

Biología sintética y de sistemas III

Martín Gutiérrez

August 15, 2024

Otros patrones!!!

Durante la clase pasada vimos algunos circuitos que establecen patrones espaciales complejos.

Asimismo, tuvimos la primera oportunidad de interactuar con subsistemas y sistemas para la ingeniería de circuitos. Eso demuestra el siguiente nivel de abstracción del que veníamos hablando en la asignatura hace unas clases.

En esta clase vamos a ver otro par de patrones espaciales importantes: El French flag y una variante que introduce comunicación intercelular al Band detector.

¿Y estos? ¿Qué tienen de especial?

La concepción de estos patrones es algo más simple en el sentido que utilizan la naturaleza radial de morfógenos que se difunden en el ambiente.

Sin embargo, permiten llegar a una configuración más dirigida y programable al combinar elementos de los subsistemas subyacentes.

French flag: Sohka, T., Heins, R. A., Phelan, R. M., Greisler, J. M., Townsend, C. A., & Ostermeier, M. (2009). An externally tunable bacterial band-pass filter. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(25), 10135-10140.

Variante de band detector: Gutiérrez, M., Gregorio-Godoy, P., Pérez Del Pulgar, G., Muñoz, L. E., Sáez, S., & Rodríguez-Patón, A. (2017). A New Improved and Extended Version of the Multicell Bacterial Simulator gro. *ACS Synthetic Biology*, 6(8), 1496-1508.
<https://doi.org/10.1021/acssynbio.7b00003>

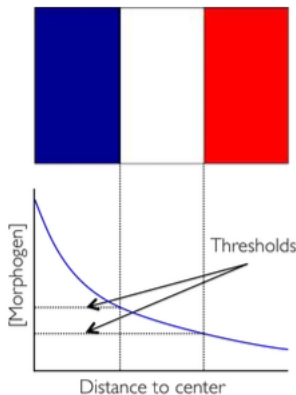
French flag (I)

El modelo de French flag (Sokha et al., 2009) se basa en detección de concentración de morfógenos: algo que no nos es ajeno.

Esto lo conversamos durante la clase anterior, cuando establecimos la formación del patrón de Band detector (Basu et al., 2005), puesto que en base a un gradiente de AHL en dicho modelo, es posible, con ciertos umbrales de sensibilidad, detectar concentraciones dadas de ese AHL y reportar zonas específicas.

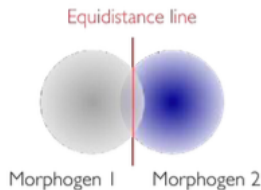
En términos de diseño, el modelo de French flag utiliza esta idea de los umbrales para **integrar** patrones específicos a partir de “unidades” de detección de umbrales.

French flag (II)



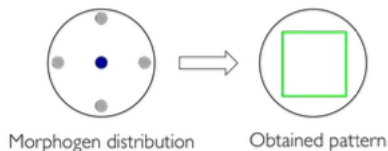
El uso de n umbrales para medir concentración de un determinado morfógeno (bajo un régimen de difusión radial del morfógeno) da lugar a $n + 1$ zonas radiales detectadas

French flag (III)



Si es que se identifica una frontera equidistante de los focos de emisión, entonces, es posible trazar patrones no radiales (como en este caso, que se establece un patrón lineal)

French flag (IV)



Así entonces, se integran múltiples patrones lineales en un cuadrado a partir de diversos focos de morfógenos

Un análisis acerca de la lógica de construcción del patrón sugiere que un control suficientemente fino de los umbrales conduce a una programación de los elementos que integran la base de la construcción de los patrones.

De igual forma, hay ubicaciones físicas de los focos de emisión de los morfógenos que habilitan el patrón en cuestión.

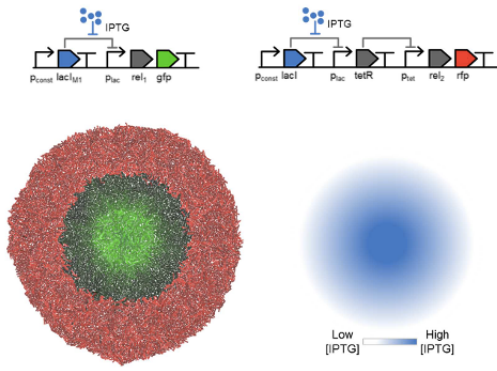
Así entonces, se concluye que hay un nivel siguiente de integración de los patrones dados por elementos espaciales que configuran su construcción.

Variante de Band detector (I)

Durante la clase anterior hablamos del Band detector, circuito que se centra también en evaluar concentración de AHL para discernir en qué zona del patrón uno se encuentra. La idea del circuito era utilizar dos umbrales (uno alto detectado por un plásmido pHD y uno bajo detectado por otro plásmido pLD) dispares, de modo de tener tres zonas demarcadas: alta, media y baja concentración de AHL.

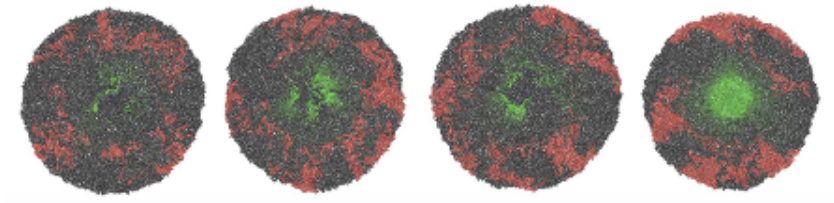
Gutiérrez et al. presentan una variante del patrón que ahora mide concentración de IPTG en vez de AHL, pero que tiene la particularidad de ser multicelular, distribuido, bien mezclado y ocupa comunicación intercelular (conjugación bacteriana).

Variante de Band detector (II)



Se sigue detectando los tres niveles de concentración, aunque en este caso, los plásmidos están distribuidos por la colonia y son móviles. Cada plásmido actuará (y se movilizará) en la zona que le corresponde.

Variante de Band detector (III)



Se ve por medio de estas simulaciones que el nivel de definición del patrón viene dado por la tasa de movilización del plásmido.

Variante de Band detector (IV)

Así entonces, el patrón en este caso se construye de una forma mucho más disgregada, puesto que la identificación de la zona y la densidad de presencia del plásmido dentro de cada zona específica dependen de factores como la cantidad inicial de bacterias que portan cada plásmido, su velocidad de movilización, y por supuesto, la concentración de la señal a detectar (umbrales).

En el caso de esta variante, se concluye que hay convergencia a patrones espacio-temporales a partir de poblaciones bien mezcladas que utilicen comunicación intercelular y cuyas señales dirijan su funcionamiento.

Los circuitos presentados en esta clase muestran la capacidad de hacer ingeniería sobre patrones (todavía predominantemente espaciales).

Es importante mencionar además que es posible llegar a patrones espaciales que no exhiban siempre una forma radial.

Próxima clase

Durante la próxima clase, hablaremos un poco de los patrones temporales.