

# ANÁLISIS AL DESARROLLO DE LA BIOINFORMÁTICA COMO UN ÁREA DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y EXTENSIÓN DENTRO DE LA CORPORACION UNIVERSITARIA DEL META

Ana María Castañeda González <sup>1</sup>, Diana Carolina Garcia Burbano <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Corporación Universitaria del Meta – Jefe Centro de Investigación Raúl Cuero Rengifo., Bióloga, Especialista en Microbiología (Friedrisjh Schiller de Jenia Alemania), Especialista en Ecología Recursos Naturales y Educación Ambiental, Magister en Desarrollo Rural (Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia), e-mail: ana.castaneda@unimeta.edu.co. <sup>2</sup> Corporación Universitaria del Meta – Docente Tiempo Completo Dedicación Exclusiva., Química, Candidata a MBA en Gestión Integrada de la Calidad Seguridad y Medio Ambiente (Universidad Viña del Mar), e-mail: diana.garcia@unimeta.edu.co.

## RESUMEN

"Las ciencias biológicas están a punto de convertirse en el siglo 21, lo que la física ha sido en el siglo 20" <sup>1</sup>. Así como el descubrimiento del ADN en la década de 1950 dio lugar a una profunda revolución en comprensión biológica, hoy estamos a punto de dar un salto semejante, en el que avanzamos mediante herramientas computacionales que se pueden utilizar para comprender los sistemas biológicos en toda su complejidad preservando y explotando esos sistemas de manera sostenible". "La biología computacional es parte de una revolución más grande que afectan al modo en que toda la ciencia es llevada a cabo. Esta revolución está siendo impulsada por la generación y uso de la información en todas las formas y requiere el desarrollo de sistemas inteligentes, donde almacenar y acceder a la información".

En los últimos diez años la biología han tenido que enfrentarse con nuevas metodologías derivadas del área de la computación, tales como el desarrollo de nuevos algoritmos y aplicaciones matemáticas, diseñadas especialmente para la integración y el análisis del cúmulo de datos (Genoma Humano) que se han generado de la aplicación de las metodologías en la investigación biológica.

Palabras clave: Bioinformática, Computación, Investigación, Genética.

# **ANALYSIS OF THE DEVELOPMENT AREA AS A BIOINFORMATICS RESEARCH, TEACHING AND EXTENSION IN THE UNIVERSITY OF META CORPORATION**

## **ABSTRACT**

"The biological sciences are poised to become to the 21st Century what physics has been to the 20th Century" <sup>(1)</sup>. Just as the discovery of DNA in the 1950's led to a profound revolution in biological understanding, today we are poised to make a similar leap, in which advanced computational tools will be used to understand biological systems in all their complexity while preserving and exploiting those systems in a sustainable fashion. "Computational biology is part of a larger revolution that will affect how all of science is conducted. This larger revolution is being driven by the generation and use of information in all forms and in enormous quantities and requires the development of intelligent systems for gathering, storing and accessing information.

In the last ten years, biology has been confronted with new methodologies derived from the area of computing, such as the development of new algorithms and mathematical applications specially designed for integrating and analyzing the mass of data (Human Genome) that were generated from the application of the methodologies in biological research.

*Keywords: Bioinformatics, Computation, Research, Genetics.*

## 1. INTRODUCCIÓN.

El objetivo de este trabajo es el de sentar una posición sobre el posible desarrollo de la bioinformática en la Corporación Universitaria del Meta, como parte de la docencia, investigación y extensión, promoviendo los programas existentes, dado que este programa es interdisciplinario (Biología, Química, Matemáticas, Computación, Informática, Electrónica, Genética) en este ámbito y por lo tanto asegurar la supervivencia y la prosperidad de esta disciplina en este tiempo, es clave para nuestra Universidad.

Este documento debate en los temas y propuestas de acción, sobre las perspectivas de la Corporación Universitaria del Meta de implementar y fortalecer esta ciencia.

El crecimiento de los datos biológicos, en los últimos años que han pasado de 606 secuencias de ADN almacenadas en 1982, a más de 182 millones hoy en día, fue impulsado por el desarrollo de la técnica Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en el año de 1986 (Mullis, 1990), y ahora por la aparición de las denominadas nuevas tecnologías de alto rendimiento en experimentación biológica.

Estos rápidos avances han sido particularmente incrementado por el Proyecto Genoma Humano que está tratando de secuenciar completamente tres mil millones de nucleótidos del genoma humano <sup>(2), (3)</sup>. El número de revistas, informes e investigaciones, documentos y herramientas necesarias para el análisis de estas secuencias también se ha incrementado. Para esto las ciencias de la vida necesitan herramientas de tecnología de la información y la computación para prevenir la degeneración de estos datos en una acumulación de hechos inconexos incipiente y cifras.

La bioinformática se ocupa de organizar y presentar esta información de manera eficaz <sup>(4)</sup>. Con la globalización de la Internet y el diluvio de datos del proyecto Genoma, la bioinformática está pasando por un período de crecimiento y desarrollo explosivo. La WWW (World Wide Web) facilita el intercambio de este tesoro, y ha cambiado la naturaleza del aprendizaje al proporcionar un mayor acceso a los recursos en una variedad de medios de comunicación.

La bioinformática siendo un campo tan interdisciplinario donde confluye la Biología, La ciencia computacional, Química y Matemáticas es fundamental para resolver muchos problemas, como son:

- Los datos generados por los proyectos de secuenciación que requieren nuevas formas de procesamiento y análisis.
- Requerimientos sobre mejores algoritmos para explorar a fondo las bases de datos biológicas.
- Pistas vitales para la experimentación que se puedan obtener mediante la bioinformática y herramientas biocomputacionales que ahorren tiempo y esfuerzo.

## 2. RESULTADOS

### 2.1 Historia y estado actual.

En este informe se va a hablar sobre la historia, el estado actual de la bioinformática, las herramientas desarrolladas para la integración de bases de datos, el software de bioinformática y el acceso facilitado a diversas informaciones. En particular, se va a hablar sobre el acceso a:

- BioKleisli.
- BioPortal.
- Bioagenteig.

El acceso a los bancos de datos internacionales y su Integración (BioKleisli).

Los datos obtenidos de los proyectos de secuenciación del genoma eran vistos sin éxito y los usuarios no podían compartir sus hallazgos. Con el rápido aumento en el volumen de los datos del ADN recombinante surgió la necesidad de permitir a los investigadores presentar sus datos directamente a la comunidad y hacer la revisión bibliográfica de las secuencias.

Actualmente hay tres instituciones responsables de la distribución de secuencias de ADN <sup>(3)</sup>:

- El Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) en EE.UU. con la herramienta en línea llamada Bankit que proporciona un formulario simple basado en la presentación de secuencias a GenBank <sup>(3)</sup>.
- Los laboratorios europeos de Biología Molecular (EMBL) con sistema de presentación de datos de secuencia <sup>(4)</sup>.
- Banco de Datos de ADN de Japón con herramienta de envío de secuencia llamada Sakura <sup>(5)</sup>.

Además de estos tres principales bancos de datos, hay más de 100 bases de datos específicas. Esta generación de bases de datos se ha vuelto tan variada y dispersa que ya no son de fácil acceso y uso. Los usuarios de las industrias encuentran hoy en día un sistema de datos particularmente incómodo, ya que no quieren poner sus datos en el dominio público, pero al mismo tiempo desean utilizar estas bases de datos y si es posible integrar la información de bases de datos públicas y privadas para generar nueva información. Por lo tanto, BioKleisli proporciona vínculos entre las fuentes de datos complejos y heterogéneos que son geográficamente dispersos. También permite la integración de bancos de datos, software de análisis, y herramientas de visualización.

El Internet se ha convertido en un activo muy valioso en la globalización de recursos informáticos, el intercambio y la comunicación rápida. Aunque, esta nueva frontera tiene un enorme potencial, el poder de la Internet aún no se ha aprovechado plenamente. Hoy en día existe información en Internet sobre bioinformática que es difícil de localizar, información actualizada sobre investigación y desarrollo (I + D).

## 2.2 Historia.

Cuando en 1953 Watson y Crick propusieron el modelo de la doble hélice para explicar la estructura del ADN, no vislumbraron el formidable volumen de información que en forma exponencial se generaría a partir de ese momento <sup>(5)</sup> y que daría origen a problemas algorítmicos susceptibles de un manejo altamente cuidadoso y organizado. En las décadas siguientes hicieron su aparición herramientas computacionales que hicieron posible el análisis y la resolución de interrogantes que ya estaban planteados en la propia estructura del ADN, en la información genética codificante de las proteínas <sup>(6)</sup>, en las propiedades estructurales de éstas y en los factores que las regulan <sup>(7), (8)</sup>. Sin embargo las herramientas de computar empezaron a aplicarse en biología mucho antes de la aparición del internet. En 1960 se dan las primeras bases de datos biológicas de

nucleótidos y proteínas metabólicas, donde más adelante con el uso de algoritmos computacionales aparece la bioinformática y la biología computacional. La bioinformática busca y utiliza patrones y estructuras inherentes en datos biológicos, como secuencias génicas, así como el desarrollo de nuevas metodologías para acceso y búsquedas en bases de datos <sup>(9)</sup>, mientras que la segunda, la biología computacional, se refiere a la simulación física y matemática de los procesos biológicos <sup>(10)</sup>.

La bioinformática es pues bien una ciencia interdisciplinaria, cuya historia se partió en dos después que por vez primera se secuenció en forma completa una proteína, la insulina, por parte de Sanger y sus colegas en la Universidad de Cambridge, en 1955 <sup>(11)</sup>. Donde Sanger obtuvo el Premio Nobel de química en 1958.

Con posterioridad se desarrollaron otros métodos de secuenciación menos dispendiosos y más eficientes que el de Sanger, como la reacción de degradación de Edman, las columnas de intercambio iónico y la electroforesis, que contribuyeron a la automatización de la secuenciación y al desarrollo de librerías de aminoácidos <sup>(12)</sup>.

Pero el desarrollo de la nueva ciencia no hubiera sido posible sin los computadores digitales de alta velocidad. En la década de 1970, aunque con una disponibilidad muy limitada, apareció el internet, en donde el 15% del total de centros de investigación y universidades de los Estados Unidos de América contaban con este servicio <sup>(13)</sup>.

Fue entonces cuando la difusión de las nuevas técnicas para secuenciar el ADN y las proteínas era cada vez mayor y sus secuencias eran almacenadas en los bancos de datos. Esto hizo necesaria la creación de algoritmos a fin de catalogar y comparar secuencias, en los que se reconoce como pionera a Margaret Oakley Dayhoff (1925-1983), connotada investigadora del Centro Médico de la Universidad de Georgetown. La doctora Dayhoff desarrolló métodos computacionales que le permitieron comparar secuencias proteicas a partir de los alineamientos entre ellas. La primera edición del «Atlas» contenía las secuencias de 65 proteínas. Las siguientes ediciones se citan más de 4,500 veces y constituyen una fuente invaluable de referencia para científicos del mundo entero.

A lo largo de más de 40 años de existencia, se provee acceso a muchas bases de datos de proteínas entre las que estaba incluida PSD. A partir del año 2002, PIR-PSD se asoció con EBI (European Bioinformatics Institute) y SIB (Swiss Institute of Bioinformatics), para dar origen a una única base de datos de secuencia y función de proteínas, conocida en la actualidad como UniProt.

En la actualidad, existen bases secundarias, llamadas también bases de conocimiento porque contienen el conocimiento biológico acumulado necesario para comprender el funcionamiento y la utilidad en todos los niveles de organización de un ser vivo (molecular, celular, organismo). Así por ejemplo, estas bases de datos incluyen todas las familias de proteínas con sus dominios funcionales y sus estructuras tridimensionales, así como también las diferentes vías de señalización.

Para el futuro, se espera disponer de una representación computacional completa de la célula y del organismo con el fin de entender los principios que determinan el elevado nivel de complejidad de los sistemas biológicos <sup>(14)</sup>.

### **2.3 La bioinformática como pionera de la investigación multidisciplinar.**

La bioinformática es una nueva área de investigación multidisciplinaria dentro de la informática práctica, teniendo una fuerte relación en la parte teórica con esta ciencia. Por el contrario, la biología asistido por ordenador, bien llamada ("la biología computacional") tiene como fin el análisis y la interpretación de grandes conjuntos de datos de estructuras y la genómica funcional, la representación y modelado de redes funcionales de la célula, y el desarrollo de métodos para la predicción de las propiedades de macromoléculas

y su importancia biológica. Estas interacciones son el sujeto de la bioinformática y son contestadas con los métodos de la informática.

Desde la perspectiva de la biología, los objetivos de la bioinformática, incluyen:

- El análisis e interpretación de la información genómica a través de proceso algorítmico complejo, y la organización de los conocimientos biológicos en las bases de datos correspondientes. Aquí, los métodos para jugar predicciones fiables de propiedades del ADN y secuencias de proteínas un papel destacado.
- La interpretación de los complejos procesos y dinámicas de regulación y la diferenciación celular.
- La predicción de las propiedades estructurales de los modelos de coevolución o el análisis comparativo de las estructuras conocidas ("threading").
- La predicción de las interacciones de moléculas / molécula para el análisis funcional de Redes.
- La identificación y caracterización de mutaciones, como la causa trastornos celulares o genéticos (carcinogénesis, genética relacionada disposición).
- La identificación de los llamados objetivos por diferencial; El análisis del genoma del desarrollo de productos farmacéuticos, por ejemplo para combatir gérmenes patógenos.
- La simulación de las redes metabólicas y de regulación.
- La simulación de las interacciones moleculares.

Las aplicaciones de la bioinformática incluyen prácticamente todas las áreas de la moderna, biología molecular, así como la medicina molecular (Proyecto del Genoma Humano, la genética de poblaciones y la neurobiología).

Desde la perspectiva de la ciencia de la computación son las tareas de la bioinformática:

- Por una parte desarrollar métodos algorítmicos para explorar sistemáticamente el uso de ordenadores obteniendo mediante información.
- Por otro lado, para simular procesos de la vida con las computadoras para que sea más rápido investigar (Este enfoque se utiliza entre otras cosas para resolver objetos no alcanzados, en las ciencias de la vida los objetivos estratégicos de la predicción de estructura de la diversidad biológica, Las moléculas, así como simulaciones utilizando redes neuronales en la neurobiología).

El desarrollo del complejo proceso algorítmico requiere el uso de los métodos de la ciencia de la computación teórica. No sólo en las ciencias de la vida, sino también en áreas tales como la física ciencias de la tierra e incluso en las matemáticas y las ciencias sociales, quienes últimamente tienen importancia en la simulación asistida por computadora.

Los métodos de bioinformática se centran tanto en el análisis de la genomas pequeños (bacterias, hongos), así como las células eucariotas- (Genomas modelo como *C. elegans*, *A. thaliana*, *D. melanogaster*) la identificación y caracterización de los elementos genéticos por medio de análisis de la secuencia. La

aplicaciones y desarrollo de algoritmos y evaluación de resultados juega un papel importante en la bioinformática de análisis del genoma (Por ejemplo, BLAST, FASTA, modelos ocultos de Markov para la comparación de secuencias, modelación genética, predicciones de estructura secundaria, reconocimiento de patrones y Dominios, etc.)

## **2.4 Métodos de la bioinformática.**

Las aplicaciones de los métodos de bioinformática son variados, se pueden destacar:

- El análisis del genoma de genomas (en la actualidad existen y están a disposición más de 20 genomas completamente secuenciado y puesto a disposición del público, incluyendo el análisis de secuencia y funcional predicciones).
- El análisis de los mapas genéticos y físicos (microsatélites, "Huellas dactilares" la llamada firma biométrica, etc).
- Secuencia por hibridación de (corta SBH) y cambiando su secuencia con biochip (Enfoque que está siendo investigado y utilizado por la empresa Affymetrix).
- Comparaciones sistemáticas del genoma.
- Estructura de las predicciones y clasificaciones de plegamiento de proteínas. (Esta área incluye la genómica estructural, donde se hace un intento de modelar la estructura de las proteínas de un genoma, ya sea prediciendo o experimentalmente).
- Evolución molecular (por ejemplo, el análisis de los neandertales en la evolución Paleontología y en general el origen de las especies).
- Expresión análisis para estudiar la biosíntesis, por ejemplo, la interrupción génica, el estrés, a división celular, las condiciones de crecimiento, la especificidad de órganos, la etapa de desarrollo.
- El análisis del proteoma para estudiar las concentraciones celulares de las proteínas y sus modificaciones.
- El desarrollo de fármacos basados en comparaciones de secuencias e interacciones de moléculas (identificación de objetivos, el desarrollo de agentes) ("diseño de fármacos", "la detección de drogas").
- Métodos de hibridación, por ejemplo, chip de toma de huellas dactilares oligonucleótido y la hibridación para el análisis genético.
- "Cálculo con Biomoléculas" (es decir, el uso de la biología molecular para la Método electroforesis y reacción en cadena de la polimerasa (o PCR) calculando problemas matemáticos complejos tales como descifrado criptográfica).
- "De perfiles de expresión" para educar a las redes de regulación en el ARN.
- Modelado y Simulación de procesos neurobiológicos a través redes neuronales.
- Simulaciones relacionadas con el tiempo en la ecología.

En la misma forma que en la biología la bioinformática tiene una base molecular en la química; por último, se debe mencionar que la bioinformática es adyacente a las ciencias cognitivas. Las ciencias cognitivas son una ciencia de investigación interdisciplinaria de conocimientos y con procesos de pensamiento, así como el llamado *bio-información*, es decir, la fisiológica.

En resumen, se puede afirmar que la bioinformática se establece como una parte integral de la investigación multidisciplinar.

### 3. DISCUSION

#### 3.1 Importancia de la bioinformática para la investigación en Colombia, en el meta y en nuestra universidad.

Considerando que en la época actual la bioinformática no sólo se restringe al análisis de datos moleculares, la integración de datos de biodiversidad constituye uno de los aspectos de la investigación y el desarrollo en los cuales los grupos de bioinformática pueden encontrar un conjunto de problemas interesantes y pertinentes para resolver, ya que aunque Colombia es uno de los países con mayor biodiversidad del mundo, enfrenta el reto de iniciar varios frentes de acción de forma sistemática y coordinada, para consolidar el conocimiento completo de dicha biodiversidad. La bioinformática ofrece las herramientas y los conceptos para sistematizar ese conocimiento.

Es importante destacar que en la actualidad cualquier proyecto a nivel mundial que busque realizar investigación en genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, y cualquiera de las otras ómicas, requiere de un fuerte apoyo de la bioinformática en el desarrollo e implementación de nuevas aplicaciones particulares que permitan rentabilizar la información generada, sobre todo si se considera que, con base en las respuestas obtenidas utilizando los desarrollos bioinformáticos, se avanzará mucho más rápido y con mayor confianza en la experimentación biológica de cualquier tipo. Esto significa que no solamente se debe propiciar y financiar la investigación en el área de la bioinformática en Colombia que ha mostrado ser competitiva a nivel mundial independientemente de la experimentación biológica que se realiza en el país, sino que para hacer más competitiva la generación de conocimiento biológico debe ser integrada con igual jerarquía a las líneas de investigación, para darles la competitividad que requieren para su desarrollo.

Lo anterior se hace más apremiante si consideramos que en este momento nuestra investigación se ven enfrentadas, necesariamente, a la utilización técnicas de alto rendimiento para la generación de datos biológicos, haciéndose necesario avanzar en la implementación de una plataforma bioinformática común para el manejo sistemático de estos datos, en especial los que se obtienen de forma masiva por la aplicación de tecnologías en áreas como la genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica, coadyuvando a la disminución de los costos de desarrollo e implementación de herramientas.

El desarrollo de la bioinformática en nuestra universidad tendría un carácter virtual como ocurre con el Instituto Suizo de Bioinformática, pero al mismo tiempo manteniéndolos vinculados con sus instituciones de origen (universidades e institutos de investigación) con el objeto de que siempre exista participación de éstos dentro de las líneas de investigación propias de cada institución.

En nuestro caso se podría comenzar por la coordinación del recurso humano y técnico que, aunque limitado, actualmente existe. Realizar esfuerzos para una investigación interdisciplinaria e interinstitucional, con algunas universidades como la del Valle, la Universidad Nacional de Colombia con grupos como el de Bioinformática del Instituto de Biotecnología encargado de la operación del Nodo Colombiano de la Red Europea de Biología Molecular (EMBnet), y Laboratorio de Investigación en Sistemas Inteligentes (LISI) de la Facultad de Ingeniería, Cenicafé, Universidad de los Andes, la FIDIC y la Universidad Javeriana, entre

otros, para combinar capacidades individuales para el beneficio de la comunidad académica que requiere de servicios, asesoría y capacitación en bioinformática.

El futuro de la bioinformática en Colombia se formara sobre el esfuerzo que realicen los grupos de investigación de nuestro país, de manera conjunta, para transformar la información que se genera en la área biológica en conocimiento y desarrollo tecnológico.

### **3.2 Infraestructura necesaria:**

- Capacitación en cursos de Bioinformática.
- Establecimiento de una Infraestructura electrónica de comunicaciones moderna (incluyendo sistemas de videoconferencia).
- Disponibilidad de Programas bioinformáticos.

### **Docencia:**

- Aunar esfuerzos para la concreción de los contenidos del curso interdisciplinariamente desde la Biología, Química y Farmacia y el Instituto de Informática para establecer un programa.
- Realizar convenios interinstitucionales con las universidades que proyecten investigación y docencia entre sus programas

### **COMENTARIO FINAL.**

La bioinformática es una tecnología clave para el desarrollo de Biología, química, farmacia y medicina, al igual que para la investigación, docencia y extensión, La Corporación Universitaria del Meta está en capacidad de montar esta infraestructura, dado su capacidad de liderazgo, y el deseo de ahondar en disciplinas con futuro. Haciendo este análisis serio se tiene que nuestra universidad, ofrece todas las condiciones y oportunidades de capacitación investigación y extensión para esta disciplina, abriendo un campo nuevo para nuestros estudiantes en el mercado laboral.

### **4. REFERENCIAS BILIOGRAFICAS.**

1. Dra. Mary Clutter (National Science Foundation), *mensaje al Comité del Senado de EE.UU. de Comercio, Ciencia y Transporte, 17.9.2006*
2. Hawkins TL ,McKernan KJ , Jacotot LB, MacKenzie JB, Richardson PM , Lander ES: Una atracción magnética a la genómica de alto rendimiento. *Ciencia* 276 (5320): 1887-1889 (20 de junio 1997)
3. Patrinos A, Drell DW : El Proyecto Genoma Humano: vista desde el Departamento de Energía. *J Am MedAssocWomens* 52 (1): 8-10 (1997).
4. Universidad de Berkeley Museo de Paleontología (UCMP) del sitio Web de Internet. Dirección de Internet: <http://ucmp1.berkeley.edu/subway/bioinfo.html>.
5. TuliMA , Flores TP , Cameron GN: Presentación de datos de secuencias de nucleótidos que EMBL / GenBank / DDBJ . *Mol Biotechnol* 6 (1) : 47-51 (agosto 1996).

6. El Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) Sitio Web de Internet. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
7. El Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL) Sitio Web de Internet. <http://www.embl-heidelberg.de/Services/index.html>
8. El Banco de Datos de ADN de Japón (DDBJ ) Sitio Web: <http://www.ddbj.nig.ac.jp/>
9. GenBank. (Fecha de acceso diciembre 3 de 2007). Disponible <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank/index.html>
10. Gamow G, Rich A, Ycas M. The problem of information transfer from nucleic acids to proteins. *Adv Biol Med Phys.*1956; 4:23-68.
11. Pauling L, Corey RB, Branson HR. The structure of proteins: two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain. *Proc Natl Acad Sci USA.*1951; 37:205-11.
12. Szent-Györgyi AG, Cohen C. Role of proline in polypeptide chain configuration of proteins. *Science.*1957; 126:697-5. Britten RJ. Davidson EH. Gene regulation for higher cells: a theory. *Science.*1969; 165:347-57.
13. Turing AM. The chemical basis for morphogenesis. *PhilTrans R Soc London B.*1952; 237:37-72.7. Horowitz NH. On the evolution of biochemical syntheses. *Proc Natl Acad Sci USA.*1945; 31:153-7.
14. NCBI Bioinformatics. (Fecha de acceso diciembre 3 de 2007). Disponible [h:tp://www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/bioinformatics.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/bioinformatics.html).