

1 de septiembre de 2015 | Vol. 16 | Núm. 9 | ISSN 1607 - 6079

ARTÍCULO

DISEÑO DE SISTEMAS BIOINFORMÁTICOS Y NANOTECNOLOGÍA MOLECULAR MÉDICA

<http://www.revista.unam.mx/vol.16/num9/art75/>

Allan Orozco Solano, (Profesor e investigador de la Universidad de Costa Rica) y José Valverde, (Jefe de Computación Científica en Centro Nacional de Biotecnología)

DISEÑO DE SISTEMAS BIOINFORMÁTICOS Y NANOTECNOLOGÍA MOLECULAR MÉDICA

Resumen

El avance de la nanobiotecnología molecular crece a un gran ritmo, con lo cual surge vertiginosamente una inmensa cantidad de datos e información de carácter biológico y físico con magnitudes cada vez más pequeñas. Este efecto multilateral necesariamente invoca de inmediato al desarrollo y diseño de nuevos sistemas bioinformáticos y de biocomputación, junto a una clasificación y sistematización estructurada en la organización, almacenamiento, gestión, y procesamiento de datos de origen atómico-molecular. Esto también conlleva al surgimiento de nuevas formas de consumo científico

masivo en investigación comparativa, y del empleo de la nanobiotecnología en el entorno del *big Data* y redes interconectadas en *nube* a través de consultas en sistemas fijos y medios móviles *Apps*.

Asimismo, en el caso especializado de la nanobiotecnología molecular aplicada en el contexto médico, es fundamental y necesario brindar un apoyo dentro del contexto genómico para dirigir correctamente la funcionalidad de los distintos sistemas de computación y su consulta en el campo clínico e investigación genética. Por tanto, la bioinformática puede ayudar a encontrar técnicas, métodos y algoritmos computacionales combinados, con el fin de resolver distintos problemas y acciones emergentes en la integración de campos científicos como la medicina molecular y nanobiotecnología. Por otra parte, la revolución y evolución tecnológica en las ciencias ómicas avanza considerablemente mediante las nanotécnicas de ultrasecuenciación (NGS), una gran promesa para la determinación del diagnóstico y pronóstico de enfermedades de causa y origen molecular. Finalmente, las prestaciones sobre las altas velocidades de lectura de genomas completos en corto tiempo, alta precisión y bajo costo, permiten adquirir mayor tiempo para el estudio en profundidad de las interrelaciones metabólicas, genes, enzimas, dinámica de proteínas y circuitos biológicos

inestables en distintas enfermedades como el cáncer, incluyendo el correspondiente soporte de la nanotecnología del ADN, variantes genómicas y farmacogenómica. Esto puede facilitar también los procedimientos y estándares en informática biomédica aplicados en el diagnóstico y pronóstico médico con el fin de proporcionar servicios traslacionales inmediatos para mejorar la implementación de diversos tratamientos y soluciones en las distintas enfermedades de atención clínica con aplicación hacia el estudio integral de la medicina molecular.

Palabras clave: nanobiotecnología, bioinformática, medicina molecular, sistemas, biología computacional.

“ La bioinformática y la nanotecnología son ciencias nuevas (en comparación con otras), que tienen en común el estudio de los diversos aspectos atómicos y moleculares de la materia biológica y física que abarcan respectivamente. ”

BIOINFORMATICS AND COMPUTATIONAL BIOLOGY SYSTEMS DESIGN APPLIED TO MEDICAL MOLECULAR NANOBIOTECHNOLOGY

Abstract

The advance of molecular nanobiotechnology grows at a fast pace and a quantity of data and biological information emerges vertiginously at a smaller scale each time. This multilateral effect, necessarily appeals to the rational design of new bioinformatics and bio-computing systems, along with the structured and non-structured systematization at the organization, management, processing and storage of atomic-molecular originated data, this leads to new forms of scientific consumption, research y application of nanobiotechnology on the "big data" environment and network communities in "cloud" through system and mobile device consulting Apps. Also, on the molecular nanotechnology applied within the medical context, it is essential and necessary to provide within the functionality of the platform's genomic sections and integrated infrastructures as a bioinformatics service, a correlation clearly addressed to the practical use and application of consulting computing systems on the clinical field and research. Therefore, bioinformatics can help and find techniques, methods and combined computing algorithms, with the object to resolve several problems and emerging actions in integration of scientific fields such as molecular medicine and nanobiotechnology. On the other hand, the technological revolution and evolution on the omics science has had considerable advances through ultrasequencing nanotechniques (NGS) that have a great promise about provisions of complete genome high speed readings in short time, high pressure and low cost, allowing to acquire more time for a deeper study of the metabolic inter-relations, genes, enzymes, protein dynamic and unstable biological circuits in several diseases such as cancer, including the DNA nanobiotechnology support, genomic variants and pharmacogenomics, this can also facilitate the procedures and standards in biomedical standards applied to the medical diagnose and prediction with the object to provide immediate traslational services to improve the implementation of treatment and solutions for several diseases of clinical attention with application on the study of molecular medicine.

Keywords: nanobiotechnology, bioinformatics, molecular medicine, systems, computational biology.

DISEÑO DE SISTEMAS BIOINFORMÁTICOS Y NANOTECNOLOGÍA MOLECULAR MÉDICA

Introducción

La bioinformática y la nanotecnología son ciencias nuevas (en comparación con otras), que tienen en común el estudio de los diversos aspectos atómicos y moleculares de la materia biológica y física que abarcan respectivamente. Actualmente, sus distintas líneas de trabajo han recombinado sus áreas y líneas de desarrollo a combinaciones híbridas como la nanoinformática y nanobiotecnología molecular (ver Figura 1). Asimismo, la bioinformática maneja grandes cantidades y escalas de información biológica que requieren integración en infraestructuras tecnológicas tipo *big Data* para su correspondiente procesamiento y relación (BAOYING, RUOWANG, PERRIZO, 2014). Por otra parte, la revolución tecnológica en las **ciencias ómicas** avanza considerablemente con el surgimiento de las nuevas técnicas de ultrasecuenciación (NGS) que proporcionan altas velocidades en lecturas de genomas individuales completos en corto tiempo y profundizan a la vez en una perspectiva distinta sobre las interrelaciones de composición y funcionalidad de los datos biológicos aplicados en el campo clínico (REES, 2012). Por tanto, si a esta vertiginosa carrera se agrega la generación de datos e información cada vez mayores a escala molecular, así como el estudio constante de las redes sistemáticas (física, química y biológica) y de las acciones metabólicas funcionales vinculadas con inestabilidades orgánicas y enfermedades, se establece una necesidad de replantear los esquemas básicos de formación y estudio con carácter científico y multidisciplinario en la nanobiotecnología molecular con entorno médico.

En el mundo científico, la combinación de la bioinformática y nanobiotecnología molecular médica y sus correspondientes aplicaciones apenas está en sus inicios, por lo que es fundamental abrir distintas vías a investigaciones más complejas en las que se implique la generación y relación de datos e información de carácter biológico macromolecular y de escala atómica sobre un abordaje y contexto altamente bioinformático a través del soporte del diseño de sistemas integrales híbridos. Se puede decir que la bioinformática es una ciencia multidisciplinaria que procesa información hereditaria codificada en la molécula del ADN y localizada, en su mayor proporción, a nivel del núcleo de las células en distintos organismos. Esta molécula se constituye por diferentes tipos de subunidades, denominadas *nucleótidos*, compuestos principalmente por cuatro tipos de bases nitrogenadas, cuyos nombres son representados y abreviados mediante los siguientes caracteres: A (adenina), G (guanina), C (citosina), T (timina) y para el caso de la molécula del RNA, U (uracilo) reemplaza a T (timina) (CLARK y PAZDERNIK, 2013).

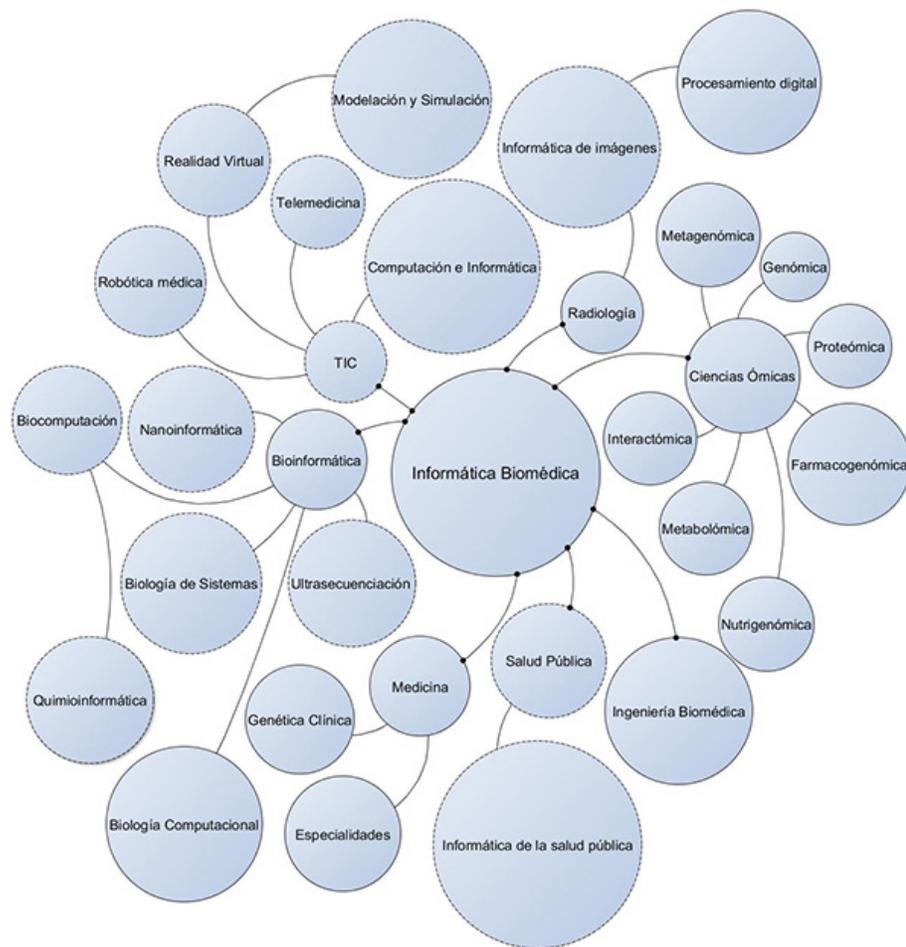
Ciencias ómicas

Áreas de estudio relacionadas con la genómica, la proteómica o la transcriptómica.

La información genética del ser humano está distribuida en estructuras llamadas *cromosomas*, que actúan como los capítulos indexados de un libro. En éstos radica todo el lenguaje de la vida necesario (información genética) para el funcionamiento adecuado de la nanomaquinaria celular y molecular de

los organismos (CLARK y PAZDERNIK, 2013). Por tanto, es indispensable conocer el tipo de dato adquirido mediante una tecnología específica de lectura para asociar y deducir su integración funcional. Por ejemplo, la bioinformática emplea ultrasecuenciadores que leen el orden y composición de los componentes base del ADN (nucleótidos) de una forma muy rápida y precisa. Una vez hecho esto, las lecturas son almacenadas en distintos formatos y luego se emplean sistemas sofisticados de bioinformática para encontrar alteraciones o variantes genéticas en sus contenidos con respecto a genomas de referencia (en el caso de que existan).

Figura 1. Diagrama conceptual sobre las relaciones entre la informática biomédica, bioinformática, TIC y nanoinformática.



Por su parte, la biología estructural desarrolla modelos computacionales de comparación entre proteínas denominadas *wild type* (estructura frecuente o nativa) y modelos de proteínas con estructuras variadas por mutaciones y otras alteraciones. Mientras tanto, en la nanotecnología se emplean microscopios de alta capacidad y resolución para observar a nivel atómico la materia, mismos que tienen distinta capacidad y tecnología accesoria para modificar su organización e interacción con el entorno, por ejemplo el AFM, STM y SEM (todos especializados en visión atómica y molecular).

Dentro de las áreas de atención de la bioinformática están las biociencias moleculares (biotecnología, biomedicina, bioquímica, biología molecular) y sus

derivadas denominadas *omics* (del latín *oma* que significa conjunto o masa), por ejemplo: genómica, proteómica, metabolómica, transcriptómica, epigenómica, metagenómica, nutrigenómica, etcétera. Éstas se encargan del estudio, relación y generación de datos y anotaciones relacionadas con genes, proteínas, biomoléculas y redes metabólicas, con el objetivo de comprender mejor el funcionamiento y estabilidad de los distintos organismos vivientes.

Por ende, la bioinformática, como disciplina científica y con el propósito de comprender y estudiar de mejor forma sus procesos y actividades inherentes, hace uso de distintas herramientas informáticas, algoritmos, métodos, procedimientos y bases de datos especializadas para facilitar el procesamiento de datos provenientes de los resultados obtenidos vía experimental. Este es el caso del análisis de las variantes genómicas que fundamentalmente se establecen sobre los denominados SNPs (variante de un sólo nucleótido) y en los CNVs (secuencias mayores a 1.0 K bp que presentan variabilidad en términos de su número de copias con respecto a un genoma de referencia).

Actualmente, se emplean avances tecnológicos como el RNA-seq, que es una tecnología de ultrasecuenciación (NGS) utilizada para medir tasas variables de expresión de distintos tipos de RNA a nivel celular. Por otra parte, el Chip SEQ, también perteneciente a la NGS, permite medir la interacción de una molécula de ADN y otras biomoléculas, lo cual determina sitios de interacción entre ambas mediante mecanismos de inmunoprecipitación de cromatina.

La biología computacional trabaja directa y específicamente con esfuerzos sobre la modelación, algoritmos, metodologías y sistemas de simulación de datos e información biológica implementados en infraestructuras y plataformas de alto rendimiento (HPC, supercomputadoras, *cloud*, etcétera). Por ejemplo, en la modelación tridimensional de estructuras de proteínas se requiere de un conocimiento sobre metadinámica e interacción molecular cuando se realizan estudios de modelación e interacción con otras proteínas (*docking molecular*). Existen otros casos relacionados con estudios poblacionales de **GWAS** (análisis de asociación en SNPs y CNVs) y con estudios de transcriptómica de RNA-Seq (datos de expresión diferencial) y Chip-Seq.

Por otra parte, la nanobiotecnología es la ciencia que estudia e introduce las técnicas nanotecnológicas (en escala de 1 nm) en la biotecnología que, a su vez, emplea las alteraciones de moléculas, células y organismos por medio de distintas tecnologías para desarrollar bienes de uso comercial e industrial en beneficio de la sociedad. La caracterización y funcionalización de una estructura de ADN (estructura molecular) mediante nanopartículas de oro, con el propósito de comprender mejor el proceso biológico del cáncer, constituye uno de los mejores ejemplos de la nanobiotecnología molecular médica. Actualmente, las acciones de ésta en las ciencias moleculares se han inclinado más hacia la biomedicina, por lo tanto, la nanobiotecnología es una rama de la nanotecnología con distintas aplicaciones en el campo de la biología.

GWAS
Estudio de asociación del genoma.

El desarrollo de estudios en bioinformática para crear sistemas computacionales en la nanobiotecnología biomédica molecular implica, por un lado, la generación de sistemas bioinformáticos y, por el otro,

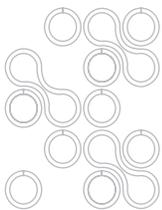
el estudio de dispositivos como nanosensores, nanorrobots y nanoontologías que brinden información y datos mediante la interacción de objetos biológicos que pueden estar implicados en patologías, rutas bioquímicas y genes del campo médico (KANEHISA, 2014).

Nanobiotecnología en las ciencias ómicas moleculares

Actualmente, la ultrasecuenciación (Next Generation Secuencing, NGS) está revolucio- nando el mundo de la biología y la biomedicina. De igual manera se ha vuelto muy común el empleo de ultrasecuenciadores para uso clínico en enfermedades específicas, por ejemplo, fibrosis quística. Éstos corresponden fundamentalmente a equipos tecnológi- cos que poseen métodos innovadores, como pirosecuenciación y biosíntesis, para leer y caracterizar rápidamente y en una forma ordenada las unidades básicas del ADN (ácido desoxirribonucleico)¹. Asimismo, este último constituye la estructura molecular básica que almacena la información genética en cada célula del cuerpo humano (indiferente a su especialización funcional) la cual, además, codifica, a través de los genes, la expresión de proteínas fundamentales para mantener al metabolismo funcionando diariamente de una manera apropiada y estable.

Los equipos de bioingeniería poseen formas distintas para leer los genomas de los organismos (todas las letras de información del ADN presentes en una célula y que son su alfabeto) y detectar sus respectivas variaciones a una velocidad vertiginosa con una alta precisión, gran cobertura y una economía en consumo de reactivos químicos (combustible o *reactivos* de los secuenciadores) sin comparación precedente. Estos apar- atos genómicos están basados básicamente en el uso de chips de nanotecnología que emplean una lectura masiva clusterizada (matriz) de las secuencias genéticas, procesa- das mediante la acción de la **microfluídica** a presión a una gran velocidad nunca antes vista. Las lecturas realizadas (*reads*) se obtienen en un tamaño específico y contienen el orden y composición del ADN de las distintas muestras biológicas procesadas. Además y por lo general, se con- vierten en lecturas digitales con un formato de archivo denominado FASTAQ, el cual está compuesto por cuatro líneas: la primera está reservada a la identificación de procedencia, la segunda corresponde a la secuencia leída del ADN, la tercera a comentarios y la cuarta se refiere a la calidad de la misma secuencia.

Usualmente se efectúan conversiones desde el FASTAQ (FAST(A/Q)) hasta el formato SAM (formato de secuencias alineadas) y, generalmente, se trabaja con su correspondiente binarización, es decir, el denomina- do BAM (Binary Alignment Map). Por tanto, para leer, almacenar, procesar y comparar genomas completos, los investigadores emplean dicha tecnología que facilita



[1] A estas unidades también se les llama *nucleótidos*, y cada uno de ellos está representa- do por una letra en particular: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T).

Formatos FASTAQ

Formato FASTQ es un formato basado en texto para almacenar tanto una secuencia biológica (por lo general secuencia de nucleótidos) y sus niveles de calidad correspondientes.

Microarrays

Un microarray es un laboratorio-on-a- chip múltiplex. Es un arreglo 2D de grandes cantidades de material biológico de alto rendimiento sobre un sustrato sólido que los ensayos utilizan para un muestreo miniaturizado.

Microfluídica

Es un campo multidisciplinar entre las ingenierías, la física, la química la bioquímica, la nanotecnología y la biotecnología con aplicaciones prácticas para el diseño de sistemas en microfluidos.

NGS

Next Generation Sequencing.

enormemente la compresión de los lenguajes genómicos, sintaxis, semántica y todos los aspectos comparativos en el estudio de distintos organismos y su evolución. Por consiguiente, los textos genómicos completos como fuente de investigación de muchos organismos se obtienen en solamente días, a un costo muy bajo (reactivos) y con una estructura ordenada de manera digital (generalmente en **formatos FASTAQ** para conversiones a formatos comunes como SAM y BAM) (LESK, 2015).

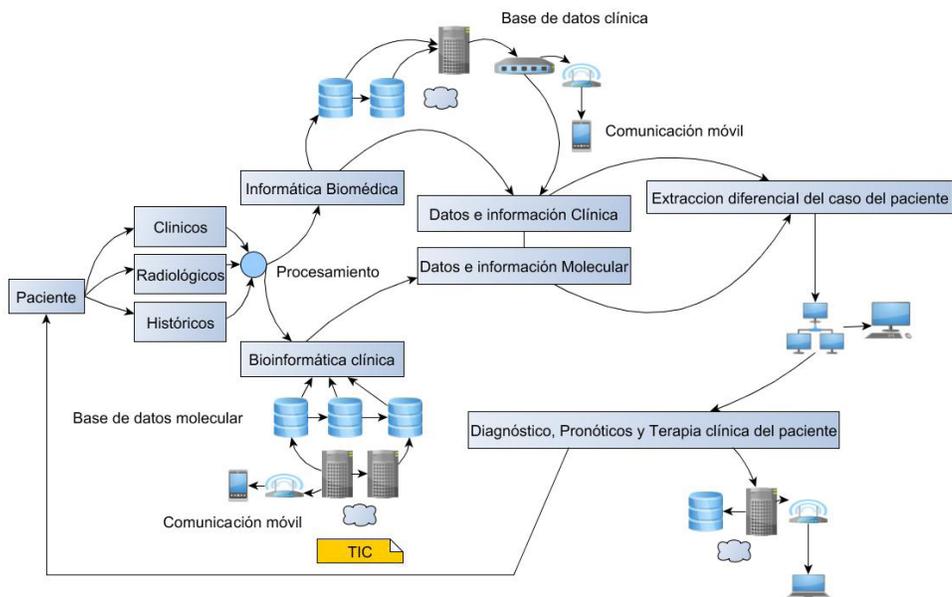
Por otra parte, la mayoría de los proyectos ómicos y biotecnológicos de secuenciación masiva de organismos están basados en **NGS**, los cuales, a su vez, emplean dispositivos de lectura construidos con nanobiotecnología (especialmente en el proceso de construcción de *targets ADN* en los biochips de los NGS) en aplicaciones sobre la bioinformática clínica.

Diseño y estándares de sistemas bioinformáticos y biología computacional

El diseño es el primer paso para efectuar la fase del desarrollo de cualquier producto o sistema de ingeniería. El objetivo de un diseñador es producir un modelo o representación de una entidad (sistema) que será construida más adelante (THOMAS *et al.*, 2011). Esta etapa puede dividirse en dos fases: diseño preliminar (diseño de datos, diseño de arquitectura del *software*, diseño de interfaz) y diseño detallado (diagrama modular, especificaciones, pruebas y validaciones).

Para confeccionar cualquier sistema de *software* siempre es necesario levantar una serie de requisitos del usuario final que tengan relación directa con los controles, navegabilidad y resultados embebidos dentro de las interfaces de usuario y sobre los eventos activados dentro del sistema a funcionar. En relación con aplicaciones científicas siempre es fundamental considerar los protocolos experimentales de los caso de uso (áreas específicas) y retroalimentación para validar la ingeniería y arquitectura funcional de los sistemas programados para un proceso clínico con un beneficio directo al paciente. Por ejemplo, en la nanotecnología la mayoría de los datos e información provienen de análisis con microscopios de alta resolución atómica (AFM y STM), mismos que procesan la información capturada por medio de un *software* diseñado y construido a través de las especificaciones propias y bajo recomendación del fabricante. Por tanto, para diseñar un sistema en biología computacional aplicado a la medicina molecular es necesario cumplir con diversos estándares y requisitos de uso experimental, de un sistema *software* y de comprensión de distintas áreas relacionadas (dato clínico o molecular), como el caso entre la bioinformática, la informática biomédica (ver Figura 2) y sus distintos flujogramas relacionados con las tecnologías de la salud.

Figura 2. Diagrama de modelo conceptual sobre las relaciones entre bioinformática clínica e informática biomédica y el procesamiento del tipo de dato: clínico o molecular.



Ingeniería de requisitos en biocomputación y nanotecnología molecular

El esfuerzo en la fase inicial de la ingeniería de requisitos implica desarrollar un modelo conceptual del sistema a diseñar y el empleo de distintos casos de uso (actores que emplean un sistema y su catálogo de valores) para la implementación de diversas funcionalidades explícitas. En el caso de la nanotecnología, se tiene un escenario variado donde se puede encontrar desde la caracterización de nanopartículas magnéticas, hasta la simulación de la interacción de biomoléculas y CNT (nanotubos de carbono) para su correspondiente funcionalización, así como los cambios en la nueva era de la **ultrasecuenciación** de estructuras (ZHONGMING *et al.*, 2012).

Asimismo, para confeccionar una interfaz de entrada se debe cumplir una serie de requisitos asociados a la apropiada navegabilidad y funcionalidad del modelo conceptual del sistema a desarrollar. Por consiguiente, en la primera fase de modelación del sistema aplicado en nanotecnología es necesario hacer un diseño lógico que facilite la interacción con el usuario final. En la Figura 3, se muestra el resultado de la implementación de la interfaz y prototipo del ejemplo diseñado y programado en un lenguaje orientado a objetos (POO) que, a su vez, permitió llevar a cabo una serie de cálculos condicionales del sistema sobre el parámetro BLA (parámetro bioquímico que mide la alternancia de longitudes de enlace C=C/C-C) en relación a los anillos de la molécula de tiofeno y su respectivo carácter y estado aromático/quinoide en función de las distancias de enlace (Å), que constituyen los valores principales de entrada (*input*) del sistema funcional.

Ultrasecuenciación

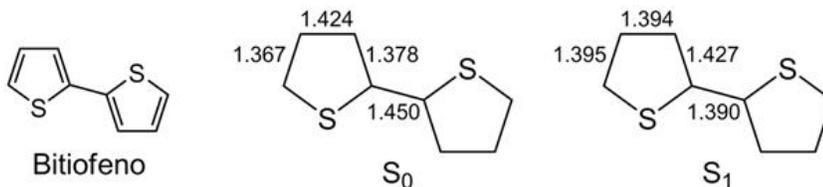
Es un conjunto de métodos y técnicas bioquímicas ultra precisos cuya finalidad es la determinación del orden de elementos biológicos. Se utiliza mucho en el estudio del ADN.

El parámetro BLA (parámetro bioquímico que mide la alternancia de longitudes de enlace C=C/C-C) en relación a los anillos de la molécula de tiofeno y su respectivo carácter y estado aromático/quinoide en función de las distancias de enlace (Å), que constituyen los valores principales de entrada (*input*) del sistema funcional.

Ejemplo de implementación de prototipo: tiofenos en nanobiotecnología para diseño de drogas en medicina molecular

Con el fin de ejemplificar un caso aplicado de nanobiotecnología dentro del campo molecular, a continuación se muestra una aplicación bioinformática muy básica que va desde un cálculo de estado de la molécula del tiofeno hasta la simulación 3D aplicada en el diseño de drogas. Para ello, se planteó inicialmente un pseudoalgoritmo por etapas, que resume el ejemplo computacional, con sus valores de salida (resultados) sobre el *script* (programa simple almacenado en un archivo) del sistema BLA programado y construido solamente con fines de ilustración (OROZCO, 2013):

- Entradas:** A partir de los valores de las distancias calculadas de los estados S_0 y S_1 de la estructura molecular del bitiofeno, se determinó el carácter aromático/quinoide de la molécula de forma automática en ambos estados por medio del procesamiento del parámetro BLA:



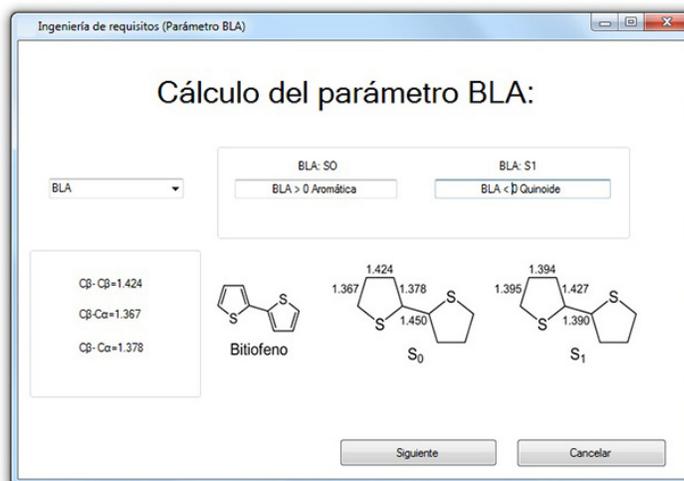
- Ecuación de procesamiento:**

$$BLA = dist(C\beta - C\beta) - [dist(C\beta - C\alpha) + dist(C\beta - C\alpha)]/2$$

La fórmula del parámetro BLA está en función de las siguientes distancias atómicas en angstrom (Å), localizadas y referenciadas en las estructuras químicas anteriores: para el caso del S_0 : $C\beta - C\beta = 1.424$, $C\beta - C\alpha = 1.367$, $C\beta - C\alpha = 1.378$ y en el caso de S_1 : $C\beta - C\beta = 1.394$, $C\beta - C\alpha = 1.395$, $C\beta - C\alpha = 1.427$, respectivamente.

- Condición del proceso:** $BLA < 0$ es quinoide, $BLA > 0$ es aromático.
- Procesamiento funcional (salidas):** $BLA(S_0) = 1.424 - [(1.367 + 1.378)/2] = 0.0515 > 0$: estado fundamental molecular: aromático. $BLA(S_1) = 1.394 - [(1.395 + 1.427)/2] = -0.017 < 0$: estado fundamental molecular: quinoide.

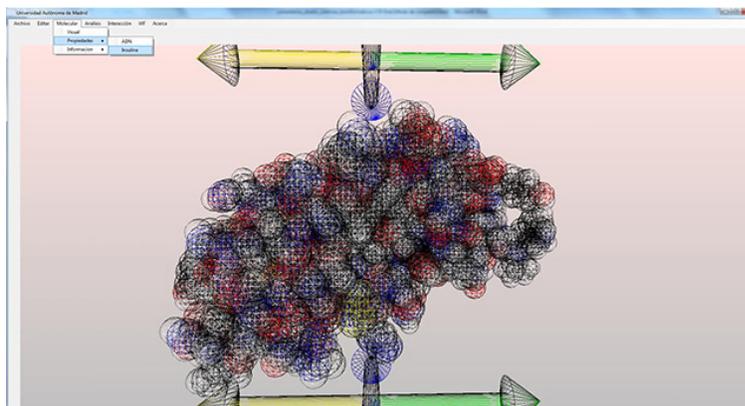
Figura 3. Interfaz de sistema para tiofeno y parámetro BLA.



En el formulario de salida del sistema programado (interfaz), los valores de salida del parámetro BLA fueron capturados por dos controles de texto (ver Figura 3) y el procedimiento del sistema calculó el estado fundamental del biotiofeno cumpliendo con todas las órdenes de precedencia de los operadores matemáticos integrados. El tipo de salida ($BLA < 0$ o $BLA > 0$) fue anidado en un simple condicionante lógico de expresión con salida tipo booleana. El sistema creado puede perfectamente calcular valores BLA para los distintos valores de procesamiento a partir de las distancias de enlaces (en Å) calculadas para los estados electrónicos fundamentales (S_0 y S_1) de una estructura molecular. Aunque este sistema es muy básico y fue construido solamente con tres formularios en arquitectura estructural, es posible variar su funcionalidad y que, en lugar de ser una aplicación de escritorio, sea un sistema implementado en modalidad de *web services*.

Finalmente, los tiofenos son empleados en el diseño de drogas (compuesto heterocíclico), tales como las antiinflamatorias no esteroides (NSAID: NonSteroidal Anti-Inflammatory Drug) en medicina molecular (ver Figura 4). En este sistema programado se diseñó e implementó una modelación virtual de la insulina a partir de la aplicación de un sistema integrado de nanobiotecnología molecular médica. Éste, integrado a la información y datos de las regiones variantes sensibles del genoma obtenido mediante NGS, puede aportar y mejorar aún más el diseño de drogas para profundizar el conocimiento del caso de la diabetes tipo 2.

Figura 4. Sistema integrado en nanobiotecnología molecular médica (simulación computacional de una estructura molecular de la insulina). Fuente: Empleo auxiliar del Cluster "Nelly" de bioinformática (Universidad de Costa Rica).



Conclusiones

El avance de la nanobiotecnología molecular es inminente e influye en otras disciplinas relacionadas. Esta situación conlleva necesariamente a un incremento del manejo de distintos tipos de datos atómicos y moleculares de la materia física y biológica y sus respectivas interacciones químico/molecular-espaciales. Por tanto, surge la necesidad del diseño y desarrollo de nuevos sistemas bioinformáticos y de biología computacional para la organización, almacenamiento, gestión, procesamiento y distribución de aplicaciones asociadas al caso de la medicina molecular y campo clínico. En la presente investigación se diseñaron como ejemplo dos sistemas asociados a las posibilidades de integración entre disciplinas: el primero relacionado con cálculos de estado de la molécula tiofeno, y el segundo a su empleo como molécula referencial en el diseño de drogas, por ejemplo, los antiinflamatorios no esteroides (simulación computacional) con utilidad en medicina molecular.

Finalmente, áreas híbridas como la nanobiotecnología molecular médica requieren del diseño de sistemas bioinformáticos y de informática biomédica con el fin de resolver problemas complejos en los cuales intervienen distintas disciplinas y conocimiento integrado a la nueva era de la ultrasecuenciación del ADN. 🌟

Bibliografía

- [1] CLARK, D., N. Pazdernik, *Molecular Biology*, Oxford: Academic Press Elsevier Inc., 2013, p. 67.
- [2] CROFT, D., G. O'Kelly, y G. Wu, "Reactome: a database of reactions, pathways and biological processes", *Nucleic Acids Research*, 2011, Vol. 39, D691–D697, [en línea]: <<http://www.reactome.org/>>, [Recuperado: 2014].
- [3] F. AKYILDIZ *et al.*, "Nanonetworks: A new communication paradigm", *Computer Networks*, 2008, Vol. 52, Núm. 12, p. 2260-2279.
- [4] KANEHISA LABORATORIES, *KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*, 2014, [en línea]: <<http://www.kegg.jp/>> [Recuperado: 2015].
- [5] LESK, Arthur, *Introduction to Bioinformatics*, Oxford: OUP, 2015, p. 24.
- [6] LORIMER, D., Raymond, A., & Walchli, J. "Gene composer: database software for protein construct design, codon engineering, and gene synthesis", *BMC Biotechnology*, 2010, Vol. 9, Núm. 36, [en línea]: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25501/>>
- [7] OROZCO, Allan, "Nanotecnología y TIC en Costa Rica", Informe Prosic, Universidad de Costa Rica, 2013, ISBN 978 9968 510 14- 1, pp. 244-245.
- [8] PDB (Protein Data Bank), 2015 [en línea]: <<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>>[consulta: julio de 2015].
- [9] REES, Mark, *Challenges and Opportunities of Next Generation Sequencing for Biomedical Research. Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, USA: Elsevier Inc, Vol. 89, pp. 28-49.
- [10] The JUNG Framework Development Team, "JUNG - Java Universal Network/Graph Framework", 2010, [en línea]: <<http://jung.sourceforge.net/>>, [Recuperado: 2014].
- [11] THOMAS *et al.*, "NanoParticle Ontology for Cancer Nanotechnology Research", *J Biomed Inform*, 2011, Vol. 44, Núm 1, pp. 59-74.
- [12] UNIPROT CONSORTIUM. "How can I access resources on this website programmatically", 2012, [en línea]: <http://www.uniprot.org/faq/28#id_mapping_java_example>, [Recuperado: 2014].
- [13] -----, "UniProt", [en línea]: <<http://www.uniprot.org/>>, [Recuperado: 2014].
- [14] WANG, Baoying, Li Ruowang, W. Perrizo, *Big Data Analytics in Bioinformatics and Healthcare*, USA: IGI Global, 2014, p. 247-254.
- [15] ZHONGMING, Zhao *et al.*, "Genomics in 2012: Challenges and Opportunities in the Next Generation Sequencing era", *BMC Genomics*, 2012, Vol. 13, Suppl. 8, p. S1.