

# Biología sintética y de sistemas IV

Martín Gutiérrez

August 15, 2024

# Pueden existir también patrones en el tiempo

Ya habemos revisado varias formas de patrones espaciales, que, exhiben organizaciones regulares de bacterias en la colonia de acuerdo a criterios determinados.

Los patrones temporales constituyen otro tipo de organización regular que se identifica en comportamiento a través del tiempo, pero no necesariamente en el espacio.

## ¿Por qué los patrones temporales pueden ser importantes?

A diferencia de los patrones espaciales, no necesariamente hay una posibilidad de “ver” lo que hace el patrón. Sin embargo, el patrón se muestra al hacer un análisis de las acciones del sistema.

Por ende, precisamente en esa dirección es que hace evidente la importancia de los patrones, puesto que exhiben reproducibilidad o predicción en lo que ocurrirá en el tiempo.

## ¿Qué circuitos veremos hoy?

Hoy analizaremos dos circuitos que implementan patrones temporales: uno muy conocido, pero que veremos ahora a la luz de la perspectiva temporal, y otro que sí desconocíamos hasta ahora.

**Repressilator:** Elowitz, M B, and S Leibler. “A Synthetic Oscillatory Network of Transcriptional Regulators.” *Nature* 403, no. 6767 (2000): 335–38. <http://dx.doi.org/10.1038/35002125>.

**Autonomous bioreactor:** 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>

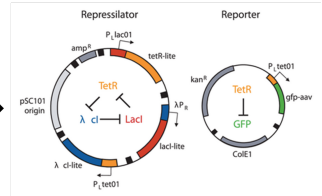
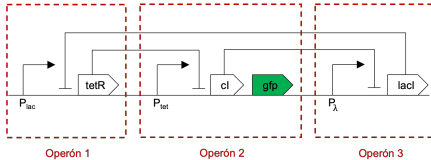
# Repressilator (I)

Ya conocemos muy bien este circuito, y sabemos cómo está implementado. ¿Por qué lo analizamos nuevamente? Porque ahora vamos a revisar su naturaleza temporal y de dónde sale su categorización de patrón.

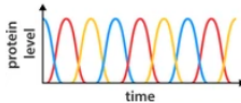
Recordemos: el repressilator es un circuito que oscila entre tres estados identificados por los respectivos genes que se expresan por turnos y gracias a la represión secuencial y cíclica entre ellos.

# Repressilator (II)

Recordemos el circuito:



Ahora bien, la dinámica del circuito se ve así:



## Repressilator (III)

En el circuito, la única pista visual que tiene para seguir su funcionamiento es el GFP que es reprimido por TetR (indicando que cuando no está expresándose TetR, la bacteria brilla verde).

No obstante, la expresión de los genes del circuito se lleva a cabo secuencialmente y de forma cíclica, como bien sabemos. Esta secuencia es, entonces, predecible y se reproduce automáticamente (aunque no sea visible).

## Repressilator (IV)

Al analizar el funcionamiento del circuito, hay que preguntarse cómo se puede influir en la forma específica de ejecución, de modo que muestre un patrón determinado.

El funcionamiento de los genes y su expresión en el circuito es muy dependiente de su nivel de **expresión** y de su velocidad de **degradación**.

Así pues, modificando esos parámetros del sistema, es posible ajustar la instancia de patrón que el circuito exhibirá.



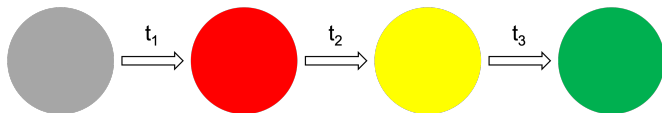
## Repressilator (V)

¿Veamos si esto resulta en el simulador gro?

# Autonomous bioreactor (I)

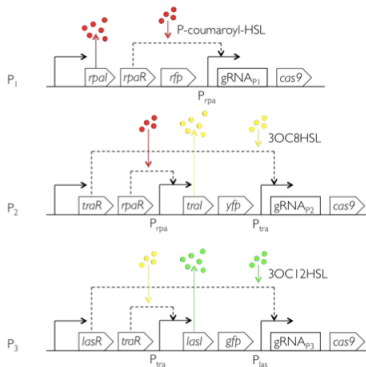
La idea del autonomous bioreactor es muy parecida en comportamiento al repressilator, en el sentido que opera con los pulsos secuenciales. Sin embargo, su objetivo original no era de describir un patrón temporal, sino, como su nombre lo indica, controlar un bioreactor que encadenase una serie de acciones a través de una colonia de bacterias y se regulase de manera autónoma.

El circuito se diseñó para encadenar tres tareas, las que en la simulación se representaron como colores distintos (RFP, YFP y GFP).



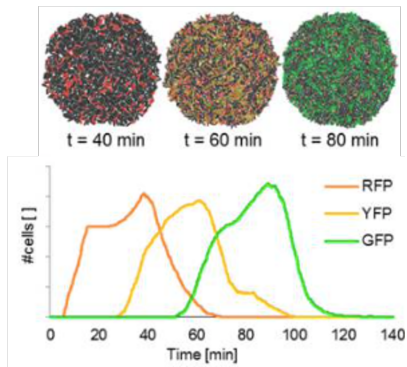
# Autonomous bioreactor (II)

El diseño del circuito es algo más complejo que el del repressor:



# Autonomous bioreactor (III)

Y la ejecución se ve así:



## Autonomous bioreactor (IV)

Al analizar el circuito y su ejecución, se observa que se trata de un patrón de pulsos sucesivos que dirigen la ejecución de alguna tarea específica. El control de los pulsos es regulado por la interacción de emisor/receptor del respectivo tipo de canal QS de comunicación, así como de la velocidad con que el sistema CRISPR recorta el ADN asociado a la tarea actual.

Esto es importante, puesto que el circuito fue originalmente diseñado para proveer de una secuencia que se ejecutase automáticamente. Además, es extensible a múltiples pulsos siempre y cuando se comunique con las otras bacterias mediante un canal QS ortogonal a los otros siendo usados en el circuito.

## Autonomous bioreactor (V)

Creo que también tenemos este código para gro :P

Los circuitos presentados en esta clase muestran la capacidad de hacer ingeniería sobre patrones que exhiben un comportamiento distinguible y regular en el tiempo.

Esto principalmente otorga la capacidad de programar y de controlar aspectos de ejecución de un circuito sintético a través del tiempo.

# Próxima clase

Nos vemos la próxima clase.