

Biología sintética y de sistemas II

Martín Gutiérrez

August 15, 2024

Funciones específicas (de alto nivel) de circuitos

Durante la clase pasada hablamos de los trabajos fundamentales del área de la biología sintética. Aquellos circuitos demuestran la posibilidad de diseño e implementación de circuitos de manera racional (ingeniería) para orientarlos a que efectúen tareas requeridas por el “programador”.

En esta sesión, se presentarán circuitos que, al ejecutar, exhiben patrones espaciales.

¿Patrones espaciales? ¿Qué son?

Patrones espaciales se refiere a un conjunto de características espaciales (desde el punto de vista de ubicación) distintivas que se repiten, y/o mantienen constantes en el tiempo.

Como ejemplo, estos patrones espaciales se pueden referir a lo que son formas, distribución de regiones, colores o ubicaciones dadas en lugares específicos de la colonia.

¿De qué sirven? (I)

En realidad, el hecho de estudiar patrones espaciales puede parecer algo artístico o simplemente irrelevante dado el contexto que hemos levantado durante lo que llevamos de tiempo en la asignatura, puesto que tenemos un concepto bastante operacional de lo que significa ejecutar un circuito.

No obstante (y por más astrológico que el tema parezca), es sumamente importante estudiar la formación de patrones a un nivel básico.

¿De qué sirven? (II)

- 1 **Biología del desarrollo:** ¿Jamás se han preguntado por qué las líneas de los tigres están organizadas de cierta forma? O bien, por ejemplo, ¿por qué la caparazón de un caracol tiene la forma que tiene? O quizás ¿por qué sus ojos tienen en el iris la forma y distribución que tiene? Interacciones entre organismos de acuerdo a señales de comunicación son las que dirigen esas formaciones complejas sobre las que nos preguntamos.
- 2 **Control a escala:** Una consecuencia de poder formar patrones, dada la escala de tamaño de los organismos que estudiamos, es de poder establecer distribuciones lo más precisas posible y de acuerdo a lineamientos que aseguran su viabilidad, por ejemplo, para la liberación de fármacos o bien de organización para construcción de biomateriales. El control es clave para asegurar el éxito del control en el espacio a dicha escala (y sin intervención).

¿De qué sirven? (III)

- 3 Identificación de características específicas en el espacio: Muchas veces, es útil conocer ciertos atributos dentro de una distribución de organismos. Por ejemplo, quisiera conocer de forma automática cuál es el límite entre dos cepas de bacterias, o bien, poder medir cuál es el lugar a partir del cual la concentración de cierta sustancia en el medio es excesiva (de esto último nos hablará en detalle el prof. Francisco Salcedo).

¡Hay muchos patrones de los que hablar!

Son tantos que tendremos varias clases dedicadas a los patrones. Hoy se presentarán el band detector y el edge detector.

Band detector: Basu, Subhayu, Yoram Gerchman, Cynthia H Collins, Frances H Arnold, and Ron Weiss. “A Synthetic Multicellular System for Programmed Pattern Formation.” *Nature* 434, no. 7037 (April 28, 2005): 1130-34. <https://doi.org/10.1038/nature03461>.

Edge detector: Tabor, Jeffrey J, Howard M Salis, Zachary Booth Simpson, Aaron Chevalier, Anselm Levskaya, Edward M Marcotte, Christopher Voigt, and Andrew D Ellington. “A Synthetic Genetic Edge Detection Program.” *Cell* 137, no. 7 (June 26, 2009): 1272-81. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.04.048>.

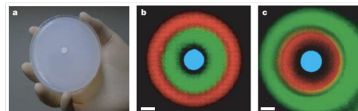
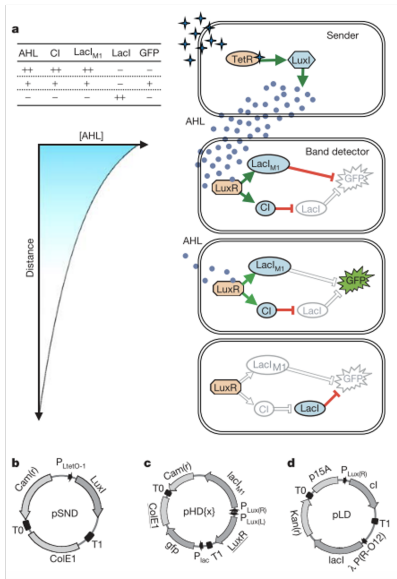
Band detector (I)

Este circuito detecta zonas de alta, media y baja concentración de cierta señal/sustancia y las demarca de modo de poder ubicarlas a todas en el espacio.

Esto se logra por medio de tres plásmidos:

- 1 pHD: Detecta altas concentraciones de la señal/sustancia.
- 2 pLD: Detecta bajas concentraciones de la señal/sustancia.
- 3 pSND: Envía la señal a ser detectada.

Band detector (II)



El circuito mostrado tiene las siguientes características:

- 1 Es multicelular: se observa que utiliza el sistema de comunicación Lux entre bacterias (que en realidad es la señal que se detecta).
- 2 Se basa en el uso de dos variantes de LacI (LacI normal y LacI_{M1} , que es menos efectivo en su represión)
- 3 Surge de una combinación de pHD y pLD .

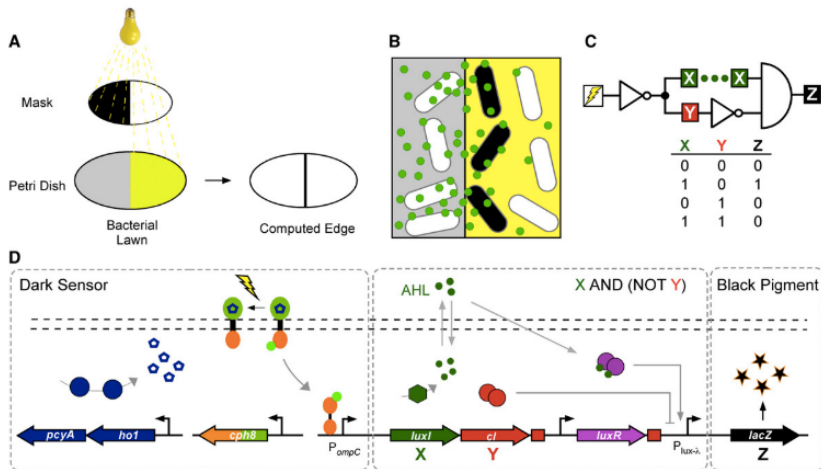
Otra publicación posterior a la del Band detector describe un circuito que tiene por objetivo identificar bordes entre bacterias sometidas a condiciones distintas. En el caso aquí mostrado, se trata de bacterias que reciben luz y logran identificar el borde entre donde hay luz y no la hay.

El circuito es complejo pues incluye múltiples funcionalidades que se integran para lograr el resultado. Veremos cada parte para luego analizar el funcionamiento del circuito completo.

Algunos “requisitos”:

- 1 Las bacterias expresarán un único “color”: pigmento negro.
- 2 Se demarcarán los límites entre dónde hay luz y dónde no la hay. Sin embargo, no se marcarán las zonas de luz y oscuridad.
- 3 Se busca un único circuito en todas las bacterias de la colonia.
- 4 Se validará el funcionamiento a través del uso distintas formas de máscaras de luz.

Edge detector (III)



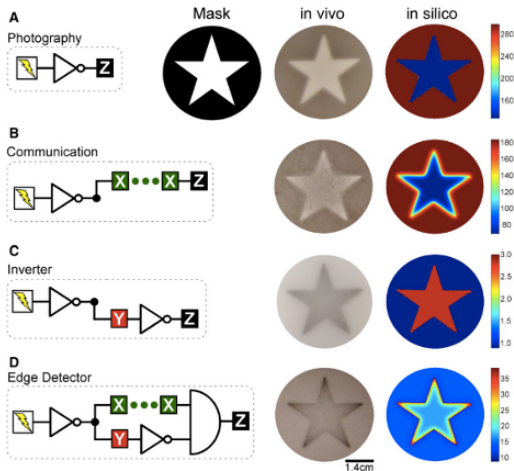
Descripción de alto nivel del circuito y su respectiva implementación

El circuito se basa en múltiples condiciones:

- Trabaja con una proteína fotosensible
- Usa el sistema Lux para atravesar la frontera entre luz y oscuridad
- Induce a la recepción de AHL (del sistema Lux), en base a la zona de luminosidad.
- El pigmento se expresa únicamente en presencia de luz.

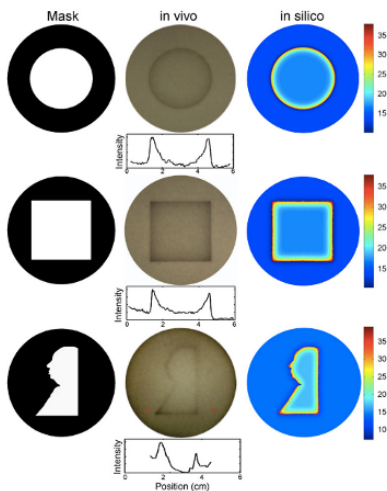
Edge detector (V)

Según las condiciones indicadas en la slide anterior, se elaboran los siguientes subsistemas:



Edge detector (VI)

Y luego se prueba el circuito completo, obteniendo los siguientes resultados:



Estos circuitos son los primeros que describen patrones espaciales complejos. Se puede ver que construyen a partir de subsistemas que cumplen una función determinada.

Con esto, ya vemos ejemplos de lo que es el nivel de abstracción de sistemas (2005-2010 aproximadamente).

Próxima clase

Durante la próxima clase, veremos una variante del Band detector diseñada por yours truly... y un patrón espacial adicional (French flag).