



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

CENTRO DE BIOTECNOLOGÍA

Volumen: 1, Nro. 1: 2012

Loja - Ecuador
2012

CENTRO DE BIOTECNOLOGÍA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

Volumen: 1, Nro. 1

Año: 2012

ISSN: 1390-7573

IEPI: CUE-000967

COMITE EDITORIAL:

Dr. Rómulo Chávez Valdivieso, Ph. D.

DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN - UNL

Ing. Iván Granda Mora, Mg. Sc.,

DOCENTE INVESTIGADOR DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

COMITÉ DE REVISIÓN:

Aminael Sánchez Rodríguez, Ph.D.,

Roldán Torres Gutiérrez, Ph.D.

Klever Iván Granda Mora, Mg. Sc.

EDITOR:

Rómulo Chávez Valdivieso, Ph.D.

DIRECCION: Ciudad Universitaria "Guillermo Falconí Espinosa", Sector "La Argelia"

EMAIL: centrobiotecnologia@unl.edu.ec

César Sandoya V.

RESPONSABLE DE COMUNICACIÓN INSTITUCIONAL

Byron Gutiérrez Q.

DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN - UNL

Loja – Ecuador

CONTENIDOS

I. ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 6** **RECURSOS GENÉTICOS PARA LA AGRICULTURA Y LA ALIMENTACIÓN**
Autor: Ing. Aníbal Homero Ruiz Sánchez.
- 14** **BIOLOGÍA DE SISTEMAS Y BIOINFORMÁTICA: ESTUDIO DE INTERACCIONES FITOPATOLÓGICAS**
Autores: Ing. Marlon Pineda Escobar, Dr. Ph.D. Aminaél Sánchez Rodríguez
- 23** **MICROORGANISMOS DIAZOTRÓFICOS Y SU CONTRIBUCIÓN A LA FIJACIÓN BIOLÓGICA DEL NITRÓGENO**
Autores: Ing. Klever Iván Granda Mora, M.Sc., Biólogo. Santiago Erazo Sotomayor.
- 34** **USO DE MICROORGANISMOS ANTAGONISTAS Y SUSTANCIAS NATURALES COMO UNA ALTERNATIVA ECOLÓGICA EN EL CONTROL DE ENFERMEDADES EN CULTIVOS**
Autor: Ing. Ángel Rolando Robles Carrión, M.Sc.
- 44** **MARCADORES MOLECULARES GENERADOS PARA SOLANUM SECCIÓN LYCOPERSICON**
Autora: Ing. María Natalia Morales Palacio Mg.Sc.
- 50** **NANOESTRUCTURAS POLIMÉRICAS PARA LA DETECCIÓN DE ADN**
Autor: Ing. Iván Burneo Saavedra Mg. Sc.

II. RESUMEN DE PROYECTOS:

- 64** **“ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES PATÓGENO-PATÓGENO, QUE SE ESTABLECEN DURANTE EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE LA MARCHITEZ VASCULAR EN EL BABACO (VASCONCELLEA HELBORNII VAR. PEN-TAGONA)”**
Autor: Ing. Marlon Pineda Escobar
- 64** **“PRODUCCIÓN DE UN BIOINOCULANTE EFICIENTE PARA EL CULTIVO DE LEGUMINOSAS: MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE CEPAS NATIVAS DE MICROORGANISMOS DIAZOTRÓFICOS”**
Autor: Ing. Kléver Iván Granda Mora, M.Sc
- 65** **“MARCADORES MOLECULARES GENERADOS PARA SOLANUM SECCIÓN LYCOPERSICON”**
Autor: Ing. María Natalia Morales Palacio, Mg.Sc
- 65** **“AMPLIACIÓN Y ESPECIALIZACIÓN DEL BANCO DE GERMOPLASMA DEL CENTRO DE BIOTECNOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA, PRIORIZANDO LEGUMINOSAS DE LA ZONA 7 DEL ECUADOR”**
Autor: Ing. Aníbal Homero Ruiz Sánchez.
- 66** **“DESARROLLO DE BIOSENSORES ELECTROQUÍMICOS “LABEL-FREE” MEDIANTE EL USO DE MATERIALES NANOESTRUCTURADOS PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA Y RÁPIDA DE CÁNCER”.**
Autor: Ing. Iván Burneo Saavedra Mg. Sc.
- 66** **PRODUCCIÓN DE BACTERINAS INACTIVADAS PARA PREVENIR LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS DE ORIGEN BACTERIANO EN COBAYOS (Cavia porcellus) DE LA PROVINCIA DE LOJA.**
Autora: Med. Vet. Vanessa Herrera Yunga

III. INFORMATIVO

- 68** **INFORMATIVO DEL CENTRO DE BIOTECNOLOGÍA - 2011**

EDITORIAL

El Centro de Biotecnología (CB) de la Universidad Nacional de Loja, se creó como una entidad responsable de la investigación científica aplicada, innovación biotecnológica y docencia, con el objetivo de impulsar la Biotecnología en beneficio de la colectividad, con especial énfasis en lo productivo y social, por lo tanto el CB considera las necesidades de los sectores agrícola, ambiental, pecuario, de salud pública, y apoyo a la investigación para la vida, el desarrollo y la legislación, siendo esta unidad académica un referente para la región sur y el Ecuador, que ofertará alternativas tecnológicas, y se proyecta a desarrollar estudios de Posgrado y de Maestría en Ciencias Biotecnológicas en coordinación con las Áreas Académicas de la Universidad Nacional de Loja y otras entidades públicas y privadas nacionales y externas.

El Centro de Biotecnología cuenta con instalaciones y equipamiento para realizar estudios, exploración y manipulación de genes de animales, plantas, y microorganismos de interés económico y ecológico, así como para desarrollar biotecnologías competitivas, con enfoque multi e interdisciplinario

La presente publicación abarca artículos de revisión sobre las temáticas biotecnológicas referentes a los proyectos de investigación propuestos a desarrollar en el Centro de Biotecnología, en los que se proporciona en forma resumida y analítica el Estado del Arte con la información actualizada generada por centros e investigadores del mundo científico. En la segunda sección se proporciona un resumen de los proyectos de generación biotecnológica que han sido formulados y elaborados por el personal de investigadores del Centro de Biotecnología y se han sometido al análisis de pares externos y a captación de financiamiento para su ejecución. Finalmente se describe las actividades vinculadas con la gestión del centro y cumplidas durante el año 2011.



AUTORIDADES UNIVERSITARIAS:

Dr. Gustavo Villacís Rivas, Mg.Sc.,
RECTOR

Dr. Ernesto González Pesantes, Mg.Sc.,
VICERRECTOR

Dr. Rómulo Chávez Valdivieso, Ph.D.
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN - UNL

COMITÉ DIRECTIVO DEL CENTRO DE BIOTECNOLOGÍA:

Dra. Graciela Yépez de Ruíz,
DIRECTORA DEL ÁREA JURÍDICA, SOCIAL Y ADMINISTRATIVA (E)

Dr. Edgar Benítez González, Mg.Sc.,
DIRECTOR DEL ÁREA AGROPECUARIA Y DE RECURSOS NATURALES RENOVABLES

Dr. César León Aguirre,
DIRECTOR DEL ÁREA DE LA EDUCACIÓN, EL ARTE Y LA COMUNICACIÓN (E)

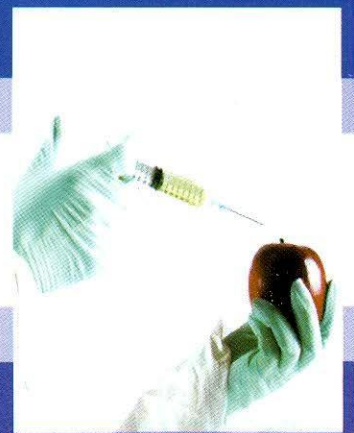
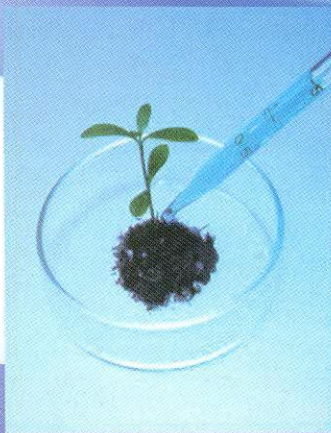
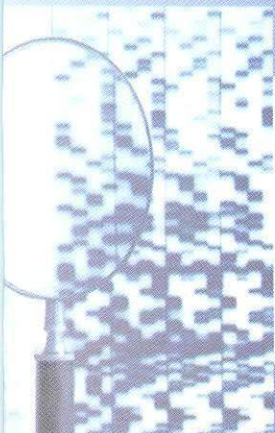
Dr. Jorge Reyes Jaramillo,
DIRECTOR DEL ÁREA DE LA SALUD HUMANA (E)

Ing. José Ochoa Alfaro,
DIRECTOR DEL ÁREA DE LA ENERGÍA, LAS INDUSTRIAS Y LOS RECURSOS NATURALES RENOVABLES

Dr. Tito Muñoz Guarnizo, Mg. Sc.,
DIRECTOR DEL CENTRO DE BIOTECNOLOGÍA



I. Artículos de revisión





BIOLOGÍA DE SISTEMAS Y BIOINFORMÁTICA: ESTUDIO DE INTERACCIONES FITOPATOLÓGICAS

Marlon Pineda Escobar¹, Aminael Sánchez Rodríguez²

1. Centro. Biotecnología, Universidad Nacional de Loja (UNL), La Argelia, Loja, Ecuador. E-mail: mao_os11@yahoo.es, 2. Department of Microbial and Molecular Systems, K.U. Leuven, Kasteelpark Arenberg 20, B-3001 Leuven, Belgium. E-mail: aminael.sanchezrodriguez@biw.kuleuven.be



RESUMEN

Con la finalización del genoma humano y el crecimiento en número de diversos genomas secuenciados, una nueva era de la investigación sobre evolución molecular está tomando forma. La gran cantidad de avances tecnológicos en el área biológica, están llevando a la unificación de campos científicos como la biología molecular, bioquímica, física, matemáticas y ciencias de la computación, lo que ahora se conoce como biología de sistemas. En este artículo hacemos un énfasis en los flujos de trabajo en bioinformática que permiten la adopción de enfoques comparativos que van más allá del estudio de organismos modelos de forma aislada para dar forma a una nueva dimensión de estudios: los sistemas biológicos.

Palabras clave: Biología de Sistemas; Bioinformática, Interacciones moleculares



ABSTRACT

With the completion of the human genome and the growth in number of sequenced genomes, a new age of evolutionary research is taking shape. Many technological advances in biology are leading to the unification of diverse scientific fields such as molecular biology, biochemistry, physics, mathematics and computer science, now known as systems biology. In this paper we focus on bioinformatics workflows that allow to go beyond the study of model organisms in isolation to shape a new dimension of study: the biological system.

Key words: Systems biology; Bioinformatics; Molecular interactions

INTRODUCCIÓN

La maduración de la Biología Molecular, de nuestros tiempos ha cambiado de forma significativa, la forma en que miramos a la célula: ello permite un acercamiento holístico y no determinístico. Las nuevas tecnologías que han dado lugar al acceso a grandes volúmenes de datos, el mayor poder computacional y el diseño de nuevos algoritmos, han cambiado la actitud de muchos científicos sobre cómo solucionar algunos de sus problemas (1). Sólo en la última década hemos tenido acceso a la casi completa diversidad de genomas, que permiten a gran escala, el análisis comparativo de organismos (ej. comparaciones de familias de genes) (1), y ha propiciado el nacimiento de una nueva disciplina denominada Biología de Sistemas (2). El acceso a esta inmensa cantidad de datos significa proporcionar una visión profunda en el árbol de la vida a casi todos los niveles de divergencia entre especies. Por ello no es sorprendente que la comprensión de relaciones filogenéticas sea un objetivo de investigación común entre los biólogos evolucionistas, y en los científicos interesados en la organización y función del genoma (1). A partir de esta concepción se han realizado muchos estudios referentes a las interacciones biológicas, tratando de explicar el surgimiento de caracteres fenotípicos complejos de manera integrada (2).

Una de las dificultades más importantes que afrontamos proviene, de la enorme cantidad de datos que disponemos: la secuencia de más de un millón y medio de proteínas, la de más de mil genomas, la estructura tridimensional de más de 20 mil proteínas; también

disponemos de muchos datos que indican qué proteínas interactúan entre sí; y todo el conocimiento científico acumulado a lo largo de las últimas décadas se encuentra disperso en más de 12 millones de artículos. El reto es ser capaces de relacionar todos estos datos, extraer conocimiento de ellos, comprender la biología de los organismos (3) y empezar a tener un impacto importante en nuestra comprensión de la evolución molecular (1).

Los animales, hongos y plantas son los más representados en términos de iniciativa genómica, porque han iniciado el interés de las diversas comunidades científicas, incluyendo los parasitólogos, fitopatólogos, los oceanógrafos, y biólogos en general. A medida que se realizan más estudios genómicos, se va proporcionando información sobre la función de los sistemas biológicos, a través del bioanálisis mediante el empleo de nuevos métodos de alto rendimiento como la bioinformática que permite analizar información biológica a través de modelos computacionales. (1).

Cuando se secuencian un genoma vemos poco más que una larga serie de caracteres en un alfabeto de cuatro letras (los nucleótidos: A, C, T y G). Para lograr extraer patrones significativos de dicha información, la bioinformática tiene un papel protagonista por dos razones principales: por una parte, la enorme cantidad de datos disponibles sólo puede ser analizada utilizando ordenadores; por otra, los datos son complejos, entre la maraña que entretienen hay información que sólo puede salir a la luz utilizando sofisticados algoritmos computacionales, que permiten comprender la información que encierran estos libros de



instrucciones encontrando los genes y su función.

Esta herramienta de bioanálisis ha aportado algunas soluciones que son alternativas de gran valor al lento y costoso trabajo experimental (3). Desde los primeros estudios en esta temática y hasta el presente, la secuenciación del genoma humano ha dado un empujón importante a esta disciplina (3).

La importancia del análisis comparativo es evidente en la proporción cada vez mayor de nuevos proyectos en genomas procarióticos que se han elegido por su relación filogenética con organismos modelo como *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis* y sus correspondientes taxones relacionados. Esta misma tendencia está ocurriendo en los eucariotas. Algunos ejemplos destacados son los múltiples proyectos de genómica en *Saccharomyces*, en *Ascomycetes*, en *Plasmodium* y otras iniciativas de genoma en nematodos y *Drosophila*, y el gran número de los proyectos de genómica de primates y mamíferos. (1).

El objetivo de esta reseña es realizar una recopilación y análisis de la información relacionada con la Biología de Sistemas, que a través de la Bioinformática permita en conjunto, analizar y entender dos de las preguntas fundamentales: la función de los sistemas biológicos en las interacciones y el conocimiento de la evolución de la diversidad de la vida.

Parte Especial:

En los últimos años, se han producido grandes avances en diferentes técnicas de biología molecular, que han generado un aumento exponencial en la cantidad de información proveniente de genes, proteínas, dinámica celular y respuestas de los organismos frente a mutaciones y el medio que los rodea. El principal objetivo de las ciencias biológicas es comprender la organización y dinámica de los componentes que forman los sistemas vivos, es decir, investigar las relaciones espaciales

y temporales entre moléculas, células, tejidos, órganos y organismos que dan lugar a causa y efecto en sistemas vivos.

Frente a la aproximación tradicional de la biología al estudio de genes, proteínas y células como entidades individuales, la Biología de Sistemas busca la comprensión global de las interacciones que se producen a todos los niveles en los seres vivos. Permitiendo mirar a la célula con un acercamiento holístico y no determinístico.

La Biología de Sistemas es un campo emergente de las ciencias de la vida con un carácter multidisciplinario.

En esta nueva disciplina convergen expertos procedentes de áreas como la genómica, proteómica, metabolómica, bioquímica y biología molecular, bioinformática, biofísica, fisiología y modelación computacional. Fruto de esta colaboración entre grupos podrán establecerse estándares en bases de datos, software y algoritmos. La Biología de Sistemas revolucionará la medicina del futuro. Actualmente, la medicina está enfocada al tratamiento de síntomas mientras que en un futuro será más predictiva, previsible y personalizada. Esto ocurrirá gracias al apoyo que tendrá de disciplinas como la Biología de Sistemas que permitirá la caracterización y el establecimiento de diferencias entre estados patológicos y normales mediante el diseño de modelos predictivos de estados patológicos. A partir de esta concepción se han realizados muchos estudios referentes a las interacciones biológicas, tratando de explicar el surgimiento de caracteres fenotípicos complejos de manera integrada.

Para llegar a materializar estos objetivos, es crítico desarrollar herramientas de software más potentes y modelos matemáticos más robustos que permitan realizar modelos cuantitativos y cualitativos capaces de reproducir detalladamente los fenómenos biológicos. Paralelamente también es necesario desa-

Los animales, hongos y plantas son los más representados en términos de iniciativa genómica, porque han iniciado el interés de las diversas comunidades científicas, incluyendo los parasitólogos, fitopatólogos, los oceanógrafos y biólogos en general.



rollar nuevas tecnologías y metodologías (y abaratar las ya existentes) para miniaturizar, estandarizar y automatizar la obtención de datos experimentales. (2).

ASPECTOS GENERALES DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS:

La Bioinformática tradicionalmente se ha centrado en el estudio de las proteínas y los genes de forma aislada. Por ejemplo, para predecir la función o la estructura tridimensional de una proteína nueva, se buscan proteínas parecidas cuya función o estructura ya se conozcan. Existen multitud de métodos computacionales en torno a esta perspectiva, y han sido, y sigue siendo, de gran ayuda. Desde hace algunos años, sin embargo, el panorama se ha ampliado: nuevas técnicas experimentales nos permiten conocer las redes de interacción entre proteínas de una célula, o cómo se expresan en determinada situación miles de genes. Este emergente punto de vista, más amplio, necesita de nuevos métodos para que seamos capaces de comprender los datos.

Una de las dificultades más importantes que afrontamos en Biología proviene, paradójicamente, de la enorme cantidad de datos que disponemos. El reto es ser capaces de relacionar todos estos datos, extraer conocimiento de ellos, y comprender la biología de los organismos. (3). La gran mayoría de los fenotipos cuantificables en las especies presentan un gran nivel de variabilidad a nivel poblacional (variación genética natural). Mientras que la presencia de esta diversidad es ampliamente reconocida, mucho menos se sabe acerca de las consecuencias de la variación genética natural o las fuerzas detrás de su mantenimiento o generación, que son fundamentales para la evolución y la ecología. La utilidad de la biología de sistemas ha ido más allá de la capacidad para describir fenotipos individuales sino para empezar describiendo la forma de las interacciones (4). La biología de sistemas también ha comenzado a tener un gran avance para ayudar a entender mejor y así describir la biología de las plantas (5).

Este incluye el desarrollo de enfoques clave para combinar datos de metabolómica y transcripción en la identificación de nuevos genes de regulación enzimática (6;7). Numerosos métodos de biología de sistemas ahora se aplican al estudio de la variación genética natural, incluyendo la transcriptómica (8;9), metabolómica (10;11), la proteómica (12), compilación de grandes conjuntos de datos fisiológicos (8), la red de herramientas de análisis (13;14), y toda la secuenciación del genoma (15;16).

Cada uno de estos enfoques tiene una mirada fuerte y ayuda en la identificación rápida de genes subyacentes, fenotipos que van desde la floración a los mecanismos de resistencia biótica. Sin embargo, su uso potencial es la comprensión de las bases genéticas de determinados fenotipos biológicos que han sido revisados ampliamente en los últimos años. (17).

Sólo en la última década hemos tenido acceso a la casi completa diversidad de genomas, que permiten a gran escala el análisis comparativo de organismos. Nuevos genomas, secuencias y métodos de análisis están ayudando a mejorar nuestra comprensión de la filogenia, y al mismo tiempo mejorarlas.

Actualmente, sin embargo, el nivel de la secuenciación del genoma de las diferentes ramas del árbol de la vida está lejos de ser equivalentes. Proyectos de genoma procariótico son abundantes, principalmente debido al pequeño tamaño del genoma, con 200 genomas ya publicados y 500 por lo menos actualmente en curso (www.genomesonline.org).

En contraste, 300 genomas de eucariotas están terminados o en curso (www.genomesonline.org). Sin embargo, estos datos están empezando a tener un impacto importante en nuestra comprensión de la evolución eucariótica. Los animales, hongos y plantas son los más representados en términos de iniciativa genómica. A medida que se realizan más proyectos genómicos, postgenómicos, la biología también va proporcionando información sobre la función de los sistemas biológicos (1).



La inmensa cantidad de datos obtenidos a través de los proyectos de secuenciación del genoma no proporcionan suficiente información acerca de funcionamiento de un organismo a nivel molecular. Por esta razón, en los últimos años se ha producido un incremento en los esfuerzos por entender la función y objetivos de las diversas moléculas existentes en la célula (ADN, ARN, proteínas, y metabolitos). Para lograrlo es preciso definir la estructura tridimensional de estas macromoléculas, su localización subcelular, interacciones macromoleculares, y niveles de expresión.

Un nuevo tipo de terminología que emplea el sufijo "oma" se ha extendido en la comunidad científica en los últimos años, en referencia a los distintos tipos de subpoblaciones de macromoléculas en la célula. Por extensión, a la disciplina o área de investigación que se encarga del estudio de cada una de estas subpoblaciones, se le añade el sufijo "ómica".

El número de publicaciones es un buen indicador de la situación de la investigación en Biología de Sistemas. Al realizar una búsqueda utilizando como palabra clave "Biología de Sistemas" (Systems Biology) en la base de datos de publicaciones científicas Pubmed, se observan un total de 46448 artículos científicos publicados entre enero del año 1999 y octubre del 2011. Si se compara este número de artículos con los 71.707 artículos que emplean los términos Genómica o Genómica Funcional (Genomics) que se han publicado en el mismo período de tiempo, podemos hacernos una idea del estado inicial en que se encuentra la investigación en Biología de Sistemas (2).

BIOINFORMÁTICA

ANÁLISIS DE DATOS GENÓMICOS

Con múltiples secuencias del genoma a disposición del público, ahora estamos en la era de la post-genómica. La llamada siguiente generación (NextGen) de técnicas rápidas y baratas de secuenciación es lo que permite abordar una amplia gama de aplicaciones de análisis genético que incluye: la genómica

comparativa, de alto rendimiento de detección de polimorfismo, el análisis de la regulación transcripcional, desentrañar los genes mutantes en las enfermedades, y muchos otros estudios, sólo limitada por la imaginación de los investigadores. La genómica comparativa es un paso fundamental en muchos estudios de análisis de secuencias y la anotación de genomas completos a través de la identificación de regiones codificantes y regulación. Es además uno de los principales retos en la investigación actual en biología molecular (18) presentando una evaluación estadística de las características discriminatorias de proteínas codificantes y no codificantes entre especies.

Distintos grupos de investigación han desarrollado un procedimiento automatizado que permite de forma masiva realizar búsquedas similares de agrupación de genes, cálculo de varias alineaciones, y la reconstrucción de árboles filogenéticos dando lugar a la producción de tres bases de datos: HOVERGEN, HOGENOM y HOMOLENS. (19; 20).

ANÁLISIS DE DATOS DE TRANSCRIPTÓMICA:

La evaluación de los datos de transcriptómica requiere el uso de enfoques que aprovechen la dinámica de activación de funciones de los genes. Un nuevo enfoque complejo en la evaluación de los datos de expresión es presentado por (21). En este trabajo los autores presentan tres nuevos métodos capaces de capturar los diferentes aspectos de la relación entre los genes, las funciones y co-expresión que son biológicamente significativos. Otro aspecto interesante del análisis a gran escala de datos de transcriptoma es tratado por (22) con EasyCluster, una herramienta de agrupación capaz de generar nuevos genes.

ANÁLISIS DE DATOS DE PROTEÓMICA

Son dos elementos clave de ómicas, el análisis automático de datos y la visualización de datos (23) la una presenta una herramienta nueva llamada agrupación GIBA y demuestra



cómo la combinación de los métodos existentes, en este caso las herramientas de clustering para analizar las interacciones entre proteínas, puede aumentar la calidad de los resultados. (24) describe una herramienta de visualización para comparar dos proteínas LC-MS conjuntos de datos a un nivel muy detallado, mientras que (25) presentan un nuevo enfoque computacional para visualizar y comparar quimiogenómica proteínas.

INTEGRACIÓN DE DATOS BIOLÓGICOS

La integración de los resultados de la predicción automática y visualización para el análisis genómico de datos del genoma es un gran problema de la era post-genómica. (26) describen su trabajo en la anotación y visualización de secuencias retrovirales endógenas usando el Sistema de Anotación distribuido (DAS) y eBioX. (27) aplicar la experiencia en la interacción persona-ordenador para crear componentes de software reutilizables que analicen a gran escala un conjunto de bases de datos (20).

El poder del análisis genético consiste en que, mediante el estudio de relaciones genotipo-fenotipo, podemos acercarnos a los detalles de los sistemas biológicos.

La Bioinformática es el área de la Biología donde intentamos aplicar los métodos computacionales para analizar esta información. Desde los primeros estudios en esta temática y hasta el presente, la secuenciación del genoma humano ha dado un empujón importante a esta disciplina, debido a que se han descrito millones de diferencias en la secuencia entre distintas personas.

La Bioinformática tradicionalmente se ha centrado en el estudio de las proteínas y los genes de forma aislada. Desde hace algunos años, el panorama se ha ampliado: nuevas técnicas experimentales nos permiten conocer las redes de interacción entre proteínas de una célula, o cómo se expresan en determinada situación miles de genes. Este incipiente punto de vista, más amplio, necesita de nuevos métodos para que seamos capaces de comprender los datos. (3)

INTERACCIONES FITOPATOLÓGICAS

En la tríada clásica de la epidemiología, la expresión clínica de la enfermedad infecciosa se entiende como un producto de una relación compleja de un agente infeccioso, la respuesta inmune del huésped y factores ambientales. (28). En síntesis moderna, los genes eran las características de adaptación de las especies, no un nivel de evolución, con una historia profunda o con procesos de ramificación potencialmente diferentes de las especies. Esta visión estaba relacionada con el supuesto de que la historia de las especies estaba dominada por el ajuste fino de la evolución de los sub-organismos rasgos específicos a fines funcionales. (29).

Los estudios genéticos no sólo nos ayudan a entender mecanismos básicos en biología, sino también nos brindan información sobre

la relación entre el genotipo – contenido genético de un individuo en forma de ADN – y el fenotipo – la expresión del genotipo en un determinado contexto ambiental. Entender dichas relaciones entre el genotipo y el fenotipo nos brinda el potencial de mejorar nuestra habilidad para prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades.

En tiempos recientes, la biología molecular celular ha transitado del estudio de componentes moleculares individuales al estudio del conjunto de dichos componentes y sus interacciones (30). Esta aproximación de biología de sistemas busca, en la medida de lo posible, una descripción integral y cuantitativa de las células y de los organismos, para lo cual ha sido necesario el desarrollo de nuevos métodos tanto teóricos como experimentales. Las interacciones genéticas son particularmente atractivas para el análisis de los sistemas biológicos, por su naturaleza trascienden en la interacción física y reflejan relaciones funcionales entre diferentes componentes genéticos. Gracias a las interacciones genéticas conocemos en la actualidad un número



importante de vías metabólicas, de transducción de señales y de procesos de desarrollo.

El poder del análisis genético consiste en que, mediante el estudio de relaciones genotipo-fenotipo, podemos acercarnos a los detalles de los sistemas biológicos. De hecho, mucho de nuestro conocimiento sobre procesos biológicos clásicos se recopiló incluso antes de que se describiera el dogma central de la biología molecular. Las últimas décadas han visto un progreso sin precedente en el desarrollo de la biología molecular. Los avances tecnológicos y de diseño de protocolos han permitido a los científicos automatizar muchos de los experimentos que tradicionalmente se hacían a mano y a pequeña escala. La combinación de dichas tecnologías con los catálogos genéticos completos que representan las secuencias genómicas han resultado en experimentos de alto rendimiento que examinan las propiedades bioquímicas y genéticas de un gran número de genes en paralelo. De esta forma, podemos interrogar a los sistemas biológicos de manera sistemática.

Dado el atractivo particular del estudio de las interacciones genéticas de los genes entre sí y de éstos con las condiciones externas, no es de extrañar que éstas también hayan sido sujeto de análisis funcional sistemático. Dichos estudios se enfocaron originalmente en organismos modelo como la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (31; 32; 33; 34; 35; 36) y el nemátodo de vida libre *Caenorhabditis elegans* (37; 38), dada la facilidad con que estos organismos pueden ser manipulados genéticamente. Entre tanto, podemos aprender principios básicos sobre un número importante de procesos biológicos mediante el estudio de interacciones genéticas en organismos más simples, donde muchas de las herramientas pertinentes ya están a la mano. Con esta idea en mente, muchos grupos de investigación han desarrollado protocolos para crear combinaciones genéticas de diferente naturaleza (inactivación completa, inactivación parcial, sobreexpresión, etc.) en parejas de genes.

Esto nos permite construir el mapa de inte-

racciones para $2n$ pares de genes para un número n razonable de genes. Es importante destacar que el muestreo en estos casos aumenta de manera exponencial: un estudio de todas las interacciones de cien parejas de genes implica el análisis de 10.000 muestras experimentales, mientras que para el estudio de mil parejas de genes requeriría 1'000.000 de muestras. Los primeros estudios sistemáticos se concentraron en la identificación de parejas de mutaciones co-letales (39; 33; 35; 36). La tecnología más reciente ha permitido hasta cierto punto el análisis cuantitativo de interacciones genéticas mediante el estudio de fenotipos tales como la velocidad de crecimiento (32; 34). Algunas variantes de estos ensayos han examinado las interacciones de las perturbaciones genéticas con las condiciones externas tales como respuesta a estrés o a la presencia de drogas (31; 40). (41).

CONCLUSIONES

De este estudio se resalta la importancia que tiene el conocimiento profundo de la Biología de Sistemas. Este conocimiento es vital desde el punto de vista biológico, debido a que permite una adecuada y mejor comprensión de la organización y dinámica de los componentes que forman los sistemas vivos, es decir, investigar las relaciones espaciales y temporales entre moléculas, células, tejidos, órganos. Y la integración de los resultados de la predicción automática y visualización para el análisis genómico de datos del genoma en estudio.

REFERENCIAS

1. Medina M: **Genomes, phylogeny, and evolutionary systems biology**. PNAS. 2005, 102: 6630 - 6635.
2. López M, Ruiz G, Vega M, 2007. **Biología de Sistemas Informe de Vigilancia Tecnológica**. Genoma España biología de Sistemas. 128.
3. UCM (2011) Bioinformática. Disponible en <http://www.bbm1.ucm.es/> (accessed October 8, 2011).
4. Albert R: **Scale-free networks in cell biology**. J Cell Sci 118: 4947 - 4957.



5. Brady SM, Provart N. **Web-queryable large-scale data sets for hypothesis generation in plant biology.** *Plant Cell* 2009, 21: 1034–1051.
6. Hirai MY, Klein M, Fujikawa Y, Yano M, Goodenowe DB, Yamazaki Y, Kanaya S, Nakamura Y, Kitayama M, Suzuki H. **Elucidation of gene-to-gene and metabolite-to-gene networks in Arabidopsis by integration of metabolomics and transcriptomics.** *J Biol Chem* 2005, 280: 25590–25595.
7. Hansen BG, Kliebenstein DJ, Halkier BA. **Identification of a flavinmonooxygenase as the S-oxygenating enzyme in aliphatic glucosinolate biosynthesis in Arabidopsis.** *Plant J* 2007, 50: 902–910.
8. Keurentjes JJB, Koornneef M, Vreugdenhil D. 2008. **Quantitative genetics in the age of omics.** *Curr Opin Plant Biol* 2008, 11: 123–128.
9. Kliebenstein DJ: **Quantitative genomics: analyzing intraspecific variation using global gene expression polymorphisms or eQTLs.** *Annu Rev Plant Biol* 2009c 60: 93–114.
10. Keurentjes JJB. **Genetical metabolomics: closing in on phenotypes.** *Curr Opin Plant Biol* 2009, 12: 223–230.
11. Kliebenstein DJ: **Advancing genetic theory and application by metabolic quantitative trait loci analysis.** *Plant Cell* 2009 a. 21: 1637–1646.
12. Stylianou IM, Affourtit JP, Shockley KR, Wilpan RY, Abdi FA, Bhardwaj S, Rollins J, Churchill GA, Paigen B: **Applying gene expression, proteomics and single-nucleotide polymorphism analysis for complex trait gene identification.** *Genetics* 2008, 178: 1795–1805.
13. Hansen BG, Halkier BA, Kliebenstein DJ: **Identifying the molecular basis of QTLs: eQTLs add a new dimension.** *Trends Plant Sci* 2008, 13: 72–77.
14. Kliebenstein DJ: **Quantification of variation in expression networks.** *Methods Mol Biol* 2009b 553: 227–245.
15. Borevitz J, Chory J. **Genomics tools for QTL analysis and gene discovery.** *Curr Opin Plant Biol* 2004, 7: 132–136.
16. Nordborg M, Weigel D: **Next-generation genetics in plants.** *Nature* 2008, 456: 720–723.
17. Kliebenstein, DJ. **Systems Biology Uncovers the Foundation of Natural Genetic Diversity 1.** *Plant Physiology* 2010, 152: 480–486.
18. Creanza TM, Horner DS, D'Addabbo A, Maglietta R, Mignone F, Ancona N, Pesole G: **Statistical assessment of discriminative features for protein-coding and non coding cross-species conserved sequence elements.** *BMC Bioinformatics* 2009, 10(Suppl 6):S2.
19. Penel S, Arigon AM, Dufayard GF, Sertier AS, Daubin V, Duret V, Gouy M, Perrière G: **Databases of homologous gene families for comparative genomics.** *BMC Bioinformatics* 2009, 10(Suppl 6):S3.
20. Doménica D, Gisel A, Eriksson NE, Kossida S, Mattila K, Klucar L, Rudloff EB: **The 20th anniversary of EMBnet: 20 years of bioinformatics for the Life Sciences community.** *BMC Bioinformatics* 2009, 10(Suppl 6): S1 doi:10.1186/1471-2105-10-S6-S1.
21. Nueda MJ, Sebastián P, Tarazona S, García F, Dopazo J, Ferrer A, Conesa A: **Functional assessment of time course microarray data.** *BMC Bioinformatics* 2009, 10(Suppl 6):S9.
22. Picardi E, Mignone F, Pesole G: **EasyCluster: a fast and efficient gene-oriented clustering tool for large-scale transcriptome data.** *BMC Bioinformatics* 2009, 10(Suppl 6):S10.
23. Moschopoulos CN, Pavlopoulos GA, Schneider R, Likothanassis SD, Kossida S: **GIBA: a clustering tool for detecting protein complexes.** *BMC Bioinformatics* 2009, 10(Suppl 6):S11.
24. Tsagrasoulis D, Zerefos P, Loudos G, Vlahou A, Baumann M, Kossida S: **'Brukin2D': a 2D visualization and comparison tool for LCMS data.** *BMC Bioinformatics* 2009, 10(Suppl 6):S12.
25. Strömbergsson E, Kleywegt GJ: **A chemogenomics view on protein-ligand spaces.** *BMC Bioinformatics* 2009, 10(Suppl 6):S13.



26. Barrio AM, Lagercrantz E, Sperber GO, Blomberg J, Bongcam-Rudloff E: **Annotation and visualization of endogenous retroviral sequences using the Distributed Annotation System (DAS) and eBioX.** BMC Bioinformatics 2009, **10(Suppl 6)**:S18.
27. Pettifer SR, Thorne D, McDermott P, Marsh J, Villéger A, Kell DB, Attwood TK: **Visualising biological data: a semantic approach to tool and database integration.** BMC Bioinformatics 2009, **10(Suppl 6)**:S19.
28. Singer M: **Pathogen-pathogen interaction Asyndemic model of complex bio-social processes in disease.** Virulence 2010, **1**:1, 10-18.
29. Rose M, Oakley T: **The new biology: beyond the Modern Synthesis.** Biology Direct 2007, **2**:30 doi:10.1186/1745-6150-2-30
30. Hartwell L. H., Hopfield J. J., Leibler S. & Murray A. W: **From molecular to modular cell biology.** Nature 1999, **402**: C47-C52.
31. Dudley M, Janse D. M, Tanay A, Shamir R. & Church G. M: **A global view of pleiotropy and phenotypically derived gene function in yeast.** Mol Syst Biol 2005, **1**.
32. Onge R. P. S, Mani R, Oh J, Proctor M, Fung E, Davis R. W, Nislow C, Roth F. P. & Giaever G: **Systematic pathway analysis using high-resolution fitness profiling of combinatorial gene deletions.** Nat Genet 2007, **39**: 199-206.
33. Ooi S. L, Shoemaker D. D. & Boeke J. D: **DNA helicase gene interaction network defined using synthetic lethality analyzed by microarray.** Nat Genet 2003, **35**: 277-286.
34. Schuldiner M, Collins S. R, Thompson N. J, Denic V, Bhamidipati A, Punna T, Ihmels J, Andrews B, Boone C, Greenblatt J. F, Weissman J. S. & Krogan N. J: **Exploration of the function and organization of the yeast early secretory pathway through an epistatic miniarray profile.** Cell 2005, **123**: 507-519.
35. Tong A. H. Y, Evangelista M, Parsons A. B, Xu H, Bader G. D, Page N, Robinson M, Raghibizadeh S, Hogue C. W. V, Bussey H, Andrews B, Tyers M. & Boone C: **Systematic genetic analysis with ordered arrays of yeast deletion mutants.** Science 2001, **294**: 2364-2368.
36. Tong A. H. Y, Lesage G, Bader G. D, Ding H. M, Xu H, Xin X. F, Young J, Berriz G. F, Brost R. L, Chang M, Chen Y. Q, Cheng X, Chua G, Friesen H, Goldberg D. S, Haynes J, Humphries C, He G, Hussein S, Ke L. Z, Krogan N, Li Z. J, Levinson J. N, Lu H, Menard P, Munyana C, Parsons A. B, Ryan O, Tonikian R, Roberts T, Sdicu A. M, Shapiro J, Sheikh B, Suter B, Wong S. L, Zhang L. V, Zhu H. W, Burd C. G, Munro S., Sander C, Rine J, Greenblatt J, Peter M, Bretscher A, Bell G, Roth F. P, Brown G. W, Andrews B, Bussey H. & Boone C: **Global mapping of the yeast genetic interaction network.** Science 2004, **303**: 808-813.
37. Baugh L. R, Wen J. C, Hill A. A, Slonim D. K, Brown E. L. & Hunter C. P: **Synthetic lethal analysis of Caenorhabditis elegans posterior embryonic patterning genes identifies conserved genetic interactions.** Genome Biology 2005, **6**.
38. Lehner B, Crombie C, Tischler J, Fortunato A. & Fraser A. G: **Systematic mapping of genetic interactions in Caenorhabditis elegans identifies common modifiers of diverse signaling pathways.** Nat Genet 2006, **38**: 896-903.
39. Davierwala A. P, Haynes J, Li Z, Brost R. L, Robinson M. D, Yu L, Mnaimneh S, Ding H, Zhu H, Chen Y, Cheng X, Brown G. W, Boone C, Andrews B. J. & Hughes T. R. **The synthetic genetic interaction spectrum of essential genes.** Nat Genet 2005, **37**: 1147-1152.
40. Kishony R. & Leibler S: **Environmental stresses can alleviate the average deleterious effect of mutations.** Journal of Biology 2003, **2**: 14.
41. Luna A: **Interacciones genéticas y reconstrucción sistemática de procesos biológicos.** CONCYTEG 2007, **29**:2 832-842.

