

# Estado del arte: Simulación de una estructura celular (vida artificial)

Andrés R. Saavedra O.

Maestría en Ingeniería de Sistemas y Computación

Facultad de Ingeniería

Universidad Nacional de Colombia – Sede Bogotá

<http://arsaavedrao.googlepages.com>

**Resumen**— En éste artículo se elabora un estado del arte del problema planteado de simular un modelo vivo. Se comienza con una estructura elemental como una célula. Claro está que el proceso no es para nada trivial, ya que se vuelve cada vez más complejo el problema al ir de lo microscópico a lo macroscópico y viceversa (o los enfoques top-down y bottom-up). Éste artículo pretende mostrar como se puede llegar a un modelo de vida simulado, que pueda ser implementado *in silico*, así como un procedimiento en general que se pueda utilizar para realizar la simulación de una estructura celular.

En el artículo se pretende dar una visión global de cómo se puede estructurar un proyecto de vida artificial, empleando como herramienta principal la simulación, utilizando las métricas correspondientes para poder simular el comportamiento de la célula.

**Palabras Claves**— Artificial, Modelo, Simulación, Vida

## Contenido

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. Problemática a evaluar.....	2
A. Motivación, antecedentes.....	2
B. Definición detallada del problema.....	2
C. Bases teóricas.....	3
D. Variables contempladas en la simulación.....	4
III. Trabajos realizados en el área.....	4
A. Descripción de las áreas involucradas.....	5
IV. Aplicaciones.....	5
V. Perspectivas de desarrollo del área.....	5
A. Principales áreas de trabajo actual.....	5
B. Problemas por resolver.....	6
VI. Conclusiones.....	6
VII. Referencias.....	6

## I. INTRODUCCIÓN

EL concepto de vida a través del tiempo ha suscitado una gran cantidad de debates de índole filosófica, científica, ética, social y hasta económica. Lo cierto es que hasta ahora no se ha publicado un compilado que enuncie lo que se debe comúnmente aceptar como “vida”.

Numerosos investigadores de diversas áreas han intentado abordar el tema, proponiendo diferentes tesis acerca de lo que se puede considerar “vida”, y se han propuesto ciertas condiciones en las cuales un fenómeno se pueda considerar como vida.

Lo único que se tiene sobre el concepto de vida, son las “características” generales que posee éste fenómeno, el ambiente donde se puede dar y los procesos químicos y físicos que se llevan a cabo para originar una cadena de eventos que puedan tener como consecuencia el nacimiento de un ser vivo.

Una herramienta clave para modelar la vida artificial, es la simulación, ya que si bien actualmente no es tan sencillo crear perfectamente la vida, y hacer que los modelos “*in silico*” sean ya aceptados como entes vivientes (con toda las consecuencias que representa aceptar a un ente artificial como natural, y permitir que el mismo se pueda desarrollar, reproducir y morir en un momento determinado si se inserta en un medio natural), hacen que sea una buena forma de modelar el comportamiento de, en éste caso un ente básico de vida; que en realidad no es tan básico, pues detrás de la simulación que arroje los resultados del comportamiento del ente estudiado se encuentran fuertes conceptos matemáticos, físicos, químicos, biológicos, físicos, que interactuando cada uno de ellos produce una reacción única en el tiempo que permita recrear el modelo de vida y así poder aplicar tal conocimiento en áreas específicas como bioinformática, medicina, economía e ingeniería [18], [19], [20].

## II. PROBLEMÁTICA A EVALUAR

### A. Motivación, antecedentes

La primera motivación que surgió para investigar en ésta área fue los múltiples escritos que se han publicado en inteligencia artificial. Si bien vida artificial (AL) e inteligencia artificial (AI) son dos conceptos diferentes, la interacción entre ellos, en especial de la AI para ayudar a la AL.

La investigación en ésta área no es nueva, ya que los inicios de la computación se planteó el problema de crear seres artificiales que se pudieran integrar a la sociedad, no sólo siendo parte de ella sino que también ser útil para la misma.

Esto llevó a plantear una serie de dudas acerca de los seres vivos, su modo de vivir, la interacción entre ellos y como se podía llegar a definir lo que comúnmente se llamaba “vida”.

Como se explicó anteriormente, la herramienta clave y más fuerte que se utilizará en el desarrollo de éste trabajo es la simulación, no sólo del ente (célula), sino también de su posible entorno, las situaciones a las que se podría enfrentar, y donde los conceptos de autopoiesis (Maturana, Varela, Uribe), evolución, generaciones posteriores se pueden ver evidenciados por medio de sendas pruebas que permitan estimar de forma aproximada el comportamiento que tiene un organismo vivo, y como se adapta al ambiente al que es sometido.

Teniendo en cuenta esta afirmación, investigaciones como las de TIERRA [27], COSMOS [30], se han basado en su mayoría en los conceptos de simulación para poder originar toda una secuencia de vida aceptable, donde los elementos que interactúan en el sistema se vuelven más complejos a medida que pasa el tiempo y se van desencadenando nuevas reacciones y van surgiendo nuevas generaciones.

La simulación celular requiere de numerosos experimentos, para así poder modelar de mejor forma la estructura, en particular el comportamiento que desarrolle a través de los experimentos en los ambientes a los que son sometidas las estructuras.

Áreas de trabajo	Uso de AL
Economía	Predicción de movimientos bursátiles
Química	Químicas artificiales
Biología	Simulación a macro y micro escala de modelos vivos
Sociología	Modelos de sociedades
Computación	Autopoiesis

Tabla 1. Áreas de trabajo y usos aplicados de ALIFE.

### B. Definición detallada del problema

El problema que se trata en ésta ocasión es simular la estructura celular, integrar cada uno de los organismos que contienen una simple célula, y tras varios experimentos observar si se ha podido generar vida en el simulador, con esto se pueden inferir unas reglas mínimas (o una ley débil de la vida, se podría denominar así), para propiciar las condiciones adecuadas para generar vida tanto natural, como artificialmente, siendo enfáticos en la parte artificial, ya que los procesos *in silico* serán los predilectos para la experimentación real de las reglas inferidas.

El problema se puede enfocar en dos puntos de vista diferentes: de la misma forma que se evalúan los agentes en inteligencia artificial, se puede utilizar la misma metodología para contextualizar el problema.

El enfoque top-down es en el cual se tiene un concepto general, y del mismo se desprenden reglas más específicas a medida que se profundiza el problema y se vuelve más complejo. Para éste caso específico se tiene unas condiciones mínimas que se presentan para poder hablar de vida formalmente, con ayuda de “cajas negras”, del mismo modo que funciona ésta metodología en ingeniería de software, puede aplicarse aquí para poder realizar una buena simulación.

El punto de vista “bottom-up”, es el que entrega información detallada, desapareciendo en ésta ocasión las cajas negras, diseñando desde el más pequeño detalle, integrando así el todo. Éste es un poco más complejo ya que requiere más tiempo de análisis y diseño, pero así mismo es el que entrega la información de manera más detallada, y se tiene un mayor conocimiento de todas las variables que afectan el sistema.

Un objetivo principal de éste trabajo es lograr un punto de encuentro de ambos enfoques. De esta forma, se tendrá una visión bastante amplia del problema que se está tratando.

Una metodología canónica para diseñar un simulador básico de la estructura celular se podría dividir de la siguiente forma:

- Recopilación de información
- Análisis de información y elaboración de un modelo que pueda ser simulado, posiblemente siguiendo el método S.A.O.
- Elaboración de los enfoques top-down y bottom-up, y hacer una retroalimentación para verificar que información hace falta para una buena implementación del modelo
- Implementar el modelo computacionalmente
- Realizar las pruebas pertinentes. Es necesario hacer numerosas pruebas de simulación para poder ver los efectos de la experimentación con los datos
- Comparar los datos arrojados por el simulador y pasar a un análisis de los datos para inferir reglas, si aún no es

claro, hacer una retroalimentación. Si después de varios experimentos los resultados no son deseables, se evaluará el proceso realizado y ajustará los aspectos que fallan en el proceso de simulación.

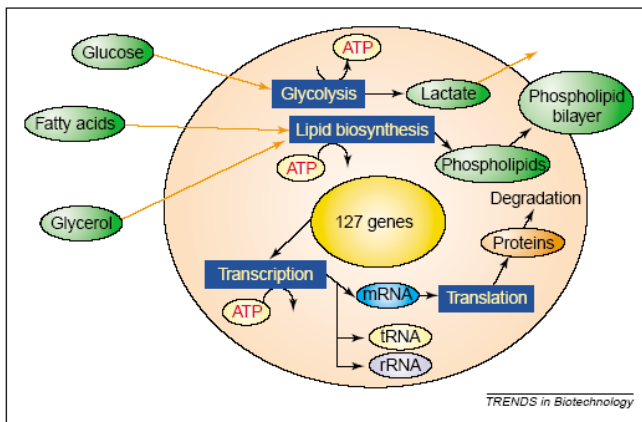


Fig. 1. Diagrama de una célula autosuficiente, compuesta por 127 genes, suficientes para mantener la estructura proteínica. Tomado de [33].

La anterior figura es el diagrama que se puede tomar como base para comenzar el trabajo de construcción del modelo simulado. Éste modelo de célula autosuficiente se puede tomar como una base aceptable para construir el modelo para ser simulado a posteriori. Como se implementa en [33], es una aplicación llamada E-Cell, donde el ambiente es simulado.

Éste modelo ha sido exitoso ya que la investigación en estos modelos han sido puestos a prueba como en las células del miocardio, donde ha sido importante el avance que se ha hecho en materia de cardiología.

### C. Bases teóricas

El primer concepto básico que se va a tratar es el de la simulación, diferente de emulación, ya que la emulación simplemente copia todas las características del sistema, mientras que la simulación copia todas las características más importantes del sistema.

Aquí se deben integrar tres conceptos: Sistema, ambiente y observatorio. Estos elementos son fundamentales para realizar un modelo experimental del sistema propuesto. Cada una cuenta con características diferentes: el sistema es el que se analiza con el fin de copiar sus características más importantes, el ambiente es el contexto donde se desenvuelve el sistema; finalmente el observatorio es donde se evalúan las características y se infiere sobre el modelo, una ley general (o por lo menos enunciar algunas leyes o preceptos que dominan el sistema). Tales leyes buscarán generalmente un proceso de optimización o depuración de los procesos realizados en los experimentos. Cabe enunciar que en los procesos simulados se requieren miles y en ocasiones millones de iteraciones en cuanto a procesamiento de datos se refiere, para poder, con base a los resultados,

optimizar el simulador, refinando los parámetros o la forma como se están procesando los datos.

El modelo S.A.O. (Sistema, ambiente, observatorio), recrea e integra estos aspectos, haciéndolos más acordes con el sistema real (aunque realmente el modelo no siempre es completamente igual a la realidad).

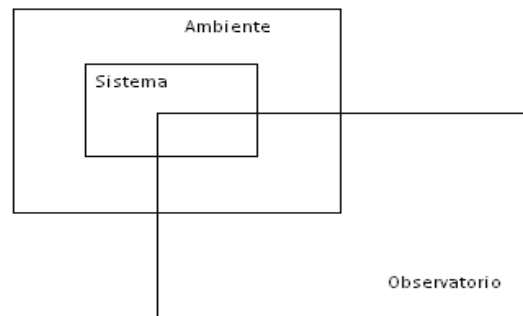


Fig. 2. Diagrama del modelo S.A.O., generalmente utilizado para modelar las características más importantes del sistema a simular.

Teniendo esto claro, la siguiente definición pertinente es la de vida. Como se afirmó al principio del artículo, la vida no ha sido definida formalmente, sino que tiene definiciones complementadas desde varias áreas que evalúan el concepto y a su vez, los integran para tener una noción aproximada de lo que se conoce como vida.

Generalmente lo que se define como vida es biológicamente, una estructura molecular capaz de interactuar con su entorno, capaz de resistir las reacciones químicas, físicas y biológicas que ocurren tanto interna como externamente.

Se tienen definiciones de tipo fisiológico, metabólico, bioquímico, genético, termodinámico, ético y filosófico, que ayudan a dar un concepto de lo que generalmente se conoce como vida: sistemas de organismos vivos que poseen la capacidad de interactuar con el medio por medio de reacciones físicas y químicas que permitan al individuo desenvolverse en éste entorno [11], [12], [33], [34].

Aquí aparece otro concepto importante: Autopoiesis. Conceptos emitidos en la década de 1970 por el sociólogo y médico H. Maturana y por el biólogo F. Varela. La autopoiesis se denomina como la capacidad que tiene los sistemas de producirse a sí mismos. La capacidad autopoietica del sistema es primordial para la experimentación que se llegue a realizar, ya que se necesita ver como se comporta el sistema al realizar un proceso de "reproducción" y como será el tipo de comportamiento que pueda llegar a tener la siguiente generación, que tan adaptativo puede llegar a ser y el aprendizaje que lleve implícito en la información que

contienen sus “genes” (los genes representan porciones de información del individuo, en éste caso del sistema simulado, la célula, tal como ocurre con la información genética que contienen los seres vivos naturales, del mismo modo se incorpora tal información a los seres creados *in silico*, o artificiales).

Finalmente algunas conjeturas saltan a la vista, por ejemplo, la teoría de fractales, ampliamente estudiada por matemáticas e ingeniería, ha surgido como una buena teoría que pueda explicar algunos fenómenos que ocurren en la generación de vida. Un fractal es definido como un objeto geométrico cuya estructura básica se repite a varias escalas, que pueden ser generadas iterativamente, y capaces de generar estructuras menores similares a la original. Tal teoría ha sido muy bien recibida en el área y su estudio ha sido un nuevo camino que se ha abierto en vida artificial.

#### D. Variables contempladas en la simulación

Como se debe suponer, hay un sinnúmero de variables que afectan al modelo que se va a presentar, tales variables deben ser tenidas en cuenta para que se implemente un mejor modelo con el cual se aproxime más a la realidad y se puedan concluir inferencias más exactas.

Tales variables son las que se relacionan con el ambiente, como en [27], donde se someten los programas a prueba en distintos escenarios para evaluar su comportamiento en el ambiente simulado.

Algunas variables tenidas en cuenta son las siguientes:

- Temperatura
- Humedad
- Densidad molecular
- Energía de la célula

Por supuesto, no son todas, de hecho son muchas más las involucradas, pero para efectos prácticos, son las que se usarán con más frecuencia para la evaluación del ambiente y el comportamiento de la célula.

### III. TRABAJOS REALIZADOS EN EL ÁREA

A lo largo de la investigación realizada en el área, han sido varios los trabajos que se han presentado, en especial los simuladores enunciados en [1], [4], [6], [19], [27], [30], [31], [34], son herramientas importantes que marcan la pauta al momento de diseñar un simulador que implemente el modelo antes planteado.

En [1], Agre y Horswill plantean un análisis completo de un ambiente (Lifeworld) creado para experimentar con agentes que se puedan desenvolver en el contexto planteado por el Lifeworld.

TIERRA [27] es uno de los sistemas de vida artificial más conocidos, quizás la primera referencia que salta a la vista cuando se incursiona en el área por primera vez. Es un sistema en el cual programas que se “auto-repican” (aplicando así el concepto de autopoiesis de Maturana y Varela) se integran en el ambiente construido por un simulador construido para tal fin. Los programas en este caso son considerados las criaturas que incursionan en el sistema (“organismos digitales”), y se evalúa el comportamiento que estos desarrollan dentro del sistema y el entorno al que son enfrentados.

El citoesqueleto artificial [4], es una aplicación, donde se implementa un modelo de crecimiento adaptativo de células artificiales, evaluando su comportamiento y reacción que tienen a través de los estímulos a las que son sometidas las células en el ambiente. Las técnicas de enjambre (swarm) y autómatas celulares son utilizadas en éste caso. Los resultados son mostrados en [4].

LEE (Latent Energy Environment) [6] es un simulador de ambientes controlados en el cual los organismos con capacidad de aprendizaje son modelados por medio de redes neuronales y poseen la capacidad de evolucionar a través de un algoritmo genético que llevan implícito en su “ser”. El objetivo de LEE es evaluar el grado de madurez que tienen los organismos que se encuentran en el ambiente.

SCL (Substrate, Catalyst and Link) [19], es la implementación de una química artificial [1], implementado para demostrar una organización con capacidades autopoieticas. Aquí es implementado un algoritmo sugerido por Varela en la década de 1970 del modelo original de la estructura autopoietica de un organismo.

COSMOS [30] es un sistema desarrollado para estudiar el comportamiento evolutivo de los programas que se autorepican dentro del simulador. Este es un sistema basado en el ya mencionado TIERRA.

TNG (Trade Network Game) es un juego desarrollado en [31] que consiste en la sucesiva generación de traders que aceptan o rechazan compañeros de juego, también evaluando las probabilidades de riesgo de una u otra inversión. El juego está basado en la teoría básica de juegos de suma cero de dos personas, las cuales pueden hacer evolucionar sus estrategias a través del tiempo.

MECHEM [34] es un sistema desarrollado para evaluar el comportamiento adaptativo de las células en química y evaluar las reacciones en el entorno artificial, y como afectan a la célula artificial en el ambiente en el que se está desarrollando.

Del mismo modo, algunos trabajos representativos del área son los simuladores de células desarrollados por algunas universidades, entre los más populares se encuentran los siguientes:

- Cellsim (<http://swarm.cs.virginia.edu/cellsim/>): un simulador de células “en enjambre”, para el desarrollo de un modelo de programación basado en la células biológicas. “La aplicación fundamental de este simulador es incrementar la robustez y escalabilidad de propiedades intrínsecas de los programas” (<https://sourceforge.net/projects/cellsim>)
- Virtual Cell (<http://www.nrcam.uchc.edu/>): Consiste en un ambiente de modelamiento donde se pueden realizar procesos simulados de células y de modelos matemáticos que impliquen el comportamiento de las células o bloques de las mismas.
- E-Cell (<http://www.e-cell.org/software/e-cell-system/>): Simulador de células virtuales, integrando conceptos de computación, empleando bases de datos, vistas XML y varias capas de software en el mismo paquete. La aplicación es orientada a objetos

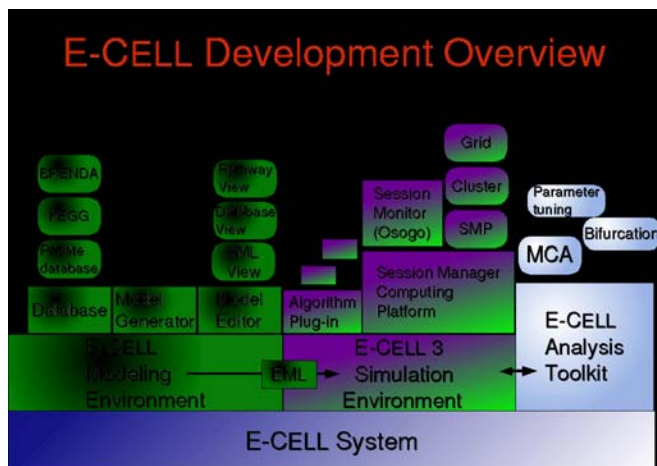


Fig. 3. Diagrama de funcionamiento del sistema E-Cell, tomado de <http://www.e-cell.org/software/pictures/ecellsystemoverview.png>. Del mismo modo, los simuladores de células en general contienen los elementos mostrados en la figura.

- Cell Biodynamics Simulation Network (<http://www.biosim.med.kyoto-u.ac.jp/e/>): quizás de los más completos, ya que es una red completa de proyectos aplicados a procesos interactivos de las células, y sistemas completos de las mismas, como el músculo del miocardio, una célula del páncreas

#### A. Descripción de las áreas involucradas

En la investigación en el área, sin duda se experimenta la integración de múltiples ramas involucradas en la vida artificial, que pueden repercutir en el problema tratado. La explicación es simple: una vez simulado el problema, al pasar a una implementación en una capa superior aparecen algunos conceptos de las ramas antes mencionadas. Por ejemplo la robótica vinculada con la inteligencia artificial es una manera de evaluar e implementar la vida artificial de una manera más formal y aproximada a la realidad. La ingeniería aquí presente

proyecta el verdadero alcance que se tiene con los resultados de los experimentos simulados, ya que se integra el resultado teórico, el simulado y el real, para así poder mejorar los métodos y modelos implementados.

La evolución es otro tema importante que se integra con la simulación de la estructura celular, pues se está tratando el cambio que puede llegar a tener con el tiempo el organismo artificial simulado, lo cual se puede denominar como una evolución dentro del simulador. Tal evolución se puede denominar como el comportamiento adaptativo que tienen los organismos dentro del ambiente al que son sometidos. Esto solo se puede evaluar con los resultados que se tengan en los múltiples experimentos, observando como ha cambiado el organismo con respecto al ambiente. Si ha incorporado nuevas cosas en su estructura será algo interesante para el estudio del modelo y como repercute con los experimentos realizados.

Otro concepto que puede aparecer es el de autopoiesis, muy citado en los artículos referentes a vida artificial, ya que la generación de nuevos organismos dentro del ambiente es un buen objeto de estudio para integrar al simulador básico que se propone. Como en [18], que se implementa el algoritmo original de autopoiesis, es un buen punto de partida para extender este concepto hasta la actualidad e integrarlo al simulador propuesto.

#### IV. APLICACIONES

Las aplicaciones en el área de vida artificial son realmente numerosas. Entre las más importantes se encuentra la creación de simuladores de células musculares como el miocardio, ya que el estudio concentrado en un ambiente muy parecido al real facilita la investigación en éstos órganos del cuerpo humano.

La idea de estas aplicaciones es contribuir con la base del conocimiento que se tiene por ejemplo, en medicina, ya que la generación de organismos artificiales ayuda a arrojar una mayor cantidad de conocimiento sobre el tejido que se está investigando y así, obtener técnicas de tratamientos contra posibles enfermedades que produzca el mal funcionamiento de los mismos.

Otro tipo de aplicaciones es el que se integre con los agentes (“organismos” básicos de la inteligencia artificial), para crear nuevos entes “vivos”, que quizás tienen alguna autonomía de pensamiento y obra.

Aplicaciones múltiples en economía, son utilizadas a diario, también usando algunos conceptos integrados como minería de datos y estimación de parámetros en el tiempo de forma estocástica.

#### V. PERSPECTIVAS DE DESARROLLO DEL ÁREA

##### A. Principales áreas de trabajo actual

Definitivamente una de las áreas más explotadas en vida artificial es el área enfocada a la medicina, pues allí es donde ésta área toma ventaja, ya que la simulación de organismos vivos ahorra costos experimentales en diversos casos donde se necesita información detallada de una reacción en un tejido, o un modelo de un sistema (nervioso, vascular, etc.). Aunque las aplicaciones son múltiples, aún hay mucho trabajo por desarrollar en el área.

Economía es una aplicación muy bien recibida por los investigadores en vida artificial, ya que los organismos creados, se deben incorporar al mundo financiero, y por medio de la teoría de la decisión, mejorar los sistemas de decisión que se tienen en economía, y así reducir riesgos y posteriores costos a los usuarios.

La biología es uno de los campos donde más se ha aplicado el concepto de vida artificial, los simuladores de vida han servido para encaminar a los investigadores biólogos sobre el concepto de vida y las condiciones mínimas que se deben dar para la generación de un fenómeno de vida válido.

Además de estas áreas de trabajo, se sigue una línea de discernimiento de ética y filosofía que acompaña a la disciplina. Estos enfoques ayudan a guiar la vida artificial en el marco de trabajo filosófico, ayudando a definir la epistemología de la vida artificial, creando así una base de conocimiento que sirva para los futuros investigadores en el campo para poder encaminar de mejor forma sus teorías e inquietudes.

### B. Problemas por resolver

Hay dos problemas interesantes por resolver: el primero habla del costo computacional que requiere el sinnúmero de procesos que conlleva el gran número de experimentos que se deben hacer en el simulador. Un desafío es reducir el costo computacional ya sea revisando el modelo y modificando puntos neurálgicos o cambiar totalmente el enfoque y rediseñar el simulador de manera que se administran eficientemente los recursos disponibles.

El otro problema se enfoca a la creación de los organismos vivos de manera artificial. Tales organismos juegan un nuevo papel en la sociedad, y como tal, se plantea un dilema para los que no reconocen este tipo de organismos como vivos, ya que no están dotados de conciencia. Aunque esto sería lo que los diferenciaría de los humanos, ya que un organismo de éstos se podría catalogar como animal, ya que posee la capacidad suficiente de discernimiento para poder adaptarse a su entorno, sobrevivir a él y tener una especie de instinto que le permita desenvolverse de manera óptima en el ambiente.

Sumado a esto, se tiene el problema inicial, que representa el grado de complejidad que significa modelar una estructura celular, que por más simple que se intente, tendrá

un alto número de variables a contemplar, que a medida que se avanza en el problema, las variables se encontrarán en una relación intrínseca muy fuerte que hará depender muchos factores de su interacción entre ellas. Así mismo, generará una cantidad considerable de reacciones en cadena que hará que el fenómeno se haga más complicado para observar y evaluar.

Un problema aparte, pero que se podría considerar “de muy largo plazo”, sería enfocar los esfuerzos investigativos hacia la superación de la prueba general de Turing, para poder construir así un organismo realmente “vivo e inteligente”. Aunque realmente hay aún una brecha muy grande que se debe cubrir, es un problema que se podría resolver a largo plazo.

## VI. CONCLUSIONES

La vida artificial se ha convertido en un objeto de estudio para numerosos investigadores de diversos campos, y su búsqueda se ha traducido en varias aplicaciones útiles para muchas áreas aplicadas, gracias a los enfoques mostrados anteriormente, y primordialmente a la implementación de herramientas como la simulación.

Tal herramienta les permitió comprender las características del mundo real y llevarlo a un problema computacional. Tal problema se reducía en inferir leyes generales que se podían obtener a través de numerosos experimentos o simulaciones, para optimizar un punto específico del problema planteado por el diseñador del simulador.

El trabajo adelantado al respecto busca comenzar a codificar algunas conjeturas planteadas a través de la investigación y así tener una herramienta fuerte que permita obtener una ley general que pueda evaluar las condiciones de un entorno determinado y poder determinar si éste es capaz de generar las condiciones y reacciones necesarias para poder hablar de vida generada artificialmente.

## VII. REFERENCIAS

- [1] P.E. Agre, I. Horswill, “Lifeworld Analysis”, in *Journal of Artificial Intelligence Research*, Volume 6, pp 111-145, 1997.
- [2] M. Alber and M. Kiskowski and J. Glazier and Y. Jiang, “On cellular automaton approaches to modeling biological cells”, in *University of Notre Dame, Department of Mathematics*, 2002.
- [3] M. Bedau, “Can unrealistic computer models illuminate theoretical biology?”, in *Computational Models in Theoretical Biology*, month 13, Orlando, Florida, USA, editor: C. C. Maley, pages 20-23, 1999.
- [4] K. Bentley, C. Clack “The Artificial Cytoskeleton For Lifetime Adaptation of Morphology”, In: Bedau, M. et al (eds.): *Workshop Proc. of the 9th Int. Conf. on the Simulation and Synthesis of Living Systems* (2004) 13-16, 2004
- [5] K. J. Bowers and E. Chow and H. Xu and R. O. Dror and M. P. Eastwood and B. A. Gregersen and J. L. Klepeis and I. Kolossvary and M. A. Moraes and F. D. Sacerdoti and J. K. Salmon and Y. Shan and D. E. Shaw, “Molecular dynamics---Scalable algorithms for molecular

- dynamics simulations on commodity clusters”, in SC '06: Proceedings of the 2006 ACM/IEEE conference on Supercomputing, 2006.
- [6] F. Cecconi, F. Menczer, R. Belew, “Maturation and the Evolution of Imitative Learning in Artificial Organisms”, (in press) ‘Maturation and the evolution of imitative learning in artificial organisms’, *Adaptive Behaviour*, vol.4.1, Chomsky, N. (1981) *Government and Binding*, Foris, Dordrecht., 1995
- [7] R. Chaturvedi and J. Izaguirre and C. Huang and T. Cickovski and P. Virtue and G. Thomas and G. Forgacs and M. Alber and G. Hentschell and S. Newman and J. Glazier, “Multi-model simulations of chicken limb morphogenesis”, in Proceedings of the International Conference on Computational Science ICCS, 2003
- [8] T. Cickovski, J. Izaguirre, “BIOLOGO : A Domain-Specific Language For Morphogenesis”, in *ACM Transactions on Programming Languages and Systems*, 2004
- [9] T. Cickovski and C. Huang and R. Chaturvedi and T. Glimm and H. Hentschel and M. Alber and J. Glazier and S. Newman and J. Izaguirre, “A framework for three-dimensional simulation of morphogenesis”, in *IEEE/ACM Trans. Comp. Biol. and Bioinformatics*, 2004.
- [10] J. P. Crutchfield, M. Mitchell, “The Evolutionary Design of Collective in Cellular Automata”, in *Complexity: Metaphors, Models, and Reality*, G. Cowan, D. Pines, and D. Melzner, editors, SFI Series in the Sciences of Complexity XIX, Addison-Wesley, Redwood City, 1994, volume XIX, pages 479-497.
- [11] P. Dittrich, J. Ziegler, W. Banzhaf, “Artificial Chemistries-A Review”, in *Artificial Chemistries - A Review. Artificial Life*, 2001, volume 7, pages 225-275, number 3.
- [12] C. E. Donaghey, “CELLSIM: A digital simulation language for cell kinetic modelling”, in *ACM '78: Proceedings of the 1978 annual conference*, pages 684-697, 1978
- [13] E. Glinsky and G. Wainer, “New Parallel Simulation Techniques of DEVS and Cell-DEVS in CD++”, *ANSS '06: Proceedings of the 39th annual Symposium on Simulation*, pages 244-251, 2006
- [14] C. Grimard and J. H. Marvel and C. R. Standridge, “Validation of the redesign of a manufacturing work cell using simulation”, in *WSC '05: Proceedings of the 37th conference on Winter simulation*, pages 1386-1391, 2005
- [15] M. G. Hinchey and C. A. Rouff and J. L. Rash and W. F. Truszkowski, “Requirements of an integrated formal method for intelligent swarms”, in *FMICS '05: Proceedings of the 10th international workshop on Formal methods for industrial critical systems*, pages 125-133, 2005
- [16] M. L. Hines and N. T. Carnevale, “The NEURON Simulation Environment”, in *Neural Computation*, volume 9, pages 1179-1209, 1997.
- [17] A. Kurkovsky, “Developing a simulation course for bioinformatics program”, in *J. Comput. Small Coll.*, volume 22, pages 66-73, 2007
- [18] B. McMullin, “Computational Autopoiesis: The Original Algorithm”, in McMullin, B. (1997), *Computational Autopoiesis: The Original Algorithm*, Technical Report 97-01-001, Santa Fe Institute, Santa Fe, NM 87501, USA., 1997.
- [19] B. McMullin, “SCL: An Artificial Chemistry In Swarm”, in Barry McMullin. *SCL: An artificial chemistry in Swarm*. Working Paper 97-01-002, Santa Fe Institute, Santa Fe, NM 87501, USA, January 1997.
- [20] T. Miconi, A. Shannon, “A virtual creatures model for studies in artificial evolution”, in *EEE Congress on Evolutionary Computation (CEC 2005)*, 2005.
- [21] I. I. Moraru and J. C. Schaff and L. M. Loew, “Think simulation - think experiment: the virtual cell paradigm”, in *WSC '06: Proceedings of the 37th conference on Winter simulation*, pages 1713-1719, 2006
- [22] Y. Naito and M. Yoneda and S. Ishinabe and S. Miyamoto and N. Sarai and S. Matsuoka, “In Silico Simulation Represents Adenoviral Gene Knockdown of Myocardial Ventricular Cell”, in *Genome Informatics 14*, 2003
- [23] M. Nibhanupudi, C. Norton, B. Szymanski, “Plasma Simulation on Networks of Workstations using the Bulk Synchronous Parallel Model”, in *Proc. International Conference on Parallel and Distributed Processing Techniques and Applications*, 1995
- [24] H. Pang and C. Zhang and A. Hammad, “Sensitivity analysis of construction simulation using Cell-DEVS and microcyclone”, in *WSC '06: Proceedings of the 37th conference on Winter simulation*, pages 2021-2028, 2006
- [25] H. K. Rajasimha and D. C. Samuels and R. E. Nance, “A simulation methodology in modeling cell divisions with stochastic effects”, in *WSC '04: Proceedings of the 36th conference on Winter simulation*, pages 2032-2038, 2004
- [26] G. Schulhof and K. Walus and G. A. Jullien, “Simulation of random cell displacements in QCA”, in *J. Emerg. Technol. Comput. Syst.*, volume 3, 2007.
- [27] R. Standish, “Tierra's Missing Neutrality: Case Solved”, in *Artificial Life IX*. 1998.
- [28] Stubbings, Ishikawa, Yamazaki, Fujita, Kaneko, Fukui, Ebizusaki, “Ecell2d : Distributed E-CELL2”, *Genome Informatics 14*, pages 288-289, 2003
- [29] Tahahashi, Sakurada, Kaizu, Kitayama, Arjunan, Ishida, Bereczki, Ito, Sugimoto, Komori, Seiji, Tomita, “E - Cell System Version 3: A Software Platform For Integrative Computational Biology”, in *Genome Informatics 14*, 2003.
- [30] T. Taylor, “The COSMOS artificial life system”, in Taylor, T. 1997. *The COSMOS artificial life system (Tech, Report)*
- [31] L. Tesfatsion, “How economists can get alive?”, in Tesfatsion, L., *How economists can get alive*, pages 533-564 in W. Brian Arthur, Steven Durlauf, and David Lane (eds.), *The Economy as an Evolving Complex System, II*, Santa Fe Institute Studies in the Sciences of Complexity, Proceedings Volume XXVII, Addison-Wesley, 1997.
- [32] M. Tomita, “Whole-cell simulation: a grand challenge of the 21st century”, *TRENDS in Biotechnology*, volume 19, pages 205-210, 2001.
- [33] M. Tomita and K. Hashimoto and K. Takahashi and Y. Matsuzaki and R. Matsushima and K. Yugi and F. Miyoshi and H. Nakano and Y. Saito and S. Shimizu and Y. Nakayama, “The E-CELL project: towards integrative simulation of cellular processes”, in *RECOMB '00: Proceedings of the fourth annual international conference on Computational molecular biology*, pages 290-298, 2000
- [34] R. Valdéz-Pérez, “Machine Discovery in Chemistry: New Results”, in *Artificial Intelligence 74(1)*, 191-201, 1995.
- [35] L. Wong, “A protein interaction extraction system”, in *Pacific Symposium on Biocomputing*, number 6, 2001