

Excitabilidad en circuitos genéticos: un mecanismo de toma de decisión en células

Gürol M. Süel¹, Rajan P. Kulkarni², Michael B. Elowitz² y Jordi García-Ojalvo^{3*}

¹Green Center for Systems Biology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX 75390, EEUU

²Division of Biology and Department of Applied Physics, California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, EEUU

³Departament de Física i Enginyeria Nuclear, Universitat Politècnica de Catalunya, Colom 11, 08222 Terrassa

El funcionamiento celular se basa en redes moleculares de interacción entre genes y proteínas, la arquitectura de las cuales determina el comportamiento dinámico y no lineal de la célula. Existen ejemplos de circuitos genéticos con comportamientos biestables (como en el caso del metabolismo de la lactosa en la bacteria *E. coli*¹) y oscilatorios (por ejemplo el ciclo celular²). Un tercer tipo de comportamiento dinámico muy común en sistemas no lineales, que funciona de forma muy característica en entornos ruidosos, es la *excitabilidad*. En esta charla presentamos evidencia experimental y teórica reciente de un circuito genético excitable en la respuesta al estrés de la bacteria *B. subtilis*.

Cuando una población de células *B. subtilis* se somete a estrés por falta de alimentos, se produce una activación de diversos programas genéticos, que dan lugar a respuestas como la formación de esporas o biocapas, o la aparición de flagelos. Otra de estas respuestas es la diferenciación a un estado celular llamado *competente*, en el que la bacteria es capaz de asimilar ADN extracelular. Dicho estado ha sido ampliamente estudiado en las últimas décadas, sobretodo porque en él se basa una de las técnicas fundamentales de la ingeniería genética, concretamente la transformación. Ensayos bioquímicos muestran que el estado competente es reversible, de forma que cuando una bacteria se diferencia hacia este estado, puede regresar al estado de crecimiento normal (estado vegetativo) si las condiciones ambientales son las adecuadas. Nosotros hemos estudiado al nivel de células individuales el proceso de toma de decisión que lleva a la bacteria a diferenciarse al estado competente, utilizando una combinación de modelización dinámica y microscopía de fluorescencia temporalizada. Los resultados experimentales muestran que la diferenciación hacia el

estado competente es transitoria, de manera que la bacteria vuelve de forma espontánea hacia el estado vegetativo, después de haber pasado un cierto tiempo en el estado competente. Esta dinámica supone una restricción muy importante por lo que respecta a la arquitectura de la red de regulación genética que controla el desarrollo de la competencia. Hemos utilizado dicha restricción dinámica, que es compatible con un comportamiento excitable, para determinar el circuito genético mínimo que subyace a la diferenciación al estado competente³. Para ello hemos llevado a cabo una comparación exhaustiva de las observaciones experimentales con predicciones hechas por un modelo dinámico excitable sencillo.

Los resultados muestran que este circuito genético es sorprendentemente robusto a cambios en el nivel de estrés, y está diseñado de forma que ciertas características importantes desde el punto de vista evolutivo, concretamente la frecuencia de la diferenciación y la duración de la fase competente, se pueden controlar de forma independiente⁴. Hemos desarrollado asimismo un método para variar de forma global la cantidad de ruido bioquímico que está presente en la célula, con el que mostramos que las excursiones hacia la competencia son inducidas por ruido.

* jordi.g.ojalvo@upc.edu

¹ M. Santillan y M. C. Mackey, *Biophys. J.* **86**, 1282 (2004).

² J. R. Pomerening, S. Y. Kim y and J. E. Ferrell, *Cell* **112**, 565 (2005).

³ G. M. Süel, J. García-Ojalvo, L. M. Liberman y M. B. Elowitz, *Nature* **440**, 545 (2006).

⁴ G. M. Süel, R. P. Kulkarni, J. Dworkin, J. García-Ojalvo y M. B. Elowitz, *Science* **315**, 1716 (2007).