

toyLIFE: un universo de juguete para comprender mejor la evolución

Pablo Catalán*, Clemente Fernández-Arias y José A. Cuesta

Grupo Interdisciplinar de Sistemas Complejos (GISC)

Departamento de Matemáticas, Universidad Carlos III de Madrid 28911 Leganés (Madrid)

La existencia de mutaciones neutrales se conoce desde la mitad del siglo XX. Con el reciente acceso a secuencias genómicas, sin embargo, la relevancia de esta neutralidad se ha hecho más patente. Muchos modelos han intentado estudiar los efectos de esta neutralidad en la evolución. Normalmente, estos modelos asumen que cada organismo posee un genotipo y un fenotipo asociado. Si el organismo muta, su genotipo cambia, pero su fenotipo puede permanecer constante. Aquellos genotipos que están asociados al mismo fenotipo pertenecen a la misma *red neutra*. Si un genotipo puede sufrir muchas mutaciones sin cambiar de fenotipo, se dice que es *robusto*.

Los modelos que estudian estos fenómenos definen varias clases de “genotipos”, como el RNA, las proteínas o las redes de regulación genéticas, y un “fenotipo” correspondiente: la estructura secundaria en el caso del RNA y las proteínas, y los patrones de expresión génica, en el caso de las redes de regulación. Posteriormente, se estudian varias propiedades de estas redes neutras. Sin embargo, hay muchos niveles de degeneración que contribuyen a la neutralidad y no se tienen en cuenta en estos modelos. Por ejemplo, la misma proteína puede ser codificada por diferentes secuencias de DNA, diferentes proteínas dan lugar a redes de regulación idénticas, etcétera. Además, es difícil definir la mutación en “genotipos” como las redes de genes: si las mutaciones afectan al DNA, ¿cómo se traducen estos cambios en la estructura de la red? Para resolver estos problemas, hemos desarrollado un modelo de juguete que incluye varios niveles de organización para poder estudiar el efecto de la degeneración en la robustez mutacional.

Presentamos toyLIFE, un nuevo marco diseñado para estudiar la evolución de organismos a distintos niveles de organización. toyLIFE contiene análogos de genes, proteínas y metabolitos (ver figura 1), que interactúan mediante reglas físicas bien definidas para formar redes de regulación de juguete. Este sencillo sistema nos permite estudiar cómo una mutación al nivel del DNA de juguete se transmite a través de los distintos niveles, mejorando nuestra comprensión de la evolución de estos sistemas.

El funcionamiento de los organismos en toyLIFE se parece mucho al que observamos en células reales. Complejos patrones en regulación de la expresión de genes y en el metabolismo emergen a partir de las sencillas reglas físicas de interacción. Es posible diseñar redes de regu-

lación con capacidad de romper metabolitos y, más aún, se pueden encontrar estas redes buscando al azar en el espacio de genotipos. Además, estas redes son robustas a cambios en sus componentes.

Con toyLIFE podemos observar cómo cambios en el DNA se traducen en cambios en la estructura de las proteínas, las interacciones entre estas o el comportamiento de la red. Se observa que la degeneración entre niveles se acumula de manera no trivial, de forma que, por ejemplo, cambios en las proteínas que forman una red de regulación pueden alterar el patrón de expresión génica, sin alterar la función metabólica.

Hemos estudiado también la abundancia de las distintas redes de regulación, que no es homogénea. Así, algunas redes son mucho más frecuentes que otras, e incluso algunas no aparecen. Es decir, hay redes de regulación que no son alcanzables, no porque el espacio de posibilidades sea muy amplio, sino porque no hay ninguna combinación de genes que dé lugar a esa topología particular. Esto introduce una importante limitación a lo que la evolución puede alcanzar, que no estaba presente en otros modelos de redes neutras.

En conclusión, para poder estudiar las propiedades de una red neutra, todos los niveles de organización deben ser tenidos en cuenta. En caso contrario, se corre el riesgo de introducir sesgos espurios en la dinámica evolutiva.

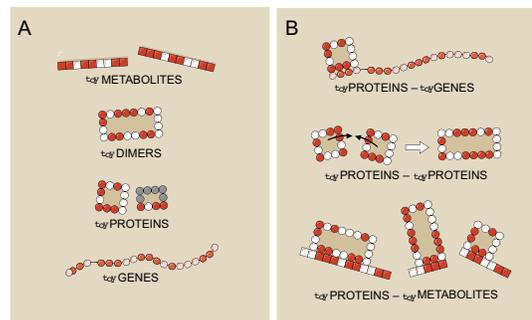


FIG. 1. (A) Elementos de toyLIFE. (B) Interacciones entre elementos de toyLIFE.

* pcatalan@math.uc3m.es