

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 combinación entre métodos experimentales y simulaciones computacionales permiten conocer en profundidad la red de autorregulación del fago λ .

En el estudio de Isaacs et al. 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 en el que la proteína represora λ mutada (cI857) activa su propia transcripción junto a un gen reportero GFP, midieron por citometría de flujo la distribución de fluorescencia celular a distintas temperaturas. Se estableció un modelo determinista, el cual predijo la aparición de bistabilidad (dos estados estables de expresión) 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 (cita 1). 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 (Hartwell et al), cuya caracterización aislada facilita la predicción de comportamientos complejos en redes mayores. El trabajo de Isaacs et al. ejemplifica este enfoque “bottom up”: extraer un motivo de realimentación positiva y someterlo a escrutinio cuantitativo, antes de reinsertarlo en arquitecturas mayores.

Este estudio muestra con un enfoque integrado el funcionamiento de una red génica autorregulada con un modelo cuantitativo y reduciendo la complejidad de las redes génicas a los componentes esenciales. Esta combinación de un enfoque teórico y experimental permite resolver la complejidad de las redes reguladoras de genes a gran escala, analizando los estados de expresión de genes y comprendiendo los patrones globales de expresión y evaluación de la letalidad génica.

Isaacs et al. demostraron que la desestabilización proteica vía temperatura activa un régimen biestable en un circuito de retroalimentación positiva, validando predicciones teóricas mediante mediciones estocásticas a nivel de célula única. 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 Elowitz & Leibler (2000) 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 integración de parámetros bioquímicos conocidos (afinidad de unión a operadores, tasas de dimerización) en un modelo estocástico permitió una comparación rigurosa con datos 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.
- Aplicaciones *in vivo*: La dependencia de la temperatura como interruptor limita su uso en organismos homeotérmicos. Alternativas (moléculas pequeñas, luz) requieren exploración.

Además, el estudio se realizó en un sistema simplificado (*E. coli*), sin considerar la complejidad de la regulación eucariota. No se incluyen efectos epigenéticos ni estructuras secundarias del ARN mensajero. El modelo es lineal y puede no captar todas las interacciones biológicas.

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 reconocen funciones funcionales del ruido en desarrollo, diferenciación y resistencia a tratamientos.

En retrospectiva, 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 vincular modelos estocásticos con datos experimentales, no solo 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.