

Predicción de la expresión génica: una revisión

Tania Gonzalo Santana

Claudia Guerrero Rodríguez

Sandra Mingo Ramírez

Daniel Parra Gutiérrez

2024/25

El estudio de Isaacs et al. (2003) muestra cómo la integración métodos experimentales y simulaciones computacionales con modelos cuantitativos permiten conocer en profundidad el comportamiento de la red de autorregulación del fago λ .

En este estudio, se aisló y cuantificó un módulo de autorregulación positiva extraído del operador derecho (OR) del fago λ en *E. coli*. Mediante un bucle de realimentación positiva, la proteína represora λ mutada (cI857) activa su propia transcripción junto a un gen reportero GFP. Midieron mediante citometría de flujo la distribución de fluorescencia celular a distintas temperaturas. Inicialmente, se estableció un modelo determinista, el cual predijo la aparición de biestabilidad al aumentar la tasa de desnaturalización térmica de cI857. No obstante, este modelo también predice histéresis, lo cual no se observó experimentalmente. Esto se resolvió mediante la incorporación de ruido intrínseco (modelo estocástico, Langevin). Este segundo modelo reprodujo cuantitativamente los histogramas, la media y el coeficiente de variación observados experimentalmente.

La mayoría de las funciones celulares resultan de la interacción entre genes, proteínas, RNAs y metabolitos a través de redes de regulación. Uno de los grandes desafíos de la biología de sistemas es ser capaz de deducir respuestas fenotípicas celulares a partir de la estructura y comportamiento de estas redes de interacción tan complejas. Estas pueden diseccionarse en módulos, unidades funcionales más sencillas ([1]), cuya caracterización aislada facilita la predicción de comportamientos en redes complejas [2]. El trabajo de Isaacs et al. ejemplifica este enfoque denominado “bottom up”.

Este estudio demuestra cómo un enfoque integrado en el que se combina un modelo cuantitativo junto con los componentes esenciales de una red, permite descubrir propiedades clave del sistema como la biestabilidad o la presencia de histéresis. Además, la combinación de un enfoque teórico y experimental es clave para entender el funcionamiento de las redes reguladoras a gran escala como los patrones globales de expresión o la letalidad génica ([1]).

Isaacs et al. demostraron que la desestabilización de la proteína mutante del represor λ debida a la temperatura desencadenaba un régimen biestable dentro de una población celular que se mantenía gracias a la retroalimentación positiva del represor. Esta biestabilidad sólo pudo modelarse mediante un modelo estocástico que era capaz de reflejar lo que sucede a nivel celular: el ruido génico se debe a fluctuaciones en el número absoluto de moléculas debido a la aleatoriedad de las reacciones químicas ([3]). Este trabajo refuerza la idea de que el ruido intrínseco, lejos de ser un artefacto, es un componente funcional en sistemas biológicos, capaz de impulsar transiciones entre estados estables sin necesidad de fluctuaciones externas. Esto conecta con trabajos de [4] sobre ruido intrínseco/extrínseco en expresión génica, y subraya la función dual del ruido: a menudo considerado perturbador, aquí es un motor de cambio de estado programado.

La incorporación de parámetros bioquímicos de valores conocidos (afinidad de unión a operadores, tasas de dimerización) en el modelo estocástico permitió capturar de manera rigurosa el estado de las células, obteniendo unos resultados prácticamente idénticos a lo experimentales. Este enfoque resalta la necesidad de modelos mecanicistas para predecir comportamientos emergentes en biología sintética. La integración de un modelo determinista (bifurcación de puntos fijos) con términos de ruido tipo Langevin permitió reproducir histogramas de fluorescencia, medias y coeficientes de variación sin ajustar artificialmente un “parámetro de ruido”. Este enfoque es un precedente de las actuales prácticas en biología de sistemas, donde se combinan simulaciones de reacciones discretas (Gillespie) con análisis continuo para capturar fenómenos multiescala. Para los modelos experimentales se realizó una medición sistemática de niveles de GFP para la cuantificación de la expresión. Los resultados experimentales se utilizaron para ajustar un modelo con regresión lineal y evaluar su predictibilidad.

Este artículo ha demostrado que es posible predecir la expresión génica con una alta precisión en un rango amplio. Mediante modelos teóricos y simulaciones se ha podido confirmar que los elementos de secuencia contribuyen de manera aditiva a la fuerza del promotor, identificando los sitios más determinantes para la actividad del promotor.

Entre las limitaciones y desafíos que plantea el estudio se encuentran:

- Escalabilidad: Mientras que módulos aislados son manejables, su acoplamiento en redes multicapa (ej., interacciones metabolismo-transcripción) introduce no linealidades impredecibles.
- Contexto celular: El estudio usó plásmidos de alto número de copias, pero en sistemas genómicos nativos (copias únicas), el ruido y la dinámica podrían variar significativamente.
- Estudio microscópico complementario: podría posibilitar la medición temporal transiciones en escalas de tiempo inferiores al tiempo de división de la célula, permitiendo la comparación directa del modelo experimental respecto al nivel unicelular, mientras que la tecnología utilizada en el estudio (citometría de flujo) proporciona únicamente estadísticas unicelulares en una población de células.
- Aplicaciones *in vivo*: La dependencia de la temperatura como interruptor limita su uso en organismos homeotérmicos. Alternativas (moléculas pequeñas, luz) requieren exploración.

Intento fusión: Sin embargo, el estudio empleó plásmidos de alto número de copias lo que no es representativo del fago λ que sólo presenta una copia, por lo que el ruido y la dinámica podría variar significativamente de la realidad. Además, sólo se está caracterizando un módulo aislado de manera que al acoplarlo a redes multicapa podrían introducirse no linealidades que dieran lugar a un comportamiento impredecible por el modelo. Por otro lado, la citometría de flujo sólo proporciona estadísticas unicelulares a través de una población de células. De manera que uno de los propósitos de los autores es desarrollar un estudio microscópico celular que permita la medición a tiempo real de las transiciones que ocurren en escalas de tiempo inferiores al tiempo de división celular y que permita la comparación directa entre el modelo y el experimento a nivel unicelular. En el caso de querer emplear este módulo en organismos eucariotas, deberíamos considerar la complejidad de la regulación eucariota desde efectos epigenéticos a las estructuras secundarias del ARN mensajero. Además, su uso estaría limitado en organismos homeotermos sensibles al cambio de temperatura.

Este trabajo abrió el camino para una explosión de estudios sobre la dinámica estocástica en biología, inspirando nuevas formas de modelar, medir y diseñar sistemas genéticos. Hoy, la ingeniería de circuitos sintéticos incluye el ruido como un parámetro más del diseño, y se reconoce el papel fundamental que juega el ruido en el desarrollo, la diferenciación o la resistencia a tratamientos. Además, este artículo anticipó una visión más rica y realista de la biología molecular, donde el determinismo se mezcla con la probabilidad para generar comportamiento complejo, diverso y evolutivamente robusto.

En conclusión, el trabajo de Isaacs et al. es un hito en la caracterización cuantitativa de módulos genéticos. Al emplear modelos estocásticos junto con variables cuyos valores son conocidos, no sólo valida principios teóricos, sino que también ofrece un marco para diseñar circuitos sintéticos con funciones predecibles. La perspectiva futura pasa por caracterizar dinámicas de conmutación a nivel unicelular, evaluar efectos de contexto y explorar acoplamientos modulares, avanzando hacia el objetivo de diseñar redes de regulación génica con precisión predictiva.

Bibliografía

- [1] Leland H. Hartwell et al. «From molecular to modular cell biology». En: *Nature* 402.S6761 (dic. de 1999), págs. C47-C52. ISSN: 1476-4687. DOI: [10.1038/35011540](https://doi.org/10.1038/35011540).
- [2] Maria I. Arnone y Eric H. Davidson. «The hardwiring of development: organization and function of genomic regulatory systems». En: *Development* 124.10 (mayo de 1997), págs. 1851-1864. ISSN: 1477-9129. DOI: [10.1242/dev.124.10.1851](https://doi.org/10.1242/dev.124.10.1851).
- [3] Ertugrul M. Ozbudak et al. «Regulation of noise in the expression of a single gene». En: *Nature Genetics* 31.1 (abr. de 2002), págs. 69-73. ISSN: 1546-1718. DOI: [10.1038/ng869](https://doi.org/10.1038/ng869).
- [4] Michael B. Elowitz y Stanislas Leibler. «A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators». En: *Nature* 403.6767 (ene. de 2000), págs. 335-338. ISSN: 1476-4687. DOI: [10.1038/35002125](https://doi.org/10.1038/35002125).