



Modelamiento comunicacional de la expresión genética y el transporte de proteínas mediante un sistema de transmisión digital extremo a extremo

Yesenia Cevallos
Deysi Inca
Ivone Santillán
Carlos Banchón
Luis Tello-Oquendo
Marco Guevara
Nicolay Samaniego
Hugo Ruiz

Modelamiento comunicacional de la
expresión genética y el transporte de
proteínas mediante un sistema de
transmisión digital extremo a extremo

PRIMERA
EDICIÓN

2022

Editorial

Revisión
técnica:

CEDIA

Diseño y
diagramación:

Erick Brito, Santiago Morales, CEDIA

Edición e
impresión:

CEDIA

Coordinación
editorial:

Santiago Berrezueta, CEDIA

ISBN:

978-9942-8952-2-6

Tiraje:

10 ejemplares

Una publicación de CEDIA arbitrada por la Universidad Nacional de Chimborazo

Todos los derechos reservados.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio o método sin autorización por escrito del editor.

Autores

Yesenia Cevallos

Ingeniera en Electrónica y Telecomunicaciones-
Escuela Politécnica Nacional-Ecuador
Magíster en Tecnologías de la Información-
Universidad Técnica de Ambato-Ecuador
Doctora en Ciencias y Tecnologías de los Sistemas
Complejos-Università della Calabria-Italia
Docente/Investigadora-Universidad Nacional de
Chimborazo

Deysi Inca

Ingeniera en Electrónica y Computación-Escuela
Superior Politécnica del Chimborazo-Ecuador
Magíster en Comunicación de Redes-Pontificia
Universidad Católica-Ecuador
Docente/Investigadora-Universidad Nacional de
Chimborazo

Ivone Santillán

Doctora en Enfermería-Università degli Studi di
Milano-Italia
Máster en Enfermería de Familia y de Comunidad-
Università degli Studi di Pavia-Italia
Colaboración Sanitaria-Ministerio de Salud Pública-
Ecuador
Docente/Investigadora-Universidad Nacional de
Chimborazo

Carlos Banchón

Ingeniero Químico-Universidad de Guayaquil-
Ecuador
M.Sc. en Bioingeniería Química-Friedrich Alexander
Universität Erlangen Nuremberg-Alemania
Docente-Escuela Superior Politécnica de Manabí
"Manuel Félix López", ESPAM-MFL

Luis Tello Oquendo

Ingeniero en Electrónica y Computación-Escuela Superior Politécnica del Chimborazo-Ecuador
Máster en Tecnologías, Sistemas y Redes de Comunicaciones en la especialidad de Ingeniería Telemática-Universidad Politécnica de Valencia-España
Doctor en Telecomunicaciones-Universidad Politécnica de Valencia-España
Docente/Investigador-Universidad Nacional de Chimborazo

Marco Guevara

Ingeniero Electrónico-Universidad San Francisco de Quito-Ecuador
Doctor in Information and Communication Engineering for pervasive intelligent environments-Università della Calabria-Italia
Docente/Investigador-Universidad Yachay Tech

Nicolay Samaniego

Ingeniero en Electrónica y Computación-Escuela Superior Politécnica del Chimborazo-Ecuador
Docente/Investigador/Rector-Universidad Nacional de Chimborazo

Hugo Ruíz

Ingeniero Mecánico-Escuela Politécnica del Ejercito-Ecuador
Doctor of Philosophy with a Major in Technology-Purdue University-Estados Unidos
Docente/Investigador/Rector-Escuela Politécnica del Ejercito-Ecuador

Agradecimientos

A nuestros seres queridos y a quienes piensan también que la fuerza del conocimiento se superpone a la fuerza física...

De manera particular debemos agradecer la colaboración en la revisión literaria a la Mgs. Magaly Villacrés

GI(CT)21

Grupo de Investigación en Comunicaciones, Ciberseguridad, Telemática y Tecnologías Inclusivas - GI(CT)21.

GI(CT)21 se crea en el año 2021 con la intención de fortalecer y consolidar la línea de investigación en Electrónica, Telecomunicaciones y Redes de la Universidad Nacional de Chimborazo. Actualmente este grupo de investigación trabaja en diversas áreas las cuales incluyen topologías de red novedosas, comunicaciones inalámbricas y móviles, ciberseguridad y privacidad, sistemas de uso eficiente de baterías, machine learning aplicado a las telecomunicaciones, nanocomunicaciones con especial enfoque en las comunicaciones moleculares biológicas, entre otras. Los trabajos investigativos auspiciados por el grupo GI(CT)21 combinan enfoques de redes de comunicación, diseño de sistemas, teoría de la comunicación/información, algoritmos, hardware, procesamiento de señales e inteligencia artificial. El esfuerzo constante del grupo GI(CT)21 se enfoca en temas de investigación con trascendencia mundial con el objetivo de contribuir a la academia y a la sociedad. En particular, exploramos tecnologías emergentes para el desarrollo de las comunicaciones en nuestro mundo.

contenidos

		pág	
	Contenidos	08	
	Prefacio	10	
	<hr/>		
	Nano-comunicaciones, Conceptos y Aplicaciones médicas		
capítulo	1	1.1. Introducción	16
		1.2. Definición de Nano-máquina (nanomachine)	17
		1.3. Definición de nano-red (nanonetwork)	18
		1.4. Aplicación de técnicas de comunicación digital a las nano-comunicaciones en el campo médico	19
		1.5. Paradigma de análisis de las comunicaciones moleculares	29
		Referencias bibliográficas	31
	<hr/>		
	El Sistema Endocrino y la asociación con la trasducción de señales		
capítulo	2	2.1. Introducción	34
		2.2. Conceptos generales	36
		2.3. El Sistema Endocrino	37
		2.4. Transducción de señales	41
		2.5. Homeostasis	44
		2.6. Glándulas endocrinas	46
		2.7. Enfermedades endocrinas	50
		Referencias bibliográficas	51
	<hr/>		
	Modelamiento de la expresión genética y el transporte de proteínas como un sistema de comunicación digital extremo a extremo		
capítulo	3	3.1. Introducción	56
		3.2. Arquitectura de un sistema de comunicación	61
		3.3. La expresión genética y el transporte de proteínas analizados desde la perspectiva de los sistemas de comunicación digital	68
		3.4. Aplicaciones	106
		Referencias bibliográficas	109

prefacio

Prefacio

Modelamiento comunicacional de la expresión genética y el transporte de proteínas mediante un sistema de transmisión digital extremo a extremo

En el tiempo actual, el estudio de los sistemas de nano-comunicación o sistemas de comunicación molecular presentes en los sistemas biológicos constituye una parte prometedora de la ciencia que puede ser vista como una solución frente a importantes limitaciones. Estos sistemas poseen una amplia gama de aplicaciones en el campo biomédico, industrial, ambiental, agrícola y militar. Su éxito es el resultado de la transmisión armónica de información a través de generaciones para permitir la supervivencia de especies, siempre apoyada por procesos de uso energético en forma eficiente y de manera bio-compatibles. Sin embargo, y pese al exitoso comportamiento de estos sistemas, en ocasiones presentan severos problemas como consecuencia de una incorrecta transmisión, procesamiento o recepción de su información, lo cual puede causar enfermedades letales (como el cáncer).

Por otro lado, los sistemas de comunicación digital muestran óptimas características en la transmisión, procesamiento y recepción de información, mismos que, fundamentan el mayor desarrollo tecnológico que continúa transformando al mundo entero, tal como ha sucedido con la revolución causada por el Internet. Entre las mejores características de los sistemas de comunicación digital se encuentran: gran ancho de banda y altas velocidades de transmisión, técnicas de compresión y encriptación avanzadas, control de errores, control de flujo, y el procesamiento efectivo de información. No obstante, dichos sistemas de comunicación también poseen serias limitaciones, por ejemplo, gran demanda energética y compatibilidad ambiental.

En este contexto, la ciencia hoy en día se proyecta hacia el establecimiento de la utilización de las mejores características de los sistemas de comunicación molecular en los sistemas de comunicación digital y viceversa, logrando con este paradigma vencer las limitaciones de cada uno de estos sistemas de comunicación y obteniendo potenciales beneficios de cada tipo de sistema en el otro, en lo que a transmisión/recepción de la información se refiere. Investigaciones en todo el mundo están definiendo y emulando sistemas bio-híbridos para aplicaciones críticas como tratamientos médicos menos letales y de mayor precisión. Por tanto, la literatura sobre sistemas de

nano-comunicaciones que emplean principios de transmisión digital es muy amplia. Todos esos estudios siguen la misma perspectiva; el establecimiento de paralelismos entre ambos tipos de sistemas con el fin de obtener el comportamiento comunicacional deseado. Particularmente, teniendo en cuenta las Tecnologías de la Información y Comunicación TIC, muchos esfuerzos científicos se centran en el análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) como un componente digital. Con esta visión se investiga sus mecanismos de transmisión de información (por ejemplo, a través de la expresión genética) a los diferentes receptores biológicos (sean estos órganos, tejidos o células). La comprensión del ADN desde el enfoque de las TIC, permite el empleo de mecanismos de control de errores en una comunicación biológica, pues muchos de los desórdenes genéticos son el resultado de problemas en la transmisión y procesamiento de la información molecular.

Consecuentemente, los principales tópicos de muchos artículos científicos expuestos en conferencias, revistas y libros están relacionados con el estudio de la información genética, explorando métodos para la transmisión, procesamiento y recepción de la información digital del ADN mediante técnicas de codificación, modulación, control y corrección de errores, control de flujo, análisis de la interferencia molecular (que genera interferencia entre símbolos), sincronización, modelamiento (para caracterizar el ruido y la propagación de señales en el canal de comunicaciones), representación de fuentes digitales de información (como fuentes de Markov para la emulación de la transcripción y traducción de la información genética), modelamiento digital de ligandos y receptores de proteínas, y definición de modelos de red de capas estratificadas para la representación bio-híbrida de sistemas de comunicación molecular.

Se debe señalar que en todas estas publicaciones se realizan ciertos tipos de suposiciones, enfoques de análisis, y se establecen condiciones para realizar el modelamiento cercano al comportamiento real de los sistemas de comunicación molecular. Algunas de estas condiciones se mencionan en el capítulo 1, las cuales fundamentalmente se relacionan con lineamientos de estudio de sistemas naturales (paradigma top-down, que parte

del enfoque macro-micro al nano), y lineamientos de estudio de sistemas sintéticos (paradigma bottom-up, que va del enfoque nano al micro-macro).

En forma paralela, los modelos de interconexión ISO/OSI (International Organization of Standardization/Open System Interconnection) y TCP/IP (Transmission Control Protocol/Internet Protocol) son los más populares marcos de referencia para la descripción de cómo se realizan las comunicaciones en redes de computadoras, el primero desde un enfoque teórico (propriadamente modelo) y el segundo desde un enfoque teórico-práctico (modelo y arquitectura). Las entidades pares de una misma capa, pero en diferentes dispositivos de comunicación “dialogan” mediante un protocolo diseñado para “el entendimiento” de tales entidades. Las tareas de cada capa incluyen la interacción con software y/o hardware que requieren la comunicación, el establecimiento de conexiones entre dispositivos, el control en la transmisión (control de errores y flujo), y la transmisión física de bits por medio de un canal de comunicaciones. Los señalados modelos de referencia han sido ampliamente utilizados en el diseño de sistemas de comunicaciones moleculares y en ese sentido los investigadores de redes de computadoras consideran a las comunicaciones moleculares como un nuevo paradigma comunicacional. Además, los sistemas de comunicaciones moleculares biológicos se han convertido en una nueva disciplina en redes de computadoras y han permitido el modelamiento y aparición de herramientas de investigación.

Sin embargo, el empleo de conceptos de networking en las comunicaciones moleculares no implica que una arquitectura de capas estratificadas deba coincidir exactamente con los hechos biológicos que ocurren en los sistemas de comunicación molecular. La explicación casi inercial para este suceso radica en la disparidad que se produce entre la interconexión de dispositivos electrónicos en sistemas de telecomunicaciones y la interconexión de entidades biológicas en las que existen diversas limitaciones y requerimientos. Aún con la disparidad en cuestión, el comportamiento natural de los sistemas moleculares presenta asombrosas similitudes con los sistemas de comunicación digital, a tal punto que, los sistemas de comunicación molecular se asemejan en gran medida a mecanismos de enrutamiento

y direccionamiento, también en el establecimiento de enlaces de comunicación, retroalimentación (desde el receptor al transmisor), y por supuesto, en la transmisión de información de un modo tan preciso que parecería que cada elemento biológico se comporta como un diminuto componente de comunicación de una red.

Así, en las comunicaciones moleculares esencialmente se analiza la transmisión de información a nivel nano en células de organismos vivientes. Como se ha indicado, en este nuevo campo científico se usan los elementos comunicacionales de los sistemas digitales tradicionales y se los mapea a la señalización molecular en el interior y exterior del cuerpo humano. Por tanto, la importancia fundamental de las comunicaciones moleculares denota la necesidad de desarrollar una base de estudio para un nuevo enfoque en el tratamiento de enfermedades (este paradigma resulta evidente ante el desafío médico que representa el surgimiento del virus COVID-19). Entonces, las comunicaciones moleculares se pueden explorar desde la perspectiva de las redes de computadoras, los modelos de referencia de interconexión ISO/OSI y TCP/IP, y el teorema de Shannon. Teniendo en cuenta esta nueva perspectiva para el análisis de las comunicaciones moleculares y sus potenciales aplicaciones, el trabajo de investigación plasmado en este libro analiza los sistemas de comunicación biológicos detrás de la expresión genética desde la perspectiva de los sistemas de comunicación digital, particularmente desde el enfoque comunicacional de interredes. Por tanto, se utiliza las ventajas del procesamiento de la información digital y las direcciona para superar de forma óptima las limitaciones físicas que imponen los sistemas de comunicación biológicos. De esta manera, la combinación de los principios de comunicación de ambos tipos de sistemas facilita el desarrollo de aplicaciones que mejorarían, en forma radical, la calidad de vida de los seres humanos, especialmente en cuanto se refiere a la búsqueda eficiente de tratamientos de enfermedades, obteniendo una mayor reducción de los efectos secundarios y con un menor impacto socio-económico.

La presente obra se define como un instrumento de divulgación científica en relación con el fascinante ámbito de la aplicación

de los más óptimos avances de la tecnología de los sistemas de comunicación digital a los sistemas de comunicaciones moleculares y viceversa, por lo que, el libro no se constituye como un texto base para el aprendizaje de los sistemas de comunicación digital, molecular, o híbridos. En consistencia con el contenido del libro, para su adecuada comprensión se requiere el conocimiento ingenieril pertinente a los sistemas de comunicaciones, redes de computadoras y sistemas de comunicación molecular biológicos.

Los capítulos del libro están estructurados de modo que el lector en el capítulo 1 pueda tener una idea general de cómo las teorías comunicacionales de networking se emplean en los sistemas de comunicación molecular, en particular, para aplicaciones médicas, por lo que se introducen los conceptos básicos relacionados con las nano-comunicaciones y se realiza la revisión de algunas investigaciones que sustentan esta obra. El capítulo 2 le brinda al lector una revisión simplificada de cómo se produce el proceso de señalización hormonal en el sistema endocrino desde un paradigma biológico, y se analizan los principios existentes en la expresión genética y las enfermedades producidas por errores en este proceso biológico. En el capítulo 3, se describe la expresión genética desde la perspectiva de los sistemas de comunicación digital, mediante el diseño de un modelo de estratificación de capas de red para la comunicación de hormonas de naturaleza proteica.

Autores

capítulo 1

Nano-comunicaciones, Conceptos y
Aplicaciones médicas

Modelamiento comunicacional de la expresión
genética y el transporte de proteínas mediante un
sistema de transmisión digital extremo a extremo

Introducción

En el presente capítulo se precisa la contextualización, terminología y definiciones referentes a comunicaciones moleculares que ofrece la literatura en el área y que, a su vez, constituyen la base teórica que sustenta nuestra propuesta (capítulo 3). Adicionalmente, se presentan investigaciones sobresalientes en el empleo de teorías comunicacionales que otorgan la dualidad entre los sistemas de comunicación digital (particularmente entre las redes de computadoras) y los sistemas de comunicación molecular; tales investigaciones permiten la validación técnica concerniente a la aplicación de teorías de networking en el modelamiento comunicacional del proceso biológico denominado expresión genética y del transporte de proteínas (capítulo 3). En la parte final del capítulo se detallan en forma breve los paradigmas de análisis que se usan para el estudio de los sistemas de comunicación molecular.

Además, se debe indicar que en la bibliografía correspondiente al tema de las comunicaciones moleculares se utilizan los términos: sistema de comunicación biológico y sistema de comunicación molecular (o incluso una combinación de estos términos), como si fueran términos equivalentes. Dicha paridad terminológica se fundamenta en el hecho de que la transmisión de información en los sistemas de comunicación molecular a escala nano es la forma de comunicación de señales en sistemas biológicos [1]. En última instancia, todos los órganos, tejidos y células de un individuo biológico se componen de moléculas cuya dimensión de manera general (sin considerar las macromoléculas) se encuentra en el rango de 1 a 100 nm ($1\text{nm} = 10^{-9}\text{ m}$), de ahí que también es común que se referencie a los sistemas de comunicación molecular como sistemas nano, de nano-comunicación o de nano-comunicación molecular. El uso del submúltiplo “nano” realmente se utiliza en la vasta bibliografía para recalcar en forma explícita el rango de operación de este tipo de sistemas de comunicación [2]. En este texto se usará la terminología en mención haciendo énfasis en cómo se la expone en los artículos de investigación fuente.

1.1. Definición de Nano-máquina (nanomachine)

Para comprender el contexto en el que de forma básica se desarrollan todas las investigaciones referentes a sistemas de comunicaciones moleculares se debe definir el término nano-máquina (nanomachine). La Nano-tecnología facilita el desarrollo de dispositivos en una escala en el orden de uno a algunos cientos de nanómetros. A escala nano, la unidad más básica funcional es justamente una nano-máquina, la cual se define como un elemento mecánico artificial cuyos componentes poseen dimensiones a nivel nano. El término máquina molecular (molecular machine) se define como un elemento mecánico provisto de una estructura molecular que ejecuta funciones útiles mediante el uso de componentes a nano-escala; ambos tipos de nano-máquinas, artificiales y naturales se pueden encontrar interactuando con sistemas biológicos [3, 4].

En entornos acuosos, es decir, en los que las comunicaciones a nano-escala dentro de organismos vivientes ocurren (mediante el intercambio de moléculas) es más propicio hablar de nano-máquinas biológicas (bio-nanomachines) [2]. Comúnmente las nano-máquinas biológicas en las investigaciones hacen alusión a elementos: biológicos (como células, tejidos, órganos, etc.), biológicos híbridos, o no biológicos, que son capaces de realizar funciones químicas simples. Algunos ejemplos de nano-máquinas biológicas son moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN) diseñadas para llevar a cabo operaciones lógicas, motores proteicos construidos para transportar moléculas, proteínas y células modificadas genéticamente (las células en general se consideran como provistas de dimensiones a nivel micro) [2, 5]. En este texto se empleará (implícita y explícitamente cuando se las mencionen) este tipo de nano-máquinas para describir el proceso comunicacional que establece la expresión genética y el transporte de proteínas entre transmisores y receptores moleculares.

En términos generales las nano-máquinas se conceptualizan como capaces de ejecutar una función específica a nivel nano, entre las cuales se cuentan [5-9]:

1. Tareas simples de cómputo.
2. Almacenamiento.
3. Detección de señales (sensor).
4. Actuación.

Las tareas ejecutadas por las nano-máquinas son muy simples y se restringen al entorno que las circunda debido a su baja complejidad y diminuto tamaño. Sin embargo, el nivel de complejidad de una nano-máquina de acuerdo al número de sus componentes va desde simples conmutadores moleculares hasta nano-robots [3, 4].

Las nano-máquinas más completas están provistas de una arquitectura formada por [3]:

1. Unidad de control.
2. Unidad de comunicaciones.
3. Unidad de reproducción.
4. Unidad de provisión de energía.
5. Unidad de detección de señales y actuación.

Los paradigmas para el análisis de las nano-máquinas se detallan en la Sección 1.4.

1.2. Definición de nano-red (nanonetwork)

La comunicación entre nano-máquinas expande las capacidades y aplicaciones de nano-dispositivos individuales en términos de complejidad y rango de operación. Las nano-redes, que son un nuevo paradigma de las redes comunicacionales, se forman por la interconexión de nano-máquinas para cubrir áreas de larga distancia a nivel nano, desempeñar procesos adicionales en red, y cumplir tareas complejas. Las comunicaciones moleculares se han convertido en el paradigma más prometedor para el análisis de las comunicaciones que ocurren entre nano-máquinas y las interacciones físico-químicas que se integran en una nano-red [5, 6, 10]. Las células biológicas detectan concentraciones químicas con una extraordinaria precisión. No obstante, tales tareas no se pueden realizar en forma aislada. Las células existen en comunidades como colonias, biopelículas y tejidos. Existen experimentos que demuestran que las células son mucho más sensitivas cuando cooperan en grupos que individualmente [5, 11].

Las nano-comunicaciones moleculares son un nuevo tipo de redes de computo que operan en rangos de nano-escala [5, 12].

En el capítulo 3 se emplea precisamente el concepto de nano-red para describir la transmisión de señales de información hormonal en el sistema endocrino. Así, mediante el proceso de expresión genética y transporte de proteínas se establece una nano-interred, en la cual las redes nano-LAN (Local Area Network) están constituidas por la célula que produce la transcripción y traducción del ADN y la célula receptora de la proteína respectivamente; en tanto, la nano-WAN (Wide Area Network) está conformada por el sistema de transporte sanguíneo de la proteína. En este nano-entorno de networking el Aparato de Golgi y el mecanismo de sensibilidad del sistema ligando-receptor en la célula destino, desempeñan el rol de routers de frontera.

1.3. **Aplicación de técnicas de comunicación digital a las nano-comunicaciones en el campo médico**

Modernamente, las comunicaciones moleculares o nano-comunicaciones son una de las ciencias más importantes de la investigación, en razón de la “habilidad” de la madre naturaleza para administrar (a través del intercambio de información), sus recursos y fomentar destrezas y la consiguiente evolución (lo cual también se logra mediante la comunicación de información) de los organismos vivos durante millones de años. De este modo, la naturaleza puede ser considerada como el centro de entrenamiento por excelencia de oportunidades que permiten resolver problemas del mundo real. La naturaleza ha desarrollado casi perfectamente numerosas estrategias, procesos y sistemas que van desde una escala nano a macro, mediante la colaboración y la evolución [5, 13].

El procesamiento de la información y los sistemas de comunicación que intercambian dicha información en organismos vivos, podrían ser analizados desde la perspectiva de la ingeniería de comunicaciones que utiliza robustos procesos para solventar los inconvenientes que ocurren a nivel de la capa física de un sistema típico de transmisión. Por lo que, la combinación de los fundamentos de comunicación de los sistemas biológicos y de los sistemas digitales, en campos de investigación de amplio interés humano, como es el caso del campo médico, produciría el desarrollo de soluciones óptimas para el tratamiento de enfermedades, lo cual a su vez generaría

una mejor calidad de vida en los pacientes y facilitaría mecanismos de monitoreo y control preventivo de enfermedades [5, 13-16]. Con base en lo expuesto, la nano-tecnología ha adaptado el empleo de las teorías de información y los principios de los sistemas de comunicación digital a los sistemas biológicos y viceversa; mediante este paradigma dual, las ventajas de un tipo de sistema de comunicación se usarían en el otro y viceversa. Para demostrar la validez de este paradigma, los párrafos siguientes citan algunas importantes aplicaciones de la ingeniería biomédica en las nano-comunicaciones, y lo propio se proyecta en los demás capítulos de este texto; particularmente, el capítulo 3 estudia la expresión genética como un sistema de comunicación digital extremo a extremo y desarrolla un conjunto estratificado de capas de una interred para el transporte de proteínas.

La organización de las investigaciones que se referencian a continuación establece en su primera parte la alusión a aplicaciones médicas, las cuales de forma explícita utilizan sistemas de comunicaciones pertinentemente. En su segunda parte, también se analizan investigaciones médicas en las que el uso de sistemas de networking se involucran en el tratamiento correspondiente. En su tercera y última parte, se puntualizan los lineamientos de estudio de sistemas naturales (paradigma top-down) y sintéticos (paradigma bottom-up).

1.3.1 Uso de sistemas de comunicación a nivel nano en aplicaciones médicas

El rol principal de un sistema de comunicación es transmitir información desde un origen a un destino. Ya que los sistemas genéticos transfieren la información codificada desde el ADN hacia células vivientes, tales sistemas se consideran como sistemas de comunicación.

Entonces, las técnicas desarrolladas para el modelamiento de los sistemas de comunicación convencionales deberían también ser aplicables a los modelos de transmisión genéticos [5, 17].

En el trabajo de Farsad et al [14] se analiza la emulación de las funciones del sistema inmunológico a través de inyecciones de minúsculos dispositivos artificiales en el cuerpo, cada uno de ellos ejecutará una tarea específica. Por ejemplo, un dispositivo se especializaría en detectar patógenos, en tanto que otro se

encargaría de la destrucción de esos patógenos. El funcionamiento en conjunto de estos dispositivos es muy similar al del sistema inmunológico, en el que cada tipo de célula se encarga de realizar una tarea particular. De igual forma, como en el caso del sistema inmunológico, tales dispositivos se comunican y colaboran mutuamente para desarrollar funciones de manera colectiva [5].

En [18], los autores discuten sobre las nano-comunicaciones como una promesa tecnológica gracias a la factibilidad que poseen los nano-dispositivos (como nano-catéteres y nano-endoscopios), para acceder en forma no invasiva a sitios diminutos y delicados del cuerpo humano, como la médula espinal, el sistema gastrointestinal, el sistema ocular, etc. Así, en [18] se definen aplicaciones en el mundo nano que se basan en transmisiones que ellos denominan “touch communication o TouchCom”, las cuales emplean un conjunto de nano-robots como portadores de mensajes para el intercambio de información. En las comunicaciones del tipo “touch communication” también se usan micro-robots para transportar partículas de medicamentos, las cuales se pueden controlar y rastrear (direccionar) mediante una unidad externa macro MAU (External Macro Unit) que sirve para gestionar el proceso comunicacional en tiempo real. Los micro-robots son entes temporales (sobreviven solo durante cierto intervalo de tiempo) en el cuerpo, y el camino que recorren se constituiría como el canal de comunicación para el intercambio de información, en tanto, sus procesos de carga y descarga corresponderían a la transmisión y recepción de la información respectivamente (células malignas como aquellas de virus y cáncer podrían fungir como receptores). En la Figura 1.1 se muestra una aplicación específica de la comunicación TouchCom, mientras que, la estructura de los nano-robots se observa en la Figura 1.2 [5].

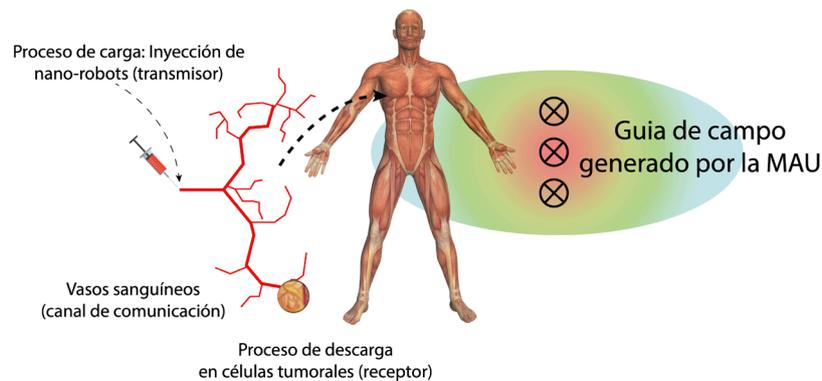


Figura 1.1. Paradigma de los Sistemas de Transmisión “touch communication”.

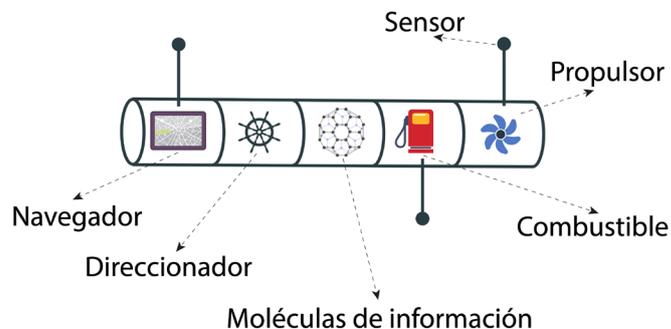


Figura 1.2. Estructura de los nano-robots para transmisiones "touch communication".

La terapia focalizada de medicamentos para el tratamiento efectivo de enfermedades es otra de las aplicaciones importantes de las nano-comunicaciones. De acuerdo con Nakano et al [9], la administración de medicamentos a un sitio objetivo (target site) en el cuerpo (por ejemplo, células enfermas o tumores) se logra encapsulando moléculas de fármacos en portadores de dosificación de medicamentos, y transportando estos portadores a los sitios objetivo en los que se liberarían las moléculas de fármacos desde los portadores.

Dichos portadores estarían compuestos por partículas sintéticas o naturales (como patógenos o células sanguíneas, cuyo tamaño típico se encuentra en el rango de nanómetros a micrómetros), que se inyectarían en el sistema circulatorio para que se propaguen en el cuerpo humano, en donde explorarían condiciones patológicas que se presentan en los sitios objetivo. Dos de los aspectos más importantes en la terapia focalizada de medicamentos son: la posibilidad de ajuste en la velocidad con que se suministran fármacos (en contraste con la administración convencional de medicamentos, en los que ulterior a la ingesta, no se puede modificar la cantidad del fármaco), y la focalización propiamente (direccionamiento) consistente en la acción del fármaco puntualmente en los sitios objetivo [5].

Otros esfuerzos investigativos en los ámbitos de atención médica se centran también en la prevención del cáncer. Por lo que, de acuerdo a Ghavami y Lahouti [19], todo el proceso referente a la aparición del cáncer está determinado por la expresión genética y las proteínas resultantes; en consecuencia, el establecimiento de las funciones celulares depende directamente de la información proteómica y de las funciones colectivas de las proteínas, por lo cual, se sugiere un mecanismo para prevenir el crecimiento de células cancerosas mediante un método que distingue entre dos tipos de moléculas. Uno de estos tipos existe en el cuerpo en un entorno saludable, en tanto que el otro tipo solo aparece cuando se presenta cierta enfermedad. De esta forma, los autores proponen una arquitectura para detectar anomalías a nivel molecular empleando nano-sensores. Así, si se descubre una anomalía, esa información se transmite a un nodo procesador a través de un canal de micro-comunicaciones, el cual debe decidir si se genera una alarma al exterior [5].

La detección *in vivo* y los tratamientos de enfermedades a escala biológica (a nivel nano) representan un gran avance en la ciencia. Este propósito requiere de una red de comunicación *in vivo* para vincular entre sí nano-máquinas y habilitar la colaboración correspondiente. Una propuesta al respecto es [20], que define el establecimiento de una red de comunicaciones basada en el intercambio de señales químicas moleculares en la que las nano-máquinas transmiten (liberan) una o más moléculas (de información-propagación) por tipo (como ocurre en la expresión genética), cantidad, tiempo u otros métodos para transportar información hacia un receptor. En entornos acuosos (como es el caso de los vasos sanguíneos en los que gobierna el movimiento Browniano con arrastre) es el medio físico propiamente el que produce la transferencia de las moléculas al sitio objetivo. Se notará que la liberación de moléculas *in vivo* plantea limitaciones en cuanto al grado de toxicidad se refiere, por lo que muchos investigadores afrontan este problema transmitiendo una sola molécula por periodo de tiempo usando como parámetro el tipo de molécula, en lugar de su cantidad para producir la señalización celular pertinente. La Figura 1.3, esquematiza un mecanismo *in vivo* para la detección de agentes biológicos (como células cancerosas) capaces de generar marcadores moleculares o bio-marcadores (es decir, la señalización en relación a la presencia de un agente biológico) en un medio con arrastre. Mediante tales mecanismos, un conjunto de nano-máquinas distribuidas

en forma pseudoaleatoria ($S_1...S_N$) sondan su entorno y establecen la presencia o ausencia de esos agentes biológicos, y entonces liberan cierto tipo de moléculas como resultado de sus decisiones. Como indica la misma figura, el centro de fusión se compone de una colección de moléculas recibidas desde las nano-máquinas, y además determina si el agente biológico está presente [5, 20].

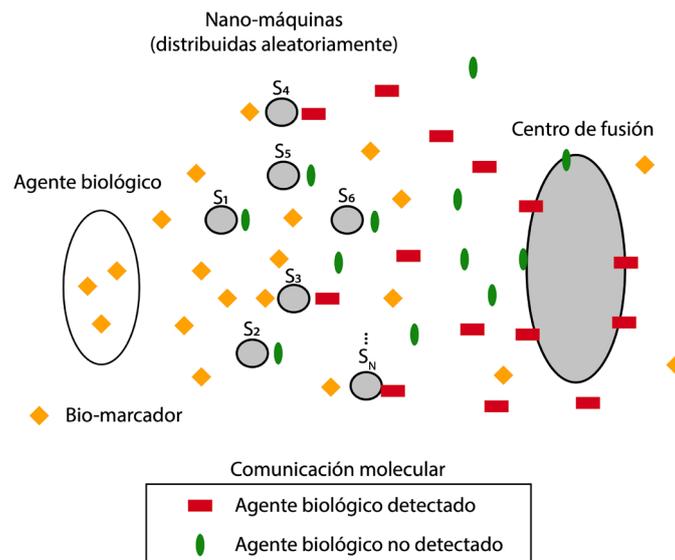


Figura 1.3. Método *in vivo* para la detección de agentes biológicos.

En términos biológicos, el resultado de la expresión genética en células eucariotas son las proteínas, las cuales desempeñan un rol fundamental en un órgano objetivo en el cuerpo humano. Cuando este órgano objetivo se localiza a larga distancia en el rango de las nano-comunicaciones, las proteínas reciben el nombre de hormonas y el sistema endocrino las utiliza para controlar funciones fisiológicas en el cuerpo humano. Los vasos sanguíneos (que son un medio en el que la propagación se produce por el arrastre del fluido) que incluyen arterias, venas y capilares corresponden al medio de transmisión que se emplea para este tipo de nano-comunicaciones. El monitoreo continuo de concentraciones de ciertos parámetros en los capilares sanguíneos facilita considerablemente la detección de situaciones potencialmente críticas en los pacientes, además, puede ser una forma fundamental de administrar precozmente fármacos.

En este contexto, Sun et al en [21], establecen una propuesta de un sistema de comunicación en el que las plaquetas actúan como transmisores, los vasos sanguíneos y el arrastre que poseen forman el canal de comunicación; en tanto que células del sistema endocrino (específicamente los ligandos solubles sCD40L) se desempeñan como receptores. En el extremo transmisor, las plaquetas secretan y liberan citoquinas (moléculas de información), que son moléculas de proteínas de señalización celular las cuales en el extremo destino se codifican por los ligandos-receptores sCD40L [5].

En [22], los autores definen la importancia de la sincronización como un parámetro fundamental en sistemas de nano-comunicaciones (a pesar de que la mayoría de artículos en el área de las nano-comunicaciones asumen una sincronización implícita entre transmisor y receptor), en el que se resaltan dos importantes aspectos. El primero es la generación de señales de reloj al interior de cada nano-máquina, y el segundo es la sincronización entre nano-máquinas. Con tales antecedentes, la investigación en [22] analiza un caso de transmisión unidireccional en la que el emisor libera una molécula en la unidad de tiempo, y cuya propagación tiene lugar en un entorno con arrastre (el movimiento de las moléculas en este flujo ocasiona retardos en la propagación), en el receptor la molécula es absorbida y decodificada. En este sistema de comunicación se asumen dos condiciones: la primera establece que el emisor controla perfectamente el tiempo de liberación de cada molécula, mientras que, en el extremo destino se puede medir perfectamente el tiempo de llegada de la información. La segunda condición establece que el transmisor y el receptor tienen sus propios relojes, los cuales se sincronizan después de N eventos comunicacionales, y el retardo en cada evento de propagación se representa como una distribución Gaussiana de variables aleatorias, misma que permite calcular el tiempo de offset de ambos relojes. Finalmente, este parámetro de offset se obtiene a través de métodos de Newton-Raphson. De acuerdo con los autores en [22], una aplicación del tipo mencionada sería esencial para aquellos casos en los que nano-máquinas requieren un reloj común (tiempo de sincronización), con el fin de liberar simultáneamente moléculas de anticuerpos para la destrucción de tumores en el cuerpo humano [5].

1.3.2 Uso de sistemas de networking a nivel nano en aplicaciones médicas

Por otra parte, se tendrá en cuenta que la utilización de materiales bio-compatibles producen un mejoramiento potencial en aplicaciones relacionadas con la terapia focalizada de medicamentos. Por mencionar un ejemplo: se tienen los nano-sensores (que cuentan con un tamaño adecuado) para medición de presión, los cuales se pueden distribuir en los ojos y determinan la presión intraocular en diagnósticos tempranos, o como parte de una forma de prevención del glaucoma. Simultáneamente, el despliegue de nano-dispositivos en huesos otorga la detección de la osteoporosis en pacientes jóvenes con diabetes por medio del monitoreo del crecimiento de la estructura ósea [9, 18]. En forma adicional, la detección y eliminación de células malignas (correspondientes a células cancerígenas, incluso hasta virus) en el interior de tejidos biológicos se facilita mediante el uso de nano-dispositivos, que logran tener un tratamiento menos invasivo y en tiempo real. La estructura de una nano-red que permite realizar las tareas en mención se visualiza en la Figura 1.4 [5, 23-25].

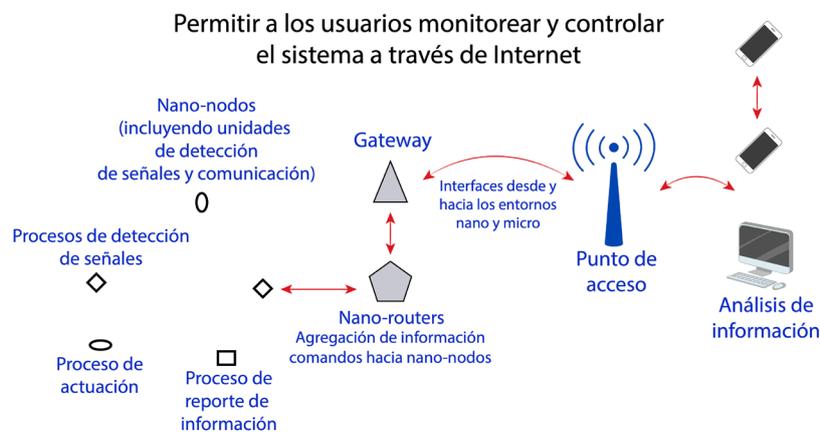


Figura 1.4. Arquitectura prevista para un enfoque de aplicaciones médicas con nano-dispositivos.

detección más sofisticados para el descubrimiento de anomalías en tejidos u órganos que están siendo monitoreados, tales como indicios del comienzo de un ataque cardíaco. Adicionalmente, las nano-redes se usan para desempeñar en forma activa acciones dentro del cuerpo, las cuales incluyen administración de medicamentos y el desarrollo de la ingeniería de regeneración de tejidos al nivel nano o intracelular. En esta aplicación, el IoBNT se descompone en una estructura estratificada de capas de red [5, 26]:

1) Capa Aplicación. Ejecuta propiamente la aplicación para el cuidado de la salud que posibilita el monitoreo y el control de eventos médicos en tiempo real o aproximadamente en tiempo real.

2) Capa Transporte. Puesto que el cuerpo humano se considera como un entorno de comunicación ruidoso para la transmisión de información (en el que se pueden producir pérdidas de paquetes), la capa Transporte permite el soporte de confiabilidad a través de un denso despliegue de nano-dispositivos con igual funcionalidad y que reportan la misma información.

3) Capa Red. Debe proveer enrutamiento y facilitar saltos múltiples en la red, a pesar del reto que tales acciones conllevan debido a que el interior del cuerpo humano es considerado como un fluido con arrastre que ocasiona retardo y posicionamiento aleatorio de nano-dispositivos. Consecuentemente, esta capa se encarga de las tareas de movilidad de los dispositivos dentro del cuerpo y el enrutamiento oportunista por proximidad.

4) Control de Acceso al Medio/Capa Física. En esta capa se requieren tres aspectos fundamentales para aplicaciones médicas. El primero es un canal de comunicación cuya capacidad garantice la transferencia confiable de información. El segundo es un modelo adecuado para el canal de comunicación que represente el único medio de transmisión biológico asociado con el ruido inherente al mismo. El tercero son esquemas de codificación eficientes que permitan superar los errores en la transmisión.

1.4. Paradigma de análisis de las comunicaciones moleculares

En [27], se refieren a las comunicaciones moleculares como un campo de absoluta importancia en la ciencia con prometedoras aplicaciones en el área de la salud. Por lo cual se plantea que las teorías pertinentes a las comunicaciones moleculares tienen el potencial de permitir la medición y el control de la información y cómo se propaga *in vivo* a través de reacciones bioquímicas en el interior del cuerpo de un paciente. Por ejemplo, el desarrollo y progresión del cáncer se cree que surgen básicamente de anomalías en la propagación de la información molecular subyacente a la diferenciación y proliferación celular. Además, en [27] identifican dos lineamientos principales para aplicar las teorías de las comunicaciones celulares y moleculares al ámbito de la salud; a saber, los sistemas de ingeniería natural o sintética como se ilustra en la Figura 1.6.

En los lineamientos de sistemas naturales (paradigma top-down, que parte del enfoque macro-micro al nano), las teorías de las comunicaciones moleculares se aplican a modelos de información que involucran interacción a nivel de [5]:

- 1) Sistemas a escala del cuerpo humano, en la que los órganos y tejidos se interconectan para desempeñar una función específica.
- 2) Escala celular, en la que las células se coordinan entre sí y procesan información.
- 3) Escala molecular, en la que la información se codifica en sustancias y se intercambia a través de reacciones químicas y transporte molecular.

En los lineamientos de sistemas sintéticos (paradigma bottom-up, que va del enfoque nano al micro-macro), las teorías de las comunicaciones moleculares se aplican a modelos de información que involucran interacción a nivel de:

1. Componentes de comunicación molecular mediante la utilización de herramientas de programación genética de la biología sintética y tecnologías para interactuar con la electrónica clásica.
2. Dispositivos (o elementos) de comunicación molecular, los cuales son sistemas biológicos creados, desde microbios hasta células humanas, capaces de predefinir su comportamiento en comunicaciones moleculares.
3. Redes de comunicación molecular, en las cuales los sistemas biológicos creados se interconectan con otros, para monitorear y controlar en forma pervasiva parámetros correspondientes a la salud humana y su interacción en Internet.

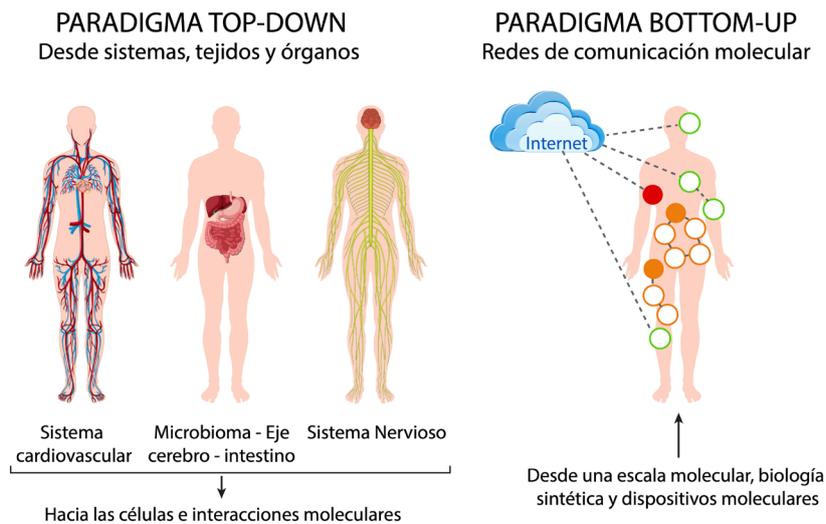


Figura 1.6. Lineamientos para la aplicación de las teorías de las comunicaciones moleculares al área de la salud [27].

Referencias bibliográficas

- [1] Nakano T. Molecular communication: A 10 year retrospective. *IEEE Trans Mol Biol Multi-Scale Commun.* 2017;3(2):71–8.
- [2] Nakano T, Suda T, Okaie Y, Moore MJ, Vasilakos A V. Molecular communication among biological nanomachines: A layered architecture and research issues. *IEEE Trans Nanobioscience.* 2014;13(3):169–97.
- [3] Akyildiz IF, Brunetti F, Blázquez C. Nanonetworks: A new communication paradigm. *Comput Networks.* 2008;52(12):2260–79.
- [4] Atakan B, Galmes S. Effects of Framing Errors on the Performance of Molecular Communications With Memory. *IEEE Access.* 2020;8:19970–81.
- [5] Y. Cevallos, L. Tello-Oquendo, D. Inca, D. Ghose, A. Z. Shirazi, and G. A. Gomez, “Health Applications Based on Molecular Communications: A Brief Review,” in 2019 *IEEE International Conference on E-health Networking, Application & Services (HealthCom)*, 2019, pp. 1–6.
- [6] L. Hong, W. Chen, and F. Liu, “Cooperative molecular communication for nanonetwork,” in 2014 *Sixth International Conference on Ubiquitous and Future Networks (ICUFN)*, 2014, pp. 369–370.
- [7] S. F. Bush, “Interoperable nanoscale communication [future directions],” *IEEE Consum. Electron. Mag.*, vol. 6, no. 2, pp. 39–47, 2017.
- [8] S. F. Bush, J. L. Paluh, G. Piro, V. Rao, R. V. Prasad, and A. Eckford, “Defining communication at the bottom,” *IEEE Trans. Mol. Biol. Multi-Scale Commun.*, vol. 1, no. 1, pp. 90–96, 2015.
- [9] T. Nakano, A. W. Eckford, and T. Haraguchi, *Molecular communication*. Cambridge University Press, 2013.
- [10] T. Khan, M. Civas, O. Cetinkaya, N. A. Abbasi, and O. B. Akan, “Nanosensor networks for smart health care,” in *Nanosensors for Smart Cities*, Elsevier, 2020, pp. 387–403.
- [11] S. Fanher and A. Mugler, “Fundamental limits to collective concentration sensing in cell populations,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 118, no. 7, p. 78101, 2017.
- [12] Z. P. Li, J. Zhang, and T. C. Zhang, “Concentration aware routing protocol in molecular communication nanonetworks,” in *Applied Mechanics and Materials*, 2014, vol. 556, pp. 5024–5027.
- [13] N. R. Raz, M.-R. Akbarzadeh-T, and M. Tafaghodi, “Bioinspired nanonetworks for targeted cancer drug delivery,” *IEEE Trans. Nanobioscience*, vol. 14, no. 8, pp. 894– 906, 2015.
- [14] N. Farsad, H. B. Yilmaz, A. Eckford, C.-B. Chae, and W. Guo, “A comprehensivesurvey of recent advancements in molecular communication,” *IEEE Commun. Surv. Tutorials*, vol. 18, no. 3, pp. 1887–1919, 2016.

- [15] Y. Lu, M. D. Higgins, and M. S. Leeson, "Comparison of channel coding schemes for molecular communications systems," *IEEE Trans. Commun.*, vol. 63, no. 11, pp. 3991–4001, 2015.
- [16] P.-Y. Ko, Y.-C. Lee, P.-C. Yeh, C. Lee, and K.-C. Chen, "A new paradigm for channel coding in diffusion-based molecular communications: Molecular coding distance function," in *2012 IEEE global communications conference (GLOBECOM)*, 2012, pp. 3748–3753.
- [17] B. J. Wysocki, T. M. Martin, T. A. Wysocki, and A. K. Pannier, "Modeling nonviral gene delivery as a macro-to-nano communication system," *Nano Commun. Netw.*, vol. 4, no. 1, pp. 14–22, 2013.
- [18] Q. H. Abbasi *et al.*, "Nano-communication for biomedical applications: A review on the state-of-the-art from physical layers to novel networking concepts," *IEEE Access*, vol. 4, pp. 3920–3935, 2016.
- [19] S. Ghavami and F. Lahouti, "Abnormality detection in correlated Gaussian molecular nano-networks: Design and analysis," *IEEE Trans. Nanobioscience*, vol. 16, no. 3, pp. 189–202, 2017.
- [20] U. Rogers and M.-S. Koh, "Parallel molecular distributed detection with brownian motion," *IEEE Trans. Nanobioscience*, vol. 15, no. 8, pp. 871–880, 2016.
- [21] Y. Sun, K. Yang, and Q. Liu, "Channel capacity modelling of blood capillary-based molecular communication with blood flow drift," in *Proceedings of the 4th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication*, 2017, p. 19.
- [22] L. Lin, J. Zhang, M. Ma, and H. Yan, "Time synchronization for molecular communication with drift," *IEEE Commun. Lett.*, vol. 21, no. 3, pp. 476–479, 2016.
- [23] K. Dabhi, A. Maheta, and A. P. Student, "Internet of nano things-the next big thing," *Int. J. Eng. Sci. Comput*, vol. 7, no. 4, pp. 10602–10604, 2017.
- [24] K. Agarwal, K. Agarwal, and S. Agarwal, "Evolution of internet of nano things (iont)," *Int. J. Eng. Technol. Sci. Res*, vol. 4, no. 7, pp. 274–277, 2017.
- [25] A. Nayyar, V. Puri, and D.-N. Le, "Internet of nano things (IoNT): Next evolutionary step in nanotechnology," *Nanosci. Nanotechnol.*, vol. 7, no. 1, pp. 4–8, 2017.
- [26] N. A. Ali and M. Abu-Elkheir, "Internet of nano-things healthcare applications: Requirements, opportunities, and challenges," in *2015 IEEE 11th International Conference on Wireless and Mobile Computing, Networking and Communications (WiMob)*, 2015, pp. 9–14.
- [27] I. F. Akyildiz, M. Pierobon, and S. Balasubramaniam, "Moving forward with molecular communication: From theory to human health applications [point of view]," *Proc. IEEE*, vol. 107, no. 5, pp. 858–865, 2019.

capítulo 2

El Sistema Endocrino y la asociación con la transducción de señales

Modelamiento comunicacional de la expresión genética y el transporte de proteínas mediante un sistema de transmisión digital extremo a extremo

2.1. Introducción

El genoma humano contiene extensa información y cuenta con las instrucciones para la formación y función de cada célula, tejido y órgano [1]. El procesamiento digital de señales DSP (Digital Signal Processing) es un área de la ciencia e ingeniería que ha alcanzado un alto nivel de desarrollo durante los últimos 40 años y su aplicación a la biología ha posibilitado la constante evolución del entendimiento del genoma humano [2–4]. El DSP incluye la representación, transformación y manipulación de señales digitales [5]. En este contexto, las señales suelen ser magnitudes físicas que varían en el tiempo o el espacio, y las señales digitales son aquellas que se representan como secuencias discretas, por ejemplo de números, como en el caso de las series temporales [3]. La disciplina de DSP utiliza un conjunto de herramientas matemáticas para analizar y procesar señales; entre ellas se pueden mencionar la Transformada Discreta de Fourier, Filtros Digitales, Modelos Paramétricos, la Transformada Wavelet, Funciones de Correlación y otras [6].

En este capítulo y para sustentar el capítulo 3, se considerarán conceptos generales de la célula (Sección 2.2), principios básicos del sistema endocrino (Sección 2.3) en función de la transducción de señales (Sección 2.4), tomando como uno de los ejemplos a la homeostasis, la cual es una forma de expresión genética, misma que ocurre generalmente mediante un proceso denominado retroalimentación negativa (Sección 2.5). Finalmente, en la Sección 2.6, se examinará el mecanismo básico de la señalización química generada por las glándulas endocrinas.

2.1.1 Aplicación del procesamiento de señales digitales en el campo médico

La información genómica es digital en un sentido muy real y se representa en forma de secuencias, de las cuales cada elemento puede ser uno de entre un número finito de entidades [4]. Estas secuencias, como el ADN y las proteínas, se han representado matemáticamente mediante cadenas de caracteres en las que cada carácter es una letra de un alfabeto. El análisis de secuencias biomoleculares ha sido un tema de investigación importante entre los científicos informáticos, biólogos, físicos y

matemáticos [10–12]. La principal razón por la cual el procesamiento de señales aún no ha producido un impacto significativo en este campo, es porque se trata de secuencias numéricas en lugar de cadenas de caracteres [3, 13]. Sin embargo, al analizar correctamente una cadena de caracteres en una o más secuencias numéricas, el DSP proporciona un conjunto de herramientas útiles para resolver problemas de gran relevancia. A finales de la década de 1950, el premio Nobel Richard Feynman, introdujo por primera vez la idea de la computación a nivel molecular [1]. La llamada computación del ADN (computación biomolecular) es un campo de estudio relativamente nuevo que se ocupa del uso de moléculas biológicas como componentes fundamentales de los dispositivos informáticos [14]. Desde entonces, la computación del ADN ha captado la atención de muchos investigadores debido a que permite utilizar biomoléculas para almacenar y procesar información mediante su codificación e interpretación [15].

Otra de las aplicaciones del DSP es el análisis de mutaciones, siendo estas la principal causa de cáncer. La identificación de mutaciones en secuencias de genes es el paso preliminar en el diagnóstico del cáncer [10]. Para identificar una mutación se requiere diferenciar entre secuencias de genes cancerosas y no cancerosas. Esta identificación mediante el método de comparación de secuencias solo puede ser posible si la variante existente se repite; de no existir variantes homólogas presentes, utilizando un método de identificación de secuencia, es difícil distinguir secuencias cancerosas y no cancerosas. Este es uno de los retos de la ciencia.

Las propiedades y funciones de una célula se determinan en gran medida por la expresión de proteínas. En consecuencia y como fundamento teórico de la investigación que se lleva a cabo en el capítulo 3, se deben analizar los sistemas biológicos que involucren a las proteínas como sistemas de comunicación. En forma subsecuente se abordará el funcionamiento biológico del sistema endocrino para la comprensión de la expresión de proteínas como un sistema de transducción de señales.

2.2. Conceptos generales

Un genoma es el conjunto completo de ácido desoxirribonucleico (ADN) de un organismo. En el genoma humano se cuenta con una enorme cantidad de información de aproximadamente tres mil millones de pares de bases que codifican las instrucciones y sintetizan casi todas las moléculas esenciales para la formación y función de cada célula, tejido y órgano humano. En la secuencia de ADN existen regiones de interés que se denominan *genes* y *espacios intergénicos*. Los *genes* son secuencias de ADN codificantes para la expresión o síntesis de proteínas. Los *espacios intergénicos* son secuencias de ADN ubicadas entre dos *genes*, con características no codificantes. Un *gen* se divide en dos subregiones llamadas *exones* e *intrones* [7]. Solo los *exones* están involucrados en la codificación de proteínas; los *intrones* no son codificantes, en cambio se consideran secuencias amortiguadoras que brindan protección a los exones de alguna mutación perjudicial. El análisis de secuencias del ADN usando DSP puede ser útil en la detección de regiones codificantes de proteínas en secuencias genómicas [8].

Las bases nitrogenadas Adenina (A), Citosina (C), Guanina (G) y Timina (T) en la región del exón se dividen en grupos de tres bases adyacentes. Cada triplete de bases se conoce como *codón*. Si se tienen cuatro pares de bases, y se dividen en grupos de tres, entonces resultarán $4 \times 4 \times 4 = 64$ codones. Cada codón ordena a la maquinaria celular la síntesis de un aminoácido. La secuencia del codón, por lo tanto, identifica de manera única un aminoácido y en consecuencia el conjunto de aminoácidos constituye una proteína [7, 8]. En el caso de las secuencias genómicas, estas se han representado matemáticamente mediante cadenas de caracteres de símbolos de un alfabeto de tamaño 4 constituido por las bases nitrogenadas A, T, G y C. En el caso de las proteínas, el tamaño del alfabeto es 20. Por ende, la *expresión genética* es el proceso mediante el cual la información codificada en un gen se utiliza para dirigir el ensamblaje de una molécula de proteína.

Las proteínas son las macromoléculas que realizan la mayoría de las funciones celulares [7, 9]:

- **Estructura.** Las proteínas permiten la construcción de bloques de estructuras celulares.
- **Catálisis.** Las enzimas son proteínas que catalizan reacciones químicas en la célula y regulan la expresión genética, además, posibilitan que las células se comuniquen entre sí.
- **Control y comunicación.** Las hormonas son proteínas que controlan el crecimiento, metabolismo, la composición electrolítica de fluidos del cuerpo y la reproducción. Este capítulo se enfoca en el estudio de las hormonas como mecanismos de control y comunicación.

2.3. El Sistema Endocrino

El sistema endocrino es esencialmente un sistema de transducción de señales mediante moléculas mensajeras, y está formado por una serie de glándulas que producen y secretan hormonas que el cuerpo usa para una amplia gama de funciones [16, 17]. Tales glándulas controlan funciones corporales, como: respiración, metabolismo, reproducción, percepción sensorial, movimiento, desarrollo sexual y crecimiento. Las hormonas son producidas por glándulas y se transfieren al torrente sanguíneo, arribando así a los diversos tejidos del cuerpo, en donde se definen “instrucciones” de lo que se supone que “deben hacer”. Cuando las glándulas no producen la cantidad adecuada de hormonas se desarrollan enfermedades.

El sistema endocrino incluye no solamente glándulas (tiroides, paratiroides, suprarrenales, pituitaria y pineal), sino también células individuales y pequeños grupos de células neuroendocrinas en órganos como el pulmón, el tracto gastrointestinal y la paraganglia [16]. El páncreas produce sustancias necesarias para la digestión, así como hormonas que regulan los niveles de glucosa en la sangre [18]. Otros órganos, como los riñones y el corazón, tienen funciones importantes que no tienen relación alguna con las hormonas; sin embargo, también secretan hormonas. La Figura 2.1 muestra la ubicación de las glándulas endocrinas en el cuerpo humano.

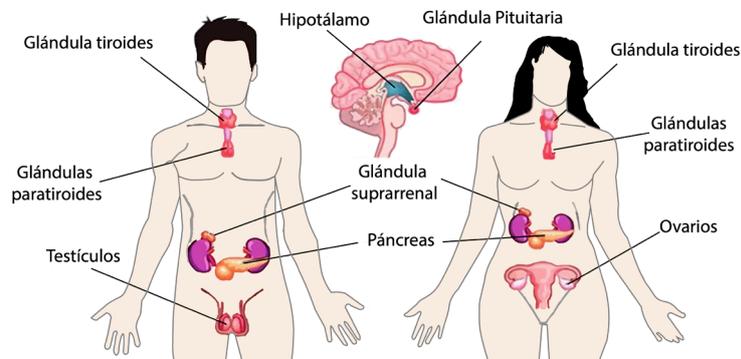


Figura 2.1. Sistema endocrino en seres humanos.

Para que los sistemas circulatorio, digestivo y muscular funcionen correctamente, todos los demás sistemas del cuerpo humano deben trabajar en conjunción. Esto significa que el cuerpo puede regularse a sí mismo y que los muchos órganos que componen estos sistemas pueden comunicarse entre sí. En este proceso funcional, las células se comunican por medio de cientos de tipos de moléculas que llevan consigo una *señal*: proteínas, péptidos, aminoácidos, nucleótidos, esteroides, retinoides, derivados de ácidos grasos e incluso gases disueltos como el óxido nítrico y el monóxido de carbono. El óxido nítrico es una molécula mensajera biológica única [19]. Es producido por células endoteliales para mediar en la relajación de los vasos sanguíneos; esta molécula permite la mediación de las funciones inmunes de los macrófagos activados [9]; y en el sistema nervioso central y periférico, el óxido nítrico actúa como neurotransmisor; es una neurotoxina que regula la liberación de neurotransmisores y puede jugar un papel clave en la plasticidad sináptica y la morfogénesis. También regula el comportamiento sexual y el comportamiento agresivo [19]. Cada una de las glándulas endocrinas produce una o más hormonas.

El término *hormona*, derivado de una frase griega que significa “poner en movimiento”, describe acertadamente las acciones dinámicas de las hormonas cuando provocan respuestas celulares y regulan los procesos fisiológicos a través de mecanismos de retroalimentación [4]. Las células suelen recibir señales en forma química a través de varias moléculas encargadas justamente de la señalización. Cuando una de tales moléculas se une con su receptor pertinente en la superficie de una célula, esta unión libera una cadena de eventos que no únicamente transmite la señal al interior de la célula, sino que también la amplifica. Las células poseen la capacidad de enviar moléculas

de señalización a otras células. Algunas de estas señales químicas, incluidos los neurotransmisores, viajan solo una distancia corta, pero otras deben ir mucho más lejos para alcanzar sus destinos objetivo [20].

La mayoría de las señales celulares son de naturaleza química. Por ejemplo, los organismos procariontes cuentan con sensores que detectan nutrientes y los ayudan a navegar hacia las fuentes de alimentos. En los organismos multicelulares los factores de crecimiento, las hormonas, los neurotransmisores y los componentes de la matriz extracelular son algunos de los muchos tipos de señales químicas que utilizan las células. Una hormona es una señal química que se libera en la sangre por un órgano y es llevada a otra parte del cuerpo, donde causa una respuesta particular por un tipo específico de tejido, como se puede notar en la Figura 2.2 [7, 9, 21, 22]. La hormona (molécula señal) se une a una proteína receptora que está incrustada en la membrana celular objetivo (Figura 2.2).

Aunque las hormonas en la sangre alcanzan todas las células del cuerpo, solo afectan a ciertas células, conocidas como *células objetivo* (*target cells*). Este tipo de células tiene moléculas de proteínas específicas que actúan como *receptores* en los cuales la hormona se puede unir. Las proteínas receptoras se asocian con determinadas regiones de ADN. El receptor se puede considerar como una cerradura y la hormona como la llave que se ajusta a esa cerradura. Una vez que la hormona se adhiere al receptor, este se modifica, lo que a su vez causa un cambio en la célula, mediante un proceso llamado *transducción de señal*. Por tanto, la señal química desde el exterior de la célula ha provocado una respuesta dentro de la misma [16].

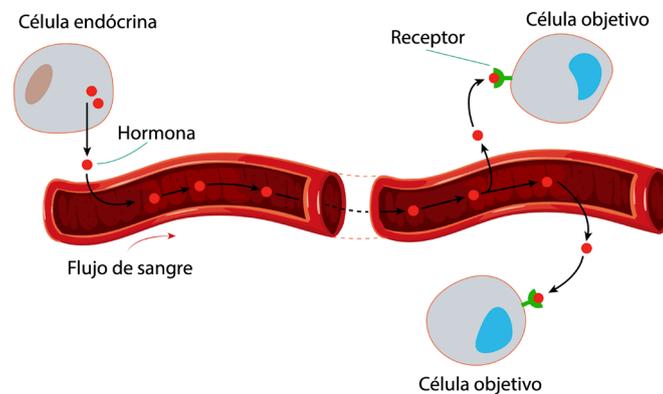


Figura 2.2. Células endocrinas secretan hormonas en el torrente sanguíneo para su distribución por todo el cuerpo.

Las hormonas se dividen en dos clases: esteroides y no esteroides [21].

- Los *esteroides*, que son lípidos, incluyen todas las hormonas sexuales (testosterona, estrógeno y progesterona) y sustancias de la corteza suprarrenal, como la cortisona y 1.25-dihidroxicolecalciferol, una forma de vitamina D. Debido a que los esteroides son todos derivados del colesterol, también se los conoce como esterol. La cortisona es de gran interés médico, dado que su origen salival le permite determinar la presencia de un estresor psicosocial [28].
- Las hormonas *no esteroides* incluyen proteínas como la insulina y la hormona del crecimiento. También incluyen moléculas denominadas aminor, como la hormona tiroidea, que son aminoácidos modificados.

2.3.1 Similitudes entre el sistema nervioso y el sistema endocrino

El sistema nervioso genera respuestas inmediatas y específicas, mientras que, el sistema endocrino es más lento, a largo plazo y para tipos de respuestas más generales [4, 16, 22]. El sistema nervioso percibe el estrés y/o el peligro y envía este mensaje a las glándulas suprarrenales. Para que el cuerpo funcione correctamente, sus diversas partes y órganos deben *comunicarse* entre sí, para mantener un ambiente interno constante (es decir, *homeostasis*). Los neurotransmisores son una clase de moléculas de señalización de corto alcance que viajan a través de espacios diminutos entre neuronas adyacentes o entre neuronas y células musculares. Otras moléculas de señalización deben recorrer distancias mayores para alcanzar sus destinos objetivo. Un ejemplo de aquello es la hormona estimulante del folículo, que viaja desde el cerebro de los mamíferos hasta el ovario, donde desencadena la liberación de óvulos [7, 9, 21, 22].

El sistema nervioso está conformado por cerebro, médula espinal y nervios, y se encarga del envío y recepción de información a través de las células nerviosas (neuronas) mediante impulsos eléctricos [23]. Las células poseen proteínas conocidas como receptores que se adhieren a moléculas de señalización e inician una respuesta fisiológica. Los diferentes receptores son específicos para diferentes moléculas. Así, los receptores de dopamina se unen a la dopamina, los receptores de insulina se unen a

la insulina, los receptores del factor de crecimiento nervioso se unen al factor de crecimiento nervioso, etc. De hecho, existen cientos de tipos de receptores que se encuentran en las células y diferentes tipos de células están conformadas por distintas poblaciones de receptores. Los receptores también responden directamente a la luz o la presión, lo que hace que las células sean sensibles a los eventos ambientales.

El sistema nervioso y endocrino producen la misma respuesta e incluso utilizan los mismos productos químicos. Por ejemplo, ambos sistemas producen la *epinefrina*, también llamada adrenalina [15]. Cuando una persona se sobresalta o asusta, las células nerviosas liberan epinefrina que, a su vez, transfiere la información a órganos internos [24]. En el sistema nervioso la epinefrina sirve como neurotransmisor, un químico que estimula la actividad en neuronas adyacentes. Como resultado de la estimulación con epinefrina, la frecuencia cardíaca aumenta, el cerebro se pone alerta, se envía más sangre a los músculos [25] y el flujo sanguíneo a los órganos internos disminuye. Esta respuesta prepara el cuerpo para el peligro. No obstante, la epinefrina inducida por el estrés crónico impulsa propiedades similares al cáncer de mama [26]. En el caso de las neuronas, estas contienen una pequeña cantidad de epinefrina presente en cualquier momento dado y se agota rápidamente. Esta mínima cantidad es útil para una respuesta instantánea [27]. El cuerpo humano, sin embargo, no puede mantener un estado de excitación durante más de unos minutos.

2.4. Transducción de señales

La transducción de señales ocurre cuando una hormona actúa como señal y en consecuencia activa una *proteína de recepción* (receptor) en la superficie de la célula, para posteriormente generar una respuesta de activación (Figura 2.3).

La transducción ocurre en tres etapas:

1) Recepción. La hormona a manera de señal se adhiere a su receptor. La proteína receptora se extiende a través de la membrana celular y se une a una proteína en el interior de la célula. Debido a que las hormonas no pueden ingresar a una célula los receptores deben estar ubicados en el exterior de la membrana celular.

2) Transducción. La configuración de la proteína receptora se altera y esto produce cambios en la célula. Una vez que la hormona se adhiere al receptor, el complejo hormona-receptor se convierte en un factor de transcripción, una sustancia que ingresa al núcleo, se adhiere al ADN y controla la expresión de un gen o genes en particular.

3) Respuesta. Algún comportamiento o propiedad de la célula cambia, de tal manera que se activa un gen o una enzima.

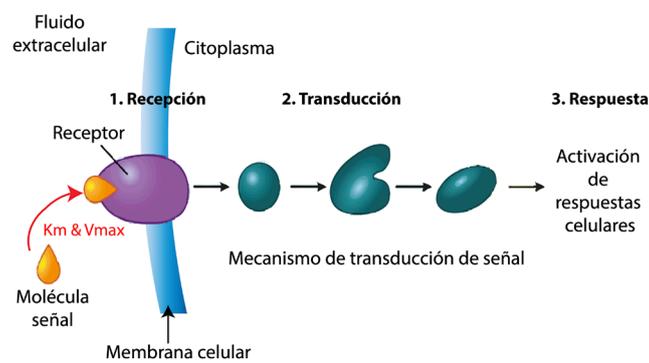


Figura 2.3. Transducción de señales. Adaptado de [7].

La mayoría de organismos multicelulares emiten y reciben señales. La recepción de las señales depende de las proteínas receptoras; generalmente (no siempre) en la superficie celular, se unen a la molécula de señal [16, 29]. La unión activa el receptor, que a su vez, activa una o más vías de señalización intracelular [2]. Estas cadenas de moléculas de transmisión, principalmente proteínas de señalización intracelular, procesan la señal dentro de la célula receptora y la distribuyen a los destinos objetivo intracelulares correspondientes [21]. Tales destinos objetivo se conocen como proteínas *efectoras*, que se alteran cuando se activa la vía de señalización e implementan la modificación correspondiente del comportamiento celular. Dependiendo de la señal, la naturaleza y el estado de la célula receptora, estos efectores pueden ser proteínas reguladoras de genes o componentes de una vía metabólica [30]. El gen puede activarse y provocar que se produzca una proteína (una enzima, por ejemplo), o puede desactivarse y detener la producción de una proteína. Otro ejemplo de transducción de señales se refiere a una molécula de epinefrina con la capacidad de conseguir que una célula hepática libere más de 100 millones de moléculas de glucosa [22].

Existen cuatro categorías de señalización química que se encuentran en organismos multicelulares: señalización paracrina, señalización endocrina, señalización autocrina y señalización directa a través de uniones vacías. La principal diferencia entre estas categorías radica en la distancia que recorre la señal a través del organismo para alcanzar la célula objetivo [7]. No todas las células se ven afectadas por las mismas señales.

Varios receptores y sistemas de transducción de señales detectan una serie complicada y parcialmente superpuesta de factores ambientales importantes como: luz (calidad, dirección y duración del día), disponibilidad de agua, orientación gravitacional y estrés biótico, que se integran en las respuestas de desarrollo [31, 32]. Estas respuestas permiten que las plantas se adapten a condiciones tanto predecibles como excepcionales [33]. En las plantas, varios mecanismos de señalización celular han disendido de los adoptados por el reino animal para cumplir con las distintas limitaciones de un estilo de vida sésil [32]. Por ejemplo, la hormona *auxina* controla el crecimiento y desarrollo del tallo, las hojas y las raíces en las plantas. Se ha demostrado que una amplia gama de procesos de desarrollo de la raíz que van desde el alargamiento celular y la respuesta a la gravedad hasta el inicio de las ramas laterales son altamente dependientes de la homeostasis de las auxinas [31].

Las células del cuerpo requieren un entorno para sobrevivir y funcionar correctamente. Este ambiente puede ser considerado como el fluido que rodea cada célula y se denomina intersticial o fluido extracelular, debido a que se encuentra fuera de las células. Se compone principalmente de agua y contiene sustancias disueltas, como sodio, glucosa, calcio y proteínas. El líquido intersticial proviene y regresa al plasma sanguíneo a medida que la sangre circula por el cuerpo humano [9, 16, 34]. El cuerpo debe mantener condiciones casi constantes de temperatura, pH y concentraciones de glucosa, sodio y calcio en este líquido, o las células se verán afectadas negativamente. Este proceso dinámico de mantener un ambiente interno constante se conoce como *homeostasis* [9].

2.5. Homeostasis

La homeostasis es una forma de expresión genética, misma que se logra generalmente mediante un proceso que recibe el nombre de *retroalimentación negativa* [22]. Este proceso consta de tres componentes principales:

- Un detector de errores.
- Un sistema de control o sistema de comunicación.
- Un mecanismo de corrección.

Los circuitos de procesamiento de señales se utilizan ampliamente en sistemas electrónicos para modular los flujos de señales eléctricas con el fin de lograr aplicaciones específicas deseadas [12]. De manera similar, las células emplean sofisticadas redes reguladoras de genes para procesar continuamente señales biológicas para su supervivencia y reproducción [35].

Controlar la temperatura de una habitación mediante el uso de un termostato es un ejemplo de retroalimentación negativa [21]. El termostato varía la temperatura al valor deseado o al punto de ajuste. En el caso de calentar una habitación, si la temperatura desciende por debajo de un punto de ajuste, un detector en el termostato capta el descenso y envía un mensaje a la fuente de calor. El horno se enciende e incrementa la temperatura en la habitación; una vez que la temperatura alcanza el punto de ajuste, el sensor en el termostato responde y el horno se apaga. El cuerpo mantiene la homeostasis en una manera similar. Sin embargo, así como existen muchas formas de producir calor en una casa (por ejemplo: un pozo de fuego simple versus un clima operado por sistema de control por computadora) también los mecanismos homeostáticos funcionan de varias maneras.

Los sistemas nervioso y/o endocrino típicamente controlan sistemas de retroalimentación negativa [9, 16, 25, 29]. La relación de la insulina y la glucosa en la sangre es un buen ejemplo. Cuando los niveles de glucosa en la sangre aumentan se libera insulina. La insulina permite que las células absorban la glucosa de la sangre, entonces los niveles de glucosa en la sangre disminuyen. A medida que descienden los niveles de glucosa en la sangre la cantidad de la insulina secretada también disminuye. En este caso, el entorno interno controla directamente la liberación de hormonas; algunas hormonas están controladas por vías más complejas, pero el mecanismo general es el mismo.

La retroalimentación constante de las glándulas objetivo al hipotálamo y la glándula pituitaria asegura que la actividad del sistema hormonal involucrado permanezca dentro de los límites apropiados [36]. Como consecuencia, en la mayoría de los casos se generan mecanismos de retroalimentación negativa por los cuales las hormonas liberadas por las glándulas objetivo afectan la glándula pituitaria y/o el hipotálamo (Figura 2.4). Cuando se alcanzan ciertos niveles sanguíneos predeterminados de esas hormonas, el hipotálamo y/o la pituitaria dejan de liberar hormonas [37, 38]. En algunos casos, se produce lo que se denomina retroalimentación de bucle corto, en la que las hormonas pituitarias actúan directamente sobre el hipotálamo [36]. En referencia al hipotálamo, se tiene disfunción de la dopamina en pacientes con enfermedad de Parkinson [39].

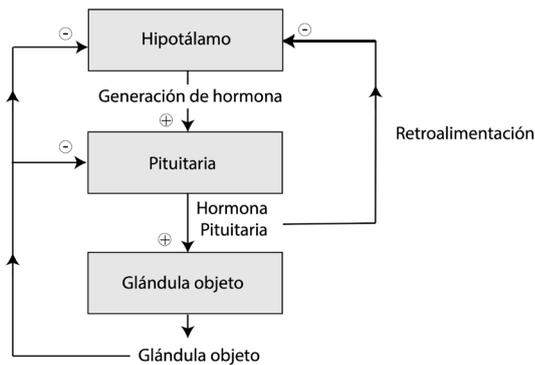


Figura 2.4. Representación esquemática del mecanismo de retroalimentación negativa que controla el sistema endocrino.

La sensibilidad con la que operan estos sistemas de retroalimentación negativa varía bajo diferentes estados fisiológicos o etapas de la vida [35]. Por ejemplo, la reducción progresiva de la sensibilidad del hipotálamo y la hipófisis con retroalimentación negativa por las hormonas esteroideas gonadales juegan un papel importante en la madurez sexual [9].

Aunque la retroalimentación negativa es más común, algunos sistemas hormonales están controlados por mecanismos de retroalimentación positiva, en los cuales una hormona de la glándula actúa nuevamente sobre el hipotálamo y/o la hipófisis para aumentar la liberación de hormonas que estimulan la secreción de la hormona de la glándula objetivo [40]. Uno de estos mecanismos ocurre durante el período menstrual de una mujer: el aumento de los niveles de estrógeno en la sangre estimula tem-

poralmente, en lugar de inhibir, la liberación de hormonas de la hipófisis y el hipotálamo, lo que incrementa aún más los niveles de estrógeno y eventualmente conducen a la ovulación [41].

El sistema endocrino expresa genéticamente a la vitamina D, la cual es uno de los sistemas biológicos más sensibles y complejos que emplean los vertebrados terrestres para detectar la luz solar [42]. Décadas atrás, el sistema endocrino de vitamina D humano era reconocido solo por su regulación de la homeostasis del fósforo y del Ca^{+2} , pero evidencia actual sugiere nuevas funciones inmunológicas para el sistema endocrino de vitamina D, el cual es sensible a la luz [43].

La piel, un órgano que actúa como barrera protectora, está dotada de funciones sensoriales para contrarrestar los factores de estrés ambiental con el propósito de mantener y restaurar la homeostasis cutánea alterada. Estas funciones complejas están coordinadas por un sistema neuroendocrino cutáneo que también se comunica de forma bidireccional con el sistema nervioso central, endocrino e inmunológico. Todos actúan en conjunto para controlar la homeostasis corporal [9, 36, 44]. Aunque la energía ultravioleta (UV) juega un papel importante en el origen y la evolución de la vida, la absorción de rayos UV por la piel no sólo desencadena mecanismos que defienden la integridad de la piel y regulan la homeostasis global, sino también inducen a la piel a presentar ciertas patologías como cáncer, envejecimiento y respuestas autoinmunes [44].

2.6. Glándulas endocrinas

2.6.1 Hipotálamo

El *hipotálamo* es una pequeña región ubicada cerca del centro del cerebro y que controla funciones corporales como: comer y beber, funciones y comportamientos sexuales, presión arterial, frecuencia cardíaca, mantenimiento de la temperatura corporal, ciclo del sueño-vigilia y estados emocionales (miedo, dolor, ira y placer) (Figura 2.5) [37]. El hipotálamo mantiene la homeostasis y opera como el termostato del cuerpo [36, 37]. El sistema nervioso y el sistema endocrino están totalmente integrados estructural y funcionalmente en el hipotálamo, el cual recibe información química y nerviosa sobre la vista, el sonido, el gusto,

el olfato, la temperatura, las concentraciones de glucosa en la sangre y el equilibrio de sal y agua. También ayuda a controlar el hambre y la sed, así como el comportamiento sexual y de apareamiento [40].

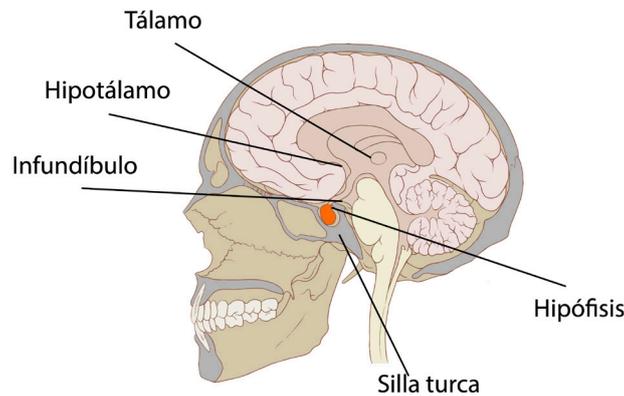


Figura 2.5. Ubicación del hipotálamo.

Debido a que el hipotálamo es parte del sistema nervioso central, las hormonas hipotalámicas en realidad son producidas por las células nerviosas (neuronas). Además, debido a que las señales de otras neuronas pueden modular la liberación de hormonas hipotalámicas, el hipotálamo sirve como el vínculo principal entre los sistemas nervioso y endocrino [40]. El hipotálamo recibe información de centros cerebrales superiores que responden a varias señales ambientales; en consecuencia, la función hipotalámica está influenciada tanto por los entornos externos e internos como por la retroalimentación hormonal [37, 40, 45, 46]. Los estímulos del entorno externo que influyen indirectamente en la función hipotalámica incluyen el ciclo claro-oscuro, temperatura, estímulos visuales, auditivos, olfativos y sensoriales.

El hipotálamo está compuesto por poblaciones de células neuropeptidérgicas y dirige múltiples comportamientos de supervivencia, incluidas las respuestas defensivas a las amenazas. No obstante, la relación entre la identidad peptidérgica de las neuronas y sus funciones en el comportamiento realmente no tienen una explicación clara [45].

La comunicación entre otras áreas del cerebro y el hipotálamo implica la transmisión de señales electroquímicas a través de moléculas llamadas *neurotransmisores* (por ejemplo, aspartato, dopamina, ácido gamma-aminobutírico, glutamato, norepinefrina y serotonina). La interacción de las acciones de varios neurotransmisores regula la producción y liberación de hormonas del hipotálamo.

Las principales hormonas del hipotálamo incluyen las siguientes:

- **Hormona liberadora de corticotropina (CRH Corticotropin-Releasing Hormone).** Es parte del sistema hormonal que regula el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas, así como el equilibrio de sodio y agua en el cuerpo.
- **Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH Gonadotropin-Releasing Hormone).** Permite controlar las funciones sexuales y reproductivas, incluyendo el embarazo y la lactancia (producción de leche).
- **Hormona liberadora de tiotropina (TRH Thyrotropin-Releasing Hormone).** Forma parte del sistema hormonal que controla los procesos metabólicos de todas las células y que contribuye a la regulación hormonal de la lactancia.
- **Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH Growth Hormone-Releasing Hormone).** Es un componente esencial del sistema que promueve el crecimiento del organismo.
- **Somatostatina.** También afecta al crecimiento óseo y muscular, pero tiene el efecto opuesto al de la GHRH.
- **Dopamina.** Es una sustancia que funciona principalmente como neurotransmisor, pero además posee algunos efectos hormonales como reprimir la lactancia hasta después del parto. La dopamina es un neurotransmisor de gran relevancia fisiológica, los trastornos en la transducción de señales dopaminérgicas se asocian con patologías psiquiátricas y neurológicas como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el abuso de sustancias [47, 48].

El *estrógeno* tiene efectos multifacéticos en el hipotálamo los que regulan un número de funciones homeostáticas, incluyendo la reproducción, temperatura, equilibrio energético, estrés y ciertos comportamientos [49]. El estrógeno se dirige a todos los principales grupos celulares hipotalámicos neuroendocrinos y autonómicos para activar múltiples vías de señalización. El papel por excelencia del estrógeno en el cerebro de los mamíferos es su acción de retroalimentación positiva y negativa en el eje hipotalámico-hipofisario para regular el ciclo reproductivo femenino [50]. A nivel hipotalámico, el estrógeno actúa en la red celular de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que incluye las neuronas de salida de GnRH y neuronas presinápticas (por ejemplo, glutamato, neuronas b-endorfinas), que realizan la sinapsis en neuronas GnRH. El estrógeno actúa como un mensajero de retroalimentación homeostática entre las gónadas y el hipotálamo para dictar la actividad biosintética y secretora de las neuronas GnRH [9]. Durante la mayor parte del ciclo ovárico el estrógeno restringe la secreción de la hormona luteinizante (LH), por medio de sus acciones de retroalimentación negativa. Esto ocurre, en parte, a través de una inhibición de la secreción de GnRH [25].

2.6.2 Glándula pituitaria

El hipotálamo controla la glándula pituitaria que está unida a la parte inferior del cerebro por un tallo delgado [51]. La glándula pituitaria, también denominada *hipófisis*, se encuentra en una bolsa de hueso llamada *silla turca* que se localiza directamente sobre el paladar de la boca y detrás del puente de la nariz. Las hormonas de la hipófisis regulan la glándula tiroides, las glándulas suprarrenales y los órganos reproductores. Las hormonas hipofisarias controlan el crecimiento y la función renal y participan en el parto y la producción de leche.

La expresión genética del sistema de activación contra el estrés coordina las respuestas adaptativas del organismo a factores estresantes de cualquier tipo. Los componentes principales del sistema de estrés son la hormona liberadora de corticotropina (CRH), y la locus-ceruleus-norepinefrina (LC/NE) [51]. La activación de este sistema para contrarrestar el estrés conduce a cambios de comportamiento que mejoran la capacidad del organismo para ajustar la homeostasis y aumentar sus posibilidades de supervivencia [46].

El envejecimiento conduce a la mala regulación de proteínas involucradas en la señalización neuronal y la estructura que puede ser asociada con el fenotipo y enfermedades relacionadas con la edad [52]. Adicionalmente, las alteraciones en la expresión genética de la enzima proteasa probablemente juega un papel importante en el envejecimiento del cerebro, además de tener un efecto más amplio sobre el sistema neuroendocrino [53].

2.7. Enfermedades endocrinas

Las enfermedades endocrinas se pueden dividir en tres tipos principales de afecciones, en función de su expresión genética: i) exceso hormonal, ii) deficiencia hormonal y iii) resistencia hormonal:

i. Los síndromes por *exceso de hormonas* pueden ser causados por crecimiento neoplásico de células endocrinas, trastornos autoinmunes y administración excesiva de hormonas. Tumores benignos endocrinos a menudo conservan la capacidad de producir hormonas. Muestras de estos tumores son la paratiroides y adenomas suprarrenales. Varios de los tumores endocrinos exhiben defectos sutiles en sus "puntos de ajuste", o regulación de retroalimentación. La enfermedad de Cushing es la inhibición de la retroalimentación debido a la falta de secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACH) [54].

ii. La *deficiencia de hormonas* se debe a mutaciones, receptores hormonales, factores de transcripción, enzimas y canales. Un ejemplo de la disfunción hormonal es la diabetes tipo 1 (DT1), que es causada por la destrucción autoinmune de las células productoras de insulina en los islotes pancreáticos [18]. La deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD), provoca una afección llamada enanismo hipofisario [9]. Las personas con este trastorno generalmente poseen cuerpos proporcionados normalmente, pero solo alcanzan una altura de hasta 1.21 metros.

iii. Los síndromes de *resistencia hormonal* más graves se deben a defectos heredados en receptores de membrana, receptores nucleares, o los mecanismos que producen la transducción de las señales del receptor.

Referencias bibliográficas

- [1] R. P. Feynman, "How to Construct an Organism," *Ext. Hered. A New Underst. Inherit. Evol.*, p. 1, 2018.
- [2] M. Akhtar, J. Epps, and E. Ambikairajah, "Signal Processing in Sequence Analysis: Advances in Eukaryotic Gene Prediction," *IEEE J. Sel. Top. Signal Process.*, vol. 2, no. 3, pp. 310–321, 2008, doi: 10.1109/JSTSP.2008.923854.
- [3] D. Anastassiou, "Genomic signal processing," *IEEE Signal Process. Mag.*, vol. 18, no. 4, pp. 8–20, 2001.
- [4] A. Datta and E. R. Dougherty, *Introduction to genomic signal processing with control*. CRC Press, 2018.
- [5] A. A. Ptitsyn, S. Zvonice, and J. M. Gimble, "Digital Signal Processing Reveals Circadian Baseline Oscillation in Majority of Mammalian Genes," *PLoS Comput. Biol.*, vol. 3, no. 6, pp. 120–122, 2007, doi: 10.1371/journal.pcbi.0030120.
- [6] C. J. Bashor *et al.*, "Complex signal processing in synthetic gene circuits using cooperative regulatory assemblies," *Science (80-.)*, vol. 364, no. 6440, pp. 593–597, May 2019, doi: 10.1126/science.aau8287.
- [7] G. Bergtrom, *Basic cell and molecular biology 3e: what we know and how we found out*. 2018.
- [8] T. Inbamalar and R. Sivakumar, "Study of DNA Sequence Analysis Using DSP Techniques," *J. Autom. Control Eng.*, vol. 1, no. 4, pp. 336–342, 2013, doi: 10.12720/joace.1.4.336-342.
- [9] J. L. Jameson, *Harrison's endocrinology*. 2017.
- [10] D.-W. Liu *et al.*, "Automated detection of cancerous genomic sequences using genomic signal processing and machine learning," *Futur. Gener. Comput. Syst.*, vol. 98, pp. 233–237, 2019.
- [11] G. S. Randhawa, M. P. M. Soltysiak, H. El Roz, C. P. E. de Souza, K. A. Hill, and L. Kari, "Machine learning using intrinsic genomic signatures for rapid classification of novel pathogens: {COVID}-19 case study," *PLoS One*, vol. 15, no. 4, pp. 232–391, 2020.
- [12] M. Zhang, M. X. Cheng, and T.-J. Tarn, "A Mathematical Formulation of DNA Computation," *IEEE Trans. Nanobioscience*, vol. 5, no. 1, pp. 32–40, 2006, doi: 10.1109/TNB.2005.864017.
- [13] D. Sussillo, A. Kundaje, and D. Anastassiou, "Spectrogram analysis of genomes," *EURASIP J. Adv. Signal Process.*, vol. 2004, no. 1, pp. 248–270, 2004.
- [14] L. M. Adleman, "Molecular computation of solutions to combinatorial problems," *Science (80-.)*, vol. 266, no. 5187, pp. 1021–1024, 1994.
- [15] I. Shmulevich and E. R. Dougherty, *Genomic signal processing*, vol. 50. Princeton University Press, 2014.
- [16] K. M. D. La Perle and S. M. Dintzis, "Endocrine system," in *Comparative*

{Anatomy} and {Histology}, Elsevier, 2018, pp. 251–273.

- [17] S. S. Rhee and E. N. Pearce, “Sistema endocrino y corazón: una revisión,” *Rev. Española Cardiol.*, vol. 64, no. 3, pp. 220–231, 2011.
- [18] N. Sharon *et al.*, “Wnt Signaling Separates the Progenitor and Endocrine Compartments during Pancreas Development,” *Cell Rep.*, vol. 27, no. 8, pp. 2281–2291, May 2019, doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.083.
- [19] T. M. Dawson and V. L. Dawson, “Nitric oxide synthase: Role as a Transmitter/Mediator in the Brain and Endocrine System,” *Annu. Rev. Med.*, vol. 47, no. 1, pp. 219–227, 1996, doi: 10.1146/annurev.med.47.1.219.
- [20] R. A. Nicoll, “The coupling of neurotransmitter receptors to ion channels in the brain,” *Science (80-.)*, vol. 241, no. 4865, pp. 545–551, 1988.
- [21] C. C. Capen *et al.*, “Endocrine system,” in *International {Classification} of {Rodent} {Tumors}. {The} {Mouse}*, Springer, 2001, pp. 269–322.
- [22] H. S. Chahal and W. M. Drake, “The endocrine system and ageing,” *J. Pathol. A J. Pathol. Soc. Gt. Britain Irel.*, vol. 211, no. 2, pp. 173–180, 2007.
- [23] S. Hiller-Sturmhöfel and A. Bartke, “The endocrine system: an overview,” *Alcohol Health Res. World*, vol. 22, no. 3, p. 153, 1998.
- [24] H. C. J. Godfray *et al.*, “A restatement of the natural science evidence base on the effects of endocrine disrupting chemicals on wildlife,” *Proc. R. Soc. B*, vol. 286, no. 1897, p. 20182416, 2019.
- [25] S. Hiller-Sturmh., “The Endocrine System,” *Res. World*, vol. 22, no. 3, p. 12, 1998.
- [26] L. Cui, “EDTA functionalized magnetic graphene oxide for removal of Pb(II), Hg(II) and Cu(II) in water treatment: Adsorption mechanism and separation property,” *Chem. Eng. J.*, p. 10, 2015.
- [27] M. Aoki, T. Abe, and K. Oshima, “Association of prehospital epinephrine administration with survival among patients with traumatic cardiac arrest caused by traffic collisions,” *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–7, 2019.
- [28] “Salivary cortisol, as a biomarker for psychosocial stress, is associated with state anxiety and heart rate,” *Psychoneuroendocrinology*, vol. 101, pp. 35–41, 2019, doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.015.
- [29] L. Rushton, *The endocrine system*. Infobase Publishing, 2009.
- [30] M. T. Dattani, *Brook’s clinical pediatric endocrinology*. Wiley Online Library, 2019.
- [31] I. Casimiro *et al.*, “Auxin transport promotes Arabidopsis lateral root

- initiation," *Plant Cell*, vol. 13, no. 4, pp. 843–852, 2001.
- [32] W. D. Teale *et al.*, "Auxin as a Model for the Integration of Hormonal Signal Processing and Transduction," *Mol. Plant*, vol. 1, no. 2, pp. 229–237, 2008, doi: 10.1093/mp/ssn006.
- [33] T. M. Sterling and J. C. Hal, "Mechanism of action of natural auxins and the auxinic herbicides," *Rev. Toxicol.*, vol. 1, pp. 111–142, 1997.
- [34] F. Ling and J. Proakis, *Synchronization in Digital Communication Systems*. Cambridge: Cambridge University Press, 2017.
- [35] R. W. Bradley and B. Wang, "Designer cell signal processing circuits for biotechnology," *N. Biotechnol.*, vol. 32, no. 6, pp. 635–643, 2015, doi: 10.1016/j.nbt.2014.12.009.
- [36] C. B. Saper and B. B. Lowell, "The hypothalamus," *Curr. Biol.*, vol. 24, no. 23, pp. 1111–1116, 2014.
- [37] H. E. De Wardener, "The hypothalamus and hypertension," *Physiol. Rev.*, vol. 81, no. 4, pp. 1599–1658, 2001.
- [38] M. W. Schwartz, R. J. Seeley, L. A. Campfield, P. Burn, and D. G. Baskin, "Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus.," *J. Clin. Invest.*, vol. 98, no. 5, pp. 1101–1106, 1996.
- [39] M. Politis, P. Piccini, N. Pavese, S.-B. Koh, and D. J. Brooks, "Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: An in vivo 11C raclopride PET study," *Exp. Neurol.*, vol. 214, no. 1, pp. 112–116, 2008, doi: 10.1016/j.expneurol.2008.07.021.
- [40] G. R. Hervey, "The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats," *J. Physiol.*, vol. 145, no. 2, p. 336, 1959.
- [41] E. L. Billings, J. B. Brown, J. J. Billings, and H. G. Burger, "Symptoms and hormonal changes accompanying ovulation," *Lancet*, vol. 299, no. 7745, pp. 282–284, 1972.
- [42] H. Reichel, H. P. Koeffler, and A. W. Norman, "The role of the vitamin D endocrine system in health and disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 320, no. 15, pp. 980–991, 1989.
- [43] S. Christakos, S. Li, J. De La Cruz, and D. D. Bikle, "New developments in our understanding of vitamin D *metabolism*, action and treatment," *metabolism*, vol. 98, pp. 112–120, 2019.
- [44] A. T. Slominski, M. A. Zmijewski, P. M. Plonka, J. P. Szaflarski, and R. Paus, "How UV Light Touches the Brain and Endocrine System Through Skin, and Why," *Endocrinology*, vol. 159, no. 5, pp. 1992–2007, May 2018, doi: 10.1210/en.2017-03230.
- [45] M. Lovett-Barron *et al.*, "Multiple convergent hypothalamus brainstem

circuits drive defensive behavior," *Nat. Neurosci.*, pp. 1–9, 2020.

- [46] S. Melmed, *The pituitary*. Academic press, 2010.
- [47] M. Gienger, H. Hübner, S. Löber, B. König, and P. Gmeiner, "Structure-based development of caged dopamine D2/D3 receptor antagonists," *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 829, 2020, doi:10.1038/s41598-020-57770-9.
- [48] B. Sabatini, S. J. Lee, Y. Chen, and B. Lodder, "Monitoring behaviorally induced biochemical changes using fluorescence lifetime photometry," *Front. Neurosci.*, vol. 13, p. 766, 2019.
- [49] N. Fuentes and P. Silveyra, "Estrogen receptor signaling mechanisms," in *Advances in protein chemistry and structural biology*, vol. 116, Elsevier, 2019, pp. 135–170.
- [50] T. Saha, S. Makar, R. Swetha, G. Gutti, and S. K. Singh, "Estrogen signaling: an emanating therapeutic target for breast cancer treatment," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 177, pp. 116–143, 2019.
- [51] C. Tsigos and G. P. Chrousos, "Hypothalamic pituitary adrenal axis, neuroendocrine factors and stress," *J. Psychosom. Res.*, vol. 53, no. 4, pp. 865–871, 2002.
- [52] C. H. Jiang, J. Z. Tsien, P. G. Schultz, and Y. Hu, "The effects of aging on gene expression in the hypothalamus and cortex of mice," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 98, no. 4, pp. 1930–1934, 2001, doi: 10.1073/pnas.98.4.1930.
- [53] G. Liu, Y. Hu, Z. Han, S. Jin, and Q. Jiang, "Genetic variant rs17185536 regulates SIM1 gene expression in human brain hypothalamus," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 116, no. 9, pp. 3347–3348, 2019.
- [54] L. K. Nieman, "Hypertension and Cardiovascular Mortality in Patients with Cushing Syndrome," *Endocrinol. Metab. Clin.*, vol. 48, no. 4, pp. 717–725, 2019.
- [55] R. Pal and M. Banerjee, "COVID 19 and the endocrine system: exploring the unexplored," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 43, no. 7, pp. 1027–1031, 2020.
- [56] M. Puig-Domingo, M. Marazuela, and A. Giustina, "COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology," *Endocrine*, vol. 68, no. 1, pp. 2–5, 2020.

capítulo 3

Modelamiento de la expresión genética y el transporte de proteínas como un sistema de comunicación digital extremo a extremo

Modelamiento comunicacional de la expresión genética y el transporte de proteínas mediante un sistema de transmisión digital extremo a extremo

3.1. Introducción

Las teorías comunicacionales han fomentado importantes paralelismos entre los sistemas de comunicación digital y los sistemas de comunicación biológicos [1-5]. Por tanto, el análisis del comportamiento de estos sistemas, con base en teorías de transmisión comunes, requiere el establecimiento de equivalencias bidireccionales entre tales sistemas. El estudio biológico del genoma (Genómica), de las proteínas (Proteómica), y del metabolismo celular (Metabolómica), junto con técnicas de procesamiento digital de señales (Digital Signal Processing, DSP), genera una amplia expectativa en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades genéticas como el cáncer. La información genómica y proteómica se interpretan como señales ruidosas (continuas o discretas), que transmiten datos valiosos en torno a la estructura molecular y demás actividades de las células. Por tanto, el procesamiento de señales genómicas (Genomic Signal Processing, GSP) es de gran utilidad para la identificación de secuencias de aminoácidos en proteínas relacionadas con enfermedades cardiovasculares, neuromusculares, trasplantes de órganos y, además, en la detección temprana de enfermedades [6].

La vida es la capacidad que poseen las células para almacenar, recuperar y traducir información genética almacenada en una base de datos denominada *genoma* [7]. El genoma humano es un repositorio de vasta información que dispone de las instrucciones para la formación y función de cada célula, tejido y órgano humano. Indudablemente, los sistemas biológicos pueden ser vistos también como sistemas de comunicación [8]. El cuerpo cuenta con dos sistemas de control y comunicación: el sistema nervioso, que consiste en cerebro, médula espinal y nervios, y el sistema endocrino (capítulo 2).

El primero transfiere y recibe información a través de las neuronas, como impulsos eléctricos. Un impulso nervioso puede viajar a 100 m/s, y se enfoca en una parte específica del cuerpo; por ejemplo, en un músculo. El sistema endocrino, sustenta a un grupo de órganos conocidos como glándulas endocrinas que se localizan en varias partes del cuerpo [9]. En este tipo de sistemas de control y comunicación también se destaca la presencia de un transmisor, un canal de comunicaciones y un receptor que procesará en forma adecuada la información que recibe. En el extremo origen o transmisor, se requiere un proceso fisiológico para producir la generación o, el almacenamiento de molé-

culas de información-propagación. A diferencia de los sistemas tradicionales de comunicación que transportan la información mediante una portadora, en los sistemas biológicos las moléculas que generan información se encargan, ellas mismas, de transmitir y transportar su información.

Entonces, las moléculas de información-propagación se liberan en el canal de transmisión para intentar llegar a su destino. En el receptor, un detector debe medir cierta propiedad y/o propiedades del entorno físico-químico que producirían las moléculas de información-propagación. Esta propiedad podría manifestarse a través de la presencia o ausencia de moléculas de información-propagación, su nivel de concentración, su tiempo de llegada, su tipo o cualquier otro parámetro medible [10]. Por ejemplo, las glándulas endocrinas liberan mensajeros químicos llamados *hormonas*, las cuales viajan a través de la sangre. Dado que, las hormonas requieren de un tiempo para viajar a través del sistema circulatorio, una respuesta por parte del sistema endocrino conlleva mucho más tiempo que una del sistema nervioso. Sin embargo, las hormonas viajan a todas partes del cuerpo.

El modelo de comunicación mencionado previamente se emplea también para describir la transmisión de información maligna relacionada con enfermedades en seres humanos. Por ejemplo, el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) transmite moléculas de información-propagación por todo el cuerpo causando una infección. Afortunadamente, los sistemas de comunicación para tratamientos de enfermedades y el transporte de medicamentos (*drug delivery*, o Internet + servicios de cuidado médico, Sección 1.3.2) son capaces de proveer información (mediante *drogas-drugs*), que provoca la destrucción de células malignas mediante los mecanismos comunicacionales descritos inicialmente. Además, las terapias avanzadas usan vectores de transporte de genes que contienen información codificada en el ADN, para reparar genes dañados o modificados. A pesar que, la información y/o los mecanismos de su transporte difieren entre los sistemas biológicos, el modelo de comunicaciones es siempre el mismo. Los fundamentos comunicacionales pueden ser de esta forma una base para el desarrollo de un diseño de capas protocolarias estratificadas que combinen los aspectos más óptimos de las interredes y las ciencias computacionales para evaluar y modelar la transmisión del VIH [5, 11].

La compartición de recursos físicos y de información es una de las más importantes funcionalidades de las redes de computadoras. Además, la gestión (monitoreo y control) de dichas redes es necesaria para mantenerlas operativas y asegurar el rendimiento adecuado [12]. Comparable a los tópicos de red señalados, en [13], biomoléculas operan cooperativamente para formar redes de comunicación capaces de detectar funcionamientos anómalos que producirían enfermedades. Adicionalmente, identifican órganos objetivo a los cuales transmitir el medicamento. El control (que forma parte de la gestión) en esas redes se usa para administrar la transmisión de la información entre varios nodos y para cambiar el estado de la red, mientras se identifican destinos probables a los que se suministraría el medicamento; este proceso incrementa la posibilidad de obtener mejores resultados para un adecuado desarrollo de medicamentos.

La propagación física de moléculas en entornos como aire, agua, y plasma sanguíneo a través de canales de transmisión simplificados de multidifusión en el sistema respiratorio es el objeto de estudio de [14]. El modelamiento de estos canales en el dominio del tiempo (en términos de retardo y capacidad) se realiza de acuerdo con el movimiento Browniano y las leyes de Fick; en tanto que, el análisis del canal se efectúa en el dominio de la frecuencia mediante las transformadas de Fourier (como en los canales convencionales). La investigación referida anteriormente, así como muchos otros estudios en comunicaciones moleculares [15] se enfocan en la caracterización de canales de difusión teniendo en consideración restricciones específicas que se observan en esta clase de comunicaciones. Tales restricciones son similares a aquellas presentes en los canales de transmisión de los sistemas de comunicación digital típicos y aún son de mayor consideración en las comunicaciones moleculares debido a que estos canales son utilizados para la transmisión de moléculas de información-propagación que desempeñan un rol vital en el organismo humano, o se usan para la administración de medicinas en tratamientos de enfermedades [14].

En [16], se modela un sistema biológico teniendo como referencia un sistema de comunicación digital, el transmisor biológico y el medio de comunicación los constituye el ADN, en tanto que, organismos vivientes actúan como receptores. Este proceso fundamenta la hipótesis acerca de que los errores comunicacionales se generan en el canal de transmisión y producen mutaciones en el ADN, mismos que se contrarrestan mediante

el desarrollo de potentes algoritmos que actúan en regiones del ADN, de codificación o no codificación de proteínas como un mecanismo para prevenir estas mutaciones y evitar letales consecuencias como enfermedades en receptores biológicos [5].

En [17], el flujo de información en la expresión genética se investiga desde una perspectiva de las Teorías de la Información, y de los sistemas de comunicación digital. En razón de la presencia de errores en el entorno biológico (canal de comunicaciones), el funcionamiento de células, organismos o especies se verían afectados severamente, por lo que se aplican códigos para la detección y corrección de errores. Particularmente en [17] se propone el empleo de códigos lineales y convolucionales para la corrección de errores en esta representación digital de la expresión genética [5].

La transmisión intracelular de información genética en un sistema de comunicación biológico diseñado en base a un sistema de comunicación digital se aborda en [18]. En este sistema biológico, la identificación, reproducción y clasificación matemática de secuencias de nucleótidos son imprescindibles para subsecuentemente identificar, reproducir y clasificar secuencias de ADN. Para la corrección de errores en el sistema se usan códigos lineales G. La metodología que se emplea en [18] podría ser aplicada también para la prevención de mutaciones en el ADN, que posibilitaría adicionalmente, la producción de nuevos medicamentos y mejoras genéticas [5].

En función de las similitudes existentes entre la transmisión de información en sistemas de comunicación y la transmisión de información que producen los medicamentos en el cuerpo humano en [19-22], se utilizan varias plataformas de transmisión y modelos comunicacionales para la distribución de medicamentos con alta especificidad de modo que únicamente se realice un suministro a aquellos destinos que los requieren, y de esta forma se minimizarían efectos secundarios evitando, por ejemplo, la dispensa innecesaria del medicamento a destinos que no los requieren. Tales sistemas de transmisión especializados se denominan sistemas de entrega de medicamentos, y podrían ser utilizados potencialmente en tratamientos para el cáncer, VIH, enfermedades genéticas, gastrointestinales y neurológicas. Las formas posibles de administración de medicamentos en este contexto incluyen la ingesta oral, inyecciones y aplicaciones cutáneas [5, 19].

Las investigaciones citadas aplican aspectos claves de un tipo de sistema de comunicación en el otro. En los sistemas biológicos, los procesos de evolución han sido empleados por organismos vivientes durante millones de años [10] y de este modo, han adquirido características sumamente importantes como uso eficiente de energía, biocompatibilidad, habilidad de sobrevivir en ambientes acuosos y omnipresencia [5, 23]. En tanto, en los sistemas digitales el rendimiento y la eficiencia se consideran como dos de sus características de más alta prestación [1, 5].

No obstante, en ambos tipos de sistemas de comunicación la información transmitida está sujeta a inconvenientes como: atenuación, retardo, interferencia, ruido, etc., lo que originaría graves problemas que, en el caso de los sistemas biológicos se manifiestan como enfermedades letales [5, 24, 25]. Sin embargo, el campo de investigación relacionado con las comunicaciones biológicas (o comunicaciones moleculares) es un área científica prometedora y sus aplicaciones en los tratamientos médicos mejoraría significativamente la calidad de vida de los seres humanos y superaría limitaciones como las que existen en terapias convencionales para tornarlas menos invasivas, permitiendo además, el acceso a minúsculas y muy delicadas partes del cuerpo humano [5, 26].

Con los antecedentes mencionados, en este capítulo, se analizará la expresión genética desde la perspectiva de los sistemas de comunicación digital y específicamente se utilizarán teorías de redes de computadoras como direccionamiento, control de flujo, control de errores y el teorema de Shannon, para efectivizar el modelamiento comunicacional extremo a extremo de la expresión genética, desarrollando modelos estratificados de capas de interred que representarán la transcripción y traducción del ADN, y la transmisión de proteínas a un órgano objetivo. Tal modelamiento adopta las ventajas principales de los sistemas de comunicación digital y las aplica en sistemas de comunicación biológicos que generan la expresión genética. Este modelamiento podría potenciar ventajas en los sistemas biológicos y adicionalmente, la presencia de paralelismos entre los dos tipos de sistemas permitiría eventualmente solventar sus limitaciones. Una de las más importantes aplicaciones de este análisis sería el desarrollo de un sistema de comunicaciones con propósitos médicos (para el tratamiento de enfermedades como el cáncer), que eviten los efectos secundarios mediante la transmisión de información solo a órganos objetivo específicos.

Este capítulo está organizado de la siguiente manera. En la Sección 3.2 se describen los elementos de una arquitectura de comunicación en sistemas digitales y biológicos, enfatizando el procesamiento-transferencia de información desde el transmisor al receptor. En razón de que ambos sistemas de comunicación se comportan similarmente, en la Sección 3.3 se presenta un análisis de la expresión genética y el transporte de proteínas desde un paradigma comunicacional establecido por el teorema de Shannon; esta sección se subdivide en seis subsecciones, en la primera se realiza una descripción del núcleo celular como un equipo terminal de datos (DTE Data Terminal Equipment). En la segunda subsección, se definen a los ribosomas y al retículo endoplásmico rugoso como un equipo de comunicación de datos (DCE Data Communication Equipment). Al final de estas dos subsecciones, se realiza el diseño de modelos estratificados de red que representan la transcripción y traducción del ADN. En la tercera subsección se emulan las funciones de un router de borde mediante el Aparato de Golgi, y al final de esta subsección se diseña un modelo estratificado de red que emula dicho comportamiento biológico. En la cuarta subsección, se representa la expresión genética mediante codificación digital. En la quinta subsección, se usa el teorema de Shannon para determinar la capacidad de un canal que sirve como medio de propagación molecular a través de transporte activo. En la sexta subsección, en el destino biológico se emplean cadenas de Markov, para emular un sistema de ligandos-receptores. Al final de esta subsección se diseña un modelo estratificado de red que denota una transmisión (de tipo extremo a extremo) de proteínas a un órgano objetivo. En la Sección 3.4, se discuten posibles aplicaciones del estudio efectuado en este capítulo al campo médico.

3.2. Arquitectura de un sistema de comunicación

3.2.1 Componentes de un sistema de comunicación digital

La transmisión de información produce el conocimiento de un evento en el extremo de recepción de una comunicación. Así, la transmisión de información se convierte en un evento probabilístico que desde el extremo de una comunicación se origina en un momento no determinístico, posterior al cual, en el receptor,

un usuario utilizará dicha información con algún propósito [1, 5, 27]. Los sistemas de comunicación digital se han desarrollado con el propósito de brindar confiabilidad en la transmisión de información, hecho que ha permitido potenciar al más alto nivel la tecnología comunicacional que ofrecen y también las técnicas digitales óptimas empleadas en el procesamiento de la información relacionados con el almacenamiento, compresión, encriptación, eficiencia de transmisión, ancho de banda, velocidad, etc. Tales técnicas se aplican a todos los formatos de la información porque los sistemas de comunicación digital son sistemas universales; es decir, independientemente del tipo de información (audio, texto, datos, video, etc.), esta se puede adaptar para adquirir un formato común para facilitar su procesamiento y ser transmitida [1, 5, 28].

Un sistema de comunicación digital consta de tres componentes (de acuerdo al modelo comunicacional de Shannon): transmisor, canal de comunicación, y receptor. El transmisor y el receptor incluyen los Equipos Terminales de Datos DTEs y los Equipos de Comunicación de Datos DCEs como se muestra en la Figura 3.1 [1, 5].

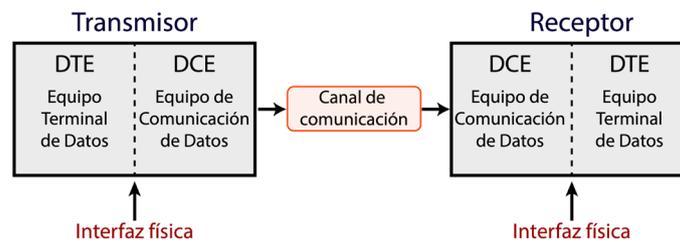


Figura 3.1. Componentes básicos de un Sistema de Comunicación.

En cada extremo comunicacional (transmisión y recepción) los DTEs y DCEs se comunican mediante una interfaz física, la cual define aspectos eléctricos, mecánicos y funcionales para la comunicación [1, 5, 29].

El DTE en el transmisor contiene la fuente de información que generalmente es de tipo estocástico, y determina el comienzo del proceso de comunicación [1, 5, 29]. En ciertos casos, la información se debe modificar previamente a la transmisión, así se utiliza un transductor, una vez que la información cuenta con las características adecuadas se la envía al DCE

que contiene los controladores de la comunicación y genera la señalización pertinente (sincronismo) en la transmisión. Una de las funciones más importantes del DCE es la conversión de la información al formato apropiado para que se propague de la mejor manera posible por el canal de comunicaciones, a fin de cumplir este propósito, un equipo DCE es un códec (Codificador-Decodificador) o un módem (Modulador-Demodulador) [1, 5, 29].

Se denomina canal de comunicación al conjunto formado por un medio de transmisión (guiado o no guiado) más efectos contaminantes (interferencia, ruido y distorsión) y limitantes (atenuación) que ocurren en una comunicación, por lo que se asume casi en todos los casos que los errores en una comunicación se producirán en el canal de comunicaciones [1, 5, 29].

En razón de que el DCE, en el transmisor modifica la información, en el extremo de recepción la señal recibida debe ser puesta en su formato original, por lo que el primer equipo en procesarla es un DCE. Adicionalmente, si en el medio de transmisión se produjeron errores, el DCE en el receptor los deberá detectar y solventar para posteriormente remitir la información a su correspondiente DTE. Al final, el DTE mediante su interfaz física recibe la información y la transporta al usuario destino [1, 5, 29]. La forma de comunicación descrita se conoce como simplex (y no orientada a conexión), y excepto en los casos de comunicaciones por broadcast el transmisor debe explícitamente identificar al destino antes de emitir la información al receptor.

3.2.2 Componentes de un sistema de comunicación biológico

Como se indicó en la Sección 3.1, el cuerpo humano posee dos sistemas de control y comunicación. Uno de estos es el sistema nervioso, que consiste en cerebro, médula espinal y nervios. El sistema nervioso transfiere y recibe información a través de las neuronas, mediante impulsos eléctricos [7]. Aunque el sistema nervioso y los sistemas endocrinos generalmente se discuten por separado, es útil pensar en ellos como diferentes aspectos de un solo sistema de control [30]. Así, el otro sistema de control es el sistema endocrino, en donde todo el poder de control se organiza desde el hipotálamo, en el que los mensajes de los diferentes órganos se integran neuronalmente [6]. Al menos

tres secciones del cerebro son parte del sistema endocrino: i) la “glándula” maestra del sistema endocrino, el hipotálamo, ii) la pituitaria o hipófisis, y iii) la glándula pineal. El hipotálamo y la hipófisis posterior están compuestos de neuronas y células neurosecretoras [8].

Desde el control central, el hipotálamo, mensajes químicos se envían a la pituitaria para liberar hormonas que controlan la glándula tiroides, las glándulas suprarrenales y las gónadas [6-9]. Ciertas hormonas del tracto gastrointestinal actúan como un tipo de *reflejo*, sin pasar por el control central. Estas hormonas del tracto estimulan las propiedades funcionales de otras células gastrointestinales. Sin embargo, los órganos del tracto gastrointestinal son dependientes del sistema nervioso, aunque los receptores de las señales endocrinas de diferentes células productoras de hormonas en el intestino y otros órganos del tracto digestivo se encuentran funcionando en *bucles* endocrinos [9]. Los diferentes órganos del tracto gastrointestinal (estómago, duodeno, íleon, colon, páncreas) no son órganos primarios del sistema endocrino; sin embargo, allí se producen importantes hormonas [7]. La mucosa gástrica está compuesta de surcos o arrugas. En cada extremo de dichos surcos hay una o más glándulas gástricas. Se trata de columnas de células con diferentes funciones: las células principales producen *pepsinógeno*, el precursor de la enzima de digestión intestinal pepsina; las células parietales secretan ácido clorhídrico con una concentración de 0,1 N; y en el extremo inferior de la glándula, existen células endocrinas que secretan serotonina (5-hidroxitriptamina), histamina, gastrina o somatostatina.

El sistema endocrino controla la liberación de hormonas responsables de iniciar, detener, ralentizar y acelerar los procesos digestivos [8]. En el control hormonal del sistema digestivo, se produce un mecanismo de *retroalimentación negativa* cuando el estómago se encuentra vacío y de esta forma no es necesario mantener un ambiente ácido; como resultado, se libera una hormona para detener la liberación de ácido clorhídrico, que anteriormente se activaba para ayudar a la digestión (Figura 3.2). Cuando se vacía el estómago, no se requiere mantener el ambiente ácido, por ello una hormona llamada *somatostatina* detiene la liberación de ácido clorhídrico. Este proceso está controlado por un mecanismo de retroalimentación negativa [6-9].

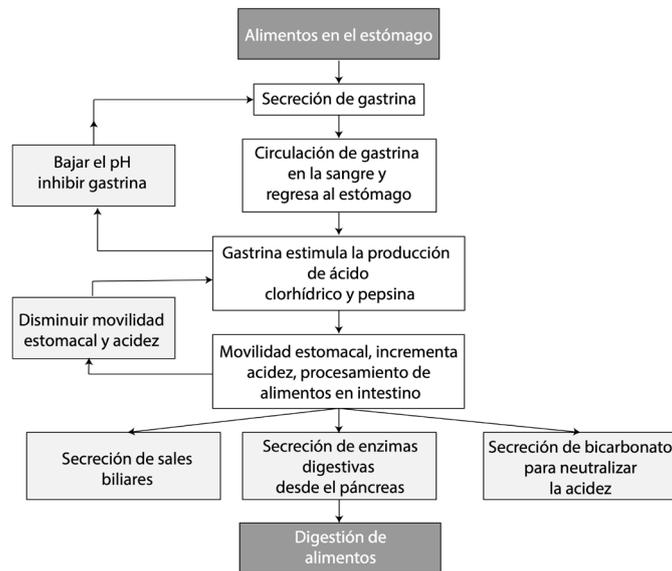


Figura 3.2. Proceso de digestión regulado por hormonas.

Una hormona como señal química es liberada en la sangre por un órgano y es llevada a otra parte del cuerpo humano, donde genera una respuesta particular por un tipo específico de tejido (Figura 3.3). Aunque las hormonas en la sangre arriban a todas las células del cuerpo, solo afectan a ciertas células, conocidas como *células objetivo* que poseen moléculas de proteínas específicas que actúan como *receptores* para los cuales la hormona se puede unir [30]. Las proteínas receptoras se asocian con determinadas regiones de ADN. El receptor se puede considerar como una cerradura y la hormona como la llave que se ajusta a esa cerradura. Una vez que la hormona se adhiere al receptor, este último se modifica, lo que a su vez modifica la célula, mediante un proceso denominado *transducción de señal*. Una hormona (señal química) desde el exterior de la célula ha provocado una respuesta dentro de la misma.

Selye definió el estrés como "la respuesta inespecífica del cuerpo a cualquier demanda" [6]. El hambre, lesiones, miedo, agotamiento, así como el estrés social resultan en las mismas reacciones inespecíficas del organismo que se manifiestan en una fuerte elevación de los niveles de *glucocorticoides* y *adrenalina* en la circulación [7]. En respuesta al estrés, el nivel de ciertas hormonas cambia. Las reacciones al estrés están asociadas con una mayor secreción de una serie de hormonas que incluyen glucocorticoides (control de metabolismo celular), catecolami-

nas (neurotransmisores), hormona del crecimiento y prolactina (promotor de lactancia) [7]. La exposición prolongada al estrés tiene consecuencias perjudiciales que conducen a diversos trastornos del sistema de comunicación biológico (Figura 3.3).

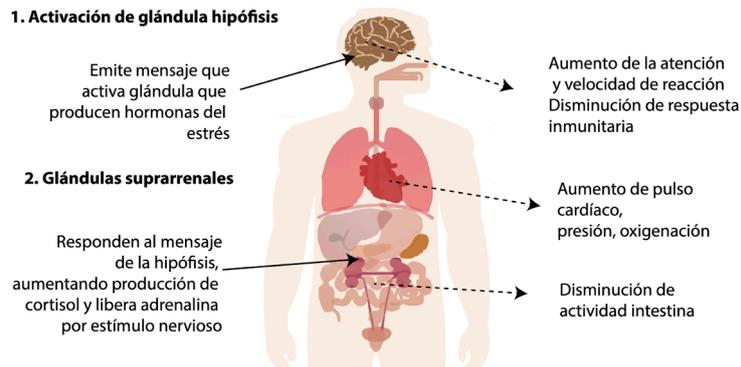


Figura 3.3. Respuesta fisiológica del estrés.

Los seres vivos son capaces de desempeñar tareas y funciones específicas a través del intercambio de información biológica (mediante comunicaciones moleculares), desde un transmisor que libera moléculas de información-propagación en el entorno que los rodea (medio de propagación), con el fin de llegar a un receptor. La forma en la cual la información biológica se presenta, y la manera en la que el receptor la detecta depende de la función biológica de células, tejidos y órganos. No obstante, comúnmente en todos los sistemas de comunicación biológicos (sistemas de comunicación molecular) se llevan a cabo cinco procesos determinados (Figura 3.4) [8]:

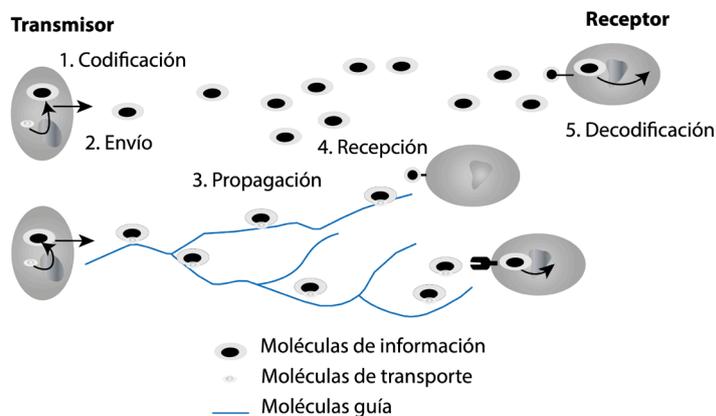


Figura 3.4. Modelo de comunicaciones moleculares.

1) Codificación. Es el proceso por el cual el transmisor biológico transforma la información en moléculas con características bioquímicas las cuales detecta el receptor biológico. Existen varias opciones posibles para la codificación de la información, por ejemplo, de acuerdo al tipo de moléculas asociado a una secuencia particular de nucleótidos en el ADN [8].

2) Envío. Es el proceso por el cual el transmisor biológico libera moléculas de información en su entorno (medio físico en el que las moléculas existen). Por ejemplo, si el transmisor es una célula, el proceso de envío incluye el uso de vesículas o la catálisis de una reacción química que produce moléculas de información por doquier. Proteínas, péptidos, aminoácidos, nucleótidos, esteroides, retinoides, derivados de ácidos grasos e incluso gases disueltos como el óxido nítrico y el monóxido de carbono son ejemplos de moléculas que llevan consigo información [6, 8].

3) Propagación. Es el proceso por el cual las moléculas de información viajan desde el transmisor biológico empleando el entorno que las circunda hacia el receptor. Una molécula de información viaja pasivamente en un medio (como lo ilustra la parte superior de la Figura 3.4) o se propaga activamente (por ejemplo, vía motores moleculares como se visualiza en la parte inferior de la Figura 3.4). Las comunicaciones moleculares muestran un comportamiento probabilístico el cual se cuantifica como ruido en el canal de comunicación [8].

4) Recepción. Es el proceso por el cual un receptor biológico captura las moléculas de información propagadas en el medio de comunicación. Receptores moleculares en la superficie del destino objetivo se enlazan a un tipo específico de molécula de información y se induce una reacción en la superficie de este receptor biológico, lo cual a su vez genera una reacción en el destino objetivo propiamente [8].

5) Decodificación. Es el proceso por el cual, una vez capturadas las moléculas de información, el receptor biológico reacciona químicamente con ellas. El proceso en mención permite que el receptor biológico cumpla una función en una célula, tejido u órgano. Por ejemplo, una sola molécula de hormona puede producir un gran efecto en el interior celular. Así, una molécula de epinefrina podría ocasionar que una célula hepática libere más de 100 millones de moléculas de glucosa [8, 9].

Como se observa en los párrafos precedentes, existe un obvio paralelismo entre los sistemas de comunicación digital y los sistemas de comunicación biológicos. Además, con base en las características comunicacionales expuestas previamente en los sistemas biológicos, se los puede analizar desde la perspectiva del modelo comunicacional de Shannon (Figura 3.5) [10]. Por tanto, en las siguientes secciones de este capítulo se usará el paradigma comunicacional recién descrito para analizar la transmisión biológica de información que genera la expresión genética desde la perspectiva de los sistemas de comunicación digital.

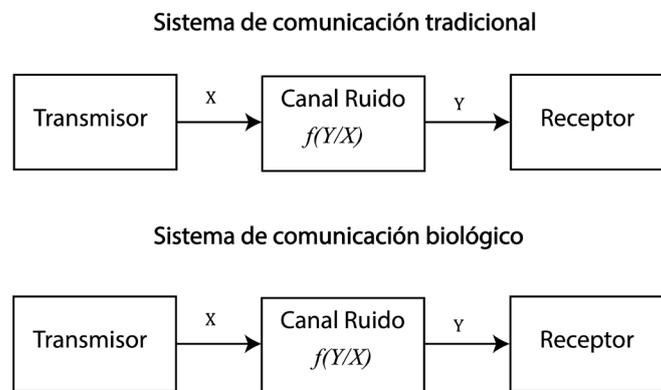


Figura 3.5. Modelo de Comunicación de Shannon aplicado a un Sistema Tradicional y a un Sistema Biológico [10].

3.3. La expresión genética y el transporte de proteínas analizados desde la perspectiva de los sistemas de comunicación digital

En esta sección, se aplica la arquitectura de la Figura 3.1 para la describir la expresión genética en células y su pertinente transporte de proteínas a un órgano objetivo. Para cumplir tal propósito, se emplearán los modelos de comunicación de las Figuras 3.4 y 3.5.

Un genoma (conjunto completo de ADN de un organismo) es un enorme depósito de información con aproximadamente tres mil millones de pares de bases que codifican las instrucciones

para sintetizar casi todas las moléculas esenciales para la formación y función de cada célula, tejido y órgano humano [7]. En la secuencia de ADN existen regiones de interés que se denominan genes y espacios intergénicos. Los genes son secuencias de ADN codificantes para la expresión o síntesis de proteínas. Los espacios intergénicos son secuencias de ADN, ubicadas entre dos genes, con características no codificantes. En un gen existen dos subregiones llamadas exones e intrones. Solo los exones están involucrados en la codificación de proteínas; mientras que, los intrones no son codificantes, pero se cree son secuencias amortiguadoras que brindan protección a los exones de alguna mutación perjudicial. Las bases Adenina (A), Citosina (C), Guanina (G), y Timina (T) en la región del *exón* se dividen en grupos de tres bases adyacentes. Cada triplete de bases se denomina *codón*. Por tanto, si hay cuatro pares de bases y se dividen en grupos de tres, entonces se podrán disponer de $4 \times 4 \times 4 = 64$ codones [7, 30]. Cada *codón* ordena a la maquinaria celular que sintetice un aminoácido. La secuencia en el codón, por lo tanto, identifica de manera única un aminoácido. La unión de aminoácidos conforma una *proteína*. Las proteínas son las macromoléculas que realizan la mayoría de las funciones celulares (capítulo 2), entre las que se encuentran: i) estructura, ii) catálisis, iii) control y comunicación.

Como es notorio, las propiedades y funciones de una célula se determinan en gran medida por las proteínas.

3.3.1 El núcleo celular como un DTE biológico

Se asume la hipótesis de que el *núcleo celular* (presente en organismos eucariotas), el cual contiene moléculas de ADN como fuentes de información es el *DTE biológico* [1, 2, 5]. El ADN está conformado por información biológica organizada en bloques de nucleótidos denominados *genes*, que deben ser procesados en forma intracelular y/o extracelular. Se definirá una comunicación extracelular como un tipo de transmisión con una cobertura de larga distancia a escala nano (en una distancia mucho mayor que la del tamaño de una célula), como es el caso de las transmisiones de información que involucran al sistema endocrino [1, 5, 31, 32].

Un gen se define típicamente como un conjunto de nucleótidos que almacenan la información requerida para llevar a cabo una función biológica en el destino (específico) de tal informa-

ción; esa función es realizada por una proteína o por el ARN (Ácido ribonucleico) [33]. En términos de redes de computadoras, entonces el contenido de un gen se podría asociar con el direccionamiento de capa Red [1, 5].

El ADN de los genomas no dirige la síntesis de proteínas en sí, sino que utiliza al ARN como intermediario. Cuando la célula requiere una proteína en particular, la secuencia de nucleótidos de la porción apropiada de la molécula de ADN se copia primero en el ARN (proceso referido como *transcripción*) [9]. Son estas copias de ARN de segmentos del ADN las que se utilizan directamente como plantillas para dirigir la síntesis de la proteína (proceso conocido como *traducción*). Por tanto, el flujo de información genética en las células se dirige desde el ADN hasta el ARN y la proteína. Todas las células, desde las bacterias hasta las células humanas, expresan su información genética de esta manera; un principio tan fundamental llamado el *dogma central de la biología molecular* (Figura 3.6).

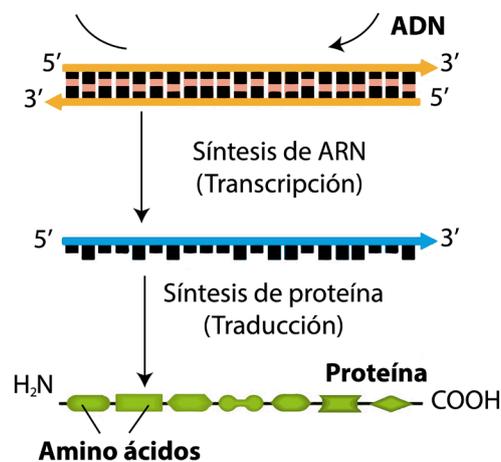


Figura 3.6. La formación de una proteína a partir del ADN mediante los procesos de transcripción (ADN – ARN), y luego copias de ARN se traducen en proteínas.

De esta forma, la transmisión de información biológica o información molecular inicia con la transcripción del ADN en ARN, lo cual es análogo al proceso de comunicación digital descrito en la Sección 3.2. Una razón biológica para que ocurra este proceso tiene que ver con que las moléculas del ADN no pueden abandonar el núcleo de la célula [34] y su información, entonces

se transmitirá utilizando un tipo diferente de molécula. El ARN contiene una copia de la información del ADN y la transporta fuera del núcleo [35]. El hecho en mención, es similar al que tiene lugar en los sistemas de comunicación cuando un transductor modifica la señal entrante para permitir su procesamiento por otros componentes del sistema [1, 2, 5].

En el ADN la información se codifica por cuatro valores discretos o por cuatro nucleótidos, es decir, las moléculas de ADN se componen de información digital. Los nucleótidos son monómeros o subunidades de ácidos nucleicos (ADN y ARN), que comprenden una base nitrogenada, un azúcar de cinco carbonos, y al menos un grupo fosfato. Las bases nitrogenadas incluyen la Adenina (A), Timina (T), Citosina (C), Guanina (G) y el Uracilo (U). La doble hélice del ADN está formada por nucleótidos que contiene las bases A, T, C y G [36] y mantiene su estructura gracias a la complementariedad entre las bases de cada hélice [37], es decir, la afinidad entre A y T y también entre C y G [38]. El ADN está compuesto por dos hilos de moléculas, que son complementarios entre sí. Ambos hilos de moléculas tienen dos extremos: al extremo izquierdo se le denomina 5' y al extremo derecho 3'. En el ejemplo de la Figura 3.7, la secuencia de ADN 5' ATTCATAGT3' se lee desde el extremo 5' al extremo 3' porque la secuencia es escaneada en ese sentido por tripletes de bases (codones) para la generación de amino ácidos. Una de las características del ADN es la formación de pares de bases en función de su complementariedad, misma que permite que las bases se empaquen en el arreglo más favorable energéticamente en el interior de la doble hélice.

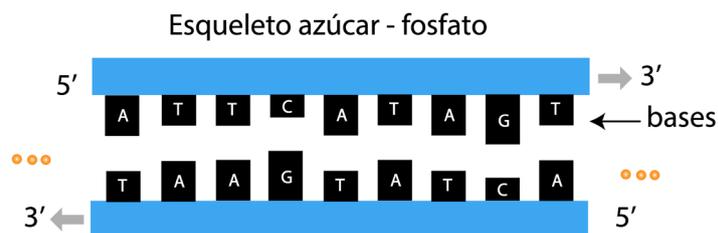


Figura 3.7. La doble hélice de ADN esquematizada con sus extremos 5' y 3'. Matemáticamente a la doble hélice se la expresa como:
 $ADN = \{A, C, G, T\}$.

El ADN consta de información biológica organizada en bloques de nucleótidos denominados genes, los que están delimitados por secuencias de inicio y terminación [33, 39]; así, la información biológica se divide en segmentos de información. Un triplete particular, ATG, sirve como codón de inicio (*START*) y también codifica el aminoácido metionina; por tanto, la metionina aparece como el primer aminoácido de las proteínas. También existen tres codones de terminación (*STOP*), que indican la finalización de la síntesis de la cadena de aminoácidos, y el último aminoácido es el generado por el codón que precede al codón STOP.

En redes de conmutación de paquetes, la información digital se divide en unidades más pequeñas (*paquetes*) para facilitar su procesamiento. Por consiguiente, un paquete en redes digitales podría ser análogo a un gen en redes de comunicación biológicas [1,2, 5].

Al empezar la transcripción, una *enzima* (proteína que regula una reacción bioquímica), llamada ARN polimerasa II (ARNP II) reconoce una región en la secuencia del ADN denominada promotor [41]. El promotor hospeda una secuencia de inicio, la cual es el sitio en el que la ARNP II empieza a añadir nucleótidos para crear una secuencia complementaria de mARN (ARN mensajero) [42].

Durante el inicio de la transcripción, la ARNP II produce una sola hebra complementaria de mARN que se constituye como una copia de cualquiera de las dos hebras del ADN (Figura 3.8 [1, 5]). La única diferencia existente entre el ARN y el ADN radica en que la ARNP II reemplaza la timina por el uracilo [43, 44]. No se requiere copiar ambas hebras de ADN en razón de que cada una de ellas es el complemento exacto de la otra; este proceso biológico en el que se elimina la redundancia de la información, se asemeja al proceso de compresión digital [1]. Precisamente, la máxima compresión del código genético para el uso óptimo de los nucleótidos del ADN se representa por la Ecuación 3.1 [5, 45]:

$$\frac{H(pv)}{\log_2 a} \quad (3.1)$$

Donde $H(pv)$ representa la entropía del vector de probabilidad pv con respecto a un nucleótido específico, y a es el número de letras en el alfabeto; en este caso el alfabeto consta de los cuatro nucleótidos mencionados anteriormente.

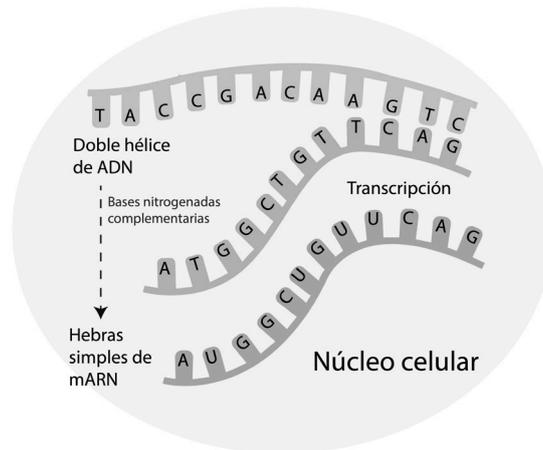


Figura 3.8. Transcripción de ADN en mARN.

El *enhancer* es otro elemento de la hebra de ADN que controla la cantidad de proteínas producidas de acuerdo a la cantidad de mARN [46]. En razón de que el enhancer controla la cantidad de información que se remite al receptor, este proceso se podría entender como un mecanismo de control de flujo en el extremo de transmisión [1, 5]. Una de las funciones de la capa Enlace de Datos es precisamente el control de flujo para evitar que un transmisor rápido sature a un receptor lento [47, 48]. En el cuerpo humano, 48 receptores han sido identificados, los cuales reconocen, por ejemplo, hormonas, ácidos grasos, y vitaminas; en el hígado, algunos receptores identifican ciertas drogas y venenos [9].

La transcripción se efectúa unidireccionalmente a lo largo de una de las hebras de ADN desde el extremo 5'P al 3'OH de la cadena desoxida fosfato de ADN. Tal direccionalidad u orden, es sumamente importante para asegurar que la información genética se copie en forma apropiada [49]. En los sistemas de comunicación digital el orden de los bits de información en una transmisión también es fundamental [1, 2, 5]. Por ejemplo, en una comunicación serial en la cual se transmite generalmente el bit menos significativo primero, no sería equivalente transmitir 001 (1 en decimal) en lugar de 100 (4 en decimal).

Cuando se ha copiado casi toda la información en una sola hebra de mARN, la ARNP II reconoce una secuencia de finalización para detener la transcripción [50]. La señalización para iniciar y finalizar la transcripción se utiliza en la administración de temporizadores biológicos que participan en mecanismos de retroalimentación de procesos celulares [51].

En la molécula de transcripción primaria (denominada pre-mARN) ocurren los siguientes tres tipos de modificaciones o maduración [52]:

1) Splicing. Los segmentos de la molécula pre-mARN que no proveen información (intrones) se remueven.

2) Capping. Al final de la transcripción, el extremo 5´ de la hebra de ARN contiene un grupo trifosfato libre, el mismo que se reemplaza con una estructura denominada “cap”. Esta estructura es añadida por la enzima guanil transferasa y cataliza una reacción entre el extremo 5´ de la hebra ARN transcrita y una molécula de guanosina trifosfato.

3) Poliadenilación. Posterior a la transcripción existe un proceso en el extremo 3´ de la hebra ARN transcrita, en el que se agregan aproximadamente 250 adeninas las cuales se adjuntan al final de la cadena de ARN sintetizada. Este conjunto de adeninas recibe el nombre de cola poli-A. La adición de adeninas es catalizada por la enzima poli A-polimerasa.

La información que se añade durante el proceso de Capping y la Poliadenilación podría ser equivalente a las banderas de delimitación de información que se emplean en los sistemas de comunicación digital, como cabeceras y colas que encapsulan la información y forman una PDU (Protocol Data Unit - Unidad de Datos del Protocolo) de capa Enlace de Datos también llamada *trama* (Figura 3.9) [1, 8, 47]. Tales banderas delimitadoras se usan como información de procesamiento y control en la jerarquía estratificada de capas de red [51]. En células eucariotas, la estructura cap y la cola poli-A se adicionan para proporcionar estabilidad (control y posterior procesamiento), a las moléculas de mARN y prevenir su degradación por enzimas que están presentes en el citosol (fluido intracelular), de esta manera, se permite que las moléculas de mARN prosigan a las fases subsiguientes de su procesamiento. El transporte mecánico de moléculas de mARN a través del citosol podría ser equivalente a la transmisión de información en medios guiados (función de capa Física en la jerarquía estratificada de capas de red) [1, 2, 5, 31, 38, 51].

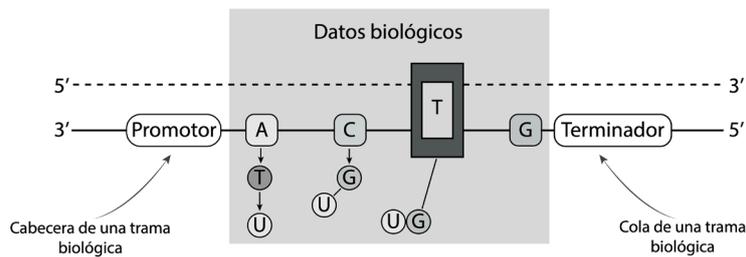


Figura 3.9. Formato de una “trama” biológica en la transcripción del ADN [5].

La Figura 3.10 [1, 2, 5] ilustra las analogías entre los DTEs biológico y digital (de acuerdo a la propuesta de este capítulo).

En las redes de computadoras, el uso de una estructura de capas estratificadas descompone un sistema complejo en un conjunto de unidades (capas), que funcionalmente son independientes entre sí e interactúan con los demás elementos de la arquitectura de comunicación. Esta organización estratificada les permite a los diseñadores de sistemas de comunicación lograr una comprensión en relación con los principios de trabajo del sistema y facilita el diseño y el desarrollo del sistema [47]. Teniendo en cuenta este principio fundamental de diseño comunicacional, el proceso complejo de la expresión genética y el transporte de proteínas se disgrega en sub procesos biológicos para su mejor entendimiento. Cada uno de tales sub procesos se analizan desde el paradigma de un modelo de estratificación de capas de red, así en la Tabla 3.1 (la cual explica la transcripción del ADN), y en el resto de análisis plasmados en tablas de este capítulo se aplica este principio.

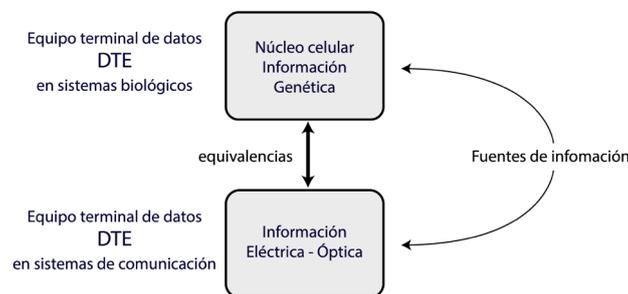


Figura 3.10. Equipos Terminal de Datos DTEs Biológico y Digital en el extremo de transmisión.

Tabla 3.1. Modelo de estratificación de capas de red para la transcripción del ADN.

Nivel de capa en la red	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para sistemas biológicos	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para la transcripción del ADN
Capa Red	<p>(a) Paquete molecular. Es un concepto, información, comunicación o estado que es entendido por el emisor y el destino, así como por el router molecular, al nivel de la capa Red [1, 51].</p> <p>(b) Funcionalidades de la capa Red molecular. 1. Provee la funcionalidad necesaria para comunicaciones a larga distancia, transmite paquetes mediante un servicio no orientado a conexión, y provee decisiones para el envío de cada paquete a su destino [1, 31, 51, 53]. 2. En el emisor, la capa Red emite los paquetes moleculares [1, 15, 51].</p> <p>(c) Almacenamiento de paquetes moleculares. Es un componente lógico en un nodo de red molecular (por ejemplo, transmisores, receptores, y routers moleculares), que almacena paquetes. El almacenamiento recibe el soporte de la capa Enlace [1, 51].</p>	<p>(a), (b) El contenido de un gen específico se podría entender como una dirección de capa Red porque el procesamiento de lo que se debe realizar con esta información biológica es “comprendido” solo por el órgano destino específico (tal comprensión permite llevar a cabo una función biológica). Dicho procesamiento se produce a la llegada de la información biológica en forma intercelular (a larga distancia) [1].</p> <p>(c) El almacenamiento de los paquetes moleculares es necesario para el procesamiento de tareas en esta capa [1].</p>
Capa Enlace de Datos	<p>(a) Trama Molecular. Es un concepto, información, comunicación o estado que es entendido por el emisor y el destino al nivel de la capa Enlace de Datos [1, 51].</p> <p>(a.1) Entramada basado en el ADN. Se refiere a la estructura o trama de la molécula de ADN que está formada por la información biológica propiamente y además por la información para corrección de errores (información de control de la capa Enlace de Datos) [1, 51].</p> <p>(b) Control de flujo para las tramas moleculares. Este mecanismo le permite al emisor ajustar la velocidad de las tramas moleculares para evitar pérdidas en el extremo destino [1, 51].</p> <p>(c) Tarea principal de la capa Enlace de Datos Molecular. Provee funcionalidades para que se pueda realizar una comunicación en un rango directo (adyacente) de distancia [1, 51].</p> <p>(d) Almacenamiento de tramas moleculares. Es un componente lógico que permite al emisor y al destino almacenar tramas moleculares en sus respectivas moléculas de información. El almacenamiento recibe el soporte de la capa Física [1, 51].</p>	<p>(a), (a.1) La estructura cap y la cola poli-A se adicionan para proveer estabilidad (control de errores y posterior procesamiento) a las moléculas de mRNA, previenen la degradación por parte de enzimas y permiten a las moléculas avanzar a las subsecuentes fases del procesamiento biológico [1].</p> <p>Así, la información añadida durante la maduración, específicamente la cabecera capping y la cola poli-A podrían ser equivalentes a una cabecera y cola que encapsulan la información biológica creando el formato de una trama molecular [1].</p> <p>(b) En razón de que, el enhancer controla la cantidad de proteínas (la cantidad de información que se transmite al destino), esta estructura podría ser usada como un mecanismo de control de flujo en el extremo emisor [1].</p> <p>(c) Las moléculas de mRNA que abandonan el núcleo (con un direccionamiento adyacente implícito comparable con el de la capa Enlace de Datos que permite la transmisión entre dispositivos en un rango directo de comunicación) serán enlazadas por los ribosomas del citosol o los del retículo endoplásmico rugoso [1].</p> <p>(d) El almacenamiento de tramas moleculares es necesario hasta que se realicen las tareas de procesamiento de esta capa [1].</p>

Nivel de capa en la red	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para sistemas biológicos	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para la transcripción del ADN
Capa Física	<p>(a) Canal de comunicación molecular. Es el medio físico que se emplea para la transferencia de moléculas entre el transmisor y receptor que se comunican directamente [1, 51].</p> <p>(b) Propagación molecular. Permite que las moléculas se desplacen en el espacio o entorno que las circunda (canal de comunicación), adicionalmente de posibilitarles el movimiento direccional mediante el uso de motores de proteínas.</p> <p>Este modo de transporte molecular se conoce como transporte activo [1, 31, 38, 51]. Para poder utilizar este tipo de canal de comunicación, se debe establecer previamente la conectividad en el entorno molecular en forma artificial o a través de un comportamiento autónomo [1, 51].</p> <p>A diferencia de lo que ocurre en los sistemas de comunicación convencionales, en los sistemas biológicos las moléculas de información se deben propagar por sí mismas (no mediante el uso de una portadora, por ejemplo) en el canal de comunicación al menos durante su vida media [1, 30, 50].</p> <p>(c) Almacenamiento de las moléculas. Es un componente físico que usan las células biológicas para almacenar moléculas. El almacenamiento de una molécula podría simplemente ser su entorno de comunicación molecular [1, 51].</p>	<p>(a) Las moléculas de mRNA que abandonan el núcleo son transportadas a través del citosol [1].</p> <p>(b) La información biológica se debe desplazar en el entorno celular utilizando un medio de transmisión guiado [1].</p> <p>(c) El almacenamiento celular es necesario hasta que se realicen las tareas de procesamiento en esta capa [1].</p>

3.3.2 Los ribosomas y retículo endoplásmico (RE) como DCE biológico

Una vez que el ADN se transcribe en una sola hebra de ARN, la información genética emerge del núcleo (DTE biológico) y requiere comunicarse con su DCE pertinente. En los sistemas de comunicación digital la conectividad entre DTE y DCE ocurre por medio de una interfaz física. En los sistemas biológicos de la expresión genética, el *citósol* podría representar la interfaz física (Figura 3.11) [1, 5].

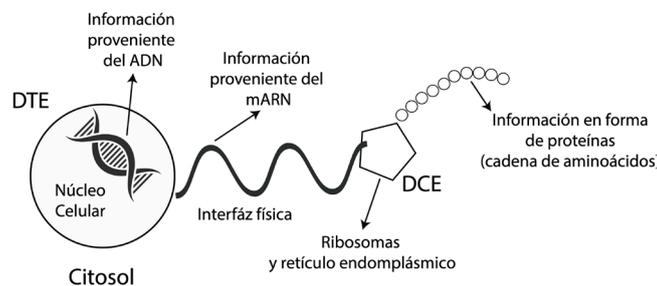


Figura 3.11. En sistemas biológicos el citósol se convierte en la interfaz física entre el DTE y DCE.

En un Sistema de Comunicación Digital, el DCE (códec o módem) es esencial para otorgarle a la información el *formato* adecuado para que pueda viajar de la mejor manera posible en el canal de comunicación. De acuerdo con la propuesta establecida en este capítulo, los *ribosomas* y el *retículo endoplásmico* (RE) representan el *DCE biológico*, porque dichos componentes celulares procesan y otorgan a la información genética una estructura funcional (o *formato*) y posteriormente la liberan en el medio de transmisión biológico y así se propagará hasta llegar al destino biológico correspondiente [1, 2, 5]. La información genética es entonces *formateada* durante un proceso biológico que se denomina traducción y consiste en la transformación de la información genética en cadenas de aminoácidos, los mismos que cuentan con la correspondiente funcionalidad biológica al interior y exterior de una célula.

Por lo tanto, el DCE biológico mediante la traducción *codifica* la información y establece secuencias específicas de entrada (datos en el mARN), que se asocian con determinadas secuencias

de salida (secuencias de amino ácidos); tal codificación consecuentemente, corresponde a una codificación digital convencional [1, 2, 5].

Durante la traducción, el ARN mensajero que abandona el núcleo celular posee información de direccionamiento adyacente, mismo que es comparable con el direccionamiento a nivel de la capa Enlace de Datos que permite la transmisión entre dispositivos en un rango directo de comunicación [1, 5, 51]. En este sentido, el mRNA es enlazado por los ribosomas que se encuentran en el citosol o en el Retículo Endoplásmico Rugoso (RER) [54]. La transferencia de la información biológica desde el núcleo a los ribosomas o al RE, a través del citosol es equivalente a la llegada y transmisión de la información biológica en el canal de comunicación, lo cual se considera como una tarea de la capa Física [1, 5, 51].

Los ribosomas (que son estructuras que sirven como motores moleculares) leen la información contenida en las secuencias biológicas por medio de un conjunto de *codones* (un codón contiene un *tripleto* de nucleótidos) [4]. En los ribosomas, los codones en el mRNA se reconocen por el ARN de transferencia (tARN), el cual posee un anti codón (secuencia complementaria al codón) asociado con una única secuencia de amino ácidos que se enlaza específicamente a la estructura de dicho tARN [55].

La síntesis de proteínas ocurre en los ribosomas a través de la señalización que proveen los tARN, los cuales para asegurar la lectura apropiada de la información biológica denotan el comienzo (*codón de inicio*) y el final (*codón de finalización*) de tal proceso [38]. Desde una perspectiva digital, el análisis de la interacción de los aminoácidos para formar proteínas es esencial para comprender las relaciones evolutivas entre organismos, el desarrollo de nuevos medicamentos y la producción de proteínas sintéticas [19].

En el paradigma de las comunicaciones digitales, los codones de inicio y finalización podrían corresponder a señales de sincronismo, que en comunicaciones sincrónicas se efectúa a través de banderas de inicio y finalización. Las transmisiones sincrónicas serían las adecuadas para describir el procesamiento celular de proteínas en razón de que este tipo de comunicaciones permiten la transferencia de una gran cantidad de información, lo

cual es concomitante con el hecho de que, por ejemplo, 455 EB de información se pueden codificar en una sola hebra de ADN [47, 56]. La señalización para comenzar y finalizar la traducción de ADN posibilita a los temporizadores biológicos existentes en las células contar con mecanismos de retroalimentación en procesos celulares [1, 5, 51].

En razón de que la generación de proteínas (cadenas de polipéptidos) es el resultado del procesamiento de aminoácidos específicos, el orden en el que estos y los aminoácidos previos se presentan es fundamental para la determinación del tipo de proteínas (que consisten en 20 aminoácidos diferentes). Así, el ordenamiento de aminoácidos podría corresponder a una entrada de una fuente de Markov. Por lo que, la Ecuación 3.2 expresa la entropía de orden k , en la que p_i denota la probabilidad de encontrar el i -ésimo aminoácido, y $p(i|s)$ representa el i -ésimo aminoácido que se presenta en la cadena s [1, 5, 31].

$$I_k(x) = - \sum_{i=1}^{20} \sum_s^{20^{k-1}} p_i p(i|s) \cdot \log_2 p(i|s) \quad (3.2)$$

Si todos los codones (aminoácidos) ocurren con la misma probabilidad, el número de posibles secuencias (nps) en una cadena de polipéptidos de longitud N se calcula empleando la Ecuación 3.3.

$$nps = 20^N \quad (3.3)$$

Si los aminoácidos no son equiprobables y si se considera una secuencia larga de N símbolos seleccionados de un alfabeto de codones o aminoácidos, se puede determinar la probabilidad de tal secuencia con el uso de la Ecuación 3.4 [5, 45].

$$P = \prod_i p(i)^{N \cdot p(i)} \quad (3.4)$$

Donde, $p(i)$ es la probabilidad del i -ésimo símbolo [5, 45].

En la ecuación anterior, si se aplica la función logarítmica a ambos lados, se tendría:

$$\log_2 P = N \cdot \sum_i p(i) \cdot \log_2 p(i) = -N \cdot H \quad (3.5)$$

Donde:

$$H = - \sum_i p(i) \cdot \log_2 p(i) \quad (3.6)$$

H representa la información, o la entropía de Shannon del espacio de probabilidad que contiene i eventos [5, 45].

En consecuencia, la probabilidad de obtener una secuencia larga de N símbolos independientes o eventos de un alfabeto finito sería [5, 45]:

$$P = 2^{-N \cdot H} \quad (3.7)$$

El número de secuencias de longitud N aproximadamente lo constituye la Ecuación 3.8 [45]:

$$2^{N \cdot H} \quad (3.8)$$

El análisis presentado en este capítulo se enfoca en aquellas proteínas que se procesan en el RE que desempeñan un rol biológico fuera de la célula (por ejemplo, hormonas peptídicas como la insulina), y arriban a un receptor con el propósito de completar una comunicación extremo a extremo [57]. Para llevar a cabo dicho rol se produce un etiquetado biológico por lo que una Partícula de Reconocimiento de la Señal PRS, se enlaza a una secuencia de aminoácidos, proporcionándole así información de direccionamiento adyacente. El direccionamiento en mención es comparable con aquel que ocurre al nivel de la capa Enlace de Datos que permite la transmisión entre dispositivos en un rango directo de comunicación [1, 5, 51].

La función de la PRS es permitirle a la proteína naciente llegar a un canal proteico y supervisar su translocación en el interior del RE. Posteriormente, la PRS se separa de la proteína y se recicla en el citosol [36]. Similarmente, en sistemas digitales, luego del procesamiento de los datos mediante la información de control, esta última se descarta. En el interior del RE, las proteínas se pliegan y adquieren una estructura tridimensional funcional necesaria para cumplir funciones biológicas específicas [36] (semejante a lo que ocurre con la información digital ulterior a su procesamiento en el DCE) [1, 5].

En sistemas de comunicación biológicos, eventualmente se originan errores durante la transcripción y traducción del ADN, en sistemas de comunicación tradicionales los errores, por lo general, se asumen que ocurren en el canal de transmisión. Los errores sucedidos en el procesamiento y comunicación de la información genética son los causantes de desórdenes médicos, tales como cáncer, diabetes, autoinmunidad, etc. [25, 31, 58]. La Figura 3.12 [1, 2, 5] ilustra las analogías entre los DCEs biológico y digital, en tanto en la Figura 3.13 [1, 5] se presenta un modelo de estratificación de capas de red para los procesos de transcripción y traducción del ADN.

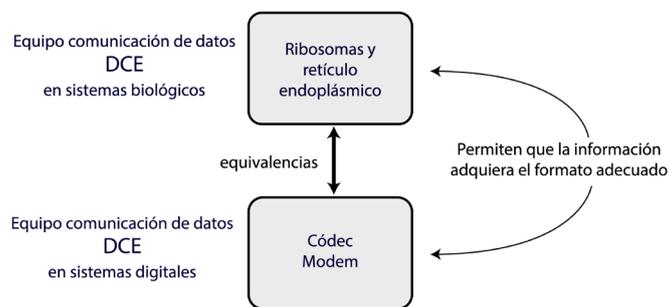


Figura 3.12. Equipos de Comunicación de Datos DCEs Biológico y Digital en el extremo de transmisión.

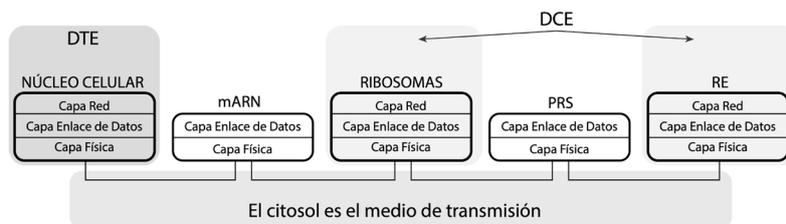


Figura 3.13. Modelo estratificado de capas de red para los procesos de transcripción y traducción del ADN.

La estructura de un modelo de capas descompone un sistema a gran escala en un conjunto de unidades más pequeñas (capas) que son funcionalmente independientes cada una de las otras y además especifica la interacción entre las mismas [47]. De este modo, por ejemplo, una de las potenciales ventajas de la utilización de un *stack* de capas es la existencia de la capa Enlace de Datos, que transforma un canal de comunicación imperfecto en una línea libre de errores en la transmisión, o reporta los problemas que no puede resolver a las capas superiores [47]. Por tanto, la aplicación de tal modelo a los sistemas biológicos (como por ejemplo en un sistema de transporte de medicamentos), podría proveer alta confiabilidad [1, 5].

En la Tabla 3.2 se detallan las funciones de cada capa en el modelo estratificado de red que se propone para la expresión genética.

Tabla 3.2. Modelo de estratificación de capas de red para la traducción del ADN.

Nivel de capa en la red	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para sistemas biológicos	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para la traducción del ADN
Capa Red	<p>(a) Paquete molecular. Es un concepto, información, comunicación o estado que es entendido por el emisor y el destino, así como por el <i>router</i> molecular, al nivel de la capa Red [1, 51].</p> <p>(b) Funcionalidades de la capa Red molecular. Provee la funcionalidad necesaria para comunicaciones a larga distancia, transmite paquetes mediante un servicio no orientado a conexión, y provee decisiones para el envío de cada paquete a su destino [1, 31, 51, 53].</p> <p>(c) Almacenamiento de paquetes moleculares. Es un componente lógico en un nodo de red molecular (por ejemplo, transmisores, receptores, y <i>routers</i> moleculares) que almacena paquetes. El almacenamiento recibe el soporte de la capa Enlace [1, 51].</p>	<p>(a), (b) El plegado de proteínas permite la continuación de su proceso de exportación desde una célula al órgano objetivo pertinente para llevar a cabo una función biológica a través de una comunicación a larga distancia. Para que se desarrolle tal comunicación se podría entender que existe un direccionamiento a nivel de la capa Red en razón de que el contenido de un gen (desde la célula o emisor) es el que justamente produce tal función biológica precisamente en el órgano objetivo (por medio de un direccionamiento desde el origen) [1]. El Retículo Endoplásmico finaliza la producción de proteínas específicas direccionadas a ciertos órganos destino, lo cual podría representar un protocolo de capa Red, entre el extremo emisor (núcleo o DTE biológico y el RE o DCE biológico) y el extremo receptor (órgano destino DCE/DTE Biológicos) [1].</p> <p>(c) El almacenamiento de los paquetes moleculares es necesario para el procesamiento de tareas en esta capa [1].</p>
Capa Enlace de Datos	<p>(a) Trama Molecular. Es un concepto, información, comunicación o estado que es entendido por el emisor y el destino al nivel de la capa Enlace de Datos [1, 51]. Como sucede en las redes de computadoras, una trama molecular consta de información para realizar el respectivo procesamiento en esta capa [1, 47, 51].</p> <p>(a.1) Entramado basado en vesículas. Una vesícula podría naturalmente corresponder a una trama molecular a nivel de la capa Enlace de Datos [1, 51].</p> <p>(b) Tarea principal de la capa Enlace de Datos Molecular. Provee funcionalidades para que se pueda realizar una comunicación en un rango directo (adyacente) de distancia [1, 51].</p> <p>(c) Almacenamiento de tramas moleculares. Es un componente lógico que les permite al emisor y al destino almacenar tramas moleculares en sus respectivas moléculas de información. El almacenamiento recibe el soporte de la capa Física [1, 51].</p>	<p>(a) Una cadena de aminoácidos podría constituir una trama, porque cuando las moléculas de mRNA arriban a los ribosomas, deben ser codificadas; por tanto, para facilitar tal procesamiento, por ejemplo, la Partícula Reconocimiento de la Señal PRS provee información biológica adicional. Cuando la información biológica ingresa a los ribosomas, este <i>posible</i> entramado a nivel de la capa de Enlace de Datos se realiza [1].</p> <p>(a.1) Cuando las proteínas plegadas atraviesan el Aparato de Golgi, son embebidas en vesículas cuyo formato podría representar una trama a nivel de la capa Enlace de Datos [1].</p> <p>(b) La Partícula Reconocimiento de la Señal PRS guía a la proteína naciente hacia un canal proteico en el Retículo Endoplásmico. Posteriormente, la proteína se desplaza al Aparato de Golgi. Dichos tipos de direccionamiento podrían ser comparables al direccionamiento de la capa Enlace de Datos (para la transmisión entre dispositivos en un rango directo de comunicación) [1].</p> <p>(c) El almacenamiento de tramas moleculares es necesario hasta que se realicen las tareas de procesamiento de esta capa [1].</p>

Nivel de capa en la red	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para sistemas biológicos	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para la transcripción del ADN
Capa Física	<p>(a) Canal de comunicación molecular. Es el medio físico que se emplea para la transferencia de moléculas entre el transmisor y receptor que se comunican directamente [1, 51].</p> <p>(b) Modulación de la Señal. Es una funcionalidad en el extremo emisor para producir una modificación en las diferentes propiedades de una molécula para poder representar la información a través de tales modificaciones. Un mecanismo para la modulación de la señal consiste en la determinación de un tipo de molécula de entre un conjunto de tipos de moléculas los cuales representan a su vez diferentes clases de información [1, 51].</p> <p>(c) Propagación molecular. Permite que las moléculas se desplacen en el espacio o entorno que las circunda (canal de comunicación), adicionalmente de posibilitarles el movimiento direccional mediante el uso de motores de proteínas. Este modo de transporte molecular se conoce como transporte activo [1, 31, 38, 51]. Para poder utilizar este tipo de canal de comunicación, se debe establecer previamente la conectividad en el entorno molecular en forma artificial o a través de un comportamiento autónomo [1, 6]. A diferencia de lo que ocurre en los sistemas de comunicación convencionales, en los sistemas biológicos las moléculas de información se deben propagar por sí mismas (no mediante el uso de una portadora, por ejemplo) en el canal de comunicación al menos durante su vida media [1, 31, 51].</p> <p>(d) Almacenamiento de moléculas Es un componente físico que usan las células biológicas para almacenar moléculas. El almacenamiento de una molécula podría simplemente ser su entorno de comunicación molecular [1, 51].</p>	<p>(a) Las moléculas de mRNA que abandonan el núcleo celular se transportan a los ribosomas [1].</p> <p>(b) La información biológica que se recibe mediante el citosol se procesa a través de la traducción del ADN en el DCE biológico, el cual codifica la información asociando una secuencia de entrada específica (datos en el mRNA), con una determinada secuencia de salida (secuencia de amino ácidos); por lo anterior, es notable que esta codificación biológica corresponde a la codificación digital convencional [1].</p> <p>(c) Las proteínas plegadas se deben desplazar físicamente hasta llegar al aparato de Golgi empleando medios de transmisión guiados en el citosol [1].</p> <p>(d) El almacenamiento celular es necesario hasta que se realicen las tareas de procesamiento en esta capa [1].</p>

3.3.3 El Aparato de Golgi como un router de borde de interred

Cuando las proteínas se convierten en funcionales, el RER las transfiere al Aparato de Golgi AG, mediante motores moleculares. En razón de que cada proteína contiene la información pertinente a un direccionamiento adyacente mediante etiquetado molecular, el cual es comparable al direccionamiento que ocurre en la capa Enlace de Datos, para facilitar la comunicación entre dispositivos que se encuentran en un rango directo de comunicación [1, 5, 8, 51], las proteínas se encaminan a su destino intracelular pertinente; sin embargo, el AG determinará si las proteínas deben permanecer en el interior de la célula o son de exportación [36]. Durante el proceso referido, las proteínas (y por tanto su contenido informacional) se propagan a través del AG siendo depositadas en vesículas que se enlazan a la cara CIS del AG. Entonces, se generan nuevas vesículas que contienen la información proteica además de otros componentes celulares requeridos para su respectivo procesamiento. Tales vesículas depositan su contenido en la cara medial del AG, seguidamente se forman nuevas vesículas también con información celular adicional necesaria para proseguir con el procesamiento proteico. Finalmente, estas vesículas alcanzan la cara trans del AG, donde ocurren procesos idénticos a los mencionados previamente. Así, las proteínas procesadas con fines de exportación se insertan en nuevas vesículas que, en esta ocasión, se direccionan a la membrana endoplásmica para ser secretadas fuera de la célula.

Las funciones del AG son similares a aquellas realizadas por un *router* en una red como se muestra en la Figura 3.14 [1, 5]. El *router* determina si la información permanece en el interior de la red origen de tal información o, si debe ser redirigida a otra red; por lo que, procesos de ruteo y enrutamiento se deben ejecutar justamente para la redirección de la información a su destino. Además, la acción de depositar las proteínas en vesículas y adherir información para especificar la destinación de estas proteínas es análoga a aquella requerida para el procesamiento de las Unidades de Datos del Protocolo PDU, en las diferentes capas de un *router* [1, 5]. La Figura 3.15 representa un modelo estratificado de red para la comunicación del DTE biológico al AG.

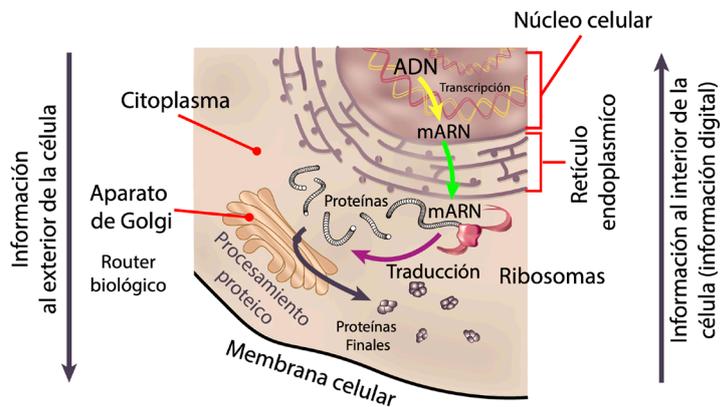
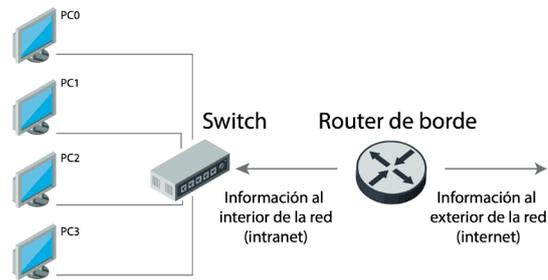


Figura 3.14. Las funciones del Aparato de Golgi son similares a las de un router en una red [1, 5].

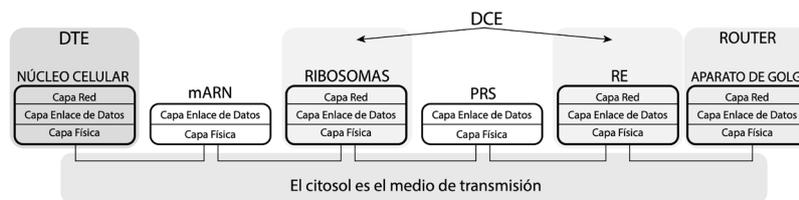


Figura 3.15. Modelo estratificado de capas para la representación del flujo de información desde el DTE biológico al Aparato de Golgi.

En la Tabla 3.3 se detallan las funciones de cada capa en el modelo estratificado de red que se propone para describir las funciones del Aparato de Golgi como un *router* de borde.

Tabla 3.3. Modelo de estratificación de capas de red para el análisis del Aparato de Golgi como un *router* de borde.

Nivel de capa en la red	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para sistemas biológicos	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para la traducción del ADN
Capa Red	<p>(a) Paquete molecular. Es un concepto, información, comunicación o estado que es entendido por el emisor y el destino, así como por el <i>router</i> molecular, al nivel de la capa Red [1, 51].</p> <p>(b) Router molecular. Es un componente lógico de una red de comunicación molecular. Cuando un <i>router</i> molecular recibe un paquete entrante, lo direcciona a su destino [1, 51]. El Aparato de Golgi administra el tráfico de proteínas y actúa como un <i>router</i> de borde en el interior de la célula [1, 53].</p> <p>(c) Funcionalidades de la capa Red molecular.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Provee la funcionalidad necesaria para comunicaciones a larga distancia, transmite paquetes mediante un servicio no orientado a conexión, y provee decisiones para el envío de cada paquete a su destino [1, 31, 51, 53]. 2. La presencia de la capa de Red es fundamental para la transferencia a larga distancia de paquetes moleculares que contienen información dirigida a diferentes destinos (diversos tipos de información biológica en paquetes moleculares se comunican en diferente forma) [1, 51]. <p>(d) Almacenamiento de paquetes moleculares. Es un componente lógico en un nodo de red molecular (por ejemplo, transmisores, receptores, y <i>routers</i> moleculares) que almacena paquetes. El almacenamiento recibe el soporte de la capa Enlace [1, 51].</p>	<p>(a), (b), (c) El núcleo celular provee la información genética que producirá los diferentes tipos de proteínas que desempeñarán una función biológica en el extremo receptor. El Aparato de Golgi colecta y distribuye esas proteínas a los diversos órganos objetivo en el extremo receptor, mismo que se encuentra a larga distancia en una <i>nano-escala</i>. Se emplea el término <i>nano</i> para hacer referencia a células biológicas o a moléculas porque estas estructuras se encuentran en el rango definido como nano, es decir, en el orden de uno a unos pocos cientos de nanómetros [51].</p> <p>Las funciones del Aparato de Golgi son necesarias porque en enlaces a larga distancia, la información se debe direccionar hacia los diferentes destinos de forma pertinente; es decir a aquellos destinos en los que justamente se debe procesar la información biológica. Estas tareas permiten un desempeño adecuado de las comunicaciones moleculares. En ausencia de las funciones de enrutamiento que se han mencionado, todos los emisores biológicos se verían obligados a transmitir infructuosamente su información a todos los receptores en forma intra e intercelular en un intento de poder alcanzar el destino pertinente. Por lo anteriormente expuesto las funciones del Aparato de Golgi son similares a las tareas de capa Red de un <i>router</i> [1].</p> <p>(d) El almacenamiento de los paquetes moleculares es necesario para el procesamiento de tareas en esta capa [1].</p>
Capa Enlace de Datos	<p>(a) Entramado basado en vesículas. Una vesícula podría naturalmente corresponder a una trama molecular a nivel de la capa Enlace de Datos [1, 51].</p> <p>(b) Tareas de la capa Enlace de Datos.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Provee funcionalidades para que se pueda realizar una comunicación en un rango directo (adyacente) de distancia [1, 51]. Establece funcionalidades para enlaces de comunicación molecular de medio compartido. <p>La transmisión/recepción de tramas moleculares en un medio compartido requiere mecanismos de control de Acceso al Medio (Media Access Control MAC). Estos mecanismos dividen un enlace de comunicación molecular compartido entre múltiples emisores y transmiten, además, múltiples tramas moleculares sin causar interferencia entre ellas.</p> <p>Un tipo de mecanismo de control de acceso al medio es la multiplexación por división en tiempo (Time Division Multiplexing TDM), en el cual diferentes transmisores emiten tramas moleculares en diferentes tiempos [1, 51].</p> <p>(c) Almacenamiento de tramas moleculares. Es un componente lógico que permite al emisor y al destino almacenar tramas moleculares en sus respectivas moléculas de información. El almacenamiento recibe el soporte de la capa Física [1, 51].</p>	<p>(a) El encapsulamiento en vesículas que permiten mediar el desplazamiento de las proteínas a través de Aparato de Golgi podría corresponder a una trama molecular a nivel de la capa Enlace de Datos [1].</p> <p>(b)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Las proteínas transferidas en vesículas desde el RE al AG están provistas de un direccionamiento implícito comparable con el direccionamiento de la capa Enlace de Datos (para la transmisión entre dispositivos en un rango directo de comunicación) [1]. 2. En razón de que las proteínas se desplazan usando el flujo sanguíneo hasta llegar a un órgano objetivo, el tráfico de información biológica desde los emisores hacia sus destinos a través de este medio de transmisión, convierte al torrente sanguíneo en un medio compartido [1]. <p>(c) El almacenamiento de tramas moleculares es necesario hasta que se realicen las tareas de procesamiento en esta capa [1].</p>

Nivel de capa en la red	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para sistemas biológicos	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para la transcripción del ADN
Capa Física	<p>(a) Canal de comunicación molecular. Es el medio físico que se emplea para la transferencia de moléculas entre el transmisor y receptor que se comunican directamente [1, 51].</p> <p>(b) Propagación Molecular.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Funcionalidad por la que las moléculas se desplazan en el espacio o entorno que las circunda (canal de comunicación), [1, 51]. 2. El medio de comunicación en el entorno molecular podría ser representado por un gradiente de concentración de moléculas. Las moléculas se desplazan activamente en una cierta direccionalidad [1, 51]. <p>Este modo de transporte molecular es conocido como transporte activo y lo emplean células que secretan hormonas que circulan a través del flujo sanguíneo hacia los diferentes destinos [1, 15]. Para poder utilizar este tipo de canal de comunicación, se debe establecer previamente la conectividad en el entorno molecular en forma artificial o a través de un comportamiento autónomo [1, 51].</p> <p>A diferencia de lo que ocurre en los sistemas de comunicación convencionales, en los sistemas biológicos las moléculas de información se deben propagar por sí mismas (no mediante el uso de una portadora, por ejemplo), en el canal de comunicación, por lo menos durante su vida media [1, 31, 51].</p> <p>(c) Almacenamiento de las moléculas. Es un componente físico que usan las células biológicas para almacenar moléculas. El almacenamiento de una molécula podría simplemente ser su entorno de comunicación molecular [1, 51].</p>	<p>(a), (b) El núcleo celular transmite la información biológica (contenida en los genes) a través del citosol hacia los ribosomas y el RE con el objeto de producir proteínas funcionales (hormonas peptídicas). Subsecuentemente, las moléculas de señalización por medio del citosol también arriban al Aparato de Golgi, el cual las distribuye a sus destinos pertinentemente colocándolas en forma física en el canal de comunicación molecular [1].</p> <p>En nuestro análisis el canal de comunicación lo constituye el torrente sanguíneo, el cual es un medio compartido porque diversas moléculas de señalización se propagan por él hacia sus diferentes destinos [1].</p> <p>(c) El almacenamiento celular es necesario hasta que se realicen las tareas de procesamiento en esta capa [1].</p>

La utilización de las teorías digitales aplicadas al análisis biológico resulta un paso importante para el tratamiento de enfermedades, porque la transmisión de proteínas que se distribuyen desde el extremo biológico comunicacional de origen intervienen en la regulación de la expresión genética, lo cual define el desarrollo multicelular de un organismo (como los de un ser humano), y también determina patologías (como paladar hendido o cáncer) [59]. En consecuencia, la regulación de la expresión genética podría ser considerada como un mecanismo de control de flujo; mecanismo que se emplea en comunicación digital [1, 5].

Como se indicó en el capítulo 2, las células del cuerpo necesitan un entorno para sobrevivir y funcionar correctamente. Este ambiente puede considerarse como el fluido que rodea cada célula. Este fluido se denomina *intersticial*, o fluido extracelular, porque se encuentra fuera de las células. Está compuesto principalmente de agua y contiene sustancias disueltas como: sodio, glucosa, calcio y proteínas. El líquido intersticial proviene y regresa al plasma sanguíneo a medida que la sangre circula por el cuerpo. El cuerpo debe mantener condiciones casi constantes de temperatura, pH y concentraciones de glucosa, sodio y calcio en el líquido intersticial, o las células se verían afectadas negativamente. Este mecanismo dinámico para mantener un ambiente interno constante se llama *homeostasis* [7]. La *homeostasis* generalmente se logra mediante un proceso denominado *retroalimentación negativa*, el mismo que está conformado de tres componentes principales: i) un detector de errores, ii) un sistema de control o sistema comunicación, iii) un mecanismo de corrección.

El sistema nervioso y/o endocrino específicamente controlan sistemas de retroalimentación negativa. La retroalimentación constante de las glándulas objetivo al hipotálamo y a la glándula pituitaria asegura que la actividad del sistema hormonal involucrado permanezca dentro de los límites apropiados. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, existen mecanismos de retroalimentación negativa por los cuales las hormonas liberadas por las glándulas objetivo afectan la glándula pituitaria y/o el hipotálamo [30].

Aunque la retroalimentación negativa es más común, algunos sistemas hormonales están controlados por mecanismos de *retroalimentación positiva*, en los cuales una hormona de la glándula actúa nuevamente sobre el hipotálamo y/o la hipófisis para aumentar la liberación de hormonas que estimulan la secreción de la hormona de la glándula objetivo [9].

3.3.4 Representación binaria de la expresión genética

La información genética se codifica mediante cuatro caracteres de un alfabeto en el que cada uno está constituido por un nucleótido. En contraste, el alfabeto de aminoácidos se compone de 20 caracteres, uno por cada aminoácido. De acuerdo con las Teorías de la Información, la cantidad de información existente en un solo nucleótido corresponde a dos bits $[-\log_2(\frac{1}{4})]$, en tanto que la cantidad de información concerniente para especificar sin ambigüedad un aminoácido de entre los 20 posibles es 4.3 bits, $[-\log_2(\frac{1}{20})]$. Entonces, si se usan 6 bits para la determinación de un aminoácido se tiene un exceso informacional (redundancia) en el código genético [5, 60]. En sistemas de comunicación digital, la redundancia proporciona un mecanismo esencial para el control de errores, similarmente, el código genético contiene información redundante para el control de errores en el proceso de expresión genética [5, 20, 47, 61].

Se pueden utilizar varias combinaciones para codificar un nucleótido con dos bits, el método que se ha escogido es el que se emplea en [5, 62]. Mediante este método la codificación digital distingue claramente las bases nitrogenadas pirimidinas PY (*pyrimidine bases*), como el uracilo o la citosina de las bases nitrogenadas purinas R (*purines bases*), como la adenina o la guanina. Las pirimidinas y purinas difieren en el número de anillos heterocíclicos y las mutaciones que preservan esta clasificación, como son las *transiciones*, son más frecuentes, pero menos desfavorables que otro tipo de mutación como son las *transversiones*, en las cuales dicha clasificación de las bases se modifica. Los identificadores binarios se seleccionan para reflejar las similitudes moleculares que exhiben los nucleótidos. Así, cada nucleótido se codifica de acuerdo a la Tabla 3.4. En este sistema de codificación el primer bit es 0 para las bases de tipo PY (dos anillos heterocíclicos) y 1 para las bases R (un anillo heterocíclico). El segundo bit es 0 para las bases *débiles* que forman 2 enlaces de hidrógeno junto con el emparejamiento de Watson-Crick (Weak W = U o A), y en cambio será 1 para el caso de las bases *fuertes* que forman 3 enlaces de hidrógeno (S Strong = C o A). Por lo tanto, la codificación digital de los nucleótidos se define como: U₀₀, C₀₁, A₁₀ y G₁₁ [5, 62].

Tabla 3.4. Representación de nucleótidos mediante dos bits.

	PY (Pirimidinas usadas para representar el primer bit como 0)	R (Purinas usadas para representar el primer bit como 1)
W (Base débil usada para representar el segundo bit como 0)	U₀₀	A₁₀
S (Base fuerte usada para representar el segundo bit como 1)	C₀₁	G₁₁

Por consiguiente, la correspondencia adecuada de los codones en el mRNA con las proteínas en el proceso de traducción se representa mediante el uso de 6 bits (Tablas 3.5 y 3.6).

Debido a la agrupación de aminoácidos con similares propiedades fisicoquímicas (las propiedades más importantes de los aminoácidos para el subsecuente pliegue y funcionalidad de las proteínas son el tamaño, la hidropatía y la carga), las posiciones de los bits se correlacionan con tales propiedades específicas. El sistema de clasificación antes mencionado considera en primer lugar a los bits más determinantes y prioriza las mismas características moleculares de los nucleótidos que prevalecen en la naturaleza; por ejemplo, tal organización reemplaza la timina por el uracilo. Adicionalmente, las Tablas 3.5 y 3.6 indican la correspondencia entre aminoácidos y cada codón, resaltando la noción de que el segundo elemento de cada codón transmite la mayor cantidad de información en relación a ese aminoácido, cuya información suplementaria se establece por parte del primer elemento del codón; de esta manera, los aminoácidos con características similares se agruparán en la misma columna. El tercer elemento del codón prácticamente no influye en la identificación de un aminoácido codificado. Por tanto, para priorizar los bits más significativos se usará un sistema de clasificación que reordena los nucleótidos en un codón de modo tal que el nuevo orden sería 2, 1, 3. Un ejemplo de esta representación binaria se visualiza en la Tabla 3.5 para el codón AUG que codifica para el aminoácido metionina. El índice de seis bits del codón se determina por la concatenación de los identificadores de 2 bits los cuales ordenadamente se concatenarían desde el segundo nucleótido (U₀₀), el primer nucleótido (A₁₀), y el tercer nucleótido (G₁₁), obteniendo 001011.

Es posible llegar a los mismos resultados del método si se responden las interrogantes: ¿La segunda base es una *purina*? (0 para el caso en el que la respuesta sea negativa, 1 para el caso en el que la respuesta sea afirmativa). ¿La segunda base es *fuerte*? (0 para el caso en el que la respuesta sea negativa, 1 para el caso en el que la respuesta sea afirmativa). Estas interrogantes se deberían repetir para el caso de la primera base del codón y posteriormente para la tercera base del codón [5, 62].

Tabla 3.5. Método utilizado para determinar un índice de 6 bits correspondientes a cada codón. En este caso el codón AUG que representa la metionina corresponde a 001011.

Bit 1	Bit 2	Bit 3	Bit 4	Bit 5	Bit 6
¿La segunda base es del tipo R?	¿La segunda base es del tipo S?	¿La primera base es del tipo R?	¿La primera base es del tipo S?	¿La tercera base es del tipo R?	¿La tercera base es del tipo S?
NO 0	NO 0	SI 1	NO 0	SI 1	SI 1
U ₀₀		A ₁₀		G ₁₁	
A		U		G	
Metionina					

Prosiguiendo con el método descrito, en la Tabla 3.6, a cada uno de los 64 codones se le asigna un índice único de 6 bits [5, 62].

Tabla 3.6. Equivalencias entre aminoácidos y bits.

Primera Base	Segunda Base												Tercera Base
	U			C			A			G			
U	UUU	000000	Phe	UCU	010000	Ser	UAU	100000	Tyr	UGU	110000	Cys	U
	UUC	000001	Phe	UCC	010001	Ser	UAC	100001	Tyr	UGC	110001	Cys	C
	UUA	000010	Leu	UCA	010010	Ser	UAA	100010	Stp	UGA	110010	Stp	A
	UUG	000011	Leu	UCG	010011	Ser	UAG	100011	Stp	UGG	110011	Trp	G
C	CUU	000100	Leu	CCU	010100	Pro	CAU	100100	His	CGU	110100	Arg	U
	CUC	000101	Leu	CCC	010101	Pro	CAC	100101	His	CGC	110001	Arg	C
	CUA	000110	Leu	CCA	010110	Pro	CAA	100110	Gln	CGA	110110	Arg	A
	CUG	000111	Leu	CCG	010111	Pro	CAG	100111	Gln	CGG	110111	Arg	G
A	AUU	001000	Ile	ACU	011000	Thr	AAU	101000	Asn	AGU	111000	Ser	U
	AUC	001001	Ile	ACC	011001	Thr	AAC	101001	Asn	AGC	111001	Ser	C
	AUA	001010	Ile	ACA	011010	Thr	AAA	101010	Lys	AGA	111010	Arg	A
	AUG	001011	Met	ACG	011011	Thr	AAG	101011	Lys	AGG	111011	Arg	G
G	GUU	001100	Val	GCU	011100	Ala	GAU	101100	Asp	GGU	111100	Gly	U
	GUC	001101	Val	GCC	011101	Ala	GAC	101101	Asp	GGC	111101	Gly	C
	GUA	001110	Val	GCA	011110	Ala	GAA	101110	Glu	GGA	111110	Gly	A
	GUG	001111	Val	GCG	011111	Ala	GAG	101111	Glu	GGG	111111	Gly	G

Para transmitir la información biológica originada en la expresión genética desde la perspectiva de un sistema de comunicación digital, es decir, para emular la transcripción del ADN (Sección 3.3.1), se emplea el método descrito en los párrafos precedentes para la representación de un nucleótido mediante 2 bits.

A continuación, para emular la traducción del ADN, a través del procesamiento de tripletes específicos (Sección 3.3.2), se utiliza un selector de codones (Figura 3.16), para la obtención de los 6 bits que representarán un amino ácido (índices de la Tabla 3.6), por lo que se usa un decodificador digital de 6 a 64 bits (Figura 3.16). La utilización de un decodificador cuya salida determina 1 de los 64 aminoácidos posibles es absolutamente coherente con el hecho biológico de que el código genético emplea 3 nucleótidos (un codón), para representar un aminoácido, y por tanto, la única asociación matemática que relaciona el número adecuado de nucleótidos, codones y amino ácidos se establece por: $4^3=64$ (si para representar los 20 aminoácidos se intentara utilizar $4^2=16$ sería imposible representar la cantidad real de aminoácidos) [1, 5, 36, 63].

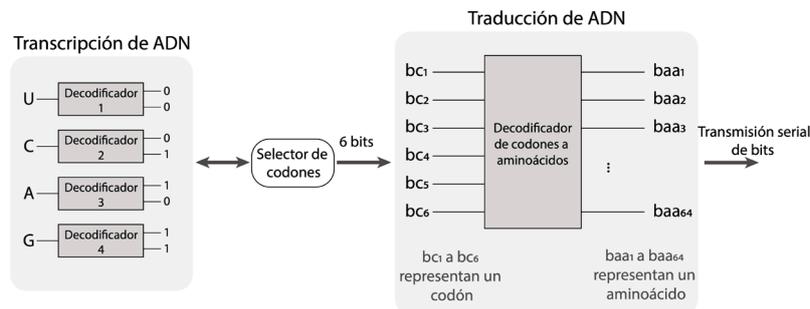


Figura 3.16. Representación binaria de la expresión genética.

El siguiente proceso biológico luego de la traducción corresponde a la transmisión de la información al AG (Secciones 3.3.2 y 3.3.3), y su posterior propagación en el canal de comunicación (flujo sanguíneo), por lo que se emplea una comunicación serial para llevar a cabo la transmisión de cada bit decodificado individualmente hacia y desde un *router* de borde (Figura 3.17) [5].

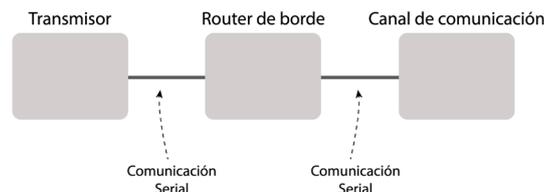


Figura 3.17. Diagrama de bloques de una transmisión serial que representa la comunicación de la información de la expresión genética.

3.3.5 Transporte de proteínas a través de un canal de comunicación de acuerdo al Teorema de Shannon

El modo en el que las proteínas se transportan a sus diferentes destinos en el cuerpo humano no siempre es el mismo, pues depende de los requerimientos específicos del sistema biológico involucrado en el proceso de transmisión de dichas proteínas (sistema autocrino, paracrino y endocrino, capítulo 2). Así, en este estudio se considerarán aquellos casos en los que las proteínas secretadas por una célula (por ejemplo, hormonas de naturaleza proteica) se propagan mediante el torrente sanguíneo (medio de transmisión que emplea transporte activo), hasta arribar a un órgano objetivo-destino (desde el punto de vista de redes digitales de comunicación, tal órgano destino está asociado a una dirección de capa Red). A este tipo de comunicaciones moleculares se les denomina intercelulares (con distancias que se encuentran en el rango de milímetros a metros) [1, 5, 32].

Entonces, la Ecuación 3.9 [5, 63] y la Figura 3.18 [5, 8, 15, 65-67] caracterizan el movimiento de moléculas en el torrente sanguíneo (fluido con arrastre). Particularmente, la Figura 3.18 exhibe un ejemplo de la señalización producida en una transmisión hormonal en la que las células de la glándula pituitaria se definen como el extremo transmisor, en tanto que las células de la glándula tiroidea se convierten el extremo receptor [5, 8].

$$f(t) = \sqrt{\frac{\lambda}{2\pi t^3}} \exp\left(-\lambda \frac{(t-\mu)^2}{2\mu^2 t}\right) \quad \text{para el tiempo } (t) > 0 \quad (3.9)$$

Donde: $\mu = d/v$ es la media, el parámetro de la forma de la curva es $\lambda = d^2/2D$ la velocidad del fluido es $v \geq 0$, D es el coeficiente de difusión, y d es la distancia desde el transmisor al receptor.

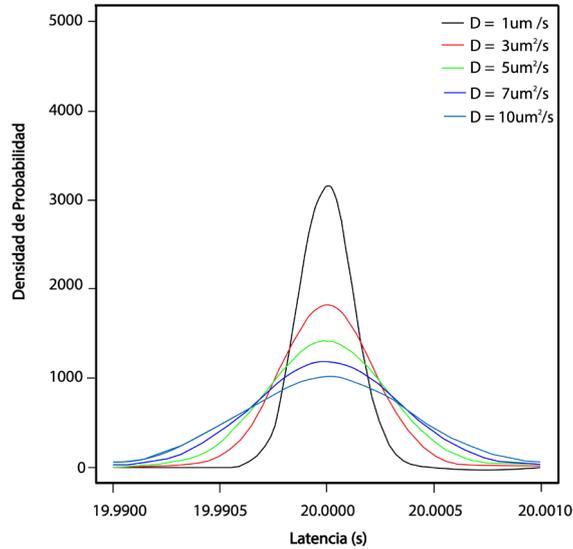


Figura 3.18. Función Densidad de Probabilidad de la latencia de un fluido cuya velocidad de arrastre es $v = 5 \frac{cm}{s}$, a una distancia $d = 1m$, y con un coeficiente de difusión D de $1 \times 10 \frac{\mu m^2}{s}$ [5].

Como se menciona en la Sección 3.2, los sistemas de comunicación molecular y también los sistemas de comunicación convencionales presentan problemas en la transmisión de la información en el canal de comunicación. Específicamente, en las comunicaciones moleculares ese tipo de problemas incluyen el ruido bioquímico, termal y físico (en razón de la naturaleza estocástica de las comunicaciones moleculares) [5, 64]; también, debido a la extensión de la cola derecha de las curvas de la Figura 3.18 se podría producir interferencia entre las moléculas transmitidas (dicha interferencia se controla mediante una velocidad de transmisión apropiada); la atenuación es otro inconveniente supeditado a la distancia que recorren las moléculas y a las características físicas del fluido [1, 5, 8]. El daño consiguiente causado a la señal de información puede originar: latencia (retardo en el movimiento que se expresa por d/v), jitter (variación en la latencia que matemáticamente corresponde a $D.d/2.v^3$ e incrementa la tasa de pérdidas (o la probabilidad de que una molécula transmitida no sea recibida en el destino, cuya expresión matemática es $1 - \int_0^T f(t)dt$ en la cual se asume que T es el tiempo que el receptor aguarda la llegada de la información [1, 5, 15]).

En el escenario biológico descrito, similarmente a como ocurre en los sistemas de comunicación digital (que incluyen las redes de computadoras), las teorías comunicacionales podrían ser utilizadas para solventar los inconvenientes que se presentan en el canal de comunicación. Por tanto, la aplicación de tales técnicas digitales a la expresión genética eventualmente convierte la propuesta de este capítulo en una solución para el caso biológico del análisis realizado. De este modo, por ejemplo, una de las potenciales ventajas de la utilización de un stack de capas es la existencia de la capa Enlace de Datos, que transforma un canal de comunicación imperfecto en una línea libre de errores en la transmisión, o reporta los problemas que no puede resolver a las capas superiores [47]. Por consiguiente, la aplicación de tal modelamiento a los sistemas biológicos (como por ejemplo en un sistema de transporte de medicamentos) podría proveer alta confiabilidad [1, 5].

En consecuencia, para contrarrestar los errores en un canal ruidoso se usa el teorema de Shannon, y así mediante la determinación de su capacidad C en (bps) se obtiene la tasa de transferencia más alta de la información desde el transmisor al receptor para un número dado de moléculas emitidas [2, 5, 14, 20, 68]:

$$C = \max \{I(X; Y)\} \quad (3.10)$$

Dónde: $I(X; Y)$ es la Información Mutua (IM), X y Y son las señales transmitidas y recibidas respectivamente (Figura 3.19) [2, 5, 69].

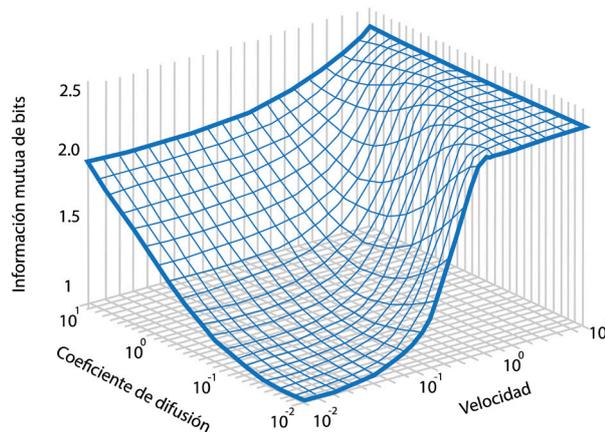


Figura 3.19. Gráfica de la Información Mutua en función de la velocidad y el coeficiente de difusión [69].

La Figura 3.19 describe el uso del algoritmo de Blahut-Arimoto, para maximizar la IM . Con el empleo de este algoritmo al transmisor se le permite emitir una molécula en cada slot (lo cual es consistente con la comunicación serial de información descrita en la Sección 3.3.4) o no emitir información.

La Figura 3.19 muestra la IM en bits respecto al coeficiente de difusión (el cual depende de las propiedades físico-químicas del fluido), y la velocidad (o arrastre) del fluido que se considera como el canal de comunicación en esta parte del proceso biológico. En la mencionada figura se resaltan 3 regiones [2, 5, 69]:

- 1) Una región en la que se observa el predominio del coeficiente de difusión en la que la IM es relativamente insensible a la velocidad.
- 2) Una región de alta velocidad en la que la IM no es susceptible a los cambios en el coeficiente de difusión.
- 3) Una región intermedia en la que la IM es altamente sensible a los cambios tanto en el coeficiente de difusión del medio y en la velocidad.

Consecuentemente, la IM se incrementa conforme se producen incrementos en la velocidad y alcanza su máximo valor correspondiente a $\log_2(N)$, donde N representa el número de slots disponibles para la transmisión. Si al transmisor no se le permite emitir una molécula en cualquier slot, la máxima IM es $\log_2(N + 1)$.

A altas velocidades, la IM es insensible a los cambios en el coeficiente de difusión. El coeficiente de difusión es una medida de la incertidumbre en el tiempo de propagación. Así, se esperaría que la IM tienda a ser más baja con un valor alto del coeficiente de difusión, lo cual es el caso a altas velocidades. Sin embargo, sorprendentemente, un coeficiente de difusión más alto resulta en una más alta IM a bajas velocidades, en razón de que a bajas velocidades la difusión en el medio mejora la propagación de las moléculas desde el transmisor al receptor. Por lo tanto, para mejorar la IM a bajas velocidades y con bajos coeficientes de difusión, es necesario liberar múltiples moléculas a la vez.

Mediante la utilización de este método, la transmisión simultánea de varias moléculas (idénticas o diferentes), es posible debido a las propiedades (aproximadamente) lineales del canal de comunicación [5, 65, 70-72].

Desde una perspectiva de *networking* la capacidad del canal biológico es comparable con mecanismos de control de flujo [2, 5].

3.3.6 Procesamiento Digital de la información biológica en el extremo comunicacional de recepción

Una célula, tejido u órgano objetivo lleva a cabo una función fisiológica en el cuerpo humano mediante la comunicación de la información biológica desde el transmisor hasta el receptor vía el torrente sanguíneo (para el caso de análisis en este capítulo). Para remitir esta información, el transmisor usa los datos contenidos en las moléculas de ADN, para la identificación de la célula, tejido u órgano objetivo. Posteriormente, el procesamiento de la información en el receptor depende del tipo de hormona proteica involucrada. A continuación, se describe brevemente el caso en el que el procesamiento se produce a través de los ligandos y sus receptores en el destino [5].

Los ligandos actúan como señales que se adhieren a los receptores que se encuentran en la superficie de la célula objetivo, tales receptores amplifican e integran múltiples señales entrantes y transmiten entonces las señales resultantes a la célula objetivo propiamente. La arquitectura de comunicación en tal célula cuenta con 4 características de traducción de las señales entrantes [5, 31]:

1) Especificidad. En el destino biológico la especificidad determina la afinidad entre los ligandos y receptores. Ciertos ligandos se adhieren solo a ciertos receptores (a sus complementarios). La especificidad indica la precisión con la que las moléculas de las señales entrantes encajan en sus receptores moleculares complementarios. Desde una perspectiva de *networking* la especificidad se puede entender como un mecanismo de direccionamiento. Este proceso es similar a aquel que ocurre en redes de la familia Ethernet cuando se produce una transmisión tipo broadcast (a nivel de la capa de Enlace de Datos), para identificar la correspondencia entre direcciones MACs (Medium Access Control) e IPs (Internet Protocol); en ese caso, todos los dispositivos en la red reciben el mensaje de broadcast, pero solo será procesado por el dispositivo en el que la MAC tiene correspondencia con su dirección IP [1, 5, 47].

2) Amplificación. Se refiere al incremento en la intensidad de la señal entrante. Durante la amplificación, la respuesta a la primera señal activa una segunda señal, la respuesta a esta segunda señal origina la activación de una tercera y así sucesivamente. Desde la perspectiva de *networking* esta

función celular es similar a la función de dispositivos de red como *switches*, *routers*, etc., que amplifican las señales recibidas previo a su procesamiento [5, 73].

3) Desensibilización. Es la habilidad para remover una señal una vez que se la ha recibido. La desensibilización de los sistemas de recepción celular es la función por la cual una señal se atenúa posterior a un periodo de tiempo dado (el receptor se torna no sensitivo a la señal), luego del cual el receptor se vuelve sensible a una nueva señal. Este proceso podría ser comparable con el caso de *networking* mencionado previamente, debido a que cuando un host recibe un mensaje de broadcast con una dirección IP que no coincide con la suya, dicho host ignora la información del mensaje, pero si se produce un nuevo mensaje de broadcast entonces el host en análisis lo volverá a recibir para determinar su procesamiento o no [1, 5, 47].

4) Integración. Es el atributo por el cual se interpreta e incorpora adecuadamente una señal recibida con otras similares. La integración se define como la habilidad de un sistema para recibir múltiples señales y producir una respuesta unificada pertinente a los requerimientos de la célula u organismo. En la Secciones 3.3.4 y 3.3.5 se examinó cómo la transmisión de información biológica (mediante sus equivalentes en bits) se efectúa en forma serial (bit a bit, gracias a las propiedades aproximadamente lineales del medio de transmisión) a través del canal de comunicación compartido (torrente sanguíneo). En cuyo caso, todos los dispositivos-destinos biológicos anclados a ese medio de comunicación recibirían múltiples señales de información [5, 47]. Además, como se observa, el procesamiento simultáneo de señales recibidas en el destino en comunicaciones digitales y biológicas resulta análogo.

De manera similar al caso de los sistemas de comunicación digital, en los sistemas de comunicación biológicos la captación de información por medio de receptores celulares se describe también por estados discretos (enlazados-bound B , o no enlazados-unbound U). En el estado U , el receptor espera la llegada de la información molecular, posterior a dicha llegada el receptor pasa al estado B . En el estado B el receptor no puede recibir

otra información molecular (tornándose no sensible a ninguna señal) y deberá transcurrir un intervalo de tiempo de procesamiento antes de regresar al estado U [5, 74].

Este proceso de enlace y no enlace, encuentra su representación a través de una cadena de Markov, en tiempo discreto usando pasos de longitud Δt y una matriz probabilística de transición de estados (en el i -ésimo paso) como lo expresa la Ecuación 3.11 [5, 74]:

$$P_i = \begin{bmatrix} 1 - \Delta t \cdot r_{UB} \cdot c(i\Delta t) & \Delta t \cdot r_{UB} \cdot c(i\Delta t) \\ \Delta t \cdot r_{BU} & 1 - \Delta t \cdot r_{BU} \end{bmatrix} \quad (3.11)$$

Donde: $r_{UB} \cdot c(i\Delta t)$ es la velocidad de transmisión desde los estados U a B , la cual es proporcional a la concentración de ligandos $c(i\Delta t)$, y la velocidad de transición de B hacia U es r_{BU} , la cual es independiente de la concentración de ligandos.

En la Ecuación 3.11 $c_i = c(i\Delta t)$, $\alpha_{c_i} = \Delta t r_{UB} c(i\Delta t)$ y $\beta = \Delta t r_{BU}$, P_i se convierte en:

$$P_i = \begin{bmatrix} 1 - \alpha_{c_i} & \alpha_{c_i} \\ \beta & 1 - \beta \end{bmatrix} \quad (3.12)$$

Donde: α_{c_i} es la probabilidad de transición desde U a B , la cual es no sensible a la concentración de ligandos entrante α_i y β es la probabilidad de transición desde U a B , la cual es no sensible a la transición. Si se considera una concentración extrema de ligandos desde una mínima concentración permitida $c_i = L$ hasta una máxima concentración permitida $c_i = H$, el proceso de transducción de una señal es una cadena de Markov, no homogénea en el tiempo de acuerdo a las Ecuaciones 3.13 o 3.14. La selección de una de estas ecuaciones se determina por la concentración de ligandos [5, 74]:

$$P_H = \begin{bmatrix} 1 - \alpha_H & \alpha_H \\ \beta & 1 - \beta \end{bmatrix} \quad (3.13)$$

$$P_L = \begin{bmatrix} 1 - \alpha_L & \alpha_L \\ \beta & 1 - \beta \end{bmatrix} \quad (3.14)$$

En el proceso biológico descrito, una proteína de membrana se comporta como un transductor que decodifica las señales recibidas (DCE), desencadenando varias reacciones al interior de la célula, tejido u órgano del cuerpo (DTE) [5, 75]. Tal comportamiento biológico es comparable con la función efectuada en el extremo de recepción de un sistema de comunicación digital en cuanto al procesamiento de la información de modo que se encuentre en un formato útil para el usuario destino.

Como se mencionó anteriormente y de acuerdo al enfoque de *networking* empleado a lo largo de este capítulo, la expresión genética y el transporte de proteínas podrían ser considerados como un sistema de comunicación formado por interredes, en el cual la comunicación intracelular en el extremo transmisor emula ser una red LAN (Local Area Network) en la que la distancia entre el RE y el AG (d_{LAN}) en la Figura 3.20 es $2\ \mu m$ [5, 8]. En d_{LAN} no se considera la distancia entre los ribosomas y el RE, porque los ribosomas que participan en la traducción de ADN se encuentran distribuidos en el citosol y en el RER, por lo que su distancia no es fija. Sin embargo, si esta distancia se tendría en cuenta para la determinación de d_{LAN} aun siendo este el caso, esta nueva distancia continuaría representando el área de cobertura de una LAN biológica pues se seguiría contando con una distancia intracelular [5, 8].

Alternativamente, la transmisión de hormonas de naturaleza proteica se podría definir como una comunicación en una red WAN (Wide Area Network), en razón de su área de cobertura d_{WAN} misma que se encuentra en el rango de milímetros a metros [5, 32, 65].

La comunicación en el extremo destino también emula una LAN biológica con una distancia de cobertura correspondiente al tamaño de una célula, es decir, aproximadamente $100\ \mu m$ [5, 8].

Similarmente a las redes de computadoras, la WAN biológica consta de un área de cobertura mucho mayor a las LANs biológicas [5, 76, 77]. Además, de forma similar al caso de las redes de computadoras las LANs biológicas se interconectan por medio de *routers* (Figura 3.20) [5, 78].

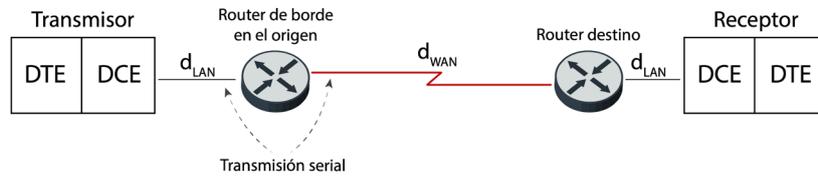


Figura 3.20. La expresión genética y el transporte de proteínas desde el enfoque de interred.

Por tanto, en el extremo transmisor el Aparato de Golgi actúa como un *router* biológico (Sección 3.3.3), y se considera adicionalmente que el extremo destino también desempeña en primera instancia funciones de un *router* en razón de que, de entre un conjunto de células receptoras que se encuentran conectadas al medio de comunicación compartido (torrente sanguíneo), solo aquella para la que la información se direcciona (la célula destinataria) es la que reacciona físico-químicamente a la información receptada. Nuevamente, el caso descrito podría ser equivalente al que se desarrolla en redes de la familia Ethernet cuando se transmite un mensaje de broadcast, se propaga por el canal de comunicación (cuya topología lógica es de tipo bus), y es recibida por todos los hosts de la red, no obstante, solo aquel host con la dirección IP pertinente procesará el mensaje [1, 5, 79]. Por lo expuesto en forma preliminar, el direccionamiento extremo a extremo que se manifiesta en los sistemas de comunicación molecular es equivalente al direccionamiento de capa Red [1, 5].

Una vez que la célula destino recibe la información, esta es propagada a otros orgánulos usando un direccionamiento similar al de la capa Enlace de Datos, que permite la transmisión entre dispositivos en un rango directo de comunicación [1, 5, 51], ulterior a lo cual el mensaje biológico se envía físicamente al destino celular propiamente. La Figura 3.21 y la Tabla 3.7 evidencian el modelo de networking para la expresión genética y el transporte de proteínas, proceso biológico correspondiente a la comunicación que se realiza mediante una interred [1].

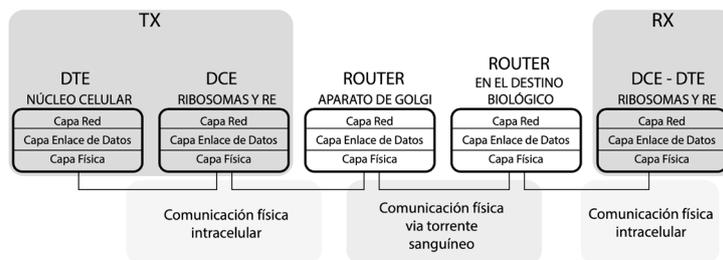


Figura 3.21. La expresión genética y el transporte de proteínas vistas como un modelo estratificado de capas de red [5].

Tabla 3.7. Modelo de estratificación de capas de red para el análisis del procesamiento de la información biológica en el destino.

Nivel de capa en la red	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para sistemas biológicos	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para la traducción del ADN
Capa Red	<p>(a) Paquete molecular. Es un concepto, información, comunicación o estado que es entendido por el emisor y el destino, así como por el <i>router</i> molecular, al nivel de la capa Red [1, 51].</p> <p>(b) Funcionalidades de la capa Red molecular.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Provee la funcionalidad necesaria para comunicaciones a larga distancia, transmite paquetes mediante un servicio no orientado a conexión, y provee decisiones para el envío de cada paquete a su destino [1, 31, 51, 53]. 2. En el destino, la capa Red recepta los paquetes moleculares que se transmiten desde el emisor [1,51]. 3. El extremo destino de una comunicación utiliza el concepto de <i>especificidad</i>, por medio del cual detecta y reacciona a la presencia de señales específicas [1,31]. <p>En la célula destino, existe un complejo de ligandos-receptores que son complementarios, es decir, diferentes ligandos se adherirán a ciertos receptores. La especificidad indica la precisión con la que una señal molecular encaja en su receptor molecular complementario [1, 31].</p> <p>(c) Almacenamiento de paquetes moleculares. Es un componente lógico en un nodo de red molecular (por ejemplo, transmisores, receptores, y <i>routers</i> moleculares), que almacena paquetes. El almacenamiento recibe el soporte de la capa Enlace [1, 51].</p>	<p>(a), (b), La información codificada en el ADN se transmite desde el emisor al receptor (órgano objetivo), a través de una comunicación a larga distancia al nivel nano. En este proceso, un tipo específico de información biológica (provista de un direccionamiento a nivel de la capa Red) debe alcanzar el destino y llevar a cabo una función biológica. Así, la identificación del destino es requerida y se lo podría realizar mediante el direccionamiento a nivel de la capa Red. Cuando el extremo destino recibe la información provista por su extremo emisor, <i>comprende</i> qué función biológica debe desempeñar. Por tanto, los extremos del enlace se comunican a través de un protocolo par a nivel de la capa Red [1].</p> <p>(c) El almacenamiento de los paquetes moleculares es necesario para el procesamiento de tareas en esta capa [1].</p>
Capa Enlace de Datos	<p>(a)Trama Molecular. Es un concepto, información, comunicación o estado que es entendido por el emisor y el destino al nivel de la capa Enlace de Datos [1, 51].</p> <p>Como sucede en las redes de computadoras, una trama molecular consta de información para realizar el respectivo procesamiento en esta capa [1, 47, 51].</p> <p>(b)Tareas de la capa Enlace de Datos.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Provee funcionalidades para que se pueda realizar una comunicación en un rango directo (adyacente) de distancia [1, 51]. 2. Establece funcionalidades para enlaces de comunicación molecular de medio compartido. Recibe una trama molecular de un enlace compartido [1, 51]. 3. Control de flujo para las tramas moleculares. Este mecanismo le permite al emisor ajustar la velocidad de las tramas moleculares para evitar pérdidas en el extremo destino [1, 51]. 4. La tarea principal de la capa Enlace de Datos es transformar un canal de comunicación imperfecto en una línea libre de errores en la transmisión [1, 47]. <p>(c)Almacenamiento de tramas moleculares. Es un componente lógico que les permite al emisor y al destino almacenar tramas moleculares en sus respectivas moléculas de información. El almacenamiento recibe el soporte de la capa Física [1, 51].</p>	<p>(a) (b) Las moléculas de señalización decodificadas contienen información adicional para procesar, controlar e interpretar la información molecular en el extremo destino. Por lo que, tal estructura molecular y los procesos biológicos pertinentes podrían ser correspondientes a tramas moleculares y a procesos a nivel de la capa Enlace de Datos. Los procesos en diferentes partes de una célula en el destino podrían tener un direccionamiento comparable con la capa Enlace de Datos (para la transmisión entre dispositivos en un rango directo de comunicación) [1].</p> <p>(c) El almacenamiento de tramas moleculares es necesario hasta que se realicen las tareas de procesamiento de esta capa [1].</p>

Nivel de capa en la red	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para sistemas biológicos	Funciones de las capas en el modelo estratificado de red para la transcripción del ADN
Capa Física	<p>(a) Canal de comunicación molecular. Es el medio físico que se emplea para la transferencia de moléculas entre el transmisor y receptor que se comunican directamente [1, 51].</p> <p>(b) Permite que las moléculas se desplacen en el espacio o entorno que las circunda (canal de comunicación) [1, 51].</p> <p>A diferencia de lo que ocurre en los sistemas de comunicación convencionales, en los sistemas biológicos las moléculas de información se deben propagar por sí misma (no mediante el uso de una portadora, por ejemplo) en el canal de comunicación al menos durante su vida media [1, 31, 51].</p> <p>(c) Almacenamiento de las moléculas. Es un componente físico que usan las células biológicas para almacenar moléculas. El almacenamiento de una molécula podría simplemente ser su entorno de comunicación molecular [1, 51].</p>	<p>(a), (b) Una vez que la información biológica arriba a su destino a través del torrente sanguíneo, su procesamiento depende del tipo de moléculas de señalización, las cuales deben ser capturadas por el receptor molecular mediante la producción de la pertinente señalización química (ligando) para formar un complejo ligando-receptor [1]. Subsecuentemente, las moléculas de señalización deben ser decodificadas al interior de la célula para realizar el procesamiento de la información biológica propiamente que transmitió el emisor [1].</p> <p>(c) El almacenamiento celular es necesario hasta que se realicen las tareas de procesamiento en esta capa [1].</p>

3.4. Aplicaciones

1. El análisis de la expresión genética desde el paradigma de un sistema de comunicación digital, específicamente desde la perspectiva de networking (Secciones 3.2 y 3.3), podría ser aplicado en tratamientos médicos de tipo bio-híbrido en los que se administran inyecciones mediante medicamentos costosos y de delicado uso en el cuerpo humano. En estos casos, la Ecuación 3.10 describe la más alta tasa de cantidad de tal medicamento (la capacidad del canal C) de acuerdo con la velocidad del flujo sanguíneo (v) y a las condiciones físicas sanguíneas (D) (Figura 3.19). Los N slots de la misma ecuación podrían ser considerados como los periodos durante los cuales se inyecta el fluido (o bits que se transmiten desde el punto de vista digital). De forma análoga a lo que ocurre en los sistemas de comunicación convencionales, si la velocidad de transmisión es $\leq C$, existe una alta probabilidad de que la información que se emite sea recibida adecuadamente en el destino a pesar de que se transmite usando un canal ruidoso tal como el torrente sanguíneo [5].

Evidentemente, la aplicación propuesta podría proveer ciertas ventajas en el control de la llegada de las partículas del medicamento en relación a la administración convencional de inyecciones, en las que no se puede ajustar la dosificación posterior a la ingesta. Así, características como direccionamiento y control de flujo se pueden ajustar en el transporte de medicamentos hacia el destino específico correspondiente y con la dosificación pertinente (dependiendo del nivel de toxicidad del medicamento), mientras se minimizan los efectos secundarios del medicamento sobre las células sanas en el cuerpo. Por lo que este sería un escenario más confortable para el paciente y la relación costo-efectividad del medicamento se incrementaría. En forma adicional, la aplicación propuesta sería mejorada notablemente con la utilización de nano-tecnología a través de micro agujas cuyo tamaño es sumamente pequeño y al ingresar en la piel no estimulan nervios [5, 19, 80].

2. La gestión de terapias hormonales consiste en una adecuada transmisión de cantidades precisas de hormonas con el fin de evitar efectos secundarios considerables durante el tratamiento de enfermedades como el cáncer [5, 20]. Por ejemplo, *el exceso o falta de producción de hormonas* generan tumores benignos como la paratiroides y adenomas suprarrenales: la enfermedad

de Cushing se debe a la falta de secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Así, los mecanismos que han sido empleados en esta investigación para el modelo de interred de la expresión genética en la transmisión de hormonas proteicas a través del sistema endocrino hasta un órgano objetivo (Sección 3.3), podrían ser utilizados en terapias hormonales, porque tales mecanismos de *networking* eventualmente permitirían la acción de tal transmisión hormonal solo hacia su destino correspondiente (dirección destino), con la dosificación adecuada (control de flujo, control de errores, y el teorema de Shannon, expresados en la Ecuación 3.10), y con efectos secundarios mucho menores debido al direccionamiento pertinente.

3. Las analogías digitales y biológicas de los sistemas de comunicación se podrían usar en aplicaciones de sistemas bio-híbridos en las que los beneficios y características de ambos sistemas se utilicen [5, 81-86]. Por ejemplo, los autores en [65] definen un paquete molecular cuya estructura es muy similar a la de un paquete de red y consta entonces de cabecera y carga útil (Figura 3.22) [5, 12, 65]. La idea básica que se propone en [65] se inspira en el hecho de que el protocolo IP segmenta los datagramas en fragmentos más pequeños para lograr transmitirlos por los enlaces subyacentes. Por cuanto, un mensaje molecular grande se segmenta en paquetes más pequeños que facilitan su difusión en un medio de transmisión con arrastre el cual los transporta a su destino. Dicha aplicación también emplea teorías de *networking* similares a las descritas en la Sección 3.3.1 en las que se menciona que la información biológica del ADN se dividía en segmentos durante la transcripción con el objeto de facilitar su procesamiento (similarmente a como lo hace una red de conmutación de paquetes). Más aún, las propiedades de linealidad (aproximada) del canal de transmisión en la Sección 3.3.5 también se usan en [5, 65] para realizar la transmisión de múltiples paquetes moleculares. En el extremo destino, el receptor celular procesa el conjunto de fragmentos y los reensambla para formar el mensaje molecular original [5, 65] utilizando características comunes a las discutidas en la Sección 3.3.6.

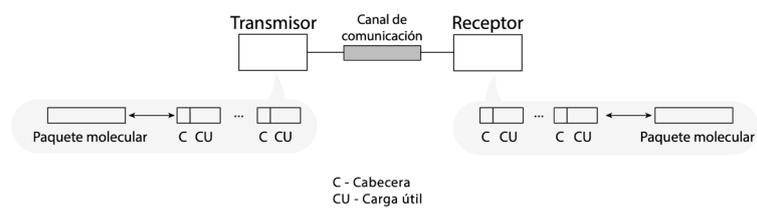


Figura 3.22. Fragmentación y reensamble de paquetes moleculares.

Referencias bibliográficas

- [1] Y. Cevallos, L. Molina, A. Santillán, F. De Rango, A. Rushdi, and J. B. Alonso, "A digital communication analysis of gene expression of proteins in biological systems: A layered network model view," *Cognit. Comput.*, vol. 9, no. 1, pp. 43–67, 2017.
- [2] Y. Cevallos, L. Tello-Oquendo, D. Inca, C. Palacios, and L. Rentería, "Genetic Expression in Biological Systems: A Digital Communication Perspective," *The Open Bioinforma. J.*, vol. 12, no. 1, 2019.
- [3] Y. Cevallos, L. Tello-Oquendo, D. Inca, D. Ghose, A. Z. Shirazi, and G. A. Gomez, "Health Applications Based on Molecular Communications: A Brief Review," in *2019 IEEE International Conference on E-health Networking, Application & Services (HealthCom)*, 2019, pp. 1–6.
- [4] Y. Cevallos *et al.*, "On the efficient digital code representation in DNA-based data storage," in *Proceedings of the 7th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication*, 2020, pp. 1–7.
- [5] Y. Cevallos, *et al.*, "Modeling Gene Expression and Protein Delivery as an End-to-End Digital Communication System," *The Open Bioinforma. J.*, vol. 14, no. 3, 2021.
- [6] G. Naik, Ed., *Biomedical Signal Processing: Advances in Theory, Algorithms and Applications*. Singapore: Springer Singapore, 2020.
- [7] G. Bergtrom, *Basic cell and molecular biology 3e: what we know and how we found out*. 2018.
- [8] T. Nakano, A. W. Eckford, and T. Haraguchi, *Molecular communication*. Cambridge University Press, 2013.
- [9] L. Rushton, *The endocrine system*. Infobase Publishing, 2009.
- [10] N. Farsad, H. B. Yilmaz, A. Eckford, C.-B. Chae, and W. Guo, "A comprehensive survey of recent advancements in molecular communication," *IEEE Commun. Surv. Tutorials*, vol. 18, no. 3, pp. 1887–1919, 2016.
- [11] M. Dong, W. Li, and X. Xu, "Evaluation and modeling of HIV based on communication theory in biological systems," *Infect. Genet. Evol.*, vol. 46, pp. 241–247, 2016.
- [12] D. Comer, *Computer Networks and Internets, Global Edition*. Pearson Education Limited, 2016.
- [13] L. Wu, Y. Shen, M. Li, and F.-X. Wu, "Network output controllability-based method for drug target identification," *IEEE Trans. Nanobioscience*, vol. 14, no. 2, pp. 184–191, 2015.
- [14] S. M. Mustam, S. K. Syed-Yusof, and S. Zubair, "Capacity and Delay Spread in Multilayer Diffusion-Based Molecular Communication (DBMC) Channel," *IEEE Trans. Nanobioscience*, vol. 15, no. 7, pp. 599–612, 2016.
- [15] T. Nakano, M. J. Moore, F. Wei, A. V Vasilakos, and J. Shuai, "Molecular communication and networking: Opportunities and challenges," *IEEE Trans. Nanobioscience*, vol. 11, no. 2, pp. 135–148, 2012.

- [16] D. Haughton and F. Balado, "Biocode: Two biologically compatible algorithms for embedding data in non-coding and coding regions of dna," *BMC Bioinformatics*, vol. 14, no. 1, p. 121, 2013.
- [17] E. E. May, "Towards a biological coding theory discipline," *New Thesis*, vol. 1, no. 1, pp. 19–38, 2004.
- [18] L. C. B. Faria, A. S. L. Rocha, and R. Palazzo Jr, "Transmission of intra-cellular genetic information: A system proposal," *J. Theor. Biol.*, vol. 358, pp. 208–231, 2014.
- [19] Y. Chahibi, "Molecular communication for drug delivery systems: A survey," *Nano Commun. Netw.*, 2017.
- [20] O. B. Akan, H. Ramezani, T. Khan, N. A. Abbasi, and M. Kuscu, "Fundamentals of molecular information and communication science," *Proc. IEEE*, vol. 105, no. 2, pp. 306–318, 2017.
- [21] S. Iwasaki and T. Nakano, "Graph-based Modeling of Mobile Molecular Communication Systems," *IEEE Commun. Lett.*, 2017.
- [22] T. Nakano *et al.*, "Performance Evaluation of Leader--Follower-Based Mobile Molecular Communication Networks for Target Detection Applications," *IEEE Trans. Commun.*, vol. 65, no. 2, pp. 663–676, 2017.
- [23] P. Raut and N. Sarwade, "Study of environmental effects on the connectivity of molecular communication based Internet of Nano things," in *Wireless Communications, Signal Processing and Networking (WiSPNET), International Conference on*, 2016, pp. 1123–1128.
- [24] Q. A. Acton, *Cancer Gene Therapy: New Insights for the Healthcare Professional: 2011 Edition: ScholarlyBrief*. ScholarlyEditions, 2012.
- [25] D. Rav\`i *et al.*, "Deep learning for health informatics," *IEEE J. Biomed. Heal. informatics*, vol. 21, no. 1, pp. 4–21, 2017.
- [26] Q. H. Abbasi *et al.*, "Nano-communication for biomedical applications: A review on the state-of-the-art from physical layers to novel networking concepts," *IEEE Access*, vol. 4, pp. 3920–3935, 2016.
- [27] R. P. Singh and S. D. Sapre, *Communication Systems, 2E*. Tata McGraw-Hill Education, 2008.
- [28] M. A. Abu-Rgheff, *Introduction to CDMA wireless communications*. Academic Press, 2007.
- [29] D. J. Morris, *Communication for Command and Control Systems: International Series on Systems and Control*. Elsevier, 2014.
- [30] S. Hiller-Sturmhöfel and A. Bartke, "The endocrine system: an overview," *Alcohol Health Res. World*, vol. 22, no. 3, p. 153, 1998.
- [31] S. F. Bush, *Nanoscale communication networks*. Artech House, 2010.
- [32] I. F. Akyildiz, M. Pierobon, S. Balasubramaniam, and Y. Koucheryavy, "The internet of bio-nano things," *IEEE Commun. Mag.*, vol. 53, no. 3, pp. 32–40, 2015.
- [33] S. Shrivastava and R. Badlani, "Data storage in DNA," *Int. J. Electr. Energy*, vol. 2, no. 2, pp. 119–124, 2014.

- [34] F. A. Bettelheim, W. H. Brown, M. K. Campbell, S. O. Farrell, and O. Torres, *Introduction to General, Organic and Biochemistry*. Cengage Learning, 2015.
- [35] M. Lieberman and A. D. Marks, *Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- [36] B. Alberts *et al.*, *Molecular Biology of the Cell, Sixth Edition*: Taylor & Francis Group, 2014.
- [37] M. Gong, L. Pan, T. Song, and G. Zhang, *Bio-inspired Computing -- Theories and Applications: 11th International Conference, BIC-TA 2016, Xi'an, China, October 28-30, 2016, Revised Selected Papers*, no. pt. 1. Springer Singapore, 2017.
- [38] B. Alberts *et al.*, *Essential Cell Biology, Fourth Edition*. Taylor & Francis Group, 2013.
- [39] S. R. Goodman, *Medical Cell Biology*. Elsevier Science, 2007.
- [40] C. Starr and B. McMillan, *Human Biology*. Cengage Learning, 2013.
- [41] K. Sneppen, *Models of Life: Dynamics and Regulation in Biological Systems*. Cambridge University Press, 2014.
- [42] C. Zhang, H. Liu, K. Zheng, Y. Hao, and Z. Tan, "DNA G-quadruplex formation in response to remote downstream transcription activity: long-range sensing and signal transducing in DNA double helix," *Nucleic Acids Res.*, vol. 41, no. 14, pp. 7144–7152, 2013.
- [43] L. B. Jorde, J. C. Carey, and M. J. Bamshad, *Medical Genetics E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2015.
- [44] R. L. Nussbaum, R. R. McInnes, and H. F. Willard, *Thompson & Thompson Genetics in Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2015.
- [45] H. P. Yockey, *Information Theory, Evolution, and the Origin of Life*. Cambridge University Press, 2005.
- [46] E. Solomon, C. Martin, D. W. Martin, and L. R. Berg, *Biology*. Cengage Learning, 2014.
- [47] A. S. Tanenbaum and D. J. Wetherall, *Computer Networks*. Pearson Education, 2012.
- [48] T. Nakano, Y. Okaie, and A. V Vasilakos, "Transmission rate control for molecular communication among biological nanomachines," *IEEE J. Sel. Areas Commun.*, vol. 31, no. 12, pp. 835–846, 2013.
- [49] D. Papachristodoulou, A. Snape, W. H. Elliott, and D. C. Elliott, *Biochemistry and molecular biology*. Oxford University Press, 2014.
- [50] D. P. Snustad and M. J. Simmons, "Principles of genetics, binder ready version." New Jersey: Wiley, 2015.
- [51] T. Nakano, T. Suda, Y. Okaie, M. J. Moore, and A. V Vasilakos, "Molecular communication among biological nanomachines: A layered architecture and research issues," *IEEE Trans. Nanobioscience*, vol. 13, no. 3, pp. 169–197, 2014.

- [52] J. B. Reece *et al.*, *Campbell Biology: Australian and New Zealand Edition*. Pearson Education Australia, 2014.
- [53] H. F. Tipton and M. K. Nozaki, "Information security management handbook. Volume 2/edited by Harold F. Tipton, Micki Krause." Boca Raton, Fla.: Auerbach; London: Taylor & Francis [distributor], p. 243, 2008.
- [54] K. Redmond, *Salters Nuffield Adv Biology A2 Student*. Pearson School, 2009.
- [55] M. Fitzgerald-Hayes and F. Reichsman, *DNA and Biotechnology*. Elsevier Science, 2009.
- [56] P. Y. De Silva and G. U. Ganegoda, "New Trends of Digital Data Storage in DNA," *Biomed Res. Int.*, vol. 2016, 2016.
- [57] A. R. W. Jackson and J. M. Jackson, *Environmental science: the natural environment and human impact*. Pearson Education, 2000.
- [58] Z.-S. Wei, J.-Y. Yang, H.-B. Shen, and D.-J. Yu, "A cascade random forests algorithm for predicting protein-protein interaction sites," *IEEE Trans. Nanobioscience*, vol. 14, no. 7, pp. 746–760, 2015.
- [59] H. Lodish *et al.*, *Molecular Cell Biology*. W. H. Freeman, 2012.
- [60] L. Konieczny, I. Roterman-Konieczna, and P. Spólnik, *Systems Biology: Functional Strategies of Living Organisms*. Springer International Publishing, 2013.
- [61] J. E. Krebs, E. S. Goldstein, and S. T. Kilpatrick, *Lewin's GENES XII*. Jones & Bartlett Learning, 2017.
- [62] L. R. Nemzer, "A binary representation of the genetic code," *Biosystems*, vol. 155, pp. 10–19, 2017.
- [63] D. Del Vecchio and R. M. Murray, *Biomolecular feedback systems*. Princeton University Press Princeton, NJ, 2015.
- [64] W. Haselmayr, S. M. H. Aejaz, A. T. Asyhari, A. Springer, and W. Guo, "On the Impact of Transposition Errors in Diffusion-Based Channels," *arXiv Prepr. arXiv1701.02971*, 2017.
- [65] T. Furubayashi, T. Nakano, A. Eckford, Y. Okaie, and T. Yomo, "Packet fragmentation and reassembly in molecular communication," *IEEE Trans. Nanobioscience*, vol. 15, no. 3, pp. 284–288, 2016.
- [66] J. D. Bronzino and D. R. Peterson, *Tissue Engineering and Artificial Organs*. CRC Press, 2016.
- [67] Y. Sun, K. Yang, and Q. Liu, "Channel capacity modelling of blood capillary-based molecular communication with blood flow drift," in *Proceedings of the 4th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication*, 2017, p. 19.
- [68] C. E. Shannon, "A mathematical theory of communication," *Bell Syst. Tech. J.*, vol. 27, no. 3, pp. 379–423, 1948.
- [69] P. Raut and N. Sarwade, "Establishing a molecular communication channel for nano networks," *Int. J. VLSI Des. Commun. Syst. Vol.*, vol. 4, 2013.
- [70] H. ShahMohammadian, G. G. Messier, and S. Magierowski, "Nano-machine molecular communication over a moving propagation medium," *Nano Commun. Netw.*, vol. 4, no. 3, pp. 142–153, 2013.

- [71] R. Mosayebi, H. Arjmandi, A. Gohari, M. Nasiri-Kenari, and U. Mitra, "Receivers for diffusion-based molecular communication: Exploiting memory and sampling rate," *IEEE J. Sel. Areas Commun.*, vol. 32, no. 12, pp. 2368–2380, 2014.
- [72] A. W. Eckford, "Nanoscale communication with Brownian motion," in *Information Sciences and Systems, 2007. CISS'07. 41st Annual Conference on*, 2007, pp. 160–165.
- [73] T. Uhlig, F. Sellmaier, and M. Schmidhuber, *Spacecraft Operations*. Springer Vienna, 2014.
- [74] A. W. Eckford and P. J. Thomas, "Information theory of intercellular signal transduction," in *Signals, Systems and Computers, 2015 49th Asilomar Conference on*, 2015, pp. 119–122.
- [75] A. L. Lister and G. J. Van Der Kraak, "Endocrine disruption: why is it so complicated?," *Water Qual. Res. J.*, vol. 36, no. 2, pp. 175–190, 2001.
- [76] C. H. Wu and J. D. Irwin, *Introduction to Computer Networks and Cybersecurity*. CRC Press, 2016.
- [77] H. Bidgoli, *MIS*. Cengage Learning, 2015.
- [78] M. E. Eric Coll, *Telecom 101: Fourth Edition - 2016. High-Quality Reference Book and Study Guide Covering All Major Topics, Up To Date To 2016... in Plain English*. 2016.
- [79] T. Lammler, *CCENT ICND1 Study Guide: Exam 100-105*. Wiley, 2016.
- [80] Y. Chahibi and I. F. Akyildiz, "Molecular communication noise and capacity analysis for particulate drug delivery systems," *IEEE Trans. Commun.*, vol. 62, no. 11, pp. 3891–3903, 2014.
- [81] Gulec F, Atakan B. A molecular communication perspective on airborne pathogen transmission and reception via droplets generated by coughing and sneezing. *IEEE Trans Mol Biol Multi-Scale Commun*. 2021.
- [82] Gulec F, Atakan B. A droplet-based signal reconstruction approach to channel modeling in molecular communication. *IEEE Trans Mol Biol Multi-Scale Commun*. 2020;7(1):64–8.
- [83] Gulec F, Atakan B. Mobile Human Ad Hoc Networks: A Communication Engineering Viewpoint on Interhuman Airborne Pathogen Transmission. *arXiv Prepr arXiv201100884*. 2020.
- [84] Bi D, Almpanis A, Noel A, Deng Y, Schober R. A survey of molecular communication in cell biology: Establishing a new hierarchy for interdisciplinary applications. *arXiv Prepr arXiv200900090*. 2020.
- [85] Y. Cevallos *et al.*, "A brief review on DNA storage, compression, and digitalization", *Nano Communication Networks*, vol. 31, 100391, pp. 1-16, 2022.
- [86] Y. Cevallos *et al.*, "Theoretical Basis for Gene Expression Modeling Based on the IEEE 1906.1 Standard", *International Conference on Bio-inspired Information and Communication Technologies*, Springer, Cham, pp. 145-162, 2021.

Modelamiento comunicacional de la
expresión genética y el transporte de
proteínas mediante un sistema de
transmisión digital extremo a extremo

escrito por:

Yesenia Cevallos, Deysi Inca, Ivone Santillán, Carlos
Banchón, Luis Tello-Oquendo, Marco Guevara,
Nicolay Samaniego y Hugo Ruiz

Se imprimió en Digitalis by CEDIA (Cuenca, Ecuador), con un tiraje de 10 ejemplares.

cedia

El sello editorial de la Corporación Ecuatoriana para el Desarrollo de la Investigación y la Academia - CEDIA, nace con la finalidad de aportar a la creación y publicación de resultados, investigaciones y procesos académicos que fomentan el desarrollo de la ciencia y promuevan la innovación.

Esta obra emplea las teorías de información de los sistemas de comunicación digital para analizar las comunicaciones biológicas (nano-comunicaciones). Como tal, este trabajo considera la expresión genética desde dos paradigmas: los sistemas de transmisión digital como una perspectiva general y los sistemas de interredes como una perspectiva específica.

Así, se propone un modelo estratificado de capas de interred que representa la expresión genética, en la cual, el aparato de Golgi actúa como un router entre redes biológicas para transmitir proteínas a un órgano objetivo. En segundo lugar, con el apoyo del modelo de interred mencionado previamente, se presenta un sistema de comunicación digital extremo a extremo, que representa la expresión genética con respecto a la producción de hormonas proteicas en el sistema endocrino utilizando el teorema de Shannon. Además, cada proceso molecular que codifica la información biológica, desde la transcripción y traducción del ácido desoxirribonucleico (ADN) hasta la señalización hormonal, está representado por un modelo estratificado de capas de red.

Una de las aplicaciones más importantes del presente estudio es el uso potencial de las características de ambos sistemas de comunicación en el campo médico nano/bio-híbrido (es decir, para el tratamiento de enfermedades como el cáncer). Por lo tanto, el análisis presentado en este estudio puede prevenir los efectos secundarios al mejorar específicamente la transmisión de información a un destino adecuado (es decir, a órganos objetivo específicos), facilitando así el desarrollo de tratamientos óptimos y menos costosos.

1a Edición

ISBN: 978-9942-8952-2-6



9 789942 895226

