

Biología sintética y de sistemas V

Martín Gutiérrez

August 15, 2024

Pasemos la página en cuanto a patrones, hablemos de otras aplicaciones

Hemos estudiado extensamente los patrones, tanto espaciales como temporales, durante las últimas sesiones.

Así entonces, a partir de esta clase, veremos aplicaciones más variadas de circuitos.

Recordemos la composición de los circuitos

Ya han estudiado muchas de las herramientas básicas para el diseño e ingeniería de circuitos genéticos basados en regulación transcripcional.

Además, la comunicación intercelular ofrece una forma de coordinar el funcionamiento de los circuitos y de aplicar procesamiento distribuido.

En particular, es preciso recordar de dónde viene el QS (que será el hilo conductor de la clase de hoy)

¿Qué papers veremos hoy?

Hoy veremos dos papers de objetivos bien distintos: uno de ellos documenta el control de la cantidad de población. El otro es uno del que ya hemos hablado en clases anteriores: la medición del crosstalk en sistemas de QS.

Control de población: You L, Cox RS 3rd, Weiss R, Arnold FH. Programmed population control by cell-cell communication and regulated killing. *Nature*. 2004 Apr 22;428(6985):868-71. doi: 10.1038/nature02491. Epub 2004 Apr 4. PMID: 15064770.

Medición de crosstalk: Scott, S. R., & Hasty, J. (2016). Quorum Sensing Communication Modules for Microbial Consortia. *ACS Synthetic Biology*, 5(9), 969-977. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.5b00286>

Un circuito para control de población de bacterias (I)

Recordemos que los sistemas de QS tienen por objetivo medir densidad de organismos. Esta medición se utiliza para coordinar las acciones de los organismos (normalmente, tiene que ver con atacar a un invasor, por ejemplo mediante algún sistema de secreción).

También debemos acordarnos que el sistema de QS está siempre compuesto de un emisor (I) y un receptor (R). Con esas dos partes, se puede fusionar alguna secuencia de genes o bien colocar un operón que esté regulado por la proteína de recepción del sistema.

¿Qué sucede si el gen al que se asocia la recepción es *ccdB*?

Un circuito para control de población de bacterias (II)

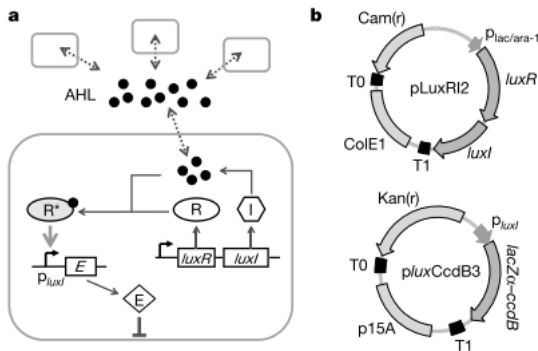
La respuesta a la pregunta anterior es simple y se lee de esta forma: A suficiente concentración de AHL se activa la muerte de los organismos.

Ok, pero... ¿y no se mueren todos entonces?

No, porque el circuito no se activa de forma binaria. Este es otro ejemplo de circuito en que hay que tomar en cuenta las concentraciones intermedias de proteínas y de afinidad de expresión de promotor.

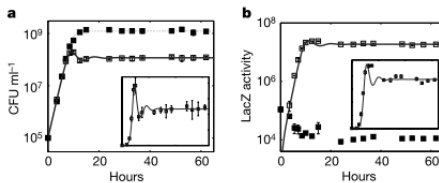
Un circuito para control de población de bacterias (III)

El circuito se ve así:



Un circuito para control de población de bacterias (IV)

Y el comportamiento (experimental) es como sigue:



De este último gráfico se aprecia que la población baja de su nivel anterior, y que se mantiene en un nivel relativamente constante. Se mide la densidad de las bacterias por medio de los niveles de fluorescencia de la colonia.

Un circuito para control de población de bacterias (V)

¿Pueden pensar en implicancias y aplicaciones de este circuito?

Medición de crosstalk (I)

Una cosa que llevamos tiempo sabiendo, y que les he hablado, aunque no mostrado evidencia, es el asunto del crosstalk entre sistemas de QS.

El crosstalk es una característica negativa de los sistemas de QS, que se traduce en que la proteína receptora de un sistema X es capaz de recibir AHL de un sistema distinto Y, y jugar su papel de señalización normalmente (aunque con menor intensidad).

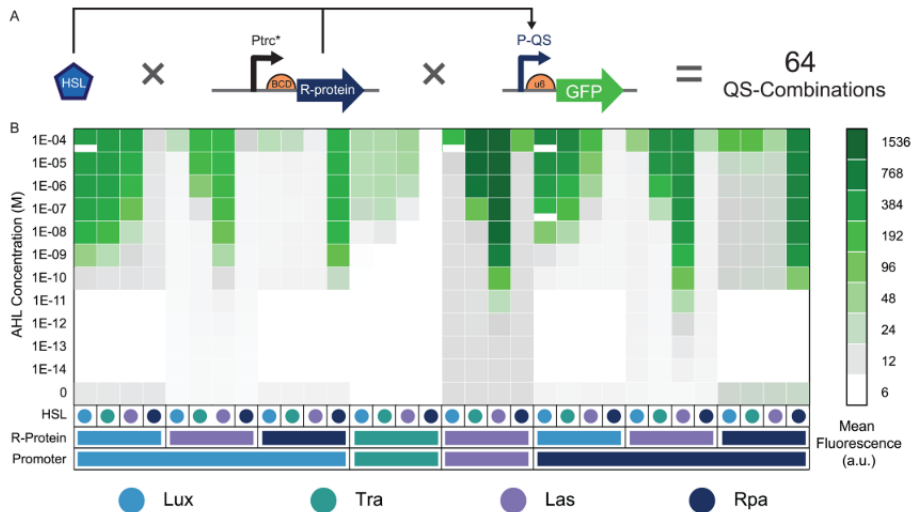
Así entonces, quisiéramos saber cuáles son los sistemas que muestran crosstalk para no colocarlos en un mismo circuito.

Los experimentos mostrados en el paper son simples y consisten en ir cambiando el AHL de un sistema X, usar proteínas receptoras de un sistema Y, y activar a un promotor de un sistema Z.

Si bien el experimento es muy simple y el diseño del circuito no tiene nada raro, la información que otorgan los resultados es muy valiosa.

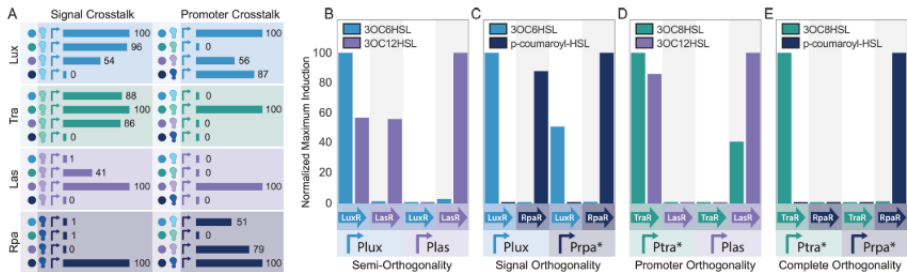
Medición de crosstalk (III)

Los circuitos y resultados se ven así:



Medición de crosstalk (IV)

De los resultados de la slide anterior, se grafica la ortogonalidad entre los distintos sistemas:



Así entonces, quedan en evidencia dos cosas:

- 1 Que hay (muy) pocos sistemas de comunicación de QS.
- 2 Hay que tener sumo cuidado al elegirlos para implementar circuitos, porque de los pocos que hay, además presentan crosstalk.

El primer circuito nos muestra una aplicación para un sistema de QS, y el segundo caracteriza al sistema en sí.

Si bien los sistemas de QS resultan muy útiles, como se ve del primer circuito (¿por qué?) se debe tener en cuenta que no abundan, y que es preciso usar otras formas de comunicación que puedan apoyar en la implementación de circuitos.

Veremos algunas aplicaciones más!!!

CU!!!