

# Modelo dinámico de la red de regulación de la diferenciación de eritrocito y megacariocito.

Fernando Andrade Díaz<sup>1,2</sup> & Luis Mendoza Sierra<sup>2</sup>

1- Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, UNAM

2- Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM



## Introducción.

La hematopoyesis es el proceso por el cual se diferencia una célula troncal hematopoyética en los diferentes linajes de células sanguíneas, eritrocitos, megacariocitos, linfocitos B y T, granulocitos, y macrófagos. En particular, la diferenciación de los eritrocitos y megacariocitos se da a partir del progenitor megacariocito-eritrocito, MEP (Figura 1). El proceso está dirigido por la interacción de varios factores de transcripción, señales extracelulares y moléculas de señalización. El presente trabajo pretende inferir la red de regulación genética cuyo comportamiento dinámico describa el proceso de diferenciación del eritrocito y megacariocito. Es necesario analizar este proceso con un formalismo que permita describir tanto la estructura de la red de regulación, como sus estados estacionarios de activación.

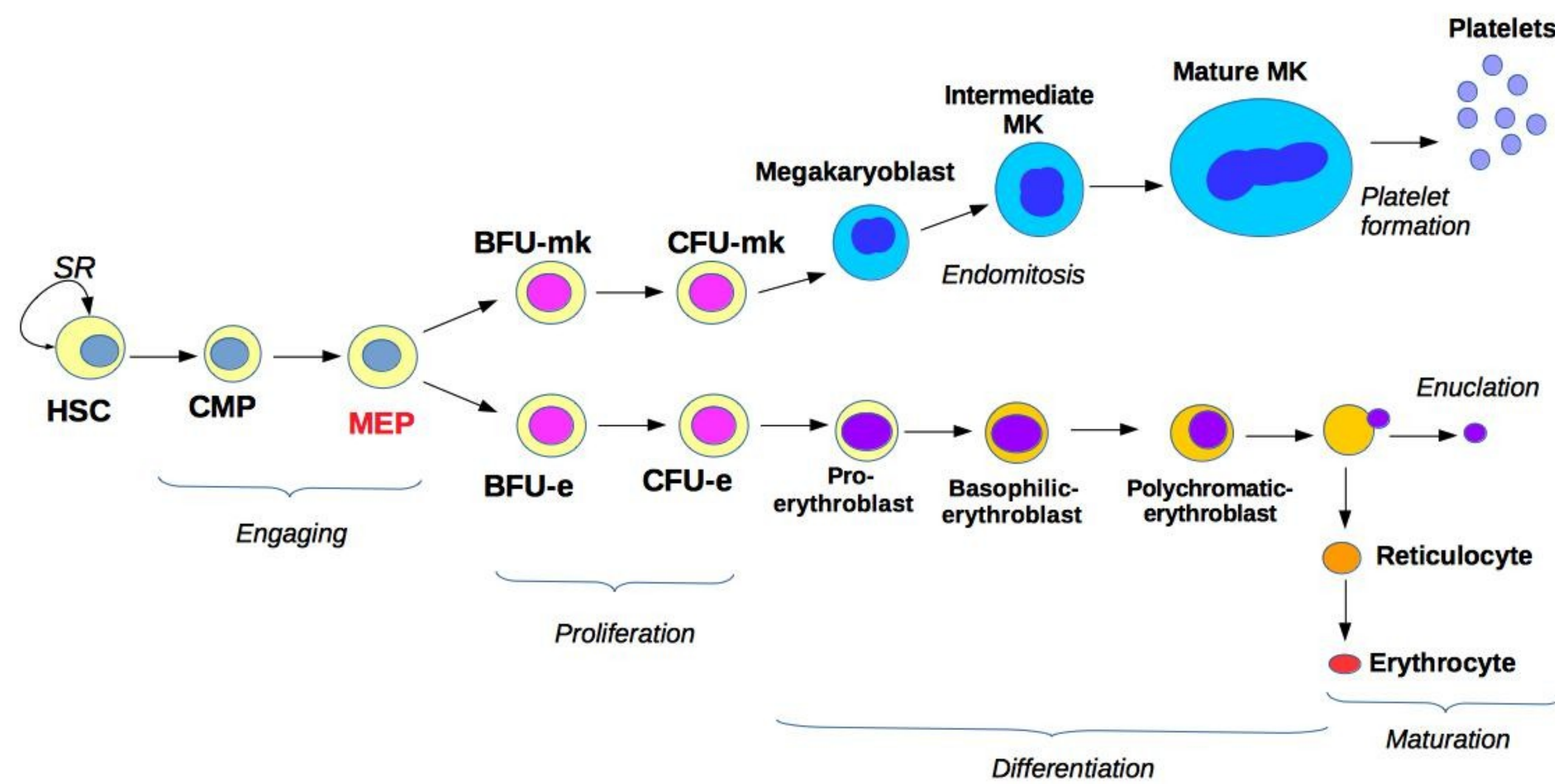


Figura 1. Eritro-megacariopoyesis en detalle. Debajo de las llaves se muestran estados reconocibles para ambos procesos.

## Resultados

Se infirió la red de regulación utilizando las siguientes moléculas: 1) Receptores de membrana y señales extracelulares: Eritropoyetina y Receptor para eritropoyetina (EPOR), Trombopoyetina y Receptor para trombopoyetina (C-mpl) y Stem cell factor y Receptor para SCF (C-kit); 2) Moléculas de señalización: Jak-2, Stat-3 y Stat-5. 3) Factores de transcripción. Gata-1, Gata-2, EKLF, Fli-1, LRF, SCL, PU.1, Eto-2. 4) Moléculas adaptadoras: Fog-1. La arquitectura de la red la comprenden los 19 nodos y 63 interacciones (figura 2). De dicha arquitectura se obtuvieron los atractores (figura 3).

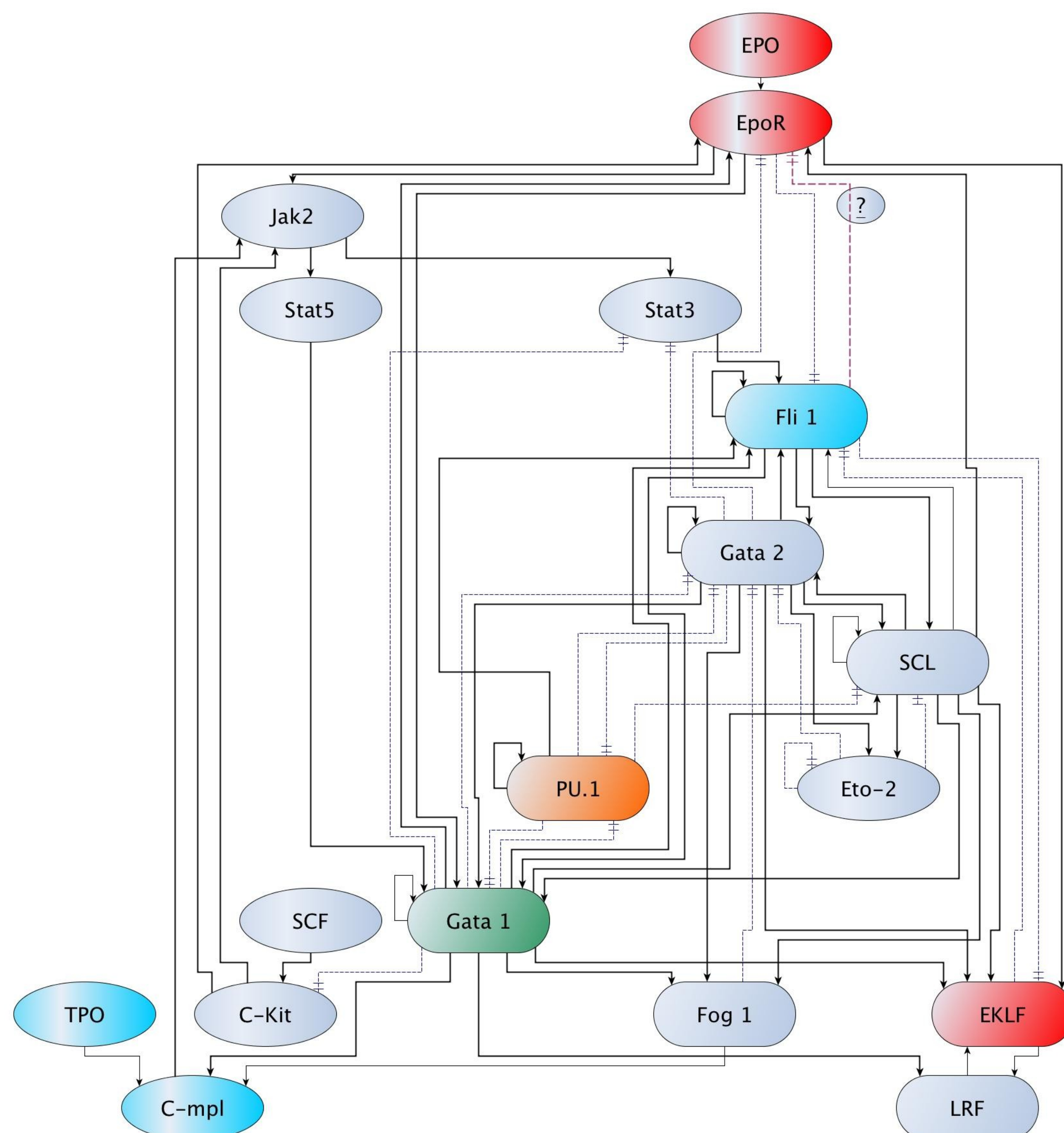


Figura 2. Red de regulación que controla la eritro-megacariopoyesis. Las líneas continuas indican activación, las discontinuas inhibición. El color rojo indica las moléculas más importantes para eritrocito, las azules para megacariocito, el naranja el regulador para proliferación y el verde el regulador para diferenciación. El nodo con signo ?, es una predicción de la inhibición de Fli-1 a EpoR

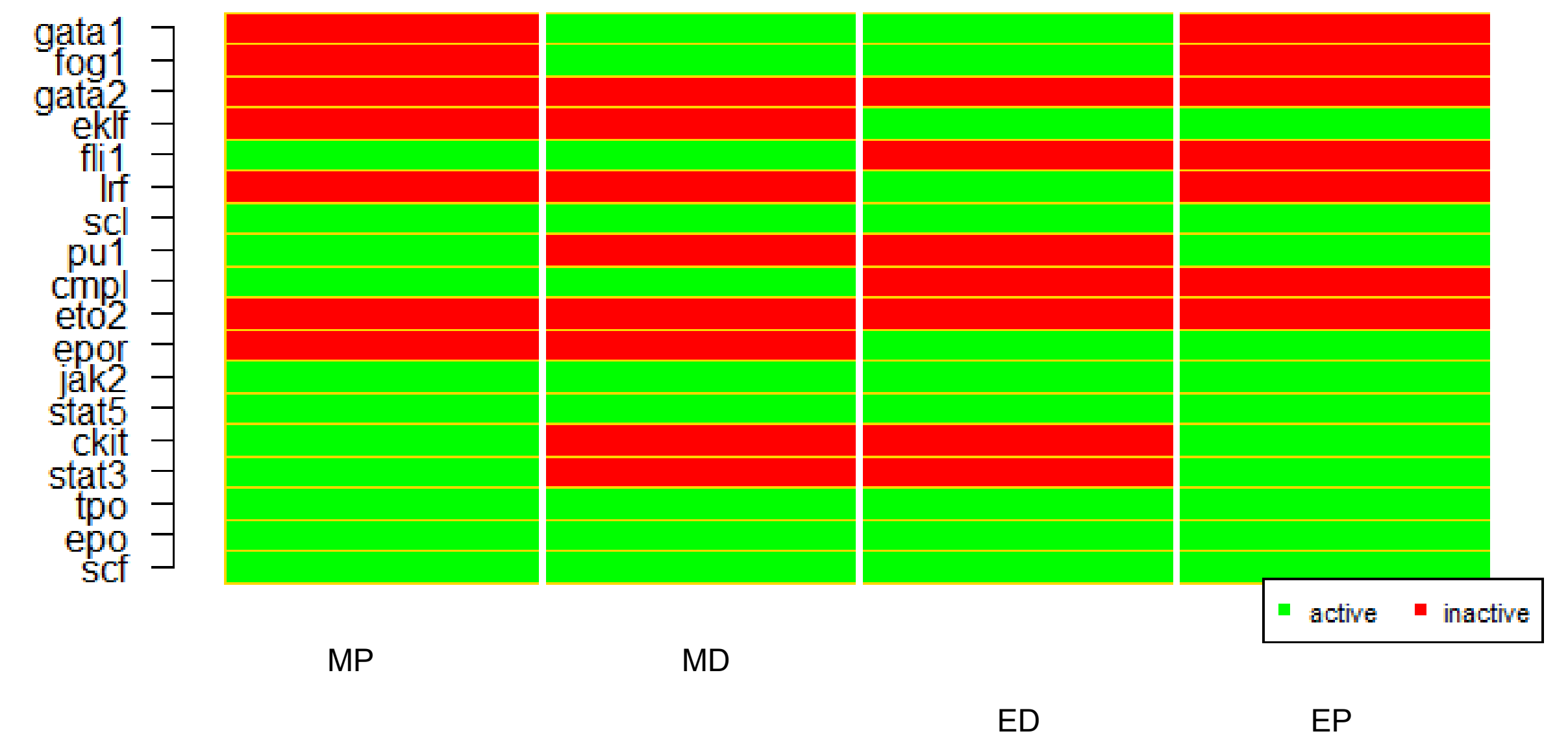


Figura 3. Se muestran los atractores obtenidos a partir de la figura 2. M: representa megacariocito; E representa eritrocito; P: estado proliferativo; D: estado de diferenciación.

## Discusión.

Los atractores representan 2 procesos biológicamente relevantes. La toma de decisión eritrocito-megacariocito, lograda mediante la inhibición cruzada de EKLF/Fli1 (Figura 4). El segundo proceso es diferenciar el estado de proliferación/diferenciación lograda mediante la inhibición cruzada de Gata1/Pu.1 observada en eritroleucemia y progenitores eritroides (Figura 5).

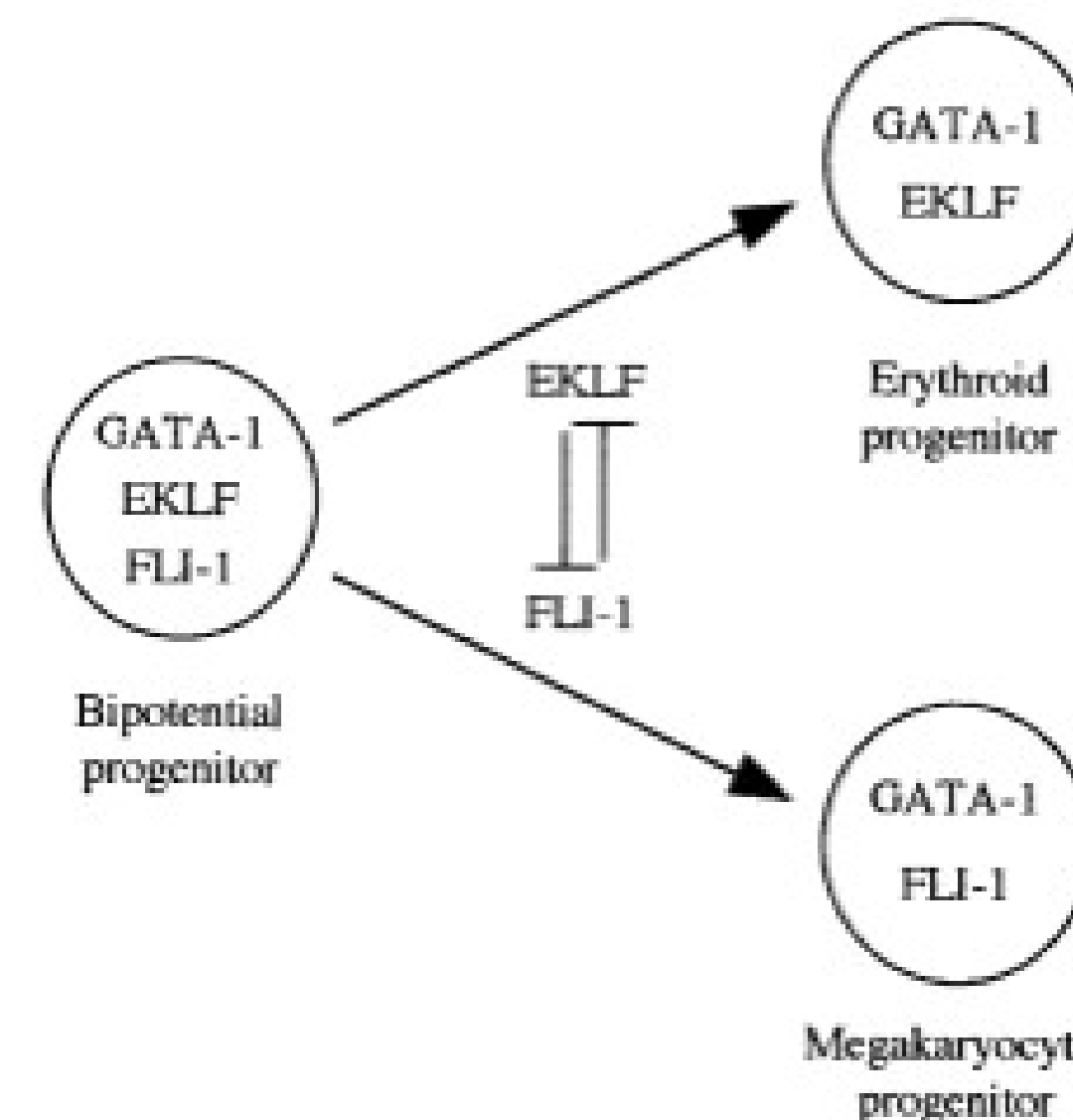


Figura 4. El antagonismo entre EKLF y Fli1 es necesaria para lograr que el MEP se convierta ya sea en eritrocito o megacariocito. Tomado de J. Starck, N et al. (2003). Molecular and Cellular Biology, 23(4), 1390-1402

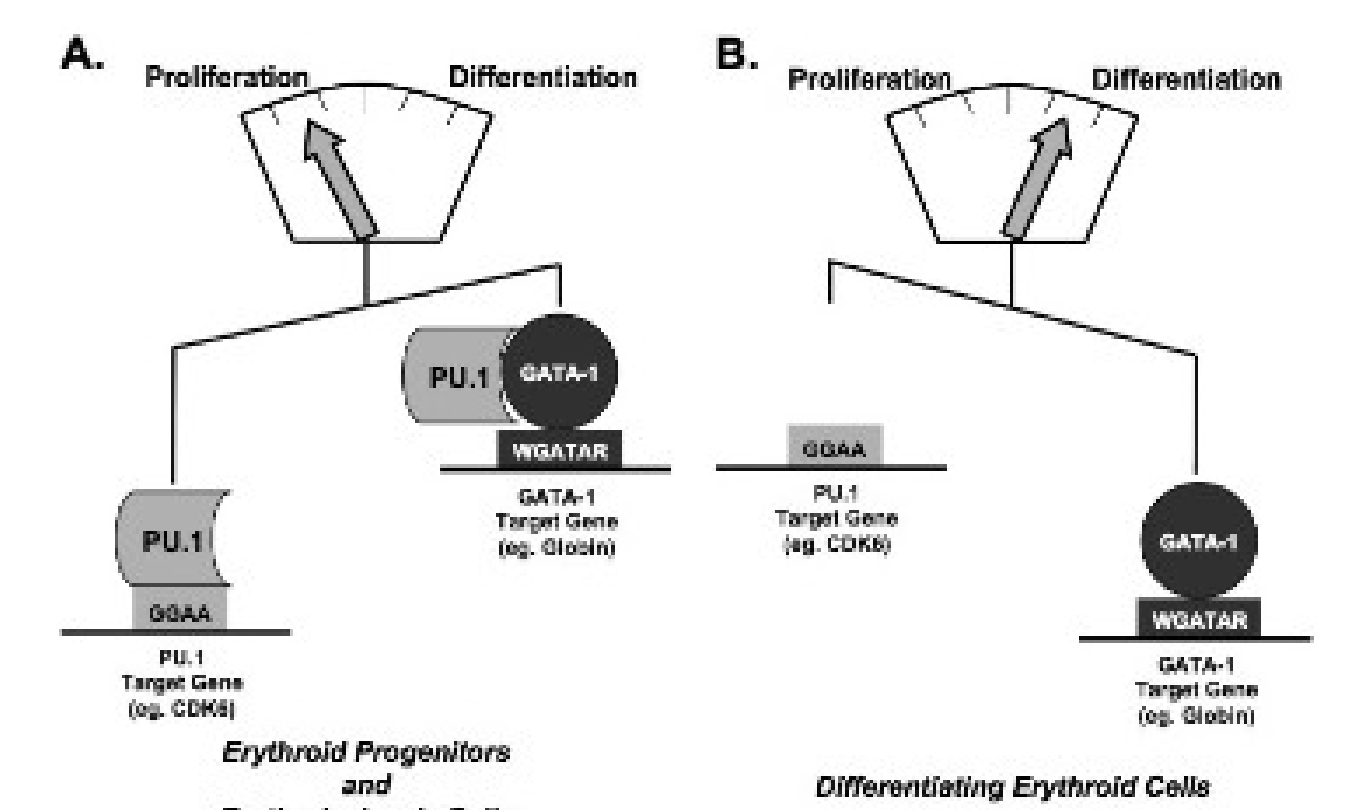


Figura 5. El antagonismo cruzado entre Pu.1 y Gata1 en el contexto eritroide permite a los progenitores pasar del estado de proliferación a diferenciación. Tomado de Choe, K. S., et al (2010). The Journal of Biological Chemistry, 285(5), 3044-52.

## Conclusiones y perspectivas.

El modelo describe el el proceso de diferenciación de eritrocito-megacariocito. Posteriormente se seguirá la metodología de Mendoza 2006 para convertir el presente modelo a uno dinámico continuo (Figura 6).

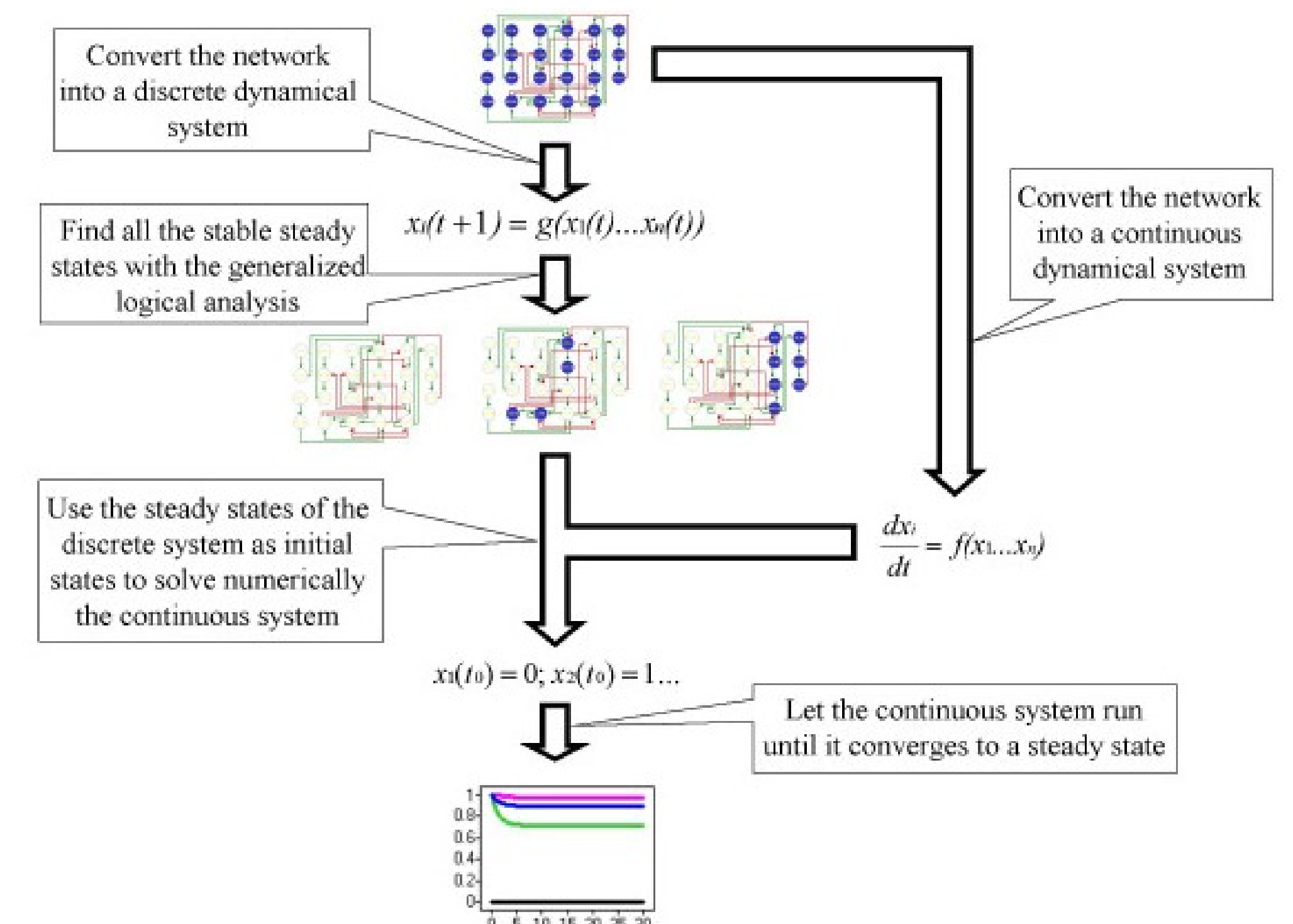


Figura 6. Metodología que describe de forma general de como convertir un modelo dinámico discreto por uno continuo. Tomado de Mendoza, L., & Xenarios, I. (2006). Theoretical Biology & Medical Modelling, 3, 13.

## Agradecimientos.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Conacyt, México, por el apoyo económico brindado. Y a los miembros del Laboratorio de Cómputo Biológico, UNAM, por el apoyo académico brindado.