

ARTÍCULO

## RETOS Y OPORTUNIDADES EN LA FÍSICA BIOLÓGICA CONTEMPORÁNEA

Enrique Hernández Lemus



## Retos y oportunidades en la Física Biológica contemporánea

### Resumen

La física y la biología son dos disciplinas científicas cuyos lazos y nexos comenzaron a trazarse mucho tiempo atrás. Durante largo tiempo, sin embargo, la cooperación entre ambas ciencias se vio limitada por sus obvias diferencias en métodos y puntos de vista. La física biológica se ha fortalecido enormemente debido al crecimiento de la investigación cuantitativa -tanto a nivel molecular como a nivel de sistemas- de la materia viva, particularmente tras el advenimiento de las técnicas experimentales de generación masiva de datos, como la genómica, la proteómica, la imagenología y la electrofisiología de alta sensibilidad. Sin duda alguna, esto ha abierto nuevas avenidas en la investigación para los físicos, tanto teóricos como experimentales. Sin embargo, transitar tales avenidas no ha resultado trivial y para poder hacerlo de manera exitosa –entendiendo de manera más cabal las bases físicas de la función biológica- los físicos biológicos contemporáneos han de enfrentar una serie de retos y cambios paradigmáticos que requerirán de ellos el manejo eficiente de un conjunto de herramientas metodológicas muy especializadas, pero sobre todo una nueva actitud hacia la interdisciplina.

**Palabras clave:** Física Biológica, Interdisciplina, Sistemas Complejos, Ciencias de la Vida

### Challenges and opportunities in contemporary Biological Physics

#### Abstract

Physics and Biology are two scientific disciplines whose links can be traced back long ago. For many years, however, cooperation between both sciences was limited by their obvious differences in scope and methods. Biological physics has been strengthening due to the rise of quantitative Research in living matter –both at the molecular and system's level- particularly with the advent of modern high throughput techniques in genomics, proteomics, imaging and high performance electrophysiology. No doubt, this has open new avenues for physicists' research, both at the theoretical and experimental settings. However walking-out succesfully on such avenues has come to be a non-trivial task. In order to do so, contemporary biological physicists need to face

many challenges and paradigmatic changes that will require from them, both, an efficient set of highly specialized tools and skills, but above all a new attitude towards multidisciplinary.

**Keywords:** Biological Physics, Interdiscipline, Complex Systems, Life Sciences

## Introducción

La física biológica contemporánea se ha convertido en una de las '*grandes fronteras*' de la ciencia. Esta frontera está fundada en la amalgama entre las ideas y los métodos de la biología -y la bioquímica- por una parte y la física (especialmente la física estadística y la teoría de sistemas complejos) por la otra. Los lazos originales entre ambas disciplinas podrían fácilmente rastrearse hasta los días de Volta y Galvani, sin embargo no es aventurado decir que la física biológica realmente emergió en el siglo XX, motivada por las ideas que el físico Edwin Schrödinger plasmó en su libro *What is life?* publicado en 1944. Schrödinger apunta respecto a la vida que: "...*la obviedad de la imposibilidad de la física y la química actuales para explicar tales eventos no es razón alguna para dudar que eventualmente puedan ser explicadas por tales científicos...*". Es decir, por complejos que parezcan los procesos que ocurren en la materia viva, no son éstos sino manifestaciones de las leyes de la física y la fisicoquímica.

La influencia que *What is life?* tuvo en la comunidad científica, en particular entre los físicos, no es desdeñable. De hecho, muchas personas atribuyen a las ideas seminales en este libro el que unos años después otro físico, Max Delbrück y su *grupo del fago* fundaran la disciplina que hoy conocemos como biología molecular. Es en gran medida a raíz del enorme impacto que la biología molecular y más adelante la genómica, la proteómica y otras disciplinas relacionadas han tenido en estos años, que la biología contemporánea está entrando en una nueva era marcada particularmente por su capacidad de generar enormes cantidades de datos y profundizar cada vez más en las bases moleculares de la función biológica.

Bajo estas circunstancias la investigación biológica se mueve de los enfoques más bien descriptivos hacia análisis basados en procesos, que consideran múltiples escalas de observación bajo un enfoque que hoy suele llamarse de *Biología de Sistemas*. En esta clase de investigaciones, el enfoque integrador y universalista de los físicos se vuelve deseable como lo demuestra el hecho de que, a la fecha, se ha descubierto que muchos procesos biológicos obedecen algunos principios generales de la física, tales como *auto-organización*, *robustez* y *criticalidad*, sin embargo apenas comienza a esbozarse el impacto real que esto tiene en nuestro entendimiento de la vida.

## Pero, ¿qué es la Física Biológica?

Muchas posibles definiciones se pueden dar de la física biológica. Para Phillip Nelson -autor de 4 -XX

uno de los libros de texto más importantes en el área- la física biológica *busca aplicar los principios físicos y las correspondientes herramientas matemáticas, tecnológicas y computacionales para aprender acerca de un sistema biológico; de manera recíproca, buscamos extraer nuevos principios físicos, aún nuevas clases de preguntas a partir de los sistemas biológicos*. Otros científicos –como Sergey Bezrukov, físico teórico que trabaja para los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos- piensan en la física biológica (y la distinguen de la biofísica más tradicional) como la Física de la Biología, en vez de la Física en la Biología. Digamos que distinguen entre la BIOfísica y la FÍSICA biológica, de una manera análoga a como entendemos a la Físicoquímica y la Química Física.

Algunos epistemólogos sostienen que hay dos maneras de clasificar a las ciencias. En un caso podemos clasificar a las diversas disciplinas por sus objetos de estudio. Así, por ejemplo, la oceanografía estudia lo que ocurre en los océanos, la vulcanología a los fenómenos volcánicos y así por el estilo. La otra manera en que podemos clasificar a las ciencias es a través de sus métodos: la física en general y la física biológica, en particular, entran en esta categoría.

Más que un objeto de estudio definido –pues estudiamos desde las partículas elementales hasta los modelos cosmológicos-, la física se caracteriza por la manera en que entendemos, planteamos y resolvemos nuestros problemas. Modelos muy simples, con el menor grado posible de detalle –pero no menos, diría Occam- y el mayor grado de generalidad, matematizables, si es que esto es posible, y fundamentales (o *Ab initio* o *primitivos*) en el sentido de que es deseable que los nuevos resultados sean compatibles con los modelos más generales existentes. Estas mismas características son heredadas (con sus limitaciones y adaptaciones particulares) por la física biológica.

### **¿Qué han aportado –y qué pueden aportar- los Físicos Biológicos al entendimiento de la materia viva?**

Una primera cosa en que los físicos pueden aportar a las ciencias de la vida, es la noción de *complejidad emergente*: el hecho de que fenómenos en apariencia muy complejos pueden tener orígenes relativamente simples. Y que, por lo tanto, podemos hacer ciencia partiendo de los modelos más sencillos que es posible concebir, y elaborar modelos más complicados sólo cuando estamos seguros que los modelos más simples fallan. En mi experiencia –y en la de muchos de mis colegas- los investigadores en biología suelen razonar de la manera opuesta.

Como físicos, hemos sido educados para buscar simplicidad y generalidad y construir, en la medida de lo posible, modelos universales. Considerando el éxito que la física ha tenido haciendo esto, nadie puede culparnos por ser universalistas. Los biólogos, por otro lado, provienen de una

tradición diferente. Ellos se han visto cautivados por la maravillosa riqueza, variedad, diversidad y complejidad que la vida, en todas sus formas –desde los organismos unicelulares microscópicos hasta los seres vivos más enormes e, incluso, los ecosistemas- posee. Considerando lo amplio de su campo de estudio, nadie puede culparlos por su tendencia a la especificidad.

Hasta mediados del siglo pasado, tales diferencias parecían haber llevado a la confluencia entre ambas disciplinas a un *impasse*. Sin embargo, la teoría del caos, la dinámica no-lineal, los sistemas fuera del equilibrio, los fractales y los sistemas complejos nos han mostrado a los físicos, que no todo lo que existe es hamiltoniano, invariante e integrable. Por otra parte, la teoría general de sistemas, la genómica, las redes biológicas complejas y la biología de sistemas han mostrado a los biólogos, que aún dentro de la enorme diversidad presente, existen algunos principios generales que rigen a la materia viva. Una discusión muy pertinente al respecto puede encontrarse en los artículos de (Cocho y Miramontes, 2000) y de (Martínez-Mekler, 2000) en las referencias generales.

En términos generales, lo que los físicos podemos aportar al entendimiento de la materia viva tiene que ver con nuestros métodos, enfoques y herramientas, con nuestra visión paradigmática del mundo. Harold Varmus –ganador del premio Nobel de medicina en 1989, exdirector de los NIH y actual director del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los EU- dijo en el March Meeting de la American Physical Society en 1999 que “...*La biología se está transformando rápidamente en una ciencia que demanda análisis físicos y matemáticos más intensos de lo que los biólogos están acostumbrados; tales análisis se requieren para entender las tareas de las células...*”. Varmus habla de tres tareas fundamentales en las que los físicos podrían tener el mayor impacto: 1) Generar tecnologías más sutiles y precisas, tanto en el campo experimental como en el clínico, 2) Aportar su experiencia computacional en las ciencias físicas que es indispensable para interpretar los complejos conjuntos de datos generados en los experimentos biológicos masivos, y al final, pero no menos importante 3) Construir una explicación física radical –esto es, fundamental- de las funciones de células, organismos y ecosistemas.

Importantes logros en estas áreas se han visto ya y se cuentan por cientos –tal vez por miles incluso- en los últimos años. La física ha impactado a la biología del desarrollo, a la genética, genómica y biología molecular; también a la inmunología, al estudio de la estructura y función de las proteínas, a los motores moleculares, así como al entendimiento de los canales iónicos. Su influencia en la conceptualización moderna del cáncer ha llevado a la creación en el NCI de los Centros de Oncología y Ciencias Físicas.

Muchos otros ejemplos y una visión un poco más extensa de las ideas aquí presentadas pueden hallarse en el artículo de revisión sobre la Física Biológica (y en particular sobre el desarrollo de esta disciplina en México) que publiqué el año pasado en el ***Journal of Biological Physics***

(Hernández-Lemus, 2011) y en las numerosas referencias que éste contiene. Para un recuento más amplio y un poco menos técnico se invita al lector a acercarse a la obra ***Introducción a la Física Biológica***, que es un *libro de texto* en tres volúmenes publicado recientemente. El lector interesado encontrará las respectivas referencias en la sección correspondiente de este artículo.

## IMAGEN

Figura 1: Representación del acoplamiento entre la proteína MEF2C (que es un factor transcripcional) y un segmento de DNA tras cálculos electrostáticos al nivel de Poisson-Boltzmann.

## Algunos retos de la física biológica contemporánea

Por supuesto, muchas y complejas son las asignaturas en las que el desarrollo de la física biológica está aún en una etapa muy inmadura. Algunas de las áreas de oportunidad y los retos que enfrentan los físicos biológicos hoy en día están relacionadas con el análisis de datos masivos y el llamado problema de dimensionalidad, con los procesos cinéticos de transporte y activación, las intrincadas redes de señalización celular (y su pariente, la teoría de enjambres y manadas –swarming en inglés-). Asimismo, es un reto importante entender la complejidad biológica que al parecer es de una naturaleza ligeramente diferente a la complejidad, como se entendía hasta tiempos recientes en la física estadística. En un tema relacionado está el rol constructivo que el ruido y la estocasticidad tienen en los sistemas biológicos y su relación con las fluctuaciones fuera del equilibrio. Alrededor de todos estos desafíos, y tal vez en una jerarquía superior, está el reto de orden humano: ¿cómo trabajar en la multidisciplinaria extrema?

Presentaremos brevemente algunos casos en los que tales retos han sido enfrentados exitosamente. El lector interesado en un análisis más técnico de éstos podrá consultar (Hernández-Lemus, 2011) las referencias allí citadas. En referencia al llamado *problema de la dimensionalidad de los datos*, éste tiene que ver con el hecho de que los experimentos biológicos contemporáneos poseen la capacidad para medir simultáneamente una gran cantidad de datos –que funcionan como variables en los modelos-, sin embargo, debido a su complejidad y costo, el número de repeticiones de estos experimentos es frecuentemente muy limitado.

Para complicar aún más el escenario de modelado, las mediciones suelen contener una gran cantidad de ruido tanto intrínseco como extrínseco y suelen tener baja repetibilidad. Bajo tales circunstancias el reto es encontrar nuevas metodologías matemáticas, nuevas técnicas de modelado probabilístico o nuevos modos de analizar y entender estos resultados. Por ejemplo, con relación al problema de inferencia de redes de regulación genética, en el que el número de variables

(genes e interacciones – en las decenas de miles y potencialmente millones, respectivamente) es muchos órdenes de magnitud mayor que el número de muestras experimentales (en los pocos cientos en el mejor de los casos), los métodos de máxima entropía de la mecánica estadística han probado su eficacia (Margolin, et al. 2006, Bansal, et al., 2008, Berg, 2008a y 2008b, Hernández-Lemus, et al., 2009, Benecke 2009, Tamari 2011).

Una segunda instancia en la que la física biológica enfrenta retos muy complejos es el caso de los procesos cinéticos: la activación y el transporte en los sistemas biológicos suelen presentarse en entornos muy alejados del equilibrio termodinámico (Johnson, 1974). A nivel molecular, por ejemplo, se sabe que el transporte a través de membranas que dividen los diversos compartimentos intercelulares es esencial para el funcionamiento de éstas. En muchos casos el transporte en estas membranas ocurre a través de poros y canales, muchos de los cuales funcionan en condiciones altamente disipativas.

## IMAGEN

Figura 2: Estructura cristalográfica de la Acuaporina 1 (AQP1)

(Imagen bajo licencia Creative Commons – [<http://en.wikipedia.org/wiki/User:Vossman>])

Una muestra de ello son los llamados canales de acuaporina (Agre, 2002). El funcionamiento explícito de estos canales se dilucidó mediante simulaciones de dinámica molecular (de Groot, 2001), tras lo cual los modelos se refinaron para comprender el transporte en la hidratación celular y el hecho de que en este caso se involucraba la acción de motores moleculares (Müller, 2010). Para entender cabalmente el funcionamiento biológico de los canales de acuaporina, resultó indispensable el papel de la física: electrodinámica, mecánica estadística y simulaciones moleculares, espectroscopías ultrarrápidas y termodinámica. De esta manera la teoría completa de transporte mediado por acuaporinas, es un ejemplo evidente de lo que la física ofrece a la biología.

Los seres vivos subsisten en gran medida debido a la eficiencia con que reaccionan a estímulos muy sutiles (Baylor, 1979). Los fenómenos de procesamiento de estas señales muy débiles tienen que ver con mecanismos no-lineales de amplificación, que se llevan a cabo mediante rutas bioquímicas que involucran transducción de energía libre, a fin de que señales químicas de muy baja concentración puedan amplificarse y transportarse con gran fidelidad. Vemos estos mecanismos lo mismo en la actividad hormonal, la respuesta al choque térmico y la señalización celular. La señalización biológica presenta desafíos importantes a la concepción clásica de los paisajes de energía potencial, debido a que los flujos energéticos ocurren en condiciones muy



alejadas del equilibrio termodinámico.

Un problema muy relacionado es el papel que el ruido y las fluctuaciones fuera de equilibrio tienen en el funcionamiento de los procesos biológicos. Las células vivas llevan a cabo sus funciones mediante una intrincada red que consta de miles de reacciones químicas. La mayor parte de estas reacciones químicas ocurren debido a fluctuaciones fuera del equilibrio (Senning 2010, Simpson 2009). Si ya hemos dicho que la teoría fenomenológica de procesos irreversibles está aún en una etapa muy temprana de desarrollo, su contraparte microscópica, la mecánica estadística fuera del equilibrio, está realmente en etapa embrionaria, si acaso en pañales.

De esta manera la biología plantea a la física un reto: desarrollar un formalismo microscópico que sea capaz de describir cualitativa y cuantitativamente las fluctuaciones en sistemas reactivos muy complejos, lejos del equilibrio termodinámico bajo intensa influencia de su ambiente. Por situaciones como ésta (que en biología son la regla y no la excepción) los físicos biológicos deben estar excepcionalmente bien formados en sus capacidades como físicos: en su dominio de los métodos matemáticos, computacionales y experimentales más poderosos empleados en nuestra ciencia. De otra manera, sus esfuerzos por describir a nivel de la física a los seres vivos están condenados al fracaso.

## IMAGEN

Figura 3: Una transición por migración de carga en la estructura del receptor FAS le confiere propiedades importantes en la ruta de señalización que conduce a apoptosis [muerte celular programada].

## Oportunidades para una nueva generación de físicos biológicos

En el pasado la física y la biología se han enlazado de manera fructífera, ya sea en la manera de encuentros ocasionales o en el desarrollo de disciplinas completas: la biofísica, la biología molecular y la física médica, como ejemplos recientes; la fisiología con una historia más larga. Sin embargo, y a pesar de sus orígenes, podríamos decir que con el tiempo estas disciplinas fueron asimiladas por el cuerpo teórico de la biología y se fueron adaptando a los métodos y a la filosofía propios de esta disciplina. Yo, por ejemplo, tengo algunos amigos que siendo unos biofísicos o fisiólogos de extraordinario talento y demostrada capacidad, aún encuentran complicado pensar “*como físicos*” en asuntos que en física veríamos como casi triviales. La nueva generación de retos en la interfase entre la física y la biología, requiere cada vez más de la presencia de profesionales del área que, siendo capaces de comunicarse y cooperar con biólogos, médicos, bioquímicos y genetistas –entre otros muchos profesionales-, aún conserven su carácter de físicos, pues es

precisamente tal carácter lo que los pone a la altura y en el contexto de tales desafíos.

## Conclusión

Muchos de los enigmas más fascinantes planteados por la biología y la biomedicina en estos días, son, pues, problemas de electrodinámica, de mecánica estadística, sistemas complejos, física cuántica, fisicoquímica, óptica, hidrodinámica o ciencia de materiales. Algunos, francamente, son en realidad problemas de la física matemática. Para contestar exitosamente estas preguntas es necesario que la nueva generación de físicos biológicos (aquellos a los que apenas estamos empezando a entrenar) sea tan capaz –acaso más– como los *físicos tradicionales* en su desempeño como físicos y al mismo tiempo estén abiertos a desarrollar su ciencia en el fascinante campo de las ciencias de la vida. El trabajo y esfuerzo necesarios son, sin duda, arduos, pero las recompensas lo valen con creces, como hemos comprobado los que nos hemos aventurado ya por estos derroteros.

## Bibliografía

### Referencias generales

1. Hernández-Lemus, E., *Biological Physics in Mexico: Review and New Challenges*, *Journal of Biological Physics* 37, 2, 167-184, (2011) <http://dx.doi.org/10.1007/s10867-011-9218-8>
2. García-Colín, L.S., Dagdug, L., (eds.), *Introducción a la Física Biológica*, 3 tomos, El Colegio Nacional, (2010)
3. Schrödinger, E.: *What is life?* Cambridge University Press, Cambridge (1992)
4. García-Colín, L.S., Dagdug, L., Miramontes, P., Rojo, A. (eds.): *La Física Biológica en México: Temas Selectos*. El Colegio Nacional (2006)
5. García-Colín, L.S., Dagdug, L., Picquart, M. Vázquez, E. (eds.): *La Física Biológica en México: Temas Selectos 2*. El Colegio Nacional (2008)
6. Dagdug, L., García-Colín, L.S., *Biological Physics: Proceedings of the 3rd Mexican Meeting on Mathematical and Experimental Physics. AIP Conference Proceedings*, vol. 978 (2008)
7. Varmus, H., *The impact of physics on biology and medicine*. *Physicsworld*, 3rd edn. A website from the American Institute of Physics (1999)

8. Ouellette, J., *Switching from physics to biology*. **Ind. Phys.** (2003), published by the American Institute of Physics
9. Nelson, P., *Biological Physics: Energy, Information, Life*. W.H. Freeman, New York (2003)
10. Phillips, R., Konder, J., Theriot, J., *Physical Biology of the Cell*. Garland Publishing, New York/Oxford (2008)
11. Cotterill, R., *Biophysics: An Introduction*. Wiley, New York (2002)
12. Cocho, G., Miramontes, P., *Patrones y procesos en la naturaleza. La importancia de los protectorados*, **Ciencias** 59, 14-22, Julio-Septiembre (2000)
13. Martínez-Mekler, G., *Una aproximación a los sistemas complejos*, **Ciencias** 59, 6-9, Julio-Septiembre (2000)
14. Newmann, T.J., *Life and death in biophysics*, **Phys. Biol.** 8, 010201, (2011)
15. Michor, F., Liphardt, J., Ferrari, M., Widom, J., *What does physics have to do with cancer?* **Nature Reviews Cancer** Volume 11, 657, (2011)

## Entrevistas

1. *Entrevista a Howard Berg*, **THE BIOLOGICAL PHYSICIST** The Newsletter of the Division of Biological Physics of the American Physical Society, Vol. 5 No. 1, April 2005
2. *Entrevista a Phillip Nelson*, **THE BIOLOGICAL PHYSICIST** The Newsletter of the Division of Biological Physics of the American Physical Society, Vol. 5 No. 1, April 2005
3. *Entrevista a Sergey Bezrukov*, **THE BIOLOGICAL PHYSICIST** The Newsletter of the Division of Biological Physics of the American Physical Society, Vol. 7 No. 6, Feb 2008
4. *Entrevista a Mark Buchanan*, **THE BIOLOGICAL PHYSICIST** The Newsletter of the Division of Biological Physics of the American Physical Society, vol. 8 No.4, October 2008
5. *Entrevista a Michael Deem*, **THE BIOLOGICAL PHYSICIST** The Newsletter of the Division of Biological Physics of the American Physical Society, vol. 9 No.4, October 2009

## Lecturas adicionales más técnicas

1. Margolin, A.A., Nemenman, I., Basso, K., Wiggins, C., Stolovitzky, G., Dalla Favera, R., Califano, A., *ARACNe: an algorithm for the reconstruction of gene regulatory networks in a mammalian cellular context*. **BMC Bioinformatics** 7 (Suppl I), S7 (2006). doi:10.1186/1471-2105-7-S1-S7
2. Bansal, M., Belcastro, V., Ambesi-Impiombato, A., di Bernardo, D., *How to infer gene networks from expression profiles*. **Mol. Syst. Biol.** 3, 78 (2007)
3. Berg, J., *Dynamics of gene expression and the regulatory inference problem*. **Europhys. Lett.** 82, 28010, (2008)
4. Berg, J., *Out-of-equilibrium dynamics of gene expression and the Jarzynski equality*. **Phys. Rev. Lett.** 100, 188101 (2008)
5. Hernández-Lemus, E., Velázquez-Fernández, D., Estrada-Gil, J.K., Silva-Zolezzi, I., Herrera-Hernández, M.F., Jiménez-Sánchez, G., *Information theoretical methods to deconvolute genetic regulatory networks applied to thyroid neoplasms*. **Physica A** 388, 5057–5069 (2009)
6. Benecke, A., *Gene regulatory network inference using out of equilibrium statistical mechanics*. **HFSP J.** 2, 4, 183–188, (2008)
7. Tamari, Z., Barkai, N., Fouxon, I., *Physical aspects of precision in genetic regulation*, **J Biol Phys** 37, 213–225, (2011)
8. Johnson, F.H., Eyring, H., Jones Stover, B.: *The Theory of Rate Processes in Biology and Medicine*, Wiley, New York (1974)
9. Agre, P., King, L.S., Yasui, M., Guggino, W.B., Ottersen, O.P., Fujiyoshi, Y., Engel, A., Nielsen, S., *Aquaporin water channels: From atomic structure to clinical medicine*. **J. Physiol.** 542, 3–16 (2002)
10. de Groot, B.L., Grubmüller, H., *Water permeation across biological membranes: mechanism and dynamics of aquaporin-1 and GlpF*, **Science** 294, 2353–2357 (2001)
11. Zaccai, G., *Moist and soft, dry and stiff: a review of neutron experiments on hydration-dynamics activity relations in the purple membrane of Halobacterium salinarum*. **Biophys. Chemist.** 86(2–3), 249–257 (2000)
12. Müller, M.J., Klumpp, S., Lipowsky, R., *Bidirectional transport by molecular motors:*

- enhanced processivity and response to external forces. Biophys. J.* 98(11), 2610–2618 (2010)
13. Baylor, D.A., Lamb, T.D., Yau, K.W., *Response of retinal rods to single photons. J. Physiol. Lond.* 288, 613–634 (1979)
14. Senning, E.N., Marcus, A.H., *Subcellular dynamics and protein conformation fluctuations measured by Fourier imaging correlation spectroscopy. Annu. Rev. Phys. Chem.* 61, 111–128 (2010)
15. Simpson, M.L., Cox, C.D., Allen, M.S., McCollum, J.M., Dar, R.D., Karig, D.K., Cooke, J.F., *Noise in biological circuits. Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 1(2), 214–225 (2009)