INTRODUCCIÓN

La búsqueda de nuevos elementos para la construcción de computadores, así como la necesidad de expandir los conocimientos de la ciencia han llevado al ser humano a realizar las investigaciones, experimentos sobre nuevas tecnologías que permitan satisfacer dichas necesidades, por lo cual en esta nueva era centran su estudio en las nuevas tecnologías y aplicaciones de una ciencia relativamente nueva, la bioinformática, ciencia que conjuga de manera especial las ciencias de la biología, química y computación.

Los estudios realizados han descubierto que el ser humano posee varios elementos que pueden ser utilizados en la fabricación de una computadora como tal, sustituyendo o complementando los ya conocidos circuitos de silicio de las computadoras que conocemos en la actualidad. Estos elementos utilizados para la fabricación de estas nuevas computadoras son el ADN, ribosomas y neuronas, elementos que al ser estudiados y analizados reflejan la importancia que tienen en el funcionamiento vital de un ser humano, por consiguiente podemos determinar que son piezas fundamentales; tal es el caso del ADN que contiene toda la información genética de un ser humano, en el se puede conocer características hereditarias como lo son el color de ojos, cabello, a que enfermedades esta propensa una persona, este elemento orgánico muestra entonces una capacidad enorme de almacenamiento de información que al momento de hacer una analogía con un disco duro podemos comprobar que tiene una capacidad enorme a comparación de este. Así también al estudiar las neuronas podemos descubrir la gran capacidad que tienen de manejar información, de cómo estas resuelven los problemas que se les presentan, como estas, se organizan para formar redes. Estas redes en funcionamiento tienen la capacidad de resolver y manejar situaciones más diversas y complejas que solo un par de neuronas interconectadas, estas pueden entonces tener una analogía con los circuitos convencionales de las computadoras, pero estos son más eficientes y poderosos.

Debido a las situaciones descritas y con el objetivo de los científicos de buscar avances y romper barreras de la ciencia hoy en día hay varios centros de investigación que están experimentando con estas nuevas tendencias, aunque años atrás pareciera como una película de ciencia ficción, hoy en día es un hecho contundente en el cual se abre paso a las nuevas computadoras del futuro para dejar atrás las convencionales electrónico-digital para pasar a la era de las biocomputadoras y neurocomputadoras.

Aunque si bien es cierto la importancia que tendrán estas tecnologías y aplicaciones en el aspecto informático ya que se espera estas resuelvan problemas complejos y masivos en una forma rápida y eficiente que las computadoras actuales siendo estas una nueva era de manejar y manipular la información por medios computacionales, es aun más importante que los avances que aportara a la biología así como el ramo de la salud ya que se espera que con estas se puedan encontrar las curas para enfermedades que la agobian para así ayudar al ser humano a que tengas un mejor nivel de vida.

1. BIOINFORMÁTICA

1.1 ¿Qué es la Bioinformática?

La biología computacional, biocomputación o Bioinformática es un campo relativamente reciente. Aunque es difícil fijar exactamente su origen, se trata de una disciplina científica con un rapidísimo desarrollo, basado fundamentalmente en los extraordinarios avances hechos en secuenciación genómica y en las técnicas para la elaboración de mapas genéticos, además de en otras disciplinas biológicas y biotecnológicas. Parte de ello es la investigación biomédica, una disciplina basada en la información, esta inmersa en profundos cambios a medida que las nuevas aproximaciones experimentales generan enormes volúmenes de datos sin precedentes. La biología y la medicina están apoyándose cada vez mas en la aplicación de las Ciencias de la Información.

La Bioinformática es un campo interdisciplinar que se encuentra en la intersección entre las ciencias de la vida y de la información, proporcionando herramientas y recursos para favorecer la investigación biomédica. La Bioinformática se orienta hacia la

investigación y desarrollo de herramientas útiles para llegar a entender el flujo de información desde los genes a las estructuras moleculares, a su función bioquímica, a su conducta biológica y finalmente a su influencia en las enfermedades y en la salud.

Una definición generalmente aceptada sería: una disciplina científica que se interesa por todos los aspectos relacionados con la adquisición, almacenamiento, procesamiento, distribución, análisis e interpretación de información biológica, mediante la aplicación de técnicas y herramientas de las matemáticas, de la biología y de la informática, con el propósito de comprender el significado biológico de una gran variedad de datos.

Históricamente el uso de los ordenadores para resolver cuestiones biológicas comenzó con el desarrollo de algoritmos y su aplicación en el entendimiento de las interacciones de los procesos biológicos y las relaciones filogenéticas entre diversos organismos. El incremento exponencial en la cantidad de secuencias disponibles, así como la complejidad de las técnicas que emplean los ordenadores para la adquisición y análisis de datos, han servido para la expansión de la Bioinformática.

La Bioinformática ya se considera una disciplina científica, lo que se evidencia en el número de publicaciones y reuniones científicas dedicadas. La diferencia entre una disciplina científica y un campo de apoyo es que la primera implica una investigación basada en el planteamiento de hipótesis, mientras que el segundo sólo se encarga de apoyar esa investigación. La Bioinformática se ha ocupado desde un principio en realizar investigaciones basadas en hipótesis. La Bioinformática comprende tres subespecialidades con objetivos y metodología bien diferenciadas:

- La investigación y desarrollo de la infraestructura y sistemas de información y comunicaciones que requiere la biología moderna. (Redes y bases de datos para el genoma, estaciones de trabajo para procesamiento de imágenes). Bioinformática en sentido estricto.

- La computación que se aplica al entendimiento de cuestiones biológicas básicas, mediante la modelización y simulación. (Sistemas de Vida Artificial, algoritmos genéticos, redes de neuronas artificiales). Biología Molecular Computacional.

- El desarrollo y utilización de sistemas computacionales basados en modelos y materiales biológicos. (Biochips, biosensores, computación basada en ADN). Los computadores basados en DNA se están empleando para la secuenciación masiva y el screening de diversas enfermedades, explotando su característica de procesamiento paralelo implícito.

1.2 Nuevos conceptos de la Bioinformática

En los últimos años, la Bioinformática ha trabajado con muchas bases de datos que almacenaban información biológica a medida que iba apareciendo. Esto no sólo ha tenido efectos positivos: muchos científicos se quejan de la creciente complejidad que representa encontrar información útil en este laberinto de datos. Para mejorar esta situación, se desarrollan técnicas que integran la información dispersa, gestionan bases de datos distribuidas, las seleccionan automáticamente, evalúan su calidad, y facilitan su accesibilidad para los investigadores. Se habla de Bioinformática Integradora. En ella no deben faltar ayudas para la navegación por la información, que cada vez, con más énfasis, reside en Internet y no en bases de datos locales.

Figura 1. Integración de la información genética



Fuente: Bioinformática. <http://www.ugr.es/~oliver/biocomp/1Introduccion.html> (2003)

La comunidad científica ya tiene a su disposición la secuencia de bases (3.200 millones) que componen el Genoma Humano; sin embargo, esta información es insuficiente para un entendimiento completo de su función, regulación y variación (aproximadamente 40.000 genes). Los procesos celulares son gobernados por el repertorio de genes expresados y su patrón de actividad temporal. Se necesitan herramientas para gestionar información genética en paralelo. Se habla de biología "in silicio". Para ello se emplean nuevas tecnologías para extracción de conocimiento, minería de datos y visualización. Se aplican técnicas de descubrimiento de conocimiento a problemas biológicos como análisis de datos del Genoma y Proteoma.

La Bioinformática, en este sentido, ofrece la capacidad de comparar y relacionar la información genética con una finalidad deductiva, siendo capaz de ofrecer unas respuestas que no parecen obvias a la vista de los resultados de los experimentos. Se aprecia una corriente de investigación y desarrollo de nuevas técnicas cuyo objetivo es acelerar el descubrimiento científico, reduciendo costes y aumentando el número de experimentos. Los nuevos equipos analíticos, basados en la ultraminiaturización y paralelismo implícito, se concretan en el diseño de biochips que se puede decir que son chips de material biológico de alta densidad de integración.

La potencia de estos sistemas trae consigo la obtención, en tiempos muy breves, de grandes volúmenes de información, (secuencias, mutaciones, datos de expresión génica, determinaciones analíticas de interés clínico, screening de fármacos) que necesitan ser gestionados con técnicas Bioinformáticas para extraer conocimiento de utilidad en la investigación biomédica. Todas estas tecnologías vienen justificadas por la necesidad de tratar información masiva, no individual, sino desde enfoques celulares integrados (genómica funcional, proteómica). Los sistemas LIMS permiten la integración y gestión de los datos de laboratorio resultantes del revelado de los biochips y el interfaz con las bases de datos genéticas públicas.

La explotación de la información genómica individual va a posibilitar nuevas técnicas útiles para la investigación de enfermedades y el diagnóstico clínico, esta faceta representa otro carácter diferencial de la nueva Bioinformática, su clara orientación hacia la resolución de problemas de Salud, de donde recibe el adjetivo de Bioinformática aplicada.

1.3 Métodos

La Bioinformática comprende los métodos básicos de una disciplina científico-técnica que aborda la adquisición, almacenamiento, proceso, distribución, análisis e interpretación de información biológica mediante tecnologías de la información y las comunicaciones

Métodos para la obtención de información biológica

Métodos para almacenar y acceder a la información biológica

Métodos para distribuir la información biológica

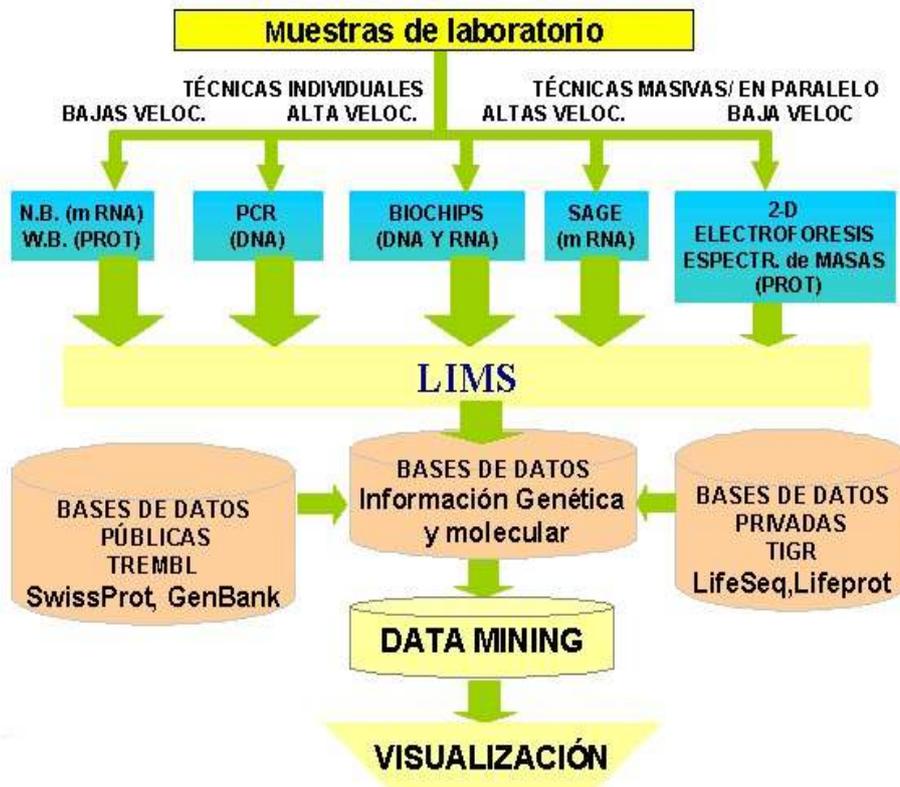
Métodos para procesar la información biológica

Métodos para integrar la información biológica

Métodos para analizar e interpretar la información biológica

Figura 2. Plataforma tecnológica de integración Bioinformática

Plataforma tecnológica para el tratamiento de la información genética



Fuente: Bioinformática. <http://www.ugr.es/~oliver/biocomp/1Introduccion.html> (2003)

1.4 Técnicas

Las tecnologías de la información y las comunicaciones ayudan a recolectar, organizar y distribuir información sobre el genoma humano, para emplearse en su análisis y en aplicaciones en Salud. Algunas de las técnicas informáticas que se emplean en este campo son:

XML

Data Mining

LIMS

Bases de datos

Software para visualización

Software para clasificación y comparación

Técnicas de Inteligencia Artificial

Distribución de datos

Redes de comunicaciones

Ontologías y gestión del conocimiento

2. BIOCHIP

2.1 Conceptos generales

En el campo de las ciencias biomédicas, estamos asistiendo desde hace años a un *boom* de la biología molecular y más concretamente de la genética y la genómica, gracias a la continua implementación y desarrollo de técnicas experimentales a disposición de los investigadores en los laboratorios.

Los biochips representan una de las herramientas recientes con las que cuentan los investigadores para hacer frente a la resolución de los problemas biológicos basados en nuevos enfoques que se orientan a la obtención masiva de información. El desarrollo de estos enfoques integrados para el análisis ha venido de la mano de la capacidad de gestionar y almacenar grandes cantidades de información, por tanto no es de extrañar que la llegada de estos dispositivos haya coincidido con la madurez de la Bioinformática en la cual se sustentan la realización de los experimentos en general y el análisis de los datos que de ellos se obtienen en particular.

El término Biochip en la actualidad está siendo empleado en muy diversos campos científicos, lo que puede llevar a confusiones, por lo cual se debe aclarar qué es lo que se considera un Biochip y que no. Esta confusión terminológica es debida al origen del término y es por ello que se deben hacer distinciones entre los Biochips, la Biocomputación y la Bioinformática, según su campo de aplicación sea biológico o informático.

En las tecnologías de la información, existe una rama dedicada a la utilización de material biológico para aplicaciones informáticas o en el desarrollo de hardware para la realización de procesos computacionales, como por ejemplo el diseño de unidades de memoria basadas en las diferentes conformaciones de las proteínas, la computación basada en ADN, en la cual se utilizan moléculas de ADN para la resolución de problemas y los procesadores neuronales. En este contexto se emplea el término Biocomputación. Pero la utilización del término no queda reducida a estas dos aplicaciones sino que también se utiliza en ocasiones para referirse a los biodispositivos que son aplicaciones que combinan chips en los seres vivos como por ejemplo los implantes cocleares.

Dentro de las aplicaciones en biología podríamos diferenciar entre los Biochips como hardware y la Bioinformática como software. Los Biochips, serían un hardware biológico que surge como una adaptación de los microprocesadores electrónicos en los que se sustituyen los circuitos impresos por muestras de material biológico. Son dispositivos miniaturizados capaces de inmovilizar con una elevada densidad de integración material biológico de diferentes tipos como proteínas, ácidos nucleicos, etc. Por el contrario, la Bioinformática aplica las tecnologías de la información a la resolución de problemas de orden biológico. La Bioinformática trabaja en la investigación y desarrollo de herramientas útiles para llegar a comprender el flujo de la información biológica que se origina en los genes, estructuras moleculares, la función bioquímica, la conducta biológica y por último la influencia en las enfermedades y la salud.

Debido a este problema terminológico a estos dispositivos también se les conoce con otros nombres como Micromatrices de material biológico, Microarrays, y según el tipo de material inmovilizado como *DNA arrays* o Chips Genéticos, *Protein Chips* o Tissue Chips.

Estos dispositivos están constituidos formando una matriz con el material biológico que se inmoviliza sobre ellos de forma que se sabe en cada punto de la matriz que es lo que se ha depositado permitiendo el posterior análisis. El número de posiciones en estas matrices puede llegar a alcanzar las decenas de miles.

Las principales aplicaciones de estos dispositivos se han encontrado hasta el momento en el campo del análisis genético pero como se ha dicho anteriormente se pueden aplicar para otros usos. La mayor parte de este trabajo estará dedicada a las aplicaciones que estos dispositivos tiene en genómica, intentando no descuidar las aplicaciones que inmovilicen otros tipos de material.

2.2 Antecedentes

El fundamento de los biochips se encuentra en el desarrollo y miniaturización de las técnicas de afinidad que se conocen y han venido empleando desde hace años como una herramienta común en biología molecular.

El desarrollo de los primeros ensayos de afinidad con muestras inmovilizadas sobre soportes sólidos se remonta a los primeros ensayos inmunológicos que se desarrollaron en los años 60's y en los que se inmovilizaban sobre una superficie antígenos o anticuerpos para su detección. El siguiente paso en la evolución hacia estos dispositivos se dio en los años 70's cuando Edwin Southern, comenzó a emplear filtros de nitrocelulosa para que actuaran como soporte sólido para la adhesión de moléculas de ADN. El ADN así inmovilizado no interacciona con las otras moléculas inmovilizadas pero mantiene su capacidad de hibridar con moléculas complementarias en disolución.

La detección de estas hibridaciones se realizaba mediante la detección de un marcador radiactivo en un revelado por autorradiografía. A este tipo de técnica se la bautizó con el nombre de Southern blot, que después se extendió al campo de la inmovilización de proteínas y ARN.

Con la puesta a punto de la técnica de Southern, el siguiente paso en el camino hacia la aparición de los biochips consistió en la construcción de matrices de material biológico inmovilizado por este mecanismo empleando para ello superficies porosas como son las membranas de nitrocelulosa o nylon.

Posteriormente se comenzó a trabajar con el empleo de superficies con unos tamaños de poro más reducidos y con soportes sólidos como pueden ser el vidrio y el silicio. Paralelamente con la llegada y desarrollo de las técnicas de miniaturización también se comenzó a disminuir el tamaño de los puntos de material depositado sobre la superficie, consiguiendo de esta manera una mayor densidad de integración en las matrices. La aplicación de las técnicas de miniaturización condujo hasta el desarrollo de las Micromatrices.

Figura 3. Evolución de las técnicas computacionales



Fuente: Unidad de Bioinformática BioTIC. <http://biotic.isciii.es>. (2003)

Uno de los acontecimientos más importantes se produjo a finales de la década de los 80's cuando en un laboratorio de la compañía entonces llamada Affymax, un grupo de cuatro científicos, Stephen Fodor, Michael Pirrung, Leighton Read y Lubert Stryer, que trabajaba en la síntesis sobre superficies sólidas de péptidos, terminó desembocando en la plataforma GeneChip, que ha sido desarrollada por Affymetrix, una compañía escindida de Affymax en 1993. La importancia de este paso radica en la gran capacidad de miniaturización alcanzada por este sistema. Posteriormente al nacimiento de la tecnología desarrollada por Affymetrix se han ido sucediendo la aparición de nuevas compañías y nuevos desarrollos que han permitido alcanzar el alto grado de diversidad tecnológica existente en la actualidad

2.3 Biochip

Son dispositivos de pequeño tamaño (chip) que contienen material biológico (bio) y que se emplean para la obtención de información genética. Estos dispositivos se conocen también como Microarrays de ADN o por nombres comerciales de las empresas que los suministran (GeneChip, MassArray). Nosotros proponemos el nombre de Micromatrices de material genético.

Son equipos miniaturizados en los que se integran decenas de miles de sondas de material genético con una secuencia conocida. Cuando se ponen en contacto con una muestra de un paciente o de un experimento, sólo aquellas cadenas complementarias a las del chip se hibridan y originan un patrón de luz característico, que se lee con un escáner y se interpreta con un ordenador. De este modo se pueden conocer las mutaciones que el paciente tiene en sus genes o aquellos genes que se están expresando en una situación determinada. Los primeros chips de ADN se fabricaron en los mismos centros donde fabrican los chips para ordenadores y usando la misma tecnología (fotolitografía). La enorme cantidad de información que puede resultar de estos ensayos debe ser analizada de nuevo por sistemas bioinformáticos.

Aún se están usando principalmente en entornos de investigación, se prevé que en los próximos años asistiremos a la aprobación para uso clínico de algunos de estos sistemas. Potencialmente podrían ocasionar una revolución en la medicina, trasladando el laboratorio genético al hospital, e incluso a la consulta de atención primaria, del mismo modo que los chips de los microprocesadores, debido a su miniaturización, provocaron la salida de los ordenadores de los grandes centros de proceso de datos y su instalación en la consulta o el despacho de los profesionales.

Hay que distinguir esta acepción de otras que el término ha venido recibiendo: aquellas aplicaciones de dispositivos electrónicos en los seres vivos como los implantes cocleares (biodispositivos). También se ha empleado el término para designar sustancias biológicas empleadas en sistemas computacionales, como por ejemplo las memorias basadas en proteínas o la computación con ADN.

2.4 Nomenclatura y clasificación

Dado el auge que han tenido recientemente estas tecnologías se ha producido una gran diversificación tecnológica que ha derivado en la necesidad de establecer una nomenclatura y clasificación para estos dispositivos.

Existe en la actualidad un nuevo tipo de aproximaciones para el desarrollo de este tipo de dispositivos en las que ya no se emplean micromatrices sino elementos individuales de distintas formas, tamaños y materiales que son los encargados de inmovilizar sobre sus superficies las sondas de material genético y que posteriormente son hibridados con las muestras. Estos nuevos dispositivos, pese a no ser matrices de material genético, pueden ser englobadas dentro de ellas por su finalidad y compartir parcialmente algunos de los conceptos básicos de las mismas (dispositivos miniaturizados, capaces de trabajar en paralelo).

La diversidad en el desarrollo de técnicas de inmovilización de diferentes muestras ha permitido que hoy en día se pueda inmovilizar casi cualquier tipo de muestra biológica, esto ha conducido a una primera clasificación de estos dispositivos de forma clara, rápida e intuitiva. En los siguientes incisos se describirán algunos biochips diseñados.

2.4.1 Biochip comerciales

Biochips comerciales son aquellas soluciones en las que se adquieren los chips con el material inmovilizado y listos para su empleo. El diseño de los elementos del chips es realizado por la empresa. Para permitir la rentabilidad de su fabricación masiva las empresas inmovilizan conjuntos de material biológico que no siempre es de utilidad y encarece la posibilidad de personalizar su diseño por parte del comprador. Su principal ventaja es que se adquieren listos para su empleo. El más claro ejemplo de este tipo de aproximación es la seguida por la empresa Affymetrix.

2.4.1.1 *GeneChip*

Es un nombre comercial de Affymetrix que se aplica a los chips que llevan inmovilizadas sobre su superficie cadenas cortas de oligonucleótidos de entre 20 y 80 nucleótidos. Puede emplearse métodos de síntesis in situ de los oligonucleótidos o métodos de deposición.

2.4.1.2 *cDNA Arrays*

Chips en los que se inmovilizan *cDNA's* por lo general sintetizados previamente y depositados sobre la superficie para su inmovilización.

2.4.2 Biochips personalizados

Biochips personalizados o *Home Made* son una segunda solución para la tecnología de biochips fundamentada en el diseño y fabricación por parte de los laboratorios de investigación de sus propios chips, mediante unos dispositivos denominados *Arrayers*. Los *arrayers* son generalmente robots capaces de depositar cantidades microscópicas de material biológico sobre la superficie del chip. Dentro de esta categoría se puede hacer una subdivisión en función del tipo de *arrayer* empleado, distinguiéndose la corriente de la Universidad de Stanford y P. Brown que aboga por la fabricación por parte de los grupos de sus propios robots y otra corriente liderada por las empresas dedicadas a la fabricación de robots comerciales para la fabricación de los chips.

La forma de fabricación es una importante herramienta para la clasificación de los biochips debido a las grandes diferencias de concepto existentes en este campo. Los dos principales criterios para la clasificación se fundamentan en el tamaño de los puntos que constituyen la matriz y en el lugar en el que se sintetiza u obtienen las sustancias biológicas que van a ser inmovilizadas y que se denominan sondas.

2.4.3 Micromatrices

Este es un concepto íntimamente ligado a los biochips, el término micromatriz de material biológico es equivalente al de Biochip.

2.4.4 Macromatrices

Las macromatrices no están incluidas dentro de los biochips debido al gran tamaño de los puntos. Son matrices de baja densidad de integración. Por lo general se han desarrollado sobre superficies porosas.

2.4.5 *In situ*

In situ se refiere a los chips en los que se hacen crecer las cadenas, no muy largas y en general de ADN o PNA, sobre la superficie del chip.

2.4.6 Deposición

Deposición, con este término nos referimos a la forma de fabricar chips en los que el material inmovilizado ha sido previamente sintetizado. El soporte y el tipo de unión están íntimamente unidos, ya que la metodología de la inmovilización y el tipo de inmovilización que se origina dependerá del soporte sobre el cual se vayan a realizar los ensayos. Dentro de este apartado se pueden distinguir tres grandes rasgos diferenciales.

2.4.7 *Glass-based*

Los chips *glass-based* son chips en los que el material se encuentra covalentemente inmovilizado a la superficie sólida que le sirve de soporte y que puede ser cristal o cualquier otra superficie como silicio, plástico u oro.

2.4.8 *Gel-based*

Los chips *gel-based* son chips en los que las interacciones entre el material a inmovilizar y el soporte sólido de inmovilización no tiene carácter covalente. Los soportes más comúnmente empleados son pequeñas porciones de geles, o membranas porosas de nylon o nitrocelulosa presentes sobre portaobjetos de cristal.

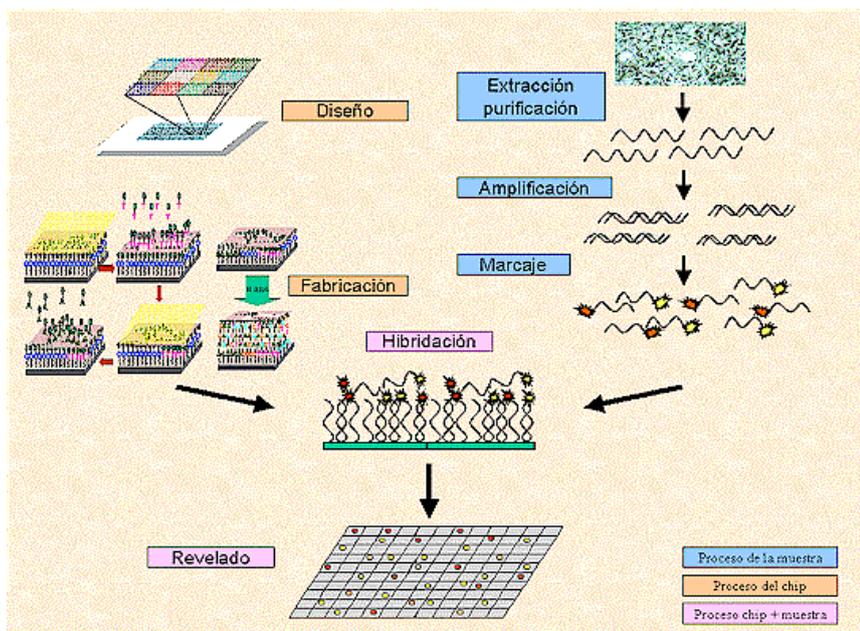
2.4.9 *Electronic-based*

Los chips *electronic-based* son chips construidos sobre electrodos en los que se llevan a cabo las reacciones. En este caso la inmovilización se produce mediante interacciones electrostáticas entre las moléculas a inmovilizar y los electrodos que constituyen el soporte.

2.5 Metodología de trabajo

La metodología de trabajo a la hora de plantear un ensayo con una plataforma de biochips está dividida en varios pasos, y la realización de algunos de ellos está condicionada por el tipo de Biochip que se desee emplear durante el experimento. Aún así, a grandes rasgos, la metodología a seguir es la misma y sería la siguiente:

Figura 4. Metodología a seguir en la construcción de un biochip



Fuente: Unidad de Bioinformática BioTIC. <http://biotitc.isciii.es>. (2003)

2.5.1 Diseño del biochip

Durante este proceso se produce la selección del tipo y cantidad de material biológico que se va a inmovilizar sobre la superficie, que variará en función del tipo de experimento que se desee llevar a cabo. Se determina también la densidad de integración, es decir el número de sondas que se desean inmovilizar sobre la superficie del chip, que se verá limitada por el método de fabricación que se desee emplear. Se seleccionan los estándares internos para el tipo de ensayo. Todas estas selecciones deben ser realizadas por el investigador en el caso de que se vaya a emplear un biochip personalizado.

2.5.2 Fabricación

Este paso es muy diversificado como consecuencia de la gran cantidad de soluciones tecnológicas presentes en el mercado. Este paso determina la densidad de integración que se puede lograr en un chip. En general las grandes empresas que comercializan los chips ya listos son capaces de ofrecer mayores densidades de integración que las que se pueden alcanzar empleando los *arrays* para la fabricación en el laboratorio de un biochip personalizado.

2.5.3 Preparación de la muestra

En este paso están incluidos todos los procesos que debe sufrir la muestra para ser empleada en este tipo de ensayos. Los procesos a seguir son la extracción y purificación del material a analizar (ADN, ARN o proteínas), un proceso de amplificación en el caso de tratarse de material genético y por último el marcaje de la muestra para permitir su detección en el proceso de revelado. Los marcadores más comúnmente empleados son los fluorescentes pero también puede utilizarse marcaje radiactivo o quimioluminiscencia.

2.5.4 Hibridación y lavado

A partir de este paso el procedimiento de trabajo es prácticamente igual para los chips comerciales y para los personalizados, con algunas diferencias debidas a las diferentes soluciones tecnológicas empleadas. Resulta un paso clave ya que en él se produce la reacción de afinidad en la que se hibridan las hebras de ADN de la muestra marcadas para permitir su posterior identificación, con sus complementarias inmovilizadas en la superficie del chip. Según las condiciones en las que se produzca esta reacción de afinidad se obtendrán mejores o peores resultados posteriormente en el proceso de revelado. El lavado se realiza para eliminar las interacciones inespecíficas que se dan entre la muestra y el material inmovilizado o la superficie del biochip.

2.5.5 Revelado

Es un proceso que viene condicionado por la gran variedad de alternativas tecnológicas diseñadas para esta función. Entre estas soluciones las más comunes son la utilización de escáneres láser y cámaras CCD para la detección de marcadores fluorescentes con los que se ha marcado la muestra. Otra solución algo más económica es la utilización de isótopos radiactivos para el marcaje de los blancos y su posterior detección.

2.5.6 Almacenamiento de resultados

Tras el revelado al que se someten los biochips se debe proceder al almacenamiento de los datos obtenidos.

2.5.7 Análisis de resultados

Etapa final de todo experimento con la tecnología basada en biochips. A este paso llegan los datos procedentes del revelado y se presentan en forma numérica o en forma de una imagen de 16 bits en la cual se pueden apreciar los puntos en los que la reacción de hibridación ha sido positiva y los puntos en los que no ha habido tal hibridación. Es en este punto en el que se aplican una mayor cantidad de elementos de software bioinformático destinados a la extracción de conocimiento del experimento realizado.

2.6 Técnicas y métodos de fabricación

Las técnicas de fabricación de los biochips surgieron de la combinación de las técnicas de miniaturización con el uso de las herramientas de la biología molecular. Los procesos de fabricación y generación de las matrices de material genético se han diversificado mucho desde su origen y permiten establecer grandes diferencias entre los distintos dispositivos y plataformas existentes en los mercados. En esta sección nos vamos a centrar en algunas de las diferentes posibilidades que existen en los procesos de fabricación de las matrices de material biológico; para ello hemos seleccionado algunas de las más relevantes tecnologías existentes en la fabricación de biochips con una alta densidad de integración. Entre las matrices de material genético se debe hacer una primera y muy clara diferenciación entre las micromatrices y las macromatrices. Como el nombre indica, la diferencia entre estos dos tipos de dispositivos radica en el tamaño, pero más que por el tamaño físico de los dispositivos es por el tamaño de los puntos en los que el material genético es depositado. En las micromatrices la densidad de integración es mucho más alta, debido a que los dispositivos de generación de los puntos están mucho más avanzados tecnológicamente. Por el contrario, las macromatrices son más sencillas de conseguir.

Las diferencias en la capacidad de integración entre ambos dispositivos son enormes y esto determina las posibles aplicaciones de unas y otras, por ejemplo en una micromatriz se pueden llegar a generar hasta más de 10.000 posiciones reactivas esta cifra se aleja mucho del millar que podría llegar a conseguirse mediante una macromatriz.

El material sobre el que se va a generar la matriz es un componente muy importante del proceso, ya que según su resistencia se podrán llevar a cabo determinados procesos de lavado y eliminación de uniones inespecíficas, podrán o no ser reutilizados, existirán diferentes mecanismos de revelado y un aspecto muy importante es también el coste que conlleva la fabricación de la matriz.

Se han buscado diferentes soluciones que permitan la inmovilización del material genético a la superficie, de esta forma se pueden distinguir dos procesos claramente diferenciados en la fabricación de las matrices:

- En el primero de ellos el material genético de las sondas es sintetizado en un lugar ajeno a la matriz y posteriormente se deposita sobre la superficie. Ha impulsado el desarrollo de robots que son capaces de generar las matrices tomando para ello las diferentes muestras del material genético y depositándolas sobre una superficie en forma de una matriz con puntos. Estos robots tienen un brazo que porta unos cabezales encargados de recoger la muestra cuando se introducen en ella para depositarla posteriormente sobre la superficie. La aplicación de esta técnica ha supuesto un aumento en la capacidad de producción de matrices, pero no es la única que emplea un material ya sintetizado.

- La segunda posibilidad alternativa para la generación de las matrices consiste en la unión química de la muestra sobre la superficie de la matriz. En algunos casos el material genético es sintetizado *in situ* sobre un sustrato para generar de esta manera sobre la superficie un conjunto de diferentes productos separados espacialmente.

Algunos ejemplos de las técnicas empleadas para la fabricación de estos dispositivos descritos brevemente son:

2.6.1 Robot piezoeléctrico

Uno de los procedimientos más generalizados para la fabricación de matrices de material genético consiste en la utilización de dispositivos similares a los diseñados para la fabricación de las impresoras de inyección de tinta. En estos dispositivos empleados por numerosas compañías dedicadas a la producción y comercialización de matrices, se fundamentan en la capacidad de manejar volúmenes nanométricos de los reactivos siendo capaces de depositarlos en unos puntos determinados mediante el movimiento de los cabezales que contiene los inyectores por un mecanismo robótico. Los parámetros determinantes en estos dispositivos diseñados para la generación de las matrices son:

- La capacidad de depositar volúmenes nanométricos del material genético en la superficie
- La capacidad de depositar los mismos volúmenes por parte de los inyectores en todos los puntos constituyentes de la matriz
- La capacidad del brazo robótico para desplazarse distancias muy cortas sin errores

Con ser una de las tecnologías más aplicadas para el desarrollo de las matrices existen distintas posibilidades de generación y uso de los inyectores. Estos dispositivos podrían ser clasificados en dos grandes grupos, uno que agruparía a aquellos inyectores con un fundamento piezoeléctrico y otro con el resto de los inyectores que se fundamentan en un cabezal de muy pequeño tamaño que constituye el inyector y que posee un tamaño constante.

Los inyectores piezoeléctricos o micropipetas piezoeléctricas son capaces de producir la inyección de las sondas de material genético. Para ello poseen una cámara en la que se aloja la disolución que contiene las sondas que se desean depositar sobre la matriz, posteriormente este líquido es bombeado hacia la punta del inyector y depositado sobre la superficie de la matriz. El proceso de bombeo se realiza mediante un impulso eléctrico que provoca una variación nanométrica en el volumen del inyector que se traduce en la generación de una nanogota que es depositada en la superficie.

2.6.2 Localización electrónica

Uno de los dispositivos de generación de matrices es la utilización de campos eléctricos que permiten la orientación y fijación de las sondas sobre la superficie de inmovilización desarrollado por la empresa Nanogen.

En la fabricación de las matrices de esta empresa se emplea una tecnología basada en la carga negativa que poseen los ácidos nucleicos por sus grupos fosfato y que permite su movimiento en campos eléctricos, por este motivo a este tipo de dispositivos se les conoce como bioelectrochips. En la fabricación de estas matrices se emplean técnicas microlitográficas y de microdispositivos para depositar las muestras. Los dispositivos poseen en su superficie una matriz de localizaciones microscópicas dirigibles.

Cada microposición en estas matrices esta situada en un microelectrodo controlable y que emplea corriente continua, esto quiere decir que el electrodo presenta una carga positiva o negativa durante un periodo de tiempo controlable que va a afectar de una forma controlada al transporte electroforético de las sustancias cargadas (sondas, reactivos, etc...). Para la fabricación de estas matrices se emplea silicio, como en los microchips electrónicos. Las microlocalizaciones individuales son capaces de controlar y dirigir de forma electrónica el transporte y la fijación de las entidades a unir de forma específica sobre sí misma.

Este es un tipo de técnica de fabricación mediante deposición de forma general, pero que también ha desarrollado soluciones para la síntesis in situ mediante la utilización de unos microelectrodos de mayor tamaño

Los dispositivos dirigidos permiten controlar y desarrollar activamente una gran cantidad de ensayos y reacciones. Las especies a analizar y los reactivos pueden ser transportados por electroforesis libre hacia cualquiera de las microlocalizaciones en las que son concentradas y se hacen reaccionar con la entidad que se encuentra específicamente unida en esa posición. La sensibilidad para la detección de una especie de análisis o reactivo se ve mejorada en esa posición como consecuencia del proceso de concentración. Aquellos reactivos que permanezcan sin unir podrán ser fácilmente eliminados mediante una inversión en la polaridad de la microlocalización.

La naturaleza activa de estos dispositivos proporciona un control electrónico independiente sobre los aspectos de la reacción de hibridación (o cualquier otra reacción que se fundamente en una reacción de afinidad, que se están produciendo en cada una de las posiciones.

En estos dispositivos se emplea un procedimiento para la hibridación denominado como control electrónico de la severidad de las condiciones de hibridación o *Electronic Stingency Control*, este procedimiento proporciona a este tipo de matrices la capacidad de modificar las condiciones en las que se produce la hibridación al nivel de cada uno de los microelectrodos que conforman la matriz.

Las técnicas de fabricación descritas en los apartados anteriores tienen una gran relevancia pero no son las únicas que se han desarrollado. Por el momento la implantación de estas técnicas aún resulta minoritaria pero no por ello deben ser despreciadas. A continuación ofrecemos un resumen de estas otras técnicas.

2.6.3 Microimpresión húmeda

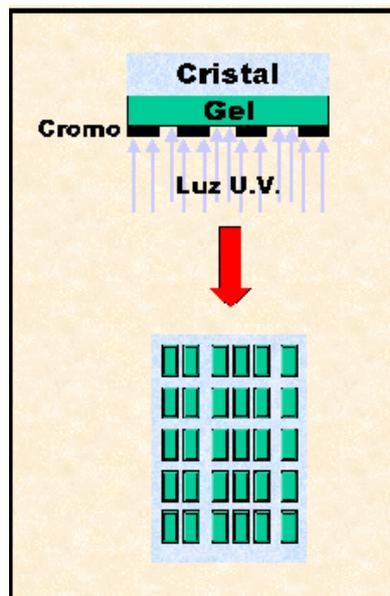
En esta técnica se funden conceptos de las tecnologías de fotolitografía y de la impresión del material genético. Esta técnica toma de la fotolitografía el uso de máscaras para proteger las posiciones que no se desean imprimir con el material genético, estas máscaras están formadas por una membrana elastomérica que posee unos pequeños orificios de aproximadamente 50x50 mm de tamaño. La máscara es situada contactando con la superficie de la matriz que se va a generar de esta manera se protege toda la superficie salvo los puntos deseados que permanecen accesibles a los reactivos que se están empleando, es decir a las sondas de material genético que se desean situar en los puntos concretos. Esta técnica puede ser empleada tanto para la síntesis *in situ* de las matrices como para inmovilizar oligonucleótidos que estuviesen previamente sintetizados.

2.6.4 Técnica de Andrei Mirzabekov

Andrei Mirzabekov ha desarrollado una técnica de generación de matrices que emplea la inmovilización del ADN sobre geles de acrilamida, que permiten su reutilización hasta 50 veces y que permite que la matriz adquiera una estructura tridimensional. Para la fabricación se generan unas matrices microscópicas de geles de acrilamida mediante fotopolimerización sobre una superficie de cristal, mediante esta técnica se generan posiciones con unos tamaños del gel de 10x10x5 mm, posteriormente se aplican las sondas de material genético sobre cada uno de los puntos de la matriz que se ha generado empleando para ello un cabezal de inyección.

Finalmente se produce la inmovilización del material genético por el establecimiento de enlaces covalentes entre el gel y las sondas. Esta técnica ha sido la seleccionada por la empresa motorola como la base para el desarrollo de sus micromatrices.

Figura 5. Técnica de Andrei Mirzabekov para construcción de un biochip



Fuente: Bioinformática: <http://www.ugr.es/~oliver/biocomp/1Introduccion.html> (2003)

2.6.5 XNA on Gold

Otra técnica de generación de matrices que recibe el nombre comercial de *XNA on Gold*, que es una micromatriz de afinidad desarrollada por la empresa alemana de biotecnología interactiva Biotechnologie. La tecnología sobre la que se fundamenta este proceso de fabricación es la fotolitografía junto con la generación tecnologías que combinan la generación de capas de diferente grosor. La matriz es generada sobre una superficie de cristal cubierta por una capa de oro de 24 quilates y 10 nm de espesor, sobre la cual se absorbe una monocapa de alcanos de cadena larga con un grupo tiol. A esta capa se une de forma covalente biotina, generando una nueva capa, y se satura con estreptovidina. Posteriormente se añaden las sondas marcadas de nuevo con biotina para su inmovilización. El patrón de la matriz se logra empleando una gruesa capa hidrofóbica de teflón, que genera unos pocillos de 50 nm de profundidad en los que la capa hidrofílica constituida por la estreptovidina permanece accesible.

2.7 Bioinformática asociada

2.7.1 Tratamiento de la información

Los nuevos enfoques experimentales en los que se están aplicando tecnologías basadas en biochips están permitiendo la obtención de grandes cantidades de información que deben ser almacenadas y procesadas mediante la colaboración de la Bioinformática que se hermana con estas tecnologías al proporcionar las herramientas necesarias para poder completar los ensayos mediante el análisis de los resultados. Asimismo la Bioinformática ofrece utilidades que son empleadas durante todo el proceso de trabajo con los biochips.

En la actualidad se han desarrollado herramientas Bioinformáticas que permiten monitorizar el conjunto del proceso de trabajo en el laboratorio con los sistemas LIMS (sistemas de gestión de la información de laboratorio). Gracias a estos sistemas se puede seguir y gestionar todo el proceso de trabajo de laboratorio con detalle desde el diseño de los biochips hasta el análisis, la información que se almacena en estos sistemas incluye la descripción del material de las sondas inmovilizadas en la superficie del chip, información del proceso de fabricación del chip proveniente de la gestión del robot, la descripción del material de la muestra, la descripción de los reactivos empleados así como de los investigadores encargados del proceso.

Las principales etapas en las que participa la Bioinformática en el proceso de trabajo con estos dispositivos son los siguientes:

- **Diseño del chip:** La Bioinformática participa muy activamente a la hora de seleccionar las sondas de análisis que se van a inmovilizar a la superficie del chip. El tipo de sonda que se desee inmovilizar variará según el tipo de experimento que se desee realizar. La Bioinformática participa en los estudios previos necesarios para la determinación de las secuencias que proporcionarán una hibridación más específica, que son seleccionadas como sondas para su inmovilización.
- **Fabricación:** Los procesos de gestión de los equipos en cargados de la fabricación de los biochips están regulados mediante herramientas informáticas.
- **Revelado:** En este proceso la participación Bioinformática es clave para la obtención de los datos procedentes de los dispositivos de detección de señales positivas procedentes de los dispositivos de detección.

- Almacenamiento de los datos, los datos son ofrecidos en soporte electrónico por lo que se debe recurrir a herramientas de las tecnologías de la información y las comunicaciones que gestionen y almacenen estos datos.
- Análisis, debido a la gran cantidad de datos que generan este tipo de ensayos se hace imprescindible la participación Bioinformática para realizar los análisis de datos

2.7.2 Software

Una de las consecuencias del alto grado de automatización y de la gran cantidad de datos que son capaces de generar estos dispositivos, es la necesidad de emplear la Bioinformática en casi todos los pasos de trabajo. Por tanto la necesidad de aplicaciones de software que permitan la gestión y análisis de los experimentos se ha convertido en un área candente en el campo de los biochips. En la actualidad se podrían distinguir varios tipos de software destinados cada uno a un proceso de los que se realizan durante los experimentos. Asimismo también existen entornos integrados capaces de ofrecer en un único paquete muchas de las aplicaciones requeridas.

En el mundo del software desarrollado para su aplicación en entornos bioinformáticos de trabajo con biochips volvemos a encontrar una tendencia bipolar. En un polo podemos encontrar aquellos programas que se ofrecen de forma gratuita y que pueden ser descargados a través de Internet, por los investigadores para su utilización en el laboratorio. En muchos casos este tipo de software se puede encontrar en las páginas de grupos que trabajan en universidades y otros centros públicos de investigación y que han desarrollado ellos mismos estas aplicaciones. El otro polo que existe es el dedicado al diseño y comercialización de software por parte de compañías privadas.

Este tipo de software ha sido desarrollado mayoritariamente por las empresas dedicadas a al Bioinformática pero también se puede observar la presencia de empresas que originalmente se dedicaban a la fabricación y diseño de biochips que también desarrollan y comercializan sus propios entornos bioinformáticos que permiten la gestión y/o análisis de los chips por ellos desarrollados.

Tabla I. Software bioinformático

Categoría	Nombre del Programa	Fuente	Herramienta	Función
LIMS	BioLIMS	PE Informatics		Genética
	Clone Tracker	Biodiscovery		Fabricación de microarrays
	Digital Genome	Molecularware		Fabricación microarrays
	Genechip LIMS	Affymetrix		Dedicado a microarrays
	GLIMS	MIPS		Clínico
	LabManager iLIMS Quickstart	Beckman Coulter		General
	LabView	National Instruments		General
	LIMS	LabWare		General
	LIMS 2000	SAME		General
	LIMS se	LIMS Corp.		General
	LIMSOFT	Sola y Asoc. AEREN		General
	Nautilus	LabSystems		General
	StarLIMS	SoftTeam – STARLIMS		General
ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE IMAGENES	Array Viewer	T.I.G.R.		Imágenes Precapturadas
	Array Vision	Imaging Research		Análisis Imagen
	Atlas Image	Clontech	WIN	Análisis Imagen
	Autogene	BioDiscovery		Análisis Imagen
	ARRAY-Pro Analyzer	Media Cybernetics	WIN	Análisis Imagen
	Gleams 2.0	NuTec	UNIX	Análisis Imagen
	Expressionist	GeneData		Análisis Imagen
	GEMTools	Incyte		Análisis Imagen
	GenePix	Axon Instruments		Análisis Imagen
	ImageQuant	Molecular Dynamics		Análisis Imagen
	Imagine	BioDiscovery		Análisis Imagen
	JMA Viewer	A.E.C.O.M.	On line	Análisis Imagen
	MicroArray Suite	Signal Analytistics-NHGRI	IPLab (Mac)	Análisis Imagen
	Pathways	Research Genetics		Análisis Imagen
	PartekPro 2000	Partek	UNIX	Análisis Imagen
	P-Scan	N.I.H.	MatLab	Análisis Imagen
	QuantArray	GSI Lumonics		Análisis Imagen
	Scanalyze	Univ. Stanford		Análisis Imagen
TotalLab	Phoretix		Análisis Imagen	

Continuación

Categoría	Nombre del Programa	Fuente	Herramienta	Función
DATA MINIG	ArrayAnalyzer DB	MolecularWare		Análisis de Datos
	ArrayScout	LionBioscience		Análisis de Datos
	Cluster - Treeview	Stanford		Análisis de Datos
	Atlas Navigator	Clontech-Silicon Genetics	JAVA	Análisis de Datos
	DecisionHouse	Quadstone		Propósito General
	EDMT	Affymetrix		Análisis de Datos
	GeneCluster	M.I.T.-Whitehead	JAVA	Análisis de Datos
	GeneMine Stingray	Molecular Applications		Análisis de Datos
	GeneSpring	Silicon Genetics	JAVA	Análisis de Datos
	GeneVision	BioDiscovery		Análisis de Datos
	GenExplore	Applied Maths		Análisis de Datos
	Enterprise Miner	SAS		Propósito General
	Intelligent Miner	IBM		Propósito General
	LifeArray	Incyte		Análisis de Datos
	MedMiner	NCI-NIH		Propósito General
	MineSet	SGI		Propósito General
	Resolver	Rosetta Inpharmatics		Análisis de Datos
	Sinergy	Netgenics		Análisis de Datos
	Sirius	P.R.S.		Análisis de Datos

2.7.3 Bases de datos para los Biochip

En la actualidad el incremento en el número de centros capaces de acceder a este tipo de tecnologías ha provocado la demanda de creación de bases de datos públicas en las que se puedan almacenar y publicar los resultados de ensayos que hasta el momento se almacenaban en bases de datos privadas de los propios investigadores o centros.

Una de las grandes consecuencias que ha tenido la enorme capacidad de generar datos por parte de los biochips está en el desarrollo de grandes bases de datos de expresión génica.

La creación de estas bases de datos está polarizada en dos grupos:

- Uno que serían las bases de datos públicas
- En el otro estarían englobadas las iniciativas privadas de creación de bases de datos comerciales

En el campo de las bases de datos de biochips el otro foco de atención se encuentra centrado en la estructura que deben tomar estas bases de datos. Como de costumbre la opinión se encuentra dividida entre dos opciones:

- La primera de ellas aboga por el almacenamiento de los datos numéricos de las imágenes y las imágenes.
- La segunda opción propone una solución completa en la que la base de datos almacenaría los datos completos del experimento, incluyendo los datos de los clones empleados para la generación del chips.

La situación actual pasa por la acumulación de los datos de los resultados de los experimentos basados en biochips en las bases de datos privadas de los investigadores. El importante auge que estas técnicas están teniendo en el ámbito de la investigación biomédica así como la extensión de su uso está sirviendo como un motor importante para el desarrollo de bases de datos públicas, impulsando la aparición de proyectos destinados a la generación de estos repositorios públicos con datos de estos experimentos en los que estos datos puedan ser almacenados para su posterior comparación y análisis.

Una de las consecuencias de la gran capacidad de los biochips es que han permitido el desarrollo de grandes bases de datos de expresión génica, pudiendo ser estas bases de datos de expresión génica privadas y comercializadas, como por ejemplo *Gene Express* de Gene Logic, que es una base de datos generada empleando los *GeneChips* de Affymetrix.

Los proyectos de creación de bases de datos públicas tienen que ir necesariamente de la mano con los procesos de estandarización del trabajo con biochips, en este sentido es muy importante la estandarización de elementos tales como los controles internos empleados en los experimentos, los formatos en los que son presentadas las imágenes para ser almacenadas y la anotación de la información del material que se ha inmovilizado en cada punto del biochip.

En estos momentos existen diversas bases de datos capaces de recibir los datos de los resultados de los biochips, pero en muchos casos son bases de datos de expresión génica en general, es decir estas bases de datos lo que reciben es exclusivamente los resultados del proceso. Por el contrario se está desarrollando una nueva línea de trabajo que está dirigiendo sus pasos hacia la creación de bases de datos exclusivas de biochips con los datos de este tipo de experimentos.

Tabla II. Bases de datos utilizados en la Bioinformática

Categoría	Nombre del Programa	Fuente
BASES DE DATOS DE EXPRESION GENICA Y/U OBTENIDOS CON BIOCHIP	Prostate Expression Database. Univ. of Washington	http://chroma.mbt.washington.edu/PEDB/
	Array Express – EBI	http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/
	CDNA microarray database - NCI – CIT	
	ExpressDB y BIGED – Harvard	http://arep.med.harvard.edu/ExpressDB/
	MAT – AECOM	
	GENEX - NCGR - Silicon Genetics	GenEx http://genex.sigenetics.com/
	Stanford	http://genome-www4.stanford.edu/MicroArray/MDEV/
	Genelogic - Gene Express2.000	
	GXD - Gene expression database - Jackson Lab	www.informatics.jax.org/menus/expression/menu.shtml
	HuGelIndex	Brigham & Women http://www.geneindex.org/
	CBIL – Genexpress	
	DDBJ	
	RZPD	
	RAD - Univ. Pennsylvania	
	ChipDB - Whitehead Inst. MIT	
	Glaxo-Wellcome	
	HESI - ILSI & S.B.	
	GEO - Gene expression omnibus - NCBI	
	ArrayDB . NHGRI	

2.8 Aplicaciones

Las tecnologías basadas en biochips se están empleando en estudios y aplicaciones de muy diverso tipo, a continuación se presenta una visión general.

2.8.1 Monitorización de expresión génica

Esta posibilita la cuantificación simultánea de la expresión de un número elevado de genes. También permite una aproximación cualitativa comprobando cuál es el patrón de expresión. Se puede estudiar la función de los genes al facilitar la identificación de qué genes están activados de forma diferencial cuando se comparan tejido sano y enfermo.

2.8.2 Detección de mutaciones y polimorfismos

Permite el estudio de todos los posibles polimorfismos y la detección de mutaciones en genes complejos. El significado de la variación genética humana se analiza observando las mutaciones de secuencias de genes normales y correlacionándolas con enfermedades específicas.

2.8.3 Secuenciación

Existen aún reservas sobre la aplicación de los biochips en la secuenciación de novo de largas secuencias de DNA, aunque se pueden utilizar como controles de calidad – resecuenciación.

2.8.4 Diagnóstico clínico

Detección de microorganismos, permiten la identificación rápida empleando unos marcadores genéticos de los patógenos, así como de los posibles mecanismos asociados a la patogenicidad. Su finalidad es la de permitir la comprensión de la biología de los microorganismos, estudiar los mecanismos de resistencia frente a antibióticos, identificación de las cepas, identificar nuevas dianas génicas con valor terapéutico, desarrollo de medidas preventivas frente a las enfermedades infecciosas.

2.8.5 *Screening* y toxicología de fármacos

El empleo de los biochips permite el analizar los cambios de expresión génica que se dan durante la administración de un fármaco de forma rápida así como la localización de nuevas posibles dianas terapéuticas y los efectos toxicológicos asociados.

2.8.6 Seguimiento de terapia

Permite valorar rasgos genéticos que pueden tener incidencia en la respuesta a una terapia, que invitasen a una variación en la misma o a su supresión en determinados casos.

2.8.7 Medicina preventiva

El conocimiento de los rasgos genéticos de las poblaciones permitiría conocer la predisposición a sufrir algunas enfermedades, antes de que aparezcan síntomas, permitiendo así la realización de una mejor y auténtica medicina preventiva. Se pueden realizar estudios de epidemiología genética.

2.9 Tendencias y proyecciones

En noviembre de 2000 fue publicado el informe *The State of the Art of Microarray Analysis: A profile of Microarray Laboratories* por el *Association of Biomolecular Resource Facilities (ABRF) Microarray Research Group*. Este estudio tiene por objeto reunir información procedente de laboratorios del ámbito académico, farmacéutico y comercial que ofrecen la tecnología de microarrays como un recurso compartido, así como de laboratorios individuales que utilizan estas tecnologías. En este informe se ofrecen los resultados de los datos recogidos desde diciembre de 1999 hasta febrero de 2000. Este estudio tiene vocación de continuidad, por lo que en septiembre de 2000 se ha iniciado un nuevo período de obtención de datos. Entre sus conclusiones destacan:

- La mayoría de los laboratorios comenzaron a utilizar las tecnologías de microarrays hace menos de dos años.
- La mayoría de los laboratorios planean su expansión tanto en lo que se refiere al número de su plantilla laboral como en lo relativo a su equipamiento instrumental.
- Los planes de expansión tanto de los usuarios de Arrayers como de la tecnología GeneChip, propiedad de la compañía Affymetrix, muestran una tendencia a crear laboratorios de recursos compartidos en los que ambas tecnologías coexisten y se complementan mutuamente.

Según el informe *A Strategic Business Analys*, publicado por *Front Line Strategic Management Consulting, Inc.*, grupo especializado en biotecnología farmacéutica e industrias de dispositivos médicos localizado en Foster City, California, EE.UU:

- Las ventas de biochips alcanzaron los 184 millones en el año 2000 frente a los 12 millones de dólares que supusieron en el año 1997, esperando llegar a los 632 millones de dólares para el año 2005.
- En comparación con la tecnología convencional en la que el coste por diana en el cribado de fármacos es de 1-2 dólares, se calcula que la tecnología basada en biochips puede reducir dicho coste hasta diez mil veces (0,0001 dólares).
- Los ADN chips suponen el 94% de la cuota de mercado actual, mientras que los *Protein* chips representan el resto. Los Labchips ya pueden ser adquiridos desde el año 2000 siendo su previsión de cuota de mercado del 18% para el año 2005. Para esta fecha los *Protein* chips representarán el 10% del mercado, mientras que los ADN chips supondrán el 72% de las ventas

3. BIOCOMPUTADORAS

Nueva es la tecnología que este nuevo campo de la computación se abre paso en el mundo en que vivimos, la biocomputadora es una especie de híbrido entre el material ya muy conocido como es el silicio y el propio que le da su nombre que son en algunos casos DNA y en otros neuronas, es por ello que se dividen en dos principalmente la biocomputadora de DNA y la neurocomputadora que se explicaran más adelante. A continuación se presenta la base sobre la cual se construyeron estas computadoras:

Bases sobre la cual se construyeron las biocomputadoras

Debido a que la biocomputadora utiliza tanto bases de la bioquímica y la computación a continuación se describirán las bases de dicha tecnología para tener una mejor comprensión de la misma.

3.1.1 Maquina de Turing

Es un dispositivo mecánico creado por Turing, que es una computadora programable universal. El dispositivo funciona encendido bloques de edificio tridimensionales aplicando mecánicos análogos de alargamiento del polímero, de hendidura y ligadura, el movimiento a lo largo de un polímero. Lógicamente, el dispositivo no es más complicado que las máquinas biomoleculares de una célula viva y de todas sus operaciones son parte del repertorio estándar de estas máquinas, por lo tanto una encarnación biomolecular del dispositivo no es imposible. Si está puesto en ejecución, un dispositivo tan biomolecular puede funcionar en vivo, obrando recíprocamente con su ambiente bioquímico de una manera programada y controlada.

En detalle, puede computar biopolímeros sintéticos y lanzarlos en su ambiente en respuesta a entrada del ambiente, una capacidad que pueda tener amplios usos farmacéuticos y biológicos.

En 1936 Alan Turing, propuso un dispositivo que computaba, ahora llamado la máquina de Turing, como formalización de la noción de un procedimiento. Aunque la máquina de Turing es frecuente en informática teórica y es teóricamente una computadora universal, nunca fue observado como dispositivo que computaba realmente. Todas las actuales computadoras del día se basan en una diversa arquitectura, la arquitectura electrónica de la computadora del programa almacenado ideada por Von Neumann y sus colegas en los últimos años 40. En 1994 Adleman demostró cómo computar con las moléculas de la DNA y las técnicas de laboratorio moleculares estándares de la biología. El método de Adleman implica el codificar de problemas combinatorios de la búsqueda con secuencias de la DNA y con técnicas in vitro de la selección sintética y aísla las secuencias de la DNA que codifican soluciones a estos problemas.

Adelman concluyó con su investigación en el futuro, la investigación en biología molecular puede proporcionar las técnicas mejoradas para manipular las macromoléculas. La investigación en química puede permitir el desarrollo de las enzimas sintéticas del diseñador. Uno puede imaginar la aparición eventual de una computadora de fines generales que no consiste en nada más que una sola macromolécula conjugada a una colección del ribosoma como de las enzimas que actúan en ella. Se procura entonces avanzar esta visión proponiendo un diseño lógico detallado para tal computadora, con la última meta de construir una computadora programable de uso general que pueda funcionar en vivo y obrar recíprocamente con su ambiente bioquímico. Pues las herramientas de la biología y de la química moleculares son escasas actualmente para realizar este diseño con las biomoléculas, se realiza en una puesta en práctica mecánica del funcionamiento.

Este dispositivo mecánico sirve como prueba de concepto del diseño lógico tan bien como una especificación operacional de alto nivel para una puesta en práctica biomolecular.

La computadora mecánica emplea una cadena de los bloques de edificio básico, designada letras del alfabeto, representa la cinta de la máquina de Turing, y utiliza otro sistema de los bloques de edificio, designado las moléculas de la transición, para codificar las reglas de la transición de la máquina. Una molécula de la transición cargada con una letra del alfabeto especifica un paso de cómputo de la computadora semejantemente a la manera que un aminoácido RNA especifica un paso de la traducción del ribosoma. El sistema de moléculas cargadas de la transición constituye el programa de computadora.

La computadora funciona encendiendo dos cadenas de los bloques simultáneamente . Una cadena, designada al polímero de la cinta, representa la cinta de la máquina de Turing y es corregida por la computadora semejantemente a la manera que una máquina de Turing modifica su cinta. La otra cadena, designada el polímero del rastro, es un subproducto del cómputo construido incremental de las moléculas desplazadas de la transición y de los desplazados del alfabeto, y no tiene ningún análogo en la máquina teórica de Turing. Una molécula de la transición, designada la molécula activa de la transición, ensambla los dos polímeros. La molécula activa de la transición se encaja en el polímero de la cinta y representa la localización de la cabeza de lectura/grabación de la máquina de Turing así como el estado interno de la máquina. En el mismo tiempo la molécula activa de la transición es la molécula terminal del polímero del rastro, representando la transición más reciente del cómputo. En el diseño estudiado la cabeza de lectura/grabación está situada entre las células adyacentes de la cinta, no en una célula específica, desemejante de una máquina estándar; este cambio no afecta las capacidades de cómputo de la máquina.

La computadora se hace de dos subunidades, designado pequeña y grande, de cada uno con un túnel llamado el túnel pequeño y el túnel grande, respectivamente. El túnel pequeño provee de las moléculas cargadas entrantes de la transición el acceso a la molécula activa de la transición y a su monomer adyacente del alfabeto. El acceso es controlado bloqueando los mecanismos las moléculas de esa transición del bloque que son malformadas o no emparejan el estado actual y el símbolo actual de la cinta.

La computadora funciona en los ciclos, procesando una molécula de la transición por ciclo. En cada ciclo que una molécula cargada entrante de la transición que empareja el estado actual y su monomer adyacente del alfabeto se convierte en la molécula activa nueva de la transición y su monomer de acompañamiento del alfabeto se incorpora en el polímero de la cinta. Esto es alcanzada desplazando la molécula actualmente activa de la transición y el monomer emparejado del alfabeto, corrigiendo con eficacia el polímero de la cinta, y alargando el polímero del rastro por las moléculas desplazadas.

Específicamente, al procesar una molécula izquierda de la transición la computadora se mueve a la izquierda para acomodar la molécula, en caso de necesidad, y desplaza la molécula actualmente activa de la transición y el monomer del alfabeto a su izquierda por la molécula nueva. La computadora procesa una molécula derecha de la transición semejantemente moviéndose derecha y desplazando el monomer del alfabeto a la derecha de la molécula activa de la transición.

La computadora mecánica es similar al ribosoma en varios aspectos. Ambos funcionan encendiendo dos polímeros simultáneamente, y su ciclo básico consiste en el procesar de una molécula entrante que empareje las moléculas actualmente sostenidas en el primer polímero, alargando el segundo polímero, y moviéndose de lado.

Como el ribosoma en la célula viva, la computadora requiere dispositivos de soporte similares en la función a los del RNA del aminoácido, cargar las moléculas peladas de la transición con las letras correctas del alfabeto, y un dispositivo similar en la función a las proteínas para descomponer el polímero del rastro y para hacer sus componentes disponibles para la reutilización. Sin embargo, no es semejante al del ribosoma, ya que solamente lee el mensajero RNA en una dirección, la computadora corrige el polímero de la cinta y puede moverse en cualquier dirección. El polímero del rastro creado durante el cómputo representa más allá de cambios del estado y de movimientos principales, así como los símbolos que fueron borrados de la cinta durante cada transición, y pues tales tienen varias ventajas importantes. Primero, el polímero del rastro hace la computadora reversible. Debido a las consideraciones termodinámicas, las computadoras electrónicas son intrínsecamente energía ineficaces puesto que en su almacén de operación básica de la memoria irreversible borra el contenido de la posición de memoria. Para remediar esta ineficacia Bennett propuso una máquina enzimática hipotética de Turing. Este dispositivo hipotético es similar a nuestra computadora en la representación de la cinta de la máquina de Turing como polímero de los bloques de edificio básico y en ser dependiente en el movimiento browniano de sus bloques de edificio efectuar un cómputo.

Quizás la característica más importante de la computadora mecánica es que es reactiva puede tener un en curso, programa controlado, interacción con su ambiente. Esta capacidad es un resultado de la arquitectura biológico inspirada de la computadora más bien que heredada de la máquina teórica de Turing, que fue concebida como un dispositivo que computaba de la hornada que recibe su entrada al principio del cómputo y produce una salida si en los extremos del cómputo. El ribosoma, por ejemplo, suspende la construcción de una cadena del polipéptido cuando un aminoácido requerido es inasequible. Semejantemente, nuestra computadora se puede programar para suspender hasta que una molécula específica está disponible.

La disponibilidad de tal molécula del control se puede atar a otras condiciones ambientales relevantes, así accionando un cómputo solamente cuando prevalecen estas condiciones.

La máquina de Turing es un dispositivo que computa, no determinista en que puede hacer opciones durante un cómputo, y la convierte así en una computadora. No sólo puede tener transiciones izquierdas y derechas aplicables simultáneamente, sino que también puede tener dos o transiciones más izquierdas con el mismo reconocimiento localiza pero con diversos estados de la blanco o los nuevos símbolos que se escribirán. En una puesta en práctica biomolecular, esta capacidad se puede utilizar para hacer que el ambiente afecte el curso de un cómputo, basado en las concentraciones relativas de las moléculas que permiten un paso de cómputo comparado a las moléculas permitiendo un diverso paso de cómputo. Usando estas dos capacidades, la computadora puede ser programada de modo que la sincronización y el curso de un cómputo sean afectados y controlados por el ambiente bioquímico.

Una extensión simple al diseño de la máquina de Turing es una instrucción que borra el segmento de la cinta a la derecha de la cabeza de lectura/grabación. Esta instrucción no cambia la energía que computa de la máquina, y para el modelo teórico no se parece útil tampoco. Sin embargo, interpretamos esta instrucción en nuestro contexto de significar: hienda el polímero de la cinta a la derecha de la molécula activa de la transición y lance este segmento del polímero de la cinta al ambiente. Con esta instrucción, la computadora puede crear y lanzar cualquier polímero con eficacia computable de los monomers del alfabeto, en cualquier número de copias, en el curso de un cómputo. Un segmento hendido del polímero de la cinta lanzado por una computadora puede servir como la cinta inicial para el cómputo de otra computadora, o puede ser ligado bajo ciertas condiciones a la cinta de otra computadora, así permitiendo el proceso paralelo, la comunicación y la sincronización entre multiplican las computadoras de funcionamiento.

3.1.2 Química inorgánica y orgánica

Aunque la computación actual está basada en la química inorgánica (los semiconductores y elementos de hardware similares), quizá sería útil explorar procesos o fenómenos de la física atómica, de algunos materiales inorgánicos especiales, etc. que hagan factible la analogización del modelo de MT.

En la película de ficción la mosca, los seres vivos y prácticamente cualquier objeto material eran susceptibles de ser transducidos es decir descodificados en sus componentes fundamentales que, en última instancia, se reducen a información. Luego, los seres podían ser retransducidos es decir recodificados hacia su estado original y, en algunos casos, hacia un estado mejorado. Esto hace imaginar que la capacidad de cómputo tiene relaciones con el problema de la transducibilidad de la información. Los materiales transductores, que en su mayoría son inorgánicos, pueden ser otra puerta más de entrada para evaluar posibilidades de cómputo en hardware no tradicional.

Los procesos que ocurren en los seres vivos constituyen algunos de los mecanismos más eficientes para procesar información. El código genético es una de las maquinarias más eficientes y compactas para procesarla y almacenarla. De ahí el creciente interés que la biología ha despertado a los investigadores de las ciencias computacionales en los últimos años. Los materiales transductores orgánicos, como algunas células que generan electricidad químicamente en respuesta a estímulos, han dado pauta para buscar nuevas formas de cómputo, como la aplicación de neuronas naturales implantadas sobre placas electrónicas. Comportamiento del ácido desoxirribonucleico (ADN). En años recientes ha crecido el interés en evaluar y aplicar el potencial de la biología molecular para realizar cómputo. Es decir, se pretende aprovechar el comportamiento natural del ADN para implementar directamente sobre moléculas orgánicas algunos algoritmos computacionales que tradicionalmente han sido aplicados en hardware electrónico.

En general, este paradigma consiste en aplicar un lenguaje bioquímico a ciertas moléculas de ADN, cuyo comportamiento (espontáneo, o manipulado en algunos casos) pueda generar resultados útiles desde el punto de vista de la computabilidad de funciones matemáticas.

La maquinaria celular lee y escribe a lo largo del ADN. Basándonos en esto, podemos ver una clara semejanza con el funcionamiento de la MT, que escribe a lo largo de una cinta. Partiendo de esta semejanza, aparentemente superficial y coincidental, podrían desarrollarse algunas ideas de mayor interés. Por ejemplo, se podría aplicar el modelo de MT para manipular directamente el código genético. Del mismo modo, el funcionamiento del código genético podría analogizarse con una MT, con lo cual podrían desarrollarse nuevas formas de cómputo. En otras palabras, esta semejanza podría ser benéfica en ambas áreas: tanto en la genética como en la computación, dándose una retroalimentación muy valiosa.

Un trabajo muy citado en el joven campo de la computación molecular, es el realizado por Leonard M. Adleman, publicado en 1994. En su trabajo, Adleman describe el cómputo molecular de soluciones de problemas de combinatoria. Según Yali Friedman, investigador del área, esa fue la primera implementación de una computadora basada en ADN.

En particular, el experimento de Adleman logró resolver el problema de la Ruta Hamiltoniana para una pequeña cantidad de nodos. Este problema consiste en hallar una ruta que recorra todos los nodos de un grafo, pasando sólo una vez por cada uno de ellos. El problema resulta muy difícil para las computadoras convencionales porque es de tiempo polinomial no determinístico, o sea, de tipo NP. Los problemas NP son intratables con computadoras determinísticas, que son las convencionales, de tipo serial; pero pueden resolverse usando computadoras no determinísticas, o sea, masivamente paralelas.

Viendo al ADN como computadora, podría considerársele de tipo no determinístico. Según Friedman, Adleman eligió el problema de la ruta Hamiltoniana porque es específicamente del tipo NP-completo, y todos los problemas NP pueden reducirse a alguna forma del problema de la ruta Hamiltoniana.

Tradicionalmente, el problema de la ruta Hamiltoniana se ha resuelto con el siguiente algoritmo:

1. Generar rutas aleatorias a través del grafo.
2. Conservar sólo aquellas rutas que inicien en el nodo inicial y concluyan en el nodo final.
3. Si el grafo tiene n nodos, conservar solamente aquellas rutas que contengan n nodos.
4. Conservar sólo aquellas rutas que tocan todos los nodos al menos una vez.
5. Cualesquiera rutas restantes son soluciones al problema.

El elemento central de la solución usando ADN fue establecer los equivalentes bioquímicos adecuados de los pasos correspondientes al algoritmo especificado. Las operaciones que se describen a continuación pueden realizarse con ADN en los laboratorios y se denominan Modelo no restringido de cómputo con ADN: Síntesis de una cadena genética deseada. Separación de cadenas considerando su longitud. Mezcla, vertiendo dos tubos de ensayo en uno para realizar la unión. Extracción, tomando aquellas cadenas que contengan un patrón determinado. Fundir y/o templar, rompiendo o ligando dos moléculas de ADN con secuencias complementarias. Amplificación, usando un compuesto denominado PCR para hacer copias de cadenas de ADN.

Corte, separando el ADN con enzimas de restricción. Ligación, enlazando cadenas de ADN con límites complementarios adherentes usando un compuesto denominado ligasa. Detección, confirmando la presencia o ausencia de ADN en un determinado tubo de ensayo. Las operaciones mencionadas pueden usarse para programar una computadora de ADN. Adleman vislumbra la posibilidad de que una molécula simple de ADN pueda usarse para codificar la descripción instantánea de una MT, y que los protocolos bioquímicos y enzimas disponibles actualmente podrían, al menos bajo condiciones ideales, usarse para inducir modificaciones sucesivas en una secuencia de ADN, modificaciones que serían el equivalente de la ejecución de una MT. La ejecución del experimento de Adleman tomó aproximadamente una semana. Aunque este problema específico puede resolverse en papel en menos de una hora, cuando el número de nodos se incrementa a 70, el problema se vuelve excesivamente complejo aún para una super-computadora. Actualmente, las super-computadoras más veloces pueden ejecutar 1000 millones de instrucciones por segundo (1000 MIPS); una molécula simple de ADN necesita aproximadamente 1000 segundos para ejecutar una instrucción, por lo cual su velocidad sería inferior a 0.001 MIPS. Obviamente, si se desea realizar un cálculo a la vez (arquitectura serial), las computadoras de ADN no son una opción viable. Sin embargo, si se desea ejecutar muchos cálculos simultáneamente que es una arquitectura paralela, una computadora como la descrita puede ejecutar fácilmente 10^{14} MIPS. Las computadoras de ADN también requieren menos energía y espacio. Mientras que las computadoras actuales ejecutan 10^9 operaciones por Joule de energía consumida, las computadoras de ADN podrían ejecutar 2×10^{19} operaciones. Esto significa 10^{10} veces más eficiencia. Los datos pueden almacenarse en el ADN a una densidad aproximada de 1 bit por nanómetro cúbico (nm^3), mientras que los medios actuales de almacenamiento requieren 10^{12} nm^3 para cada *bit*.

Al ver al ADN como elemento de cómputo, los bioquímicos pueden generar moléculas mediante nuevos procesos, que serían similares a algoritmos computacionales, con lo cual su nivel de control sería quizá mejor que el de los procesos bioquímicos tradicionales. Algunas aplicaciones recientes incluyen, por ejemplo, la construcción de pseudo-enzimas.

A pesar de las actuales limitaciones físicas y lógicas del hardware de ADN, en el futuro, el posible hardware biológico podría ser quizá más veloz que el electrónico para aplicaciones que requieran paralelismo, dada su gran capacidad de operar dentro de este paradigma; además, se tendría la ventaja de que lo vivo puede reproducirse por sí mismo, y eso es algo que las computadoras electrónicas actuales todavía no pueden hacer. La aplicación de un posible hardware biológico depende en gran medida de su posibilidad de automatización, que quizá no esté muy lejana.

3.2 Computadora de ADN

En 1953, los bioquímicos James Watson y Francis Crick presentaron por primera vez el modelo de la doble hélice del ácido desoxirribonucleico o ADN, ello no sólo les valió el premio Nobel. Además, tuvieron la certeza de que habían cambiado de golpe la dirección de las ciencias biológicas. El ADN es la molécula que contiene toda la información genética de un organismo vivo. En otras palabras, es el mecanismo en el cual se almacenan los planos para que las células se dividan en la forma específica para construir un organismo único. En otras palabras, la receta completa de cada árbol, de cada camarón, de cada vaca y de cada ser humano está contenida en una sola molécula de ácido desoxirribonucleico, en el caso de los humanos, el color de la piel, del pelo y de los ojos, las proporciones de la cara, la complejión, el sexo y hasta algunos rasgos de carácter y predisposiciones a padecer ciertas enfermedades vienen programados en el ADN de cada individuo. Y toda esta cantidad de información está contenida dentro de una molécula microscópica almacenada en el núcleo de cada una de las células.

Ampliada millones de veces, la imagen de un ADN parece una escalera de caracol larguísima en la cual cada peldaño está formado por un par de bases unidas por un eslabón de hidrógeno.

Considerando que el ADN humano tiene dos millones 900 mil pares de bases, el número de combinaciones distintas que se pueden obtener sobrepasan los billones de billones. Las mejores computadoras personales actualmente en el mercado no suelen tener más de 10 Gb de capacidad de almacenamiento en disco duro; y por pequeño que sea éste no mide menos de unos cuantos centímetros. Si guardáramos esa misma cantidad de información en moléculas de ADN, cabría dentro de una célula humana. Más aún, si colocáramos trillones de moléculas de ADN juntas y las hiciéramos interactuar por medio de procesos químicos para procesar la información que contienen, tendríamos la más compleja y poderosa red de cómputo paralelo dentro de un tubo de ensayo. Aunque esto suene a historia de ciencia ficción, no está tan alejado de la realidad. A finales de los años cincuenta, Richard Feynman, también ganador del premio Nobel, propuso por primera vez la posibilidad teórica de la computación a nivel molecular, pero no fue hasta 1994 que el matemático y científico de la computación Leonard Adleman comprobó en forma experimental esta propuesta. Utilizó, para ello, ADN y técnicas de biología molecular. Con los resultados de Adleman se ha despertado un gran interés en lo que hoy se conoce como cómputo ADN. Esta es una rama de la biología computacional, ciencia multidisciplinaria surgida en esta década, que sirve como intersección entre las ciencias computacionales, las matemáticas y la biología.

El experimento de Adleman consistió en establecer con ADN un sistema con una cantidad enorme de procesadores en paralelo para resolver el siguiente problema, supongamos que hay un vendedor ambulante que va de ciudad en ciudad y que tiene que elegir, entre un gran número de posibles rutas, la más eficiente.

Este es un problema muy antiguo que requiere un número tremendo de cálculos cuando se incrementa el número de ciudades que el vendedor tiene que visitar y que ha sido teóricamente imposible de completar, aun y si todas las computadoras convencionales que se han construido en el mundo se utilizaran al mismo tiempo para resolverlo. Sin embargo, la computadora de ADN de Adleman resolvió este problema en milésimas de segundo. Dicha computadora consistió en un tubo de ensayo con una pequeña cantidad de solución que contenía trillones de moléculas de ADN. Adleman asignó una combinación única de bases formando una hélice simple de ADN por cada ciudad e hizo millones de copias de cada una a través de procesos bioquímicos. Después hizo lo mismo asignando la combinación única de bases equivalente al complemento del nombre de dos ciudades si existía una ruta directa entre ambas que son adenosina es el complemento de timina, citosina es el complemento de guanina, y viceversa. El ADN, cuando está en hélice simple, en forma natural tiende a unirse con su complemento. Al poner las hélices de las ciudades junto con las de las rutas, éstas se unieron en forma casi instantánea con sus respectivos complementos formando doble hélices de ADN representando todas las posibles rutas y de entre éstas se obtuvo la más corta. Teóricamente, los beneficios potenciales del cómputo ADN son enormes, particularmente si consideramos la inmensa capacidad de almacenamiento de estas moléculas y la facilidad para realizar cómputo en multiparalelo.

Es muy improbable que las computadoras de ADN sean utilizadas para procesamiento de palabras en el futuro cercano. En cambio, son una verdadera promesa para resolver problemas que requieren una enorme cantidad de cómputo y almacenamiento.

Aunque tal vez Watson y Crick jamás imaginaron que su investigación fuera a repercutir en las ciencias exactas y la tecnología, ciertamente el cómputo ADN no es una ficción, sino una ciencia en desarrollo y con enormes posibilidades.

El 11 de noviembre de 1994, un artículo en Science describía la "Computación Molecular de Soluciones a Problemas Combinatorios". Esta fue la primera implementación de una computadora basada en ADN, y el título quiere decir que un problema que requiere buscar varias posibles soluciones fue resuelto con moléculas (ADN). Aún con su respectiva complejidad, las operaciones biológicas y matemáticas tienen algunas similitudes: La muy compleja estructura de un ser viviente es el resultado de aplicar operaciones simples a la información inicial codificada en una secuencia de ADN genes. Todos los problemas matemáticos complejos se pueden reducir a operaciones simples como la suma y la resta.

Por las mismas razones por las que el ADN fue supuestamente seleccionado para los organismos vivientes como material genético, el ser estable y predecible en reacciones, las cadenas de ADN también pueden ser usadas para codificar información para sistemas matemáticos.

3.2.1 El problema del camino hamiltoniano en las computadoras de ADN

El objetivo es encontrar un camino que vaya del inicio hasta el final pasando por todos los demás puntos una sola vez. Este problema es difícil para computadoras convencionales porque deben de intentar cada camino posible uno por uno. Es como tener una pila de llaves y tratar de ver cual es la que entra en una cerradura. Las computadoras convencionales son muy buenas para las matemáticas, pero malas para problemas de tipo llave en la cerradura. Las computadoras basadas en ADN pueden tratar todas las llaves al mismo tiempo, masivamente paralelo y por lo tanto son muy buenas para problemas de llave en la cerradura, pero mucho más lentas para problemas matemáticos simples como la multiplicación. El problema del camino hamiltoniano fue escogido porque todos los problemas llave en la cerradura pueden ser resueltos como problemas de camino hamiltoniano.

3.2.2 Resolviendo el Problema

El siguiente algoritmo resuelve el problema del camino hamiltoniano, sin importar el tipo de computadora usada, generar caminos aleatorios a través del grafo. Quedarse solo con los caminos que empiezan en la ciudad inicio (A) y terminan en la ciudad fin (G). Como el grafo tiene 7 ciudades, quedarse solo con los caminos que tengan 7 ciudades. Quedarse solo con los caminos que entran a todas las ciudades por lo menos una vez. Cualquier camino que quede es una solución. La clave para resolver el problema fue usar ADN para llevar a cabo los cinco pasos del algoritmo.

Estos bloques interconectados, pueden ser usados para modelar el ADN: Al ADN le gusta formar largas hélices dobles. Las dos hélices son unidas por bases, que serán representadas por bloques de colores. Cada base se une solamente a otra base específica. En nuestro ejemplo, diremos que cada bloque de color únicamente se unirá con el mismo color.

3.2.3 Programando con ADN

Paso 1: Crear una secuencia de ADN única para cada ciudad (de A hasta G). Para cada camino, por ejemplo, de A a B, crear una pieza de ADN que concuerde con la última mitad de A y la primera mitad de B: Aquí el bloque rojo representa a la ciudad A, mientras que el bloque naranja representa a la ciudad B. El bloque mitad rojo mitad naranja que conecta a los otros dos bloques, representa el camino de A a B.

En un tubo de ensayo, todas las diferentes piezas de ADN se conectarán unas con otras al azar, formando caminos a través del grafo.

Paso 2: Debido a que es difícil remover el ADN de la solución, el ADN que empezaba en A y terminaba en G fue copiado una y otra vez hasta que el tubo de ensayo contuviera mucho de éste ADN relativo a las otras secuencias aleatorias. Esto es esencialmente lo mismo que remover todas las otras piezas. Imagine un cajón de calcetas que inicialmente contiene una o dos calcetas de colores. Si pone ahí cien calcetas negras, es muy probable que cuando saque una del cajón todo lo que obtenga sean calcetas negras!

Paso 3: Por peso, las secuencias de ADN que tuvieran 7 ciudades de largo fueron separadas del resto. Una sonda fue usada la cual permite que pasen rápidamente pedazos pequeños de ADN, mientras que los segmentos más largos son frenados. El procedimiento usado en realidad permite aislar las piezas que son precisamente de 7 ciudades de largo.

Paso 4: Para asegurar que las secuencias que nos quedan pasan por todas las ciudades, fueron usadas piezas pegajosas de ADN unidas a magnetos para separar el ADN. Los magnetos fueron usados para asegurar que el ADN que queremos permanezca en el tubo de ensayo, mientras que el ADN no requerido es removido. Primero, los magnetos se quedaban con todo el ADN que pasara por la ciudad A en el tubo de ensayo, luego por B, luego C, y D, y así sucesivamente. Al final, el ADN que permanece en el tubo fue aquél que pasa por todas las ciudades.

Paso 5: Todo lo que falta es secuenciar el ADN, revelando el camino de A a B a C a D a E a F a G.

3.2.4 Ventajas

El procedimiento de arriba tomó aproximadamente una semana en terminar. Aunque este problema particular pudiera ser resuelto en un pedazo de papel en menos de una hora, cuando el número de ciudades aumenta a 70, el problema se vuelve demasiado complejo incluso para una supercomputadora. Mientras que una computadora de ADN se tarda mucho más que una computadora normal para hacer cada cálculo individual, puede hacer una cantidad enorme de operaciones al mismo tiempo (masivamente paralelo). Las computadoras de ADN también necesitan menos energía y espacio que las computadoras normales. 1000 litros de agua pudieran contener ADN con más memoria que todas las computadoras actuales juntas, y una libra de ADN pudiera tener más poder de computación que todas las computadoras actuales juntas.

3.2.5 Desventajas

Sin embargo, las computadoras de ADN tienen grandes desventajas. Aunque el experimento de Adleman produjo una solución casi instantánea, tomó casi una semana el preparar el sistema y otro tanto el poder pescar las moléculas con la solución correcta de entre todas las moléculas en el tubo de ensayo. Además, no hay garantía de que la solución producida será la mejor, aunque ciertamente será una muy buena solución y se obtendrá en mucho menor tiempo que con una computadora convencional.

Otra gran desventaja es que las computadoras de ADN no pueden ser programadas ni utilizadas por cualquier persona. Así que, por el momento, las computadoras convencionales no podrán ser reemplazadas por las de ADN. Para hacer estas últimas más viables se requiere que el equipo necesario para la manipulación del ADN sea mucho más refinado y permita reducir al mínimo el margen de error y el tiempo necesario para la programación.

3.2.6 El futuro

La computación por ADN tiene pocos años y por esta razón, es muy temprano para gran optimismo o gran pesimismo. Las primeras computadoras como la ENIAC llenaban cuartos enteros, y tenían que ser programadas por tarjetas perforadas. Desde ese tiempo, las computadoras se han vuelto mucho más pequeñas y fáciles de usar. Las computadoras de ADN se volverán más comunes para resolver problemas muy complejos; Así como la clonación y secuenciación de ADN fueron una vez trabajos manuales, las computadoras de ADN también se automatizarán.

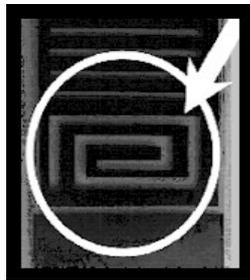
Además de los beneficios directos de usar computadoras de ADN para desarrollar computaciones complejas, algunas de las operaciones que las computadoras de ADN ya poseen, y probablemente más serán usadas para investigación molecular y bioquímica.

3.3 Hibridación de DNA y silicio

Los químicos en la universidad de Newcastle han encontrado una solución que podría conducir los nuevos dispositivos de laboratorio y a los sensores biológicos para el uso en medicina y análisis ambiental. Esta solución es automatizar la síntesis *solid-phase* de la DNA en una viruta de semiconductor. Este método se podría adaptar fácilmente a las técnicas convencionales de la fabricación de la fotolitografía usadas en la industria de la microelectrónica para modelar los transistores y el trazado de circuito microscópicos en una viruta de computadora. El equipo encontró una manera de unir una secuencia de la DNA de los nucleótidos de los apenas diecisiete a una superficie del silicio modificada con las moléculas orgánicas. La llave a abrir virutas híbridas de la DNA miente en el uso del equipo de las moléculas orgánicas. En un extremo la molécula permite que sea unido a una superficie oxido-libre del silicio. El otro extremo de la molécula tiene un grupo químico funcional en un filamento de DNA en el que pueda crecer usando un sintetizador automatizado de DNA de la clase encontrada en laboratorios del biotech.

El equipo está trabajando con dos ideas en mente primero, el desarrollo de sensores químicos y en segundo lugar la síntesis del DNA en las superficies del silicio para la arquitectura molecular, esto trata la reducción proyectada en el tamaño de los componentes electrónicos que para el 2015 se predices ser del tamaño de una molécula.

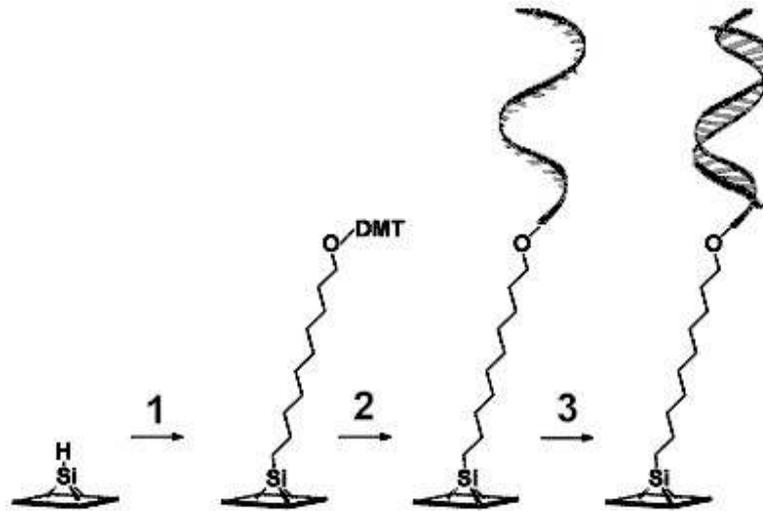
Figura 6. Superficie DNA modelada del silicio



Fuente: DNA y silicio. <http://www.psigate.ac.uk/spotlight/archive.html>. (2003)

Los esfuerzos anteriores en esta área han utilizado generalmente el cristal en preferencia a las obleas de silicio y los que se han centrado en el silicio han aplicado las moléculas orgánicas a una superficie oxidada más bien que el chip de silicio desnudo. El equipo de Newcastle ahora ha confirmado que es posible cubrir la superficie de un chip de silicio con los filamentos de la DNA. Por otra parte, los filamentos de la DNA 17-base se pueden juntar con el filamento complementario de la DNA que hace la hélice familiar del doble de la DNA. De la perspectiva del nanodevice la importancia del trabajo del equipo miente en su capacidad de modelar la superficie del silicio más bien que deposita simplemente aleatoriamente filamentos de la DNA. El modelar usando las técnicas de impresión y que graban al agua fuerte de la fabricación de la microelectrónica significa que pueden controlar firmemente el arreglo del DNA en la superficie y así se pueda un día convertirse en un trazado de circuito molecular.

Figura 7. Modificación secuencial de una superficie del silicio con DNA



Fuente: DNA y silicio. <http://www.psigate.ac.uk/spotlight/archive.html>. (2003)

3.4 Computadora de ribosoma

La primera computadora mecánica de uso general en trabajos biomoleculares y los usos farmacéuticos han sido desarrollados por profesor Ehud Shapiro del departamento de computación y departamento de matemáticas aplicadas en el instituto de Weizmann. Esta computadora mecánica fue presentada en la quinta reunión internacional de Computadoras Basadas en ADN en el Instituto de Tecnología de Massachusetts. La computadora mecánica de Shapiro es muy similar a máquinas biomoleculares de célula viva tales como el ribosoma. Por lo tanto, un futuro la versión biomolecular del dispositivo puede conducir en última instancia a la construcción de computadoras programables de uso general del tamaño subcelular.

Si los científicos tienen éxito en construir tal computadora, puede funcionar en el cuerpo humano y obrar recíprocamente con ambiente bioquímico del cuerpo, teniendo así un uso biológico y farmacéutico de gran envergadura, por ejemplo, tal computadora podía detectar cambios bioquímicos anómalos en el tejido y decidir, basado en su programa, qué droga sintetice y lance para corregir la anomalía.

Como ya se explicó anteriormente en la biocomputadoras de ADN la máquina de Turing semejante de las computadoras electrónicas existentes, que se basan en la arquitectura de la computadora convertida por Juan von Neumann en los Estados Unidos en los años 40, la computadora mecánica nueva se basa en la máquina de Turing, concebida como dispositivo que computaba esto en 1936 por el matemático británico Alan Turing. La máquina teórica de Turing consiste de una cinta potencialmente infinita que se divide en células, cada una de las cuales puede llevar a cabo un símbolo, una unidad de lectura/grabación, y una unidad de control que puede estar en un número finito de estados, la operación de la máquina es gobernada por un sistema de reglas finitas que constituyen el programa de software. En cada ciclo la máquina lee el símbolo en la célula situada debajo de la cabeza de lectura/escritura, escribe un nuevo símbolo en la célula, mueve la célula de lectura/grabación de la cabeza una a la izquierda o a la derecha, y los cambios en su estado de control, todo según su el. Aunque la máquina de Turing es una computadora de uso general, universal, programable y es dominante a las fundaciones teóricas de la informática, no se ha utilizado en su verdadero uso. El dispositivo mecánico de Shapiro incorpora la máquina teórica de Turing, que la constituye pues en una computadora programable de uso general.

Shapiro presentó su diseño que constituía un modelo plástico de 30 centímetros como una computadora mecánica . Con ello se espera que en el futuro, con el advenimiento de técnicas mejoradas para el análisis y la síntesis de máquinas biomoleculares, esta computadora podrían posiblemente estar construidas en moléculas biológicas, de modo que midiera cerca de 25 millones por milímetro de longitud, semejante al tamaño de un ribosoma.

3.4.1 La computadora y el ribosoma

El profesor Shapiro diseñó la computadora mecánica con la meta de ponerla en ejecución con moléculas biológicas. La computadora no es más complicada que máquinas biomoleculares existentes de célula viva tales como el ribosoma, y todas las operaciones son parte del repertorio estándar de estas máquinas. Estas operaciones incluyen los equivalentes mecánicos del alargamiento, de la hendidura y de la ligadura del polímero, así como mudanza a lo largo de un polímero y que es controlada por los cambios estructurales coordinados.

El ribosoma es la máquina molecular de la célula viva de la cual realiza la interpretación del código genético por el RNA mensajero el cual la traduce, y la transcribe al DNA, en la proteína. Una semejanza dominante entre la computadora mecánica de Shapiro y el ribosoma es que una molécula del programa especifica un paso de cómputo de la computadora por una molécula del RNA de transferencia específica semejantemente a la traducción del ribosoma.

La computadora es similar al ribosoma ya que ambas funcionan con el encendido de dos polímeros simultáneamente, y su ciclo básico consiste en el procesar una molécula entrante eso empareja las moléculas actualmente sostenidas en el primer polímero, alargando el segundo polímero, y mudanza de lado.

3.4.2 Una computadora biológica interactiva futura

El diseño de la computadora puede permitir que responda a la disponibilidad y a las concentraciones de moléculas específicas en su ambiente, y construir programas específicos de polímeros, que se lanzan en el ambiente. Si está puesto en ejecución usando las biomoléculas, el dispositivo puede funcionar en el cuerpo humano, obrando recíprocamente con su ambiente bioquímico en una manera programada y controlado. Dando en respuesta una practica biomolecular en la computadora que utiliza el RNA como un polímero de cinta, la computadora puede lanzar la cinta hendida en segmentos que funcionan como el RNA del mensajero, la ejecución del polímero por el programa dirige la síntesis de proteínas en respuesta a condiciones bioquímicas específicas dentro de la célula. Puesto esto en práctica podía dar lugar a una familia de dispositivos que computen una amplia gama de usos biológicos y usos farmacéuticos.

4. COMPUTADORAS NEURONALES

En los capítulos anteriores mencionamos que la computación ha tomado un nuevo rumbo, y que se ha empezado a trabajar en la creación de computadoras con habilidades para la solución de los problemas complejos. En este capítulo estudiaremos otra de las nuevas tecnologías computadoras neuronales.

4.1 Redes neuronales

Son dispositivos inspirados en la funcionalidad de las neuronas biológicas, aplicados al reconocimiento de patrones que las convierten aptas para modelar y efectuar predicciones en sistemas muy complejos. Es un conjunto de técnicas matemáticas para modelar las conexiones y relaciones entre un conjunto de datos.

Las redes neuronales surgieron del movimiento conexionista, que nació junto con la IA simbólica o tradicional. La IA simbólica se basa en que todo conocimiento se puede representar mediante combinaciones de símbolos, derivadas de otras combinaciones que representan verdades incuestionables o axiomas. Así pues, la IA tradicional asume que el conocimiento es independiente de la estructura que maneje los símbolos, siempre y cuando la máquina realice algunas operaciones básicas entre ellos.

4.1.1 Una red neuronal perceptrón unicapa

Es un conjunto de neuronas no unidas entre sí, de manera que cada una de las entradas del sistema se conectan a cada neurona, produciendo cada una de ellas su salida individual.

Existen tres métodos de aprendizaje para un perceptrón:

- Aprendizaje supervisado: se presentan al perceptrón unas entradas con las correspondientes salidas que se quiere que sean aprendidas.
- Aprendizaje no supervisado: solo se presenta al perceptrón las entradas, y para esas entradas, la red debe dar una salida parecida.
- Aprendizaje por esfuerzo: se combinan los dos anteriores, y cada cierto tiempo se presenta a la red una valoración global de cómo lo está haciendo.
- Podría parecer que el Perceptrón tiene una potencia ilimitada para aprender, pero Minsky y Paper pusieron graves deficiencias del Perceptrón en su libro *perceptrons*. Según ellos el perceptrón unicapa era incapaz de aprender las funciones que no fuesen linealmente separables.

Las redes neuronales todavía se han de desarrollar mucho. Aún se debe estudiar para que sirven realmente, conocer en que tareas pueden resultar realmente útiles, ya que por ejemplo es difícil saber cuánto tiempo necesita una red para aprender cierta tarea, cuántas neuronas necesitamos como mínimo para realizar cierta tarea, etc...

4.1.2 Redes neuronales artificiales

Algunas personas califican a los modelos de física estadística para redes neuronales de meras metáforas. Sin embargo creemos que se trata de más que una metáfora, ya que se ha demostrado que la frustración puede actuar como un mecanismo que permite el almacenamiento de información en una red constituida por elementos simples, con dos estados posibles, que interactúan entre sí. La prueba más palpable de que esto sucede la constituyen los logros recientes en la construcción de redes neuronales artificiales, acerca de los cuales hablaremos a continuación.

Existen muchas variantes de redes neuronales, también llamadas modelos conexionistas. Sin embargo, todas tienen una estructura similar: están formadas por un gran número de procesadores simples, ya sea con dos estados posibles o con varios niveles de actividad. Estos elementos están agrupados, de manera que los elementos en un grupo se encuentran interconectados entre sí; por otro lado existen conexiones entre diferentes grupos, o capas. Todas estas conexiones son modificables, con el objeto de que la red presente el comportamiento deseado.

La operación de las redes neuronales consiste de dos etapas, que pueden presentarse solas o combinadas. Estas son:

- La etapa de aprendizaje durante la cual el valor de las interacciones es variado de acuerdo con la experiencia o entrenamiento proporcionado, con base en alguna regla de aprendizaje.
- Una vez que las conexiones están establecidas, la red debe ser estimulada de manera que lleve a cabo el trabajo que uno desea, esto se logra alimentando a la red con un estado inicial, a partir del cual la red procede a encontrar la información deseada.

Además del tipo de computadoras con arquitectura neuronal, existe la posibilidad de simular estas redes mediante el uso de programas que operan en computadoras convencionales. Esto es, se hace un programa en el que se definen los elementos base tipo neurona, y se supone una regla de aprendizaje; esta regla da un valor para las interacciones entre las neuronas, como función de los datos administrados a la máquina. La rapidez de operación y capacidad obtenidas mediante el uso de estos programas son mucho menores que las que se lograrían mediante el uso de una computadora neuronal (red neuronal implementada en circuitería). Sin embargo, aunque estos programas son lentos, dan resultados más satisfactorios que los logrados con algoritmos complicados. Por otro lado, constituyen una opción económica con respecto a las computadoras con arquitectura neuronal, ya que no es necesario comprar una nueva computadora de uso específico.

Un ejemplo concreto de la eficiencia de las redes neuronales nos lo dan los programas cuyo propósito es la conversión de texto escrito a inglés hablado (con ayuda de un sintetizador de voz). En este sentido el idioma inglés presenta un gran reto, ya que aunque cuenta con muchas reglas fonéticas, estas reglas tienen un gran número de excepciones y casos particulares. Por otro lado, lo ideal sería que la computadora leyese de corrido, lo cual hace que se requiera gran rapidez en el procesamiento de la información. A lo largo de varios años, fue desarrollado un paquete de software (para computadora tradicional) denominado DECtalk. Este sistema, aunque de una gran complejidad, fue capaz de llevar a cabo esta tarea de manera satisfactoria, esto es, con pequeños y ocasionales errores de pronunciación. Recientemente, se creó un nuevo sistema, llamado NETtalk, con el mismo objetivo. En este caso, a sus creadores les tomó menos de tres meses desarrollar, a partir de cero, un sistema que efectuara la misma tarea con una eficiencia similar. Resulta curioso, aunque predecible, que durante la etapa de entrenamiento del sistema éste cometía el mismo tipo de errores que los niños pequeños.

Con respecto a las arquitecturas neuronales, ya han sido patentados varios modelos de éstas. En estas computadoras, cada neurona artificial constituye un elemento procesador que funciona independiente y simultáneamente a los demás. A continuación se muestra una tabla comparativa entre las computadoras tradicionales y las neuronales:

Tabla III. Comparación entre computadoras tradicionales y las neuronales

Computadoras tradicionales	Computadoras neuronales
Útiles para seguir instrucciones precisas.	Útiles para resolver problemas en lo que no es posible dar una receta precisa
Excelente para efectuar cálculos matemáticos	No muy confiables para efectuar cálculos matemáticos.
Se alimentan con programas; se requiere del uso de algoritmos.	Se alimentan con datos; no se requiere del uso de algoritmos.
No aprenden ; su desempeño es siempre el mismo.	Aprenden mediante la inspección de datos; su desempeño mejora con la cantidad de información recibida.
No toleran errores.	Toleran errores.
No se equivocan (si acaso, el que se equivoca es el programador).	Pueden equivocarse.
No usan los datos guardados en su memoria, a menos que éstos sean explícitamente llamados por el programa.	Usa activamente, toda la información guardada en la memoria.
Su funcionamiento depende del buen funcionamiento de TODOS sus componentes.	Su funcionamiento no se ve alterado por la falla de un pequeño número de sus componentes

Lo anterior ha sido advertido por los gobiernos de los países poderosos, quienes apoyan de manera substancial proyectos institucionales y regionales cuyo propósito es la planeación de la investigación en este campo. Como muestra de lo anterior tenemos que Alemania (oeste) tiene un presupuesto gubernamental de 100 millones de dólares destinados exclusivamente al desarrollo de esta área; Japón tiene un programa llamado fronteras humanas, y la Comunidad Económica Europea ha creado un programa llamado BRAIN (investigación básica en inteligencia adaptativa y neurocomputación).

Por otro lado, a finales de 1988 la oficina de tecnología táctica del gobierno de Estados Unidos de América recomendó una inversión federal de casi 400 millones de dólares para investigación y desarrollo de redes neuronales. De igual manera, en estos países se han venido formando asociaciones científicas de investigadores activos y estudiantes interesados en estos proyectos. Estas asociaciones agrupan personas con diversas formaciones profesionales, que incluyen psicólogos, neurobiólogos, matemáticos, computólogos, físicos e ingenieros.

También la iniciativa privada ha dedicado fuertes sumas de dinero para el desarrollo de sus propios proyectos de redes neuronales. Se calcula que para finales de 1988 había ya más de 200 compañías privadas en los Estados Unidos dedicadas a la fabricación de redes neuronales; por otro lado, cualquier revista de computación contiene una larga lista de anuncios relacionados con esta nueva tecnología que evoluciona día a día. Los cambios pequeños en las máquinas se dan mediante un proceso similar al de selección natural. Un fabricante introduce variaciones en su producto que lo hacen más útil o, al menos, más atractivo para el consumidor. Como resultado, el producto gana mercado a los productos elaborados por sus competidores. Estos últimos, para poder subsistir y recuperar mercados, deben innovar su producto introduciendo características análogas o superiores a las de los productos de los otros fabricantes. En este proceso muchas pequeñas compañías, incapaces de incorporar todos los avances tecnológicos, desaparecen. Otras compañías se consolidan y adquieren un lugar importante.

Creemos que bajo toda esta presión, las redes neuronales tendrán un gran impulso en los años que se avecinan, y que esto repercutirá, aún más, en todos los aspectos de nuestra vida. Estas computadoras no substituirán a las computadoras convencionales, sino que las complementarían. De manera que podremos contar con computadoras híbridas, que utilicen uno u otro tipo de computación, dependiendo del problema, o de la parte del problema a resolver. Pero, ¿qué tan lejos nos encontramos de construir máquinas tan poderosas como el cerebro humano?

Figura 8. Analogía de las redes neuronales de un humano con una computadora



Fuente: Neurocomputadora.

http://lectura.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen/ciencia/088/htm/sec_12.htm.

(2003)

El cerebro humano tiene un número de conexiones del orden de 10^{15} , transmite 10^{16} impulsos eléctricos por segundo; por otro lado, el cerebro de una mosca trabaja enviando 10^9 señales por segundo. En comparación, la neurocomputadora TRW Mark V tiene 10^7 interconexiones y envía 1.6×10^7 señales por segundo; y los programas de redes neuronales escritos para computadoras personales funcionan típicamente con 30 000 interconexiones que envían 25 000 señales por segundo. Como podemos ver a partir de estas cifras, existe un abismo entre el cerebro humano y las neurocomputadoras.

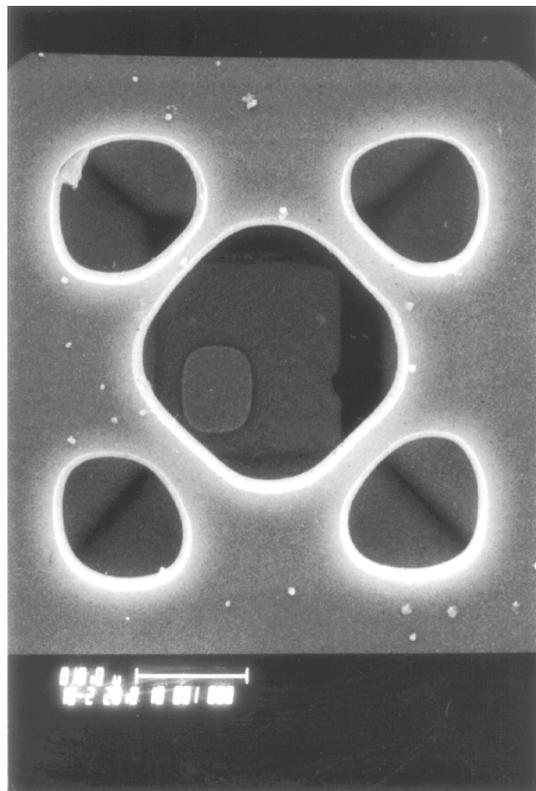
4.1 *Neurochip*

En esta tecnología surgen algunas incógnitas: ¿Cómo el cerebro almacena la información? , ¿Cómo el cerebro procesa la información?, ¿Podemos utilizar las neuronas vivas como los componentes de un circuito integrado?, ¿Podemos conectar directamente una computadora con una red neuronal viva?. Realmente, éstas son las preguntas que se pueden abordar con la tecnología del *neurochip*. Para realmente conseguir en la dinámica de una red neuronal de funcionamiento, se necesita saber lo que están haciendo todos los componentes diferentes en el mismo tiempo. Para estudiar la plasticidad, donde las interconexiones entre las neuronas cambian basado en los patrones de la actividad, se necesita poder influenciar las células sin dañarlas. Para estudiar el desarrollo, donde los varios pedazos de la red están cambiando, también se necesita poder medir las actividades de las mismas neuronas en un cierto plazo. Las técnicas electrofisiológicas convencionales de la medida faltan en uno o más de estos puntos dominantes. Una vez que consigamos el funcionamiento del *neurochip*, debemos tener todas estas capacidades inmediatamente.

El concepto del *neurochip* fue desarrollado con la investigación en el laboratorio del pino de Jerry sobre los últimos diez años. La idea es atrapar una neurona en proximidad cercana a un electrodo no invasor, extracelular. En una colaboración cercana con profesor Yu-Chong Tai en la ingeniería eléctrica, ésta es logrado grabando al agua fuerte una pequeña cavidad en un pedazo de silicio. La tapa de la cavidad se cierra para evitar que el cuerpo de la célula se escape, pero no es tan constrictivo porque previene el crecimiento y su desarrollo normal.

La figura de abajo ilustra una cavidad en el *neurochip*. Hay un agujero de forma diamantada en la tapa, de modo que se pueda insertar una neurona pequeña, joven, esférica. La neurona entonces bajará al fondo de la cavidad, luego se posicionara encima del electrodo. Este electrodo es una película fina de oro unida a la parte electrónica externa.

Figura 9. Cavidad de un *neurochip*



Fuente: Neurocomputadora.

http://lectura.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen2/ciencia3/088/htm/sec_12.htm.

(2003)

Dentro de algunas horas de la colocación en la cavidad, una neurona comenzará a crecer con extensiones largas, finas que se adhieran fuertemente a la superficie. Subirán las paredes de la cavidad, y buscarán alrededor hasta que encuentren los agujeros más pequeños, triangulares. Entonces continuarán creciendo, buscando a sus compañeras y comenzaran a hacer conexiones funcionales.

4.2 Neurocomputadora de *Idem*

Ídem y su equipo de investigación del instituto de Georgia prevén un nueva tecnología, las computadora vivas: las computadoras biológicas híbridas, silicio así como las células vivas en este caso neuronas.

Con el trazado de circuito de la neurona, las computadoras vivas podrían pensar, encontrar las soluciones propias así como recuperarse de algún mal funcionamiento que se haya provocado por ellas mismos.

Según el equipo de investigación del laboratorio Tech de Georgia no importa cómo las computadoras convencionales consiguen efectuar rápidas funciones, todavía hay muchas funciones que no se efectúan de una manera rápida y optima que se requiere, al contrario un humano puede realizarlas y comprenderlas mas rápidamente que una computadora convencional por ejemplo, maniobrar un auto con tráfico y desvíos inesperados o entender discurso humano y las notas manuscritas es fáciles para los seres humanos pero difíciles para las computadoras. Hasta este momento, los informáticos requieren principalmente de grandes velocidades para una computadora, velocidades asociadas típicamente al tejido vivo. Motivo por el cual los científicos han determinado que hay dos opciones, construir computadoras convencionales más rápidas que sean la solución a los problemas ya presentados, o comenzar a construir las computadoras basadas en el tipo de ingeniería que trabaje en estos tipos de situación, que es el cerebro humano.

Una opción para construir una nueva computadora es la de *Ídem* y su equipo de investigación están creando una biocomputadora híbrida que acoplan las células vivas del nervio, o las neuronas, con los circuitos del silicio.

Las neuronas son los alambres del cuerpo que transmiten señales en el cerebro y a través del sistema nervioso. Poner las neuronas en los circuitos de semiconductor podría crear la base para una nueva casta de los sistemas de la neurocomputadora. Como el cerebro, las computadoras con neurosilicon pudieron encontrar soluciones propias, sin la necesidad de programadores de escribir instrucciones paso a paso explícitas. El equipo de *Idem* utilizó para su experimento neuronas de sanguijuela.

4.2.1 Computar con sanguijuelas

Investigadores ensamblaron neuronas de sanguijuelas y las ligaron a un ordenador personal, que envió las señales que representaban diversos números a cada célula. Usando los principios de la teoría del caos, el grupo de investigación de *idem* estimularon las dos neuronas. Del tráfico de información de estas conexiones la computadora extrajo la respuesta correcta a un problema simple de adición. Con lo cual se pudo comprobar que las neuronas tienen que ser dirigidas solamente hacia la respuesta y resolverán su propia manera de solucionar el problema. Es la primera vez que las células invertebradas del cerebro han utilizado la teoría del caos para hacer aritmética la cual permitió solamente comunicar los resultados a los seres humanos.

Las simulaciones de computadora hechas por Ditto y Sudeshna Sinha en el instituto de ciencias matemáticas en Madras, la India, demuestran que conexiones más grandes de neuronas pueden realizar otras operaciones como la multiplicación y operaciones booleanas de la lógica, el principio subyacente de calculadoras numéricas.

Uno de los aspectos mas interesantes de una computadora viva es su capacidad de recuperarse, como el cuerpo humano, y mejora su funcionamiento ante adversidades que amenacen su funcionamiento. Hay muchas cosas que van a suceder siempre, los accidentes, diversas condiciones, algo que va a engañar su programa de computadora, pero una computadora biológica puede curarse, adaptarse y conseguir realmente una mejoría extraordinariamente rápida.

Otro aspecto de la computadora viva implicaría su integración en sistemas biológicos tales como el cuerpo humano. Una biocomputadora, interconectada en el sistema nervioso, podría ayudar a la gente a controlar los miembros robóticos o mejorar la visión, la audición o el tacto que sea defectuoso.

El futuro es interconectar mas de dos neuronas pues por medio de estudios realizados se ha encontrado que una neurona sola no puede trabajar, es por ello el estudio de las redes neuronales, ya que al conectar varias de ellas puede llevar a un mejor funcionamiento y una mayor robustez de la neurocomputadora.

5. ANÁLISIS SOBRE LA BIOINFORMÁTICA EN GUATEMALA

Para hacer el análisis sobre como se pueden llegar a aplicar las tecnologías y aplicaciones Bioinformáticas en nuestro país, es necesario hacer un estudio de las viabilidades con que se cuentan para determinar si es factible a implementarlas en un corto plazo o seria en un futuro muy lejano. A continuación se determinaran el estudio de las viabilidades:

Viabilidad económica

Para determinar la viabilidad económica que representaría el desarrollar e implementar las tecnologías Bioinformáticas en Guatemala es necesario evaluar el costo que se requiere para su construcción e implantación, así también se tendría un costo de investigación.

Con respecto al costo de las nuevas tecnologías, se tendría que contar con una capacidad tecnológica para su elaboración, al momento de hablar de elaboración se establece que es el desarrollo y la fabricación de los aparatos necesarios para la producción de los mismos. En el caso de Guatemala el desarrollo y la fabricación de este tipo de tecnología es imposible por el momento, por lo consiguiente se tendría que comprar dichos aparatos que como se mencionara en la viabilidad técnica son necesarios para su fabricación, dichas maquinas por el tipo de información que procesan así como los tipos de productos que se utiliza en su fabricación, los costos son elevados, estos no pueden ser detallados en el informe ya que las empresas no tienen publicados sus precios. Por lo tanto para la implementación de esta tecnología en Guatemala tendría que disponer de una suma considerable de dinero.

Al analizar la aplicación de dichas tecnologías se refiere a optar por productos que ya han sido desarrollados y que están disponibles en el mercado, para que se puedan aplicarse en la salud, dichos aparatos son fabricados en su mayoría por empresas estadounidense.

Los precios de los biochip oscilan dependiendo de su complejidad, así como la utilización para la cual se le requiera, tal es el caso de biochip cuyo precio es de 5 dólares, el Verichip que es utilizado para identificar personas con un precio de 100 dólares, el precio del biochip de levadura 415 dólares.

Para su implementación se necesita de una serie de operaciones e instrumentos para realizar el análisis, cuyo costo se detallada a continuación:

- Marcaje de la muestra 160 dólares.
- Lectura (*scanning*) del macrochip y obtención de datos 103 dólares.
- Normalización y análisis de los datos 83 dólares.
- Análisis de réplicas y validación estadística de los datos 83 dólares.
- *Clustering* (análisis de agrupamiento de perfiles de expresión) 90 dólares.
- Scanner de lectura de microarrays 3000 dólares.
- Scanner de lectura de macroarrays 3700 dólares.

Debido al elevado coste en la fabricación de los biochip podemos concluir que para implementar este tipo de tecnología en Guatemala es imposible por el momento, ya que no se cuenta con la suficiente infraestructura para su fabricación, siendo mas factible realizar la compra de esta tecnología para su implementación.

Con respecto al campo de investigación cada empresa que ha invertido en el estudio de esta nueva ciencia se han invertido millones de dólares en su investigación tal es el caso de Celera Genomics que realizo el desciframiento del código del mapa del genoma humano, así otras instituciones tanto privadas como públicas que designan una gran parte de su presupuesto para la investigación de esta nueva rama científica, lo cual influye en el precio del producto al salir a mercado. Por lo consiguiente se tendría que invertir varios millones de quetzales si se desea incursionar en esta área lo cual no es tan factible en Guatemala debido a la situación económica del país así como el desinterés por parte de las autoridades competentes por crear o atraer una entidad que se dedique al estudio, desarrollo e implementación de este tipo de tecnología en el país.

Evaluando los costos versus beneficios que se tendrían con la implantación de las tecnologías bioinformáticas, cuyos costos son elevados, para su implementación en Guatemala, sin embargo, los beneficios que aportaría serian grandes, y el mayor beneficiario sería el ser humano por la detección de enfermedades así como la curación de las mismas, que es el principal objetivo de este tipo de investigación e implementación de dichas tecnologías. Con el transcurso del tiempo y con el avance de tecnologías, varias empresas pretenden reducir los precios para que el publico pueda optar por los beneficios de esta tecnología y mejorar su condición de vida.

Viabilidad técnica

Para el desarrollo de las tecnologías bioinformáticas se requiere hardware y software que cumplan con los requerimientos que dicha tecnología necesita. En Estados Unidos se encuentran empresas que distribuyen dicha instrumentación a continuación se presentan las que se necesitan para la implantación aplicación de los biochip:

Robot de impresión de macrochips:

Figura 10. Robot de impresión de macrochip, BioGrid de BioRobotics



Fuente: <http://evalga.uv.es/scsie-docs/chipsdna/equipamiento-modificado-feb-03.html>.
(2003)

El Biogrid tiene las siguientes características:

- Deposita hasta 60000 muestras sobre cada una de las 4 membranas de 22 x 22cm en 1 hora.
- Cabezales para impresión de 96 y de 384 pins sólidos.

- Puede usar placas de 96 y 384 pocillos.
- Banco de muestras con capacidad para 24 placas.

Robot de impresión de microchip:

Características con las que cuenta el MicroGridII:

- Deposita hasta unas 10000 muestras sobre cada portaobjetos de vidrio
- Incluye circuito de refrigeración/humidificación en la zona de las placas para reducir la evaporación de las muestras
- Densidad de impresión programable en intervalos de 10 μ m
- Puede fabricar mas de 100 microchips en un solo proceso, usando hasta 24 placas de muestras de origen
- Posibilidad de usar placas de 96, 384 y 1536 pocillos

Figura 11. Robot de impresion microchip MicroGridII de BioRobotics



Fuente: <http://evalga.uv.es/scsie-docs/chipsdna/equipamiento-modificado-feb-03.html>.
(2003)

Scanner para la lectura de Macrochip:

Figura 12. Scanner para la lectura de Macrochip, FLA-3000 de FujiFilm



Fuente: <http://evalga.uv.es/scsie-docs/chipsdna/equipamiento-modificado-feb-03.html>.
(2003)

Las características con que cuenta dicho scanner son:

- Area de scanning hasta 23 x 40 cm
- Resolución de pixel de 50/100/200 μm
- Configuración con 2 láseres para radioisótopos (método IP) y fluorescencia
- Rango dinámico de 5 órdenes de magnitud
- Sensibilidad: S 4,000 para radioisótopos y F 1/10/100/1000 para fluorescencia

Scanner para la lectura de microchip:

Figura 13. Scanner para la lectura de *Micochip Scan Array Lite* de Perkin-Elmer



Fuente: <http://evalga.uv.es/scsie-docs/chipsdna/equipamiento-modificado-feb-03.html>.
(2003)

Características del ScanArray LITE:

- Resolución de pixel de 5 μm
- Configuración con 2 láseres para longitudes de onda de 543 y 633 nm
- 4 filtros de emisión
- Sensibilidad hasta < 0.1 molécula/ μm^2
- Area de scanning de 22 x 73 mm (< 5 minutos)

Robot para fabricación y Lectura de Biochips electrónicos:

Figura 14. Robot para fabricación y lectura de biochips, Nanochip de Nanogen



Fuente: <http://evalga.uv.es/scsie-docs/chipsdna/equipamiento-modificado-feb-03.html>.
(2003)

Características con que cuenta el Nanochip:

- Capacidad de fabricación: 4 nanochips (100/400 posiciones por chip)
- Densidad de impresión: 10^9 moléculas/punto
- Posibilidad de aplicar condiciones diferentes de hibridación para cada muestra (punto)
- Hibridación pasiva o electrónica en minutos
- Estringencia térmica, química o electrónica

- Incluye circuito de refrigeración/humidificación
- Configuración con 2 láseres con para longitudes de onda de 532 y 635 nm con lectura individual para cada posición
- Las aplicaciones son SNPs y STRs, estando en desarrollo la aplicación a estudios de expresión génica

Robot multipeteador para manejo de líquidos:

Figura 15. Robot multipeteador para manejo de líquidos, Multiprober II de Perkin-Elmer



Fuente: <http://evalga.uv.es/scsie-docs/chipsdna/equipamiento-modificado-feb-03.html>.
(2003)

Características de Multiprober II:

- Robot para el manejo automatizado de líquidos con 4 puntas dispensadoras
- Volúmenes de manipulación de nL a mL
- Utilizar microplacas de 96 y 384 pocillos
- Posibilidad de usar puntas desechables o fijas
- Dispositivo de auto detección del nivel de líquido
- Alta versatilidad debido a su configuración modular

Además de los dispositivos electrónicos computacionales para la implementación de los biochip se requiere de software que manipule la información que estos manejan para ello son utilizados los siguientes productos:

- ArrayVision 7.0: Programa para la lectura de las imágenes tanto de macro como de microarrays
- ArrayStat 3.0: Programa para la normalización y validación estadística de los datos y réplicas
- ScanArray 3.1: Programa para escanear los microarrays
- QuantArray 3.0 y GenePix Pro 4.0: Programas para la lectura y el análisis de los datos de microarrays

- Cluster 3.0: Programa desarrollado por Stanford University para el análisis de agrupamiento de perfiles de expresión.
- TreeView 1.60: Programa desarrollado por Stanford University para visualizar los resultados del programa anterior.
- Pride: Programa para el diseño masivo de oligonucleótidos en secuencias de genomas completos.

Con la información anterior podemos deducir que no contamos con los dispositivos computacionales para el desarrollo e implementación de la biotecnología, por lo cual no es factible su utilización por el momento. Los aparatos que son necesarios para la aplicación de la tecnología son construidos en su mayor parte en Estados Unidos por lo cual se tendrían que adquirir en dicho país y como ya se menciono en el análisis de la viabilidad económica tienen un elevado costo.

Debido a las características especiales con las que cuentan cada uno de los aparatos, no podemos atribuir las funciones que realizan estas maquinas con las que tenemos a disposición en nuestro país ya que estos han sido construidos exclusivamente para el tratamiento en particular de los biochip, conocidos también como macroarray y microarray. Estos aparatos tienen características especiales para el manejo y utilización del material genético que se utiliza para la construcción de los biochip, se necesitan aparatos para la impresión del material genético en los microarrays o macroarrays.

También es necesario contar con scanners para leer la información que contienen los biochip, ya que sin ellos no se puede obtener los datos que aportan dichos dispositivos, ya que no solo es de implantar los biochip en un ser humano, sino se cuenta con los dispositivos básicos para conocer la información que estos manipulan y almacenan para los análisis que se requieran con dicha información.

Con respecto al software que se utiliza para poner en funcionamiento los biochip podríamos estar en las capacidades de desarrollarlos, para ello se tendría que incursionar en el área. Haciendo el análisis respectivo para el desarrollo de dicho sistema, para ello es indispensable el conocimiento de *data mining* que es una de las aplicaciones mas utilizadas en el manejo de información de la Bioinformática.

Viabilidad humana

Al momento del desarrollo de las tecnologías y aplicaciones Bioinformáticas requiere de recurso humano capacitado, que cuente con los conocimientos del área de computación así también del área biológica y química, ya que cabe recordar que esta ciencia surge de la combinación de ambas.

En Guatemala los conocimientos de las ciencias de la computación así como de la biología y química son adquiridos en forma individual, no hay carrera alguna en la cual se integren ambos conocimientos.

Analizando si se podría integrar los conocimientos de un ingeniero en sistemas con los conocimientos biológicos químicos vemos que seria factible ya que el ingeniero en Ciencias y Sistemas esta apto para adquirir nuevos conocimientos, recordemos que para el desarrollo de aplicaciones o sistemas es necesario que este investigue y se involucre en el problema que se esta resolviendo, por ejemplo; si desea desarrollar un sistema para una institución financiera tendrá que investigar e involucrase en las actividades que se realizan y manejan en la institución, con el objetivo de poder desarrollar el proyecto con éxito, sin que esta tenga los conocimientos mínimos en esta área, pero su investigación conlleva a formar parte activa del sistema por su incursión en el proyecto. La factibilidad de que un ingeniero en sistemas se involucre en esta área, estudiando sobre el tema o bien la creación una nueva carrera en el cual se den a conocer la Bioinformática en el país.

En la actualidad no existen centros educativos que vean como opción esta nueva área de estudio, en particular la Universidad de San Carlos, con los recursos existentes cuenta no le sería factible la creación de la nueva carrera que proporcione dichos conocimientos, además no existen centros de investigación que permitan el estudio y desarrollo de estas aplicaciones. Como la aplicación de las tecnologías bioinformáticas no pueden ser desarrolladas en el país ya que no se cuenta con el personal calificado, para su fabricación e implementación.

Viabilidad legal

Con respecto al marco jurídico, estos avances en el área de la genética humana están empezando a mostrar algunas consecuencias desagradables. Si bien es deseable saber si nuestro genoma individual nos predispone a alguna enfermedad, para poder actuar en forma preventiva, esta información puede también ser utilizada para discriminar genéticamente. Esto indica que si un seguro médico podría negarse a cubrir los gastos de una mujer que debe operarse de cáncer de mama, si ella tiene una forma particular de gen que predispone hacia el cáncer de mama. Las compañías de seguros médicos no cubren enfermedades o condiciones pre-existentes. Y como el gen está presente desde el nacimiento. Por ejemplo en Estados Unidos se han presentado casos en los cuales se le ha negado cualquier tipo de cobertura médica a niños perfectamente sanos, porque una prueba genética señaló la presencia de una mutación génica que los predispone a una enfermedad cardiovascular, o problemas de aprendizaje. Así como también han existido casos de personas que han perdido su trabajo después de que sus superiores se enteraron que un padre padece de una enfermedad genética, así también de personas que temen que se sepa que tienen una predisposición genética de desarrollar una enfermedad crónica, por temor a que se le niegue un ascenso.

A pesar de que hasta ahora las denuncias de este tipo de prácticas son escasas, con el uso de los chips de ADN y de pruebas genéticas cada vez más sofisticadas, esto puede transformarse en un gran problema si no se implementan leyes de protección al individuo. Esto naturalmente, tiene mucho que ver con el derecho a la privacidad, ya que será fundamental determinar a quién pertenece y quién puede tener acceso a la información sobre la genética de cada persona.

Analizando vemos que esta nueva tecnología si no se utiliza adecuadamente, ni se determinan las leyes necesarias que protejan al individuo, traería consecuencias legales muy serias no solo por el racismo, sino por la información que estos manejan que hasta ahora ha sido de privacidad para cada persona. Con la utilización de esta tecnología se sabría el historial de cualquier persona y tener acceso a ella sin ningún problema, si va acompañado de leyes necesarias para la protección de la información. En Guatemala, donde las leyes no son aplicadas con rigor constituirán un grave problema para aquellos que la utilicen, si no se fortalece el sistema judicial para que se apliquen las leyes como debe de ser.

5.5 Biochip factible de implementación en Guatemala

Una vez analizadas las viabilidades para una implementación de un dispositivo Bioinformática en nuestro país, se analizará un problema al cual puede aplicarse dicha tecnología, para ello se dará a conocer las características principales del dispositivo, así también cuales son sus ventajas y desventajas.

5.5.1 Descripción de problemas

A continuación se presentan una serie de problemas a los cuales se plantea una solución en los incisos siguientes, esto por medio de tecnología bioinformática:

5.5.1.1 Secuestros

Uno de los problemas que aqueja actualmente en nuestro país, son los altos índices de secuestros de personas por bandas criminales, esto debido a varios factores que imperan en el país como la falta de políticas de seguridad, corrupción, no aplicación de la justicia, crisis económica, así como otros factores que en conjunto hacen de este delito un negocio grande que ha dejado marcadas la vidas de las personas que lo han sufrido así como sus familias.

Las estadísticas sobre las denuncias de secuestro muestran altos porcentajes de estos, aunque son pocos los casos que son denunciados por temor al cual se ven sometidos por los mismos plagiarios. Este año en Guatemala ha surgido una nueva forma de plagio a los cuales se les ha denominado secuestros rápidos, se han denunciaron 30 secuestros perpetrados entre los meses de enero a abril, que en su mayoría han sido mujeres y menores, esto debido a que según el ministerio publico los secuestradores parecen preferir a ese tipo de víctimas, porque las familias se vuelven más vulnerables a lo que les infundan los plagiarios. En la siguiente tabla se puede los porcentajes de probabilidades de ser victima de un secuestro rápido:

Tabla IV. Porcentajes de ser victima de un secuestro

Víctima	% Probabilidad
Niños solos	100
Mujeres solas	90
Niño y mujer solos	85
Dos mujeres solas	75
Un hombre y una mujer	55
Hombre solo	45
Dos hombres	25

Esta ola de crímenes ha puesto en cautela a varias personas las cuales se han organizado para combatir dicho crimen, ya que como se ha mencionado el ministerio encargado no desempeña su papel como tal.

5.5.1.2 Fuga de reos

Otro de los problemas relacionados por la falta de seguridad es el sistema carcelario que como se ha conocido es muy deficiente, esto ha permitido que en los distintos centros penitenciarios se hallan perpetrado fugas de reos, una de las mas recientes y masiva fue la que se produjo el 16 de Junio del 2001 donde 78 reos considerados de máxima peligrosidad se fugan del centro carcelario de Máxima Seguridad de Escuintla, que hasta la fecha no se han capturado 18 de los fugados, esto nos da una muestra de la deficiencia ya mencionada. Este es uno de los muchos casos que se han producido en Guatemala y todavía no existen indicios de que se planteen planes o políticas por parte de las partes responsables, que contribuyan a contrarrestar dicha problemática.

5.5.1.3 Animales en peligro de extinción

En los últimos años, el índice de extinción se ha acelerado a causa de las actividades desarrolladas por el hombre. A diferencia de otros animales que elaboran en su propio organismo las adaptaciones que necesitan para sobrevivir, los seres humanos pueden transformar acentuadamente el ambiente para adecuarlo a ellos, por lo cual consigue transformar en modo extremo zonas muy extensas en muy breve tiempo. Confecciona su ropa y construye casa para protegerse. Embalsa ríos, destroza selvas e irriga desiertos para fines de cultivo y para la cría de ganado. Estas actividades cambian el ambiente de manera que las plantas y animales autóctonos deben adaptarse, emigrar o morir. En este sentido, el hombre compite con la vida silvestre en lo que respecta a los productos de la tierra y los mares. Más aún, para proteger sus cultivos y sus animales domésticos, matan a otras especies que pueden comerlos o competir con ellos.

Con el desarrollo de la agricultura y la domesticación de los animales, hace aproximadamente 12.000 años, aumentó seriamente la amenaza para la vida silvestre. A medida que la población humana creció y se dispersó por todas partes, se registró una declinación en la totalidad de los animales salvajes y un aumento de la tasa de extinción de las especies. Debido a esto entonces son considerados como animales en peligro de extinción, a aquellos que su cantidad es tan reducida o su hábitat natural es tan pequeño que probablemente desaparecería para siempre si no se le prestara especial protección.

Debido a este problema en Guatemala se realiza una lista roja reúne la fauna guatemalteca amenazadas y/o en peligro de extinción. Este listado es elaborado anualmente por el CONAP con la colaboración de un grupo de expertos en diferentes taxones. Los procedimientos administrativos para el manejo de las especies incluidas en el listado se basan en lo que establece la Ley de Áreas Protegidas, decreto 4-89 en sus artículos 26, que prohíbe la exportación de dichas especies cuando son extraídas directamente de la naturaleza y el 27 que prohíbe la recolecte, captura, caza, intercambio, comercio y exportación de las especies de la lista, salvo razones de sobre vivencia, rescate o salvaguarda de las mismas.

En este listado se encuentran especies como el quetzal (*Pharomachrus mocino*), el tapir (*Tapirus bairdii*), el manatí (*Trichechus manatus*), entre otros, que son animales propios del país y que día a día, la pérdida de hábitat, cacería furtiva, comercio, así como colisiones con embarcaciones, en el caso del manatí, hacen que su especie se reduzca poco a poco. Aunque existen las leyes que protegen estas especies, no se cumple como tal debido al recurso humano y económico que requiere el cumplimiento de las mismas.

5.5.2 VeriChip

El *VeriChip* fue creado por la empresa *Applied Digital Solutions* (ADS) es un biochip que contiene datos personales, similar a los dispositivos utilizados para identificar a las mascotas en caso de que se extravíen, además este contiene una base de datos computarizada en la que conste la historia clínica de la persona, puede ser utilizado en para aplicaciones de seguridad, financieros, médicos, y otros usos.

5.5.2.1 Características del VeriChip

A continuación se describirán las características mas relevantes del *VeriChip*:

- El VeriChip mide 1.2 centímetros de largo y 2 milímetros de diámetro aproximadamente como un grano de arroz.
- Tiene un número único de identificación o verificación.
- El biochip va cubierto con un material biocompatible que imita los tejidos humanos e impide la entrada de fluidos corporales.
- Tiene un dispositivo de radiofrecuencia fabricado sin sustancias tóxicas. La carga eléctrica no supera los 124 herzios.
- El VeriChip tiene sensores para captar los signos vitales como el pulso, temperatura, nivel de azúcar en la sangre, entre otros.
- Tiene una unidad de GPS (*Global Positioning System*, un sistema satelital de localización geográfica).

5.5.2.2 Implantación del *VeriChip*

La implantación del *VeriChip* resulta tan sencilla como una inyección de siete segundos, se inserta bajo el efecto de anestesia local mediante una breve intervención quirúrgica que no requiere internación.

Este dispositivo se implanta debajo de la piel y se ha demostrado que el producto no tiene contraindicaciones ni genera ningún tipo de rechazo. Deja una muy pequeña cicatriz y es posible que se requiera de una banda adhesiva.

5.5.2.3 Funcionamiento del *VeriChip*

Este dispositivo permanece en estado de letargo hasta que la energía de radiofrecuencia del escáner llega hasta él y lo activa. Esta energía pasa a través de la piel. Al ser activado, el chip emite una señal de radiofrecuencia que contiene el número de verificación. Este número aparece en el *display* del escáner, que lo transmite a una institución, que tiene una base de datos segura. La transmisión es realizada por personal autorizado vía teléfono o internet.

5.5.2.3.1 Funcionamiento de GPS en el *VeriChip*

En cuanto a lo que es de nuestro interés que es la localización de las personas, como ya hemos mencionado el dispositivo está combinado con una unidad de GPS, la cual por medio de la señal que emite el biochip por el transmisor el sistema de localización geográfica puede ubicar aquella persona que tenga consigo dicho dispositivo.

El Sistema de Posicionamiento Global GPS (por sus siglas en inglés *Global Positioning System*) es un sistema de 24 satélites que circulan la tierra dos veces por día en órbitas precisas y transmitiendo información hacia la tierra. Con un GPS se pueden obtener datos muy precisos de posición en coordenadas (UTM, Grados-Minutos-segundos, etc.), movimiento en velocidades (km/h, mills/h, nudos/h) alturas y calculo de área de terrenos y desniveles (metros o pies).

Debido a los satélites que circulan por la tierra estos también tienen cobertura en el territorio nacional, el cual localiza el mapa de Guatemala, ubicando en este ríos, lagos volcanes, carreteras, ciudades entre otros, con ello entonces permite ubicar la posición en que se encuentre este dispositivo por medio de los datos trasmitidos por el satélite.

5.5.2.4 Costos del *VeriChip*

El precio del chip es de 100 dólares (la implantación sería gratuita en las clínicas autorizadas), a lo cual se debe agregar una tarifa anual de 10 dólares por el servicio de mantenimiento de la base de datos del usuario. Con respecto al los escáner se sus precios varían entre 1.000 y 3.000 dólares.

5.5.3 Propuesta de solución al problema

Para solucionar los problemas descritos en los incisos anteriores del capitulo, se propone como solución la utilización e implementación del biochip con nombre comercial *Verichip*, del cual ya se han descrito sus características principales, implantación, costos. A continuación se plantean las propuestas de solución.

5.5.3.1 Solución a problema de secuestro

Con respecto al problema de secuestro se plantea como solución la implantación de dicho dispositivo en personas de cualquier sexo y edad, que así lo crea necesario, esto con el fin de que si en algún momento la persona sea secuestrada, pueda ser localizada por el sistema GSP que implementa el dispositivo.

El *Verichip* podría entonces ser utilizado por el sistema policíaco para que la persona pueda ser localizada con facilidad, ya que con este sistema de localización por satélite nos brindaría la información de la ubicación en que se encuentre, facilitando así su rescate.

Además de permitirnos localizar a una persona, el dispositivo beneficiaría en otro ámbito a la persona, ya que en algunos casos debido al trauma que sufren o las condiciones a las cuales se ven expuestas como cambio de climas, falta de alimentación, lugares insalubres, pueden quedar propensos a contraer enfermedades, en algunos de estos casos se manifiestan con la pérdida de conocimiento.

En el caso de que alguna persona pierda el conocimiento este dispositivo que puede contener sus datos personales así como su historial clínico, datos muy importantes, permitirán darle la atención médica necesaria.

En algunos casos las personas que están secuestradas tienen enfermedades que se deben controlar con ciertos medicamentos, para suministrarlos se necesita algunas veces de la medición de ciertos factores como la temperatura, presión etc., con lo cual este dispositivo con los datos que proporcionarían los sensores respectivos nos permitiría poder conocer dichos signos, con lo cual si el secuestrador accede se podrían suministrar los medicamentos que sean necesario para así resguardar y dar la integridad al secuestrado.

5.5.3.2 Solución a problema de fuga de reos

En cuanto al problema de las fugas de reos, con este dispositivo el sistema penitenciario tendría el control de los reos implantándoles el dispositivo, en el cual puede contener la información de los datos personales al igual que la información sobre sus antecedentes penales para así tener un historial de todos los reclusos.

Así también otro factor que nos ayudaría sería la ubicación del reo, que nos la proporciona también el mencionado dispositivo, esto también por el sistema de GSP, con ello se garantizaría que en el momento en que se produzca una fuga en un centro penitenciario, poder hacer efectiva una captura en un tiempo aceptable y fácil.

Con esta solución se beneficiaría la ciudadanía ya que con ello se disminuirá el índice de secuestros y con su aceptación total el poderlos eliminar. Así también se tendría la seguridad de que los reos están donde deben estar, ya que con este dispositivo se obtendrá el control total de los mismos.

Con el *Verichip*, podemos entonces implantarlo en aquellas especies que son consideradas en peligro de extinción, el procedimiento sería similar al de la implantación en los humanos, ya que solo habría que inyectarlo por debajo de la piel. Debido a los componentes de su material biológico, este no tendría consecuencias para su adaptación en la fisiología del animal.

5.5.3.3 Solución a problema de animales en peligro de extinción

Con este dispositivo entonces podríamos llevar el control de las especies en extinción, esto nos permitiría llevar un historial de aspectos importantes de la especie, entre estos datos se puede contar con determinantes de la salud del mismo, esto con el motivo de detectar algún problema que le afecte, poder identificarlo y darle la atención necesaria para contribuir así a la sobre vivencia de la especie.

Por medio de GPS también se puede contribuir a su conservación ya que podríamos controlar, si este continua en su hábitat, en el territorio que normalmente vive, al ver una variante en estos datos existiría la posibilidad de que alguien lo haya sustraído de su territorio, para la comercialización del mismo, entonces con el GPS se podría tener la ubicación del mismo y con ello poder salvarlo.

5.5.4 Ventajas y desventajas de la utilización del *VeriChip*

A continuación se describirán las ventajas que nos proporcionaría la utilización del *Verichip* en Guatemala:

5.5.4.1 Ventajas

- Tener a disposición por cualquier eventualidad información personal.
- Permitir localizar a personas extraviadas o secuestradas con sistemas de posicionamiento global vía satélite.
- El costo de adquisición y de mantenimiento son accesibles.
- Brinda información médica de emergencia.
- Reducción de los índices de secuestros.
- Reducción de prisioneros fugados de los centros penitenciarios.
- Restablecer la seguridad en el país.
- Contribuir a la conservación de los animales en peligro de extinción.

5.5.4.2 Desventajas

- La información si no se maneja con el debido cuidado puede quedar expuesta a una mala manipulación.
- Falta de privacidad en cuanto a que el que transporta el biochip puede ser localizado fácilmente.
- El rechazo por algunas religiones, por el echo de considerarlo como la marca del anticristo.
- No existe legislación ni una norma general en torno a la aplicación de estas tecnologías en el país.
- Interferencias de la señal por diversos factores del medio, como ruidos, tormentas eléctricas.

CONCLUSIONES

1. La Bioinformática es un campo interdisciplinario que se encuentra en la integración entre las ciencias de la vida y de la información que proporcionan las herramientas y recursos necesarios para facilitar la investigación biomédica a través de las ciencias de la computación y la biología.
2. Los biochips, neurochip, biocomputadoras y neurocomputadoras son las nuevas tecnologías que permitirán sustituir las computadoras convencionales conocidas hasta ahora, las que prometen ser más eficientes y poderosas que las actuales.
3. Las nuevas tecnologías Bioinformáticas utilizan para en su construcción material genético como el ADN, ribosomas, neuronas, que son poderosas en relación al almacenamiento y utilización de información que se encuentra contenida en ellas así como la capacidad de regenerarse y reponerse ante los obstáculos que se les presenten.
4. El panorama de la implementación de las tecnologías Bioinformáticas en Guatemala parece ser inalcanzable, si no se toman la medidas por parte de las autoridades competentes en la implementación de programas de desarrollo o de atracción de instituciones que se dediquen a la investigación de la Bioinformática.
5. Es importante que las autoridades se den cuenta de los beneficios en relación a la salud que genera esta nueva tecnología, que contribuirá al desarrollo de investigaciones de enfermedades que hasta ahora se creían incurables como el VIH, cáncer.

6. La implementación de esta tecnología debe de ir acompañada con una reforma a la ley en relación con la privacidad del individuo, tanto en el aspecto judicial y ético en torno a las personas que ejerzan esta tecnología con el objetivo de evitar cualquier tipo de acción que perjudique la dignidad humana.
7. Con el desarrollo de los tratados de libre comercio, principalmente, con Estados Unidos facilitarán que este tipo de tecnología pueda ser mas accesible y obtener los beneficios de la Bioinformática y así poder mejorar las condiciones de vida de miles de Guatemaltecos.
8. La implementación de un *Verichip* en Guatemala aportaría muchos beneficios en el ámbito de la seguridad ciudadana, ayudando a rescatar a personas secuestradas así como a tener un control de los reos, también podría contribuir a la conservación de animales en peligro de extinción.

RECOMENDACIONES

1. Que exista interés por parte los ingenieros en ciencias y sistemas así como de las autoridades para que se involucren en esta nueva rama de la informática como una opción de investigación y estudio que generaría nuevas áreas de trabajo.
2. Que la utilización de las nuevas tecnologías Bioinformáticas sirvan para mejorar la condición de vida de la humanidad recordando siempre la ética y moral que se debe tener en la utilización de las mismas.
3. Que los centros educativos y de investigación dedicados a la salud en el país se involucren en el estudio y aplicación de las nuevas tecnologías Bioinformáticas para contribuir a proyectos que beneficien al país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bioinformática. <http://www.isciii.es/biotic>. España: (agosto 2002).
2. Bioinformática: <http://www.odnaviaiescola.com/spanish/bioinformatica2.html>. España: (agosto 2002).
3. Biochip: <http://www.bioinformacion.net/biochip.htm>. España: (septiembre 2002).
4. Biochip: <http://infobiochip.isciii.es> . España: (septiembre 2002).
5. Biochip: <http://crypto.stanford.edu/~dabo/abstracts/biodynamic.html> Estados Unidos: (agosto 2002).
6. Computadora ADN. http://members.aol.com/ibrandt/dna_computer. Estados Unidos: (enero 2003).
7. Computar con ADN. http://www4.tpgi.com.au/users/aoaug/dna_comp.html. Estados Unidos: (diciembre 2002).
8. Computar ADN. <http://corninfo.chem.wisc.edu/writings/DNAcomputing.html>. Estados Unidos: (noviembre 2002).
9. DNA y Silicio: <http://www.psigate.ac.uk/spotlight/archive.html>. Estados Unidos: (septiembre 2002).
10. Neurocomputadora: <http://www.weizmann.ac.il/> . Estados Unidos: (enero 2003).

ANEXOS

A continuación se presentan algunas de las empresas que desarrollan productos bioinformáticos:

Tabla V. Empresas de desarrollo bioinformáticos

INCYTE GENOMICS, INC.	
Nombre de empresa asociada	Concepto
DiaDexus	Joint Venture creada en 1997 por Incyte y Smithkline Beecham para el descubrimiento y comercialización de nuevos productos de diagnóstico
http://www.cnb.uam.es/GeneEd, Inc.	Ofrece cursos de educación genómica en línea
Spotfire	Desarrollo de soluciones software para análisis de expresión génica
CV Therapeutics	Desarrollo de un prototipo de base de datos de expresión génica en el área de enfermedades cardiovasculares
NetGenics	Desarrollo de software para productos farmacéuticos
Oxford GlycoSciences plc	Desarrollo de bases de datos proteómicas para humanos, animales, plantas y microorganismos. LifeExpress, base de datos de secuencia y expresión proteica, es el primer producto obtenido de esta alianza.
Synomics	Desarrollo de integración de software de gestión genómica y de investigación farmacéutica

Tabla VI. Empresas que construyen tecnología bioinformática

MOTOROLA Biochip Systems	
Nombre de empresa asociada	Concepto
Argonne National Laboratory	Motorola obtiene la licencia de patente sobre una tecnología de biochip sobre microgel tridimensional con ventajas sobre las tecnologías de array convencionales
Clinical Micro Sensors	Detección bioelectrónica de ADN
Engelhardt Institute for Molecular Biology	Posee 19 invenciones sobre biochips. Junto con Argonne intenta desarrollar la tecnología de "gel array"
Genometrix Incorporated	Motorola es el licenciataria exclusivo de sus patentes
Lawrence Berkeley Laboratory	
Orchid Biocomputer	Motorola es el licenciataria exclusivo de sus patentes sobre la tecnología en microfluído tridimensional
Packard Instruments	Proveedor de tecnología de instrumentación para Motorola
The Rockefeller University	Colaboración para utilizar "gel array" para análisis de SNP
The SNP Consortium	Creación de mapas de SNPs y hacerlos de dominio público
Xenometrix Incorporated	Motorola recibe el apoyo experto sobre perfiles de expresión génica, siendo el licenciataria de sus patentes, y toxicología
Hitachi, Ltd./Nissei Sangyo Co. Ltd./ Hitachi Instruments Service Co.Ltd.	Desarrollo, fabricación y distribución de los productos basados en las tecnologías propiedad de ambas empresas
The Bode Technology Group	Empleo de NanoChip en técnicas forenses
Aventis Research & Technologies GmbH Co KG (filial de Hoechst AG)	Colaboración en microarrays y descubrimiento de fármacos
Becton, Dickinson & Co.	Programas de diagnóstico de enfermedades infecciosas y diagnósticos basados en biochips

Tabla VII. Compañías que proveen de software para la aplicación de las tecnologías Bioinformáticas:

Compañía	Producto	Descripción	Precio
Affymetrix Http://affymetrix.com	GeneChip Suite 3.1	Este software permite la gestión automatizada de los equipos (escáner y estación fluidica) minimizando los errores de usuario. Posee elementos para la adquisición y procesado automático de las intensidades de hibridación	E.E.U.U. \$5.000
	GeneChip LIMS	Gestiona y controla los datos y las sondas	E.E.U.U. \$90.000
	GeneChip Data Mining Tool (DMT)	Herramienta para minería de datos que permite trabajar con grandes cantidades de datos, Se presenta con un interfaz flexible e intuitivo que permite contactar con bases de datos de resultados de expresión génica. Los resultados son presentados en una amplia variedad de formatos de visualización. Posee una arquitectura abierta que le permite integrar y contactar con bases de datos públicas de información genética.	E.E.U.U. \$2.500
BioDiscovery www.biodiscovery.com	ImaGene	Herramienta para la visualización de los experimentos. Desarrollado solo para la captura y procesado de la imagen de biochips y membranas de alta densidad. Automatiza la medición y visualización de los datos de expresión.	E.E.U.U. \$7.995
	GeneVision Microarray Data Miner	Herramienta de Data Mining para datos de biochips, permitiendo seleccionar diferentes experimentos, comparándolos y explorándolos. Parar ello emplea herramientas avanzadas de análisis y visualización como GenePie visualization, clustering por redes de neuronas..	E.E.U.U. \$7.995
Incyte Pharmaceuticals www.incyte.com	GEM Tools	Software diseñado para la gestión y el análisis de los experimentos de biochips GEM tm . Utiliza un algoritmo de reconocimiento de la imagen propietario para la interpretación de las imágenes. Compara los datos con una librería de expresión para determinar los genes diferencialmente expresados y su intensidad	Contactar con la compañía
	LifeArray	Gestiona y analiza los datos resultantes de la hibridación	Contactar con la compañía