

Evaluando lo crítico en las formas de la vida

Brenda Garduño-Sánchez

Septiembre 27, 2018

No. 32/2018

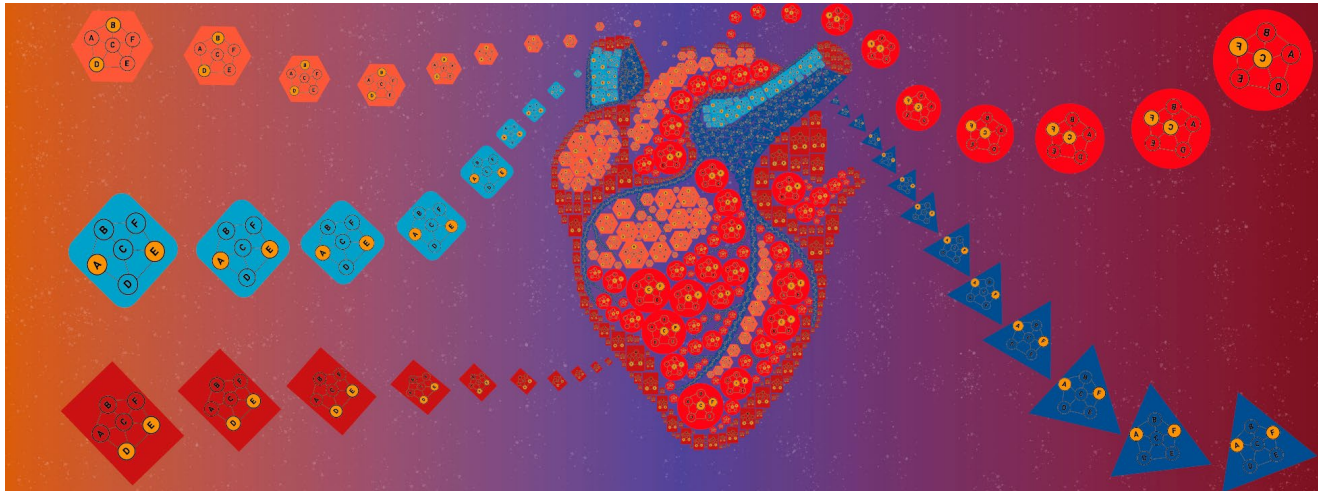


Ilustración: Brenda Laguna García, 2018

“La criticalidad parece ser el equilibrio evolutivo de los sistemas complejos”
-Alejandro Frank

Una célula tiene en su interior información genética que determina sus funciones. En el cuerpo humano todas las células tienen la misma información genética, pero ¿qué determina que se formen los distintos órganos del cuerpo si se tiene la misma información en todas las células?

El estudio de los sistemas complejos ha intentado resolver esta pregunta. Para ello se han enfocado en estudiar desde el nivel de organización más pequeño –la célula– hasta la creación de formas, patrones, tejidos, órganos y sistemas.

La doctora en Ciencia de Sistemas por la *Binghamton University*, Hyobin Kim, quien realiza su estancia postdoctoral en el Centro de Ciencias de la Complejidad, expuso durante el *Seminario de Proyectos Postdoctorales* el pasado 20 de agosto, su [trabajo](#) de doctorado en el que evaluó “cómo la criticalidad de las redes de regulación genética afecta a la creación de formas o patrones, tejidos u órganos, bajo perturbaciones genéticas”.

La criticalidad suele ser definida como el estado de equilibrio de un sistema entre dos comportamientos antagónicos: que es robusto (se opone al cambio), y adaptable al cambio; en [estudios previos](#) se ha observado que la gran mayoría de los sistemas vivos son críticos, y los genes no están exentos de esta característica.

LOS LADRILLOS DE LA VIDA Y UNA ENREDADERA ENTRE ELLOS

Los genes son la unidad física y funcional básica de la herencia, “es un fragmento de DNA que contiene el código o instrucciones para sintetizar proteínas”, explicó Kim el pasado 20 de agosto al definirlos como “los ladrillos de la vida”.

Por mucho tiempo se pensó que existía un gen para cada una de las características que observamos: un gen para la hemoglobina, un gen para el color del cabello, etc. Sin embargo, se ha visto que no todo lo que

observamos es resultado directo de lo que codifica un solo gen, sino de la interacción y relación que existe entre los genes, lo cual origina una expresión física: un fenotipo.

La interacción entre los genes puede representarse por medio de una red que se construye a partir de la expresión de los genes, proceso por el que la información del gen se utiliza para sintetizar una proteína. Cuando un gen se exprese, regulará la expresión de otro y otros genes con los que interactúe en la red.

A estas enredaderas se les denomina redes de regulación genética (*GRNs* por sus siglas en inglés), las cuales son consideradas el componente principal del control celular.

El modelo matemático utilizado para estudiar las *GRNs* es el modelo de redes booleanas propuesto previamente por el doctor Stuart Kauffman en 1969. El sistema del modelo tiene N número de nodos, en el caso de las *GRNs* los nodos son los genes, y K número de entradas en cada nodo, es decir los mecanismos de regulación o el número de genes con los que interactúa el nodo. Los nodos tienen dos estados, encendido o apagado, que representan si el gen se encuentra activo (se le asigna el número 1) o inactivo (se le asigna el número 0). El estado de cada gen en la red dependerá del número de genes con los que interactúa (K) y el estado de estos (0 o 1).

LA CRITICALIDAD DE LAS CÉLULAS

Diversos autores indican que los sistemas presentes en la naturaleza son sistemas complejos con propiedades críticas. ¿Pero a qué se refieren con que sean críticos?

Kim, y otros autores, define a un sistema en estado crítico como aquel que se encuentra en transición de fase, un balance óptimo entre ser robusto y adaptable al cambio. En una situación donde hay una perturbación en el sistema, la robustez va a mantener las funciones ya existentes en éste, mientras que aquel que es adaptable creará nuevas funciones en lugar de conservar las existentes; los sistemas críticos mantienen las funciones existentes y al mismo tiempo son flexibles a generar nuevas funciones.

Evaluar la dinámica de las *GRNs* en presencia de perturbaciones tiene importancia e interpretación evolutiva, indica Kim. Una perturbación a las *GRNs* puede verse como una mutación en un gen.

La mutación de los genes es el proceso en el que el gen original cambia y por ende genera un producto diferente del original. Las mutaciones son una de las causas de la variabilidad biológica existente, sin embargo no todas las mutaciones en los genes se ven reflejadas en un fenotipo. De ahí la importancia de evaluar cuándo las mutaciones puedan generar un fenotipo distinto de cuando no, lo cual dependerá de la dinámica del sistema.

En un [estudio](#) realizado en 2008 el doctor Enrique Balleza del Instituto de Física de la UNAM, junto con otros colaboradores, utilizan datos experimentales de diversos sistemas biológicos para evaluar la dinámica de las redes de regulación genética. Observaron que las *GRNs* son críticas, y por ende son robustas y adaptables a las perturbaciones en el sistema. En este estudio, y [otros](#), evalúan la criticalidad a nivel celular, es decir que se enfocaron en estudiar la criticalidad de las redes en las células.

Con esto ya se sabe que la criticalidad de las *GRNs* y la dinámica de éstas en las células de diversos sistemas biológicos es fundamental. Sin embargo aún no se sabe la relación entre la criticalidad de *GRNs* y la morfogénesis, es decir la creación de formas.

DE LA CÉLULA A LOS TEJIDOS

La doctora Hyobin Kim, decidió llevar el estudio de las redes de regulación genética al siguiente nivel de organización: pasó de la célula a los tejidos. Ella, al igual que los autores pasados, encontró un particular interés en evaluar la criticalidad en las *GRNs*, en la morfogénesis, bajo perturbaciones en las redes.

Para ello realizó tres estudios distintos.

En el primero, evaluó cómo la criticalidad de las GRNs afecta la formación de patrones o agregados celulares, sin ninguna perturbación al sistema. Para ello generó un modelo computacional en el que simuló la agregación o conjunción de células en el proceso de morfogénesis, o creación de formas o patrones.

Todo comienza con una sola célula que se divide para dar origen a otra célula, es decir prolifera. Esta célula puede seguir proliferando o bien diferenciarse a otro tipo de célula que posee características diferentes. De igual forma, la célula puede tener un aparente estado de inactividad en el que no prolifera ni se diferencia, se mantiene ahí, sin actividad aparente pero sigue estando viva. O bien puede pasar por apoptosis: muere y deja de existir.

A estas cuatro actividades celulares –proliferar, diferenciarse, estar inactiva y morir– Kim las establece como destinos finales de las células, o tipos celulares. Los tipos celulares en el sistema de la red de regulación genética se les denomina sumideros, los cuales son el resultado de las combinaciones de los estados de los genes y que dan el fenotipo más estable en el sistema.

En el modelo todas las células poseen la misma red de regulación genética con 16 genes y variaron el valor de K (el número de genes con que interactúa cada gen) de 1 a 4. Cuando $K=1$ la dinámica de la red era ordenada, un sistema robusto, cuando $K=2$ la dinámica era crítica y cuando $K=3$ y 4 la dinámica era caótica, un sistema completamente adaptable.

Una vez que se tiene establecida la GRNs para las células y los diferentes destinos celulares, se debe tomar en cuenta la interacción que existe en las células para poder explicar la formación de patrones o formas de los agregados celulares.

Por ello el modelo morfogenético contempla primeramente, la interacción entre dos células y los mecanismos de comunicación celular que pueden producir un cambio o transición en el destino final de las células, ejemplo: pasar de ser una célula en proliferación a diferenciarse.

Las interacciones entre las células no sólo van a determinar el destino final de éstas, sino que también van a establecer una forma o patrón determinado dependiendo del tipo de células que intervengan. Por ello en el modelo se contempla adicionalmente a los movimientos celulares para poder obtener las formas generadas en los patrones de las células en el espacio.

Tras hacer simulaciones para valores de $K=1, 2, 3, 4$ en la GRNs, obtuvieron que las morfologías de los patrones espaciales eran únicas y no se repetían cuando las redes de regulación genética eran críticas, es decir tenían un valor de $K=2$. Esto indica que la criticalidad de las GRNs facilita la formación de patrones únicos.

PERTURBANDO AL SISTEMA

Para la doctora Kim no fue suficiente llegar al resultado anterior, a ella le interesaba agregar un elemento que le permitiera ponerlo en un contexto biológico evolutivo. Así que observó qué sucedía en el sistema cuando se le añadían perturbaciones, en este caso mutaciones en los genes. Por lo que su segundo estudio se basó en evaluar el modelo morfogenético bajo perturbaciones genéticas a la red. Cabe mencionar que todas las células poseían la misma GRNs con las mismas mutaciones ya que se generaron de una célula madre con las mutaciones iniciales y por ende las células hijas tenían las mismas mutaciones en la red.

Se enfocó en analizar la robustez y la adaptabilidad –también llamada evolvability por Kim, para insertarla en el contexto evolutivo– de la GRNs con las perturbaciones a la red. Si los resultados arrojaban que la GRN conservaba los ya existentes sumideros, sin perturbaciones, y creaba nuevos sumideros para sobre llevar las perturbaciones entonces se le consideraba como una GRN robusta y adaptable.

Al analizar los patrones morfogenéticos en las simulaciones para valores de $K=1, 2, 3, 4$ en la *GRNs* y con perturbaciones en la red, observaron que las morfologías únicas, nuevamente, se presentan con mayor frecuencia en *GRNs* críticas (con $K=2$) y que éstas son robustas (mantienen los sumideros previamente existentes) y adaptables (generan nuevos sumideros) a las perturbaciones en el sistema.

Lo anterior indica que la relevancia de criticalidad de las *GRNs* en la formación de las morfologías únicas se mantiene bajo perturbaciones en el sistema. También encontró que se forman agregados de células con el mismo destino final y que esto se repite homogéneamente en los patrones generados.

Concluye que su estudio corresponde a un punto de vista epigenético, cambios en la expresión de genes que se deben a factores ambientales, ya que las características complejas y heterogéneas, como lo puede ser un corazón que se estructura de varias partes y tipos celulares, surgen de componentes homogéneos y menos complejos como lo son los agregados celulares en su modelo morfogenético.

Finalmente en su tercera [aproximación](#) se basó en evaluar la criticalidad de las *GRNs* en la robustez y adaptabilidad de una red de regulación genética en una escala más alta. El primer estudio únicamente se enfocó en lo que sucedía con la células vecinas más próximas, en cambio en este nuevo estudio llamado “multicapa” evalúa las interacciones entre 9 células.

Para ello tomó en cuenta las *GRNs* intracelulares y las *GRNs* intercelulares. Generó simulaciones con perturbaciones en una de las *GRNs* de una sola célula para poder evaluar la robustez y adaptabilidad de todo el sistema. Como resultado obtuvo que la criticalidad de las *GRNs* intracelulares maximiza la robustez y adaptabilidad de una sola célula y a un nivel más alto de varias células.

Para poder observar la relación entre las *GRNs* intracelulares y las *GRNs* intercelulares correlacionó las propiedades de estas dos redes y no observó ninguna relación entre ellas. Esto indica que aunque la red intracelular sea robusta o adaptable, la que existe intercelularmente no será igual de robusta o adaptable. De esta forma la adaptabilidad y robustez de una *GRNs* multicapa se deben estudiar como propiedades emergentes ya que al estudiar éstas a un nivel celular no refleja la dinámica del sistema a una escala más alta.

El trabajo de la doctora Hyobin Kim demuestra la importancia de estudiar la formación de patrones. Para que el modelo generado en su estudio pueda explicar y tener interpretación biológica es necesario que “se tomen en cuenta datos empíricos biológicos”, indicó Kim. Por lo que su trabajo continuará ajustando el modelo morfogenético utilizando datos experimentales de un sistema vivo, este puede ser el desarrollo de las flores, el desarrollo de las células cancerígenas, o el desarrollo de un órgano como el corazón.

Así el modelo morfogenético de la doctora Kim podrá explicar la creación de las características que observamos en la naturaleza, las hojas de los árboles o la formación de órganos, y qué les sucede cuando hay una perturbación en el sistema. Con esta perspectiva se puede proporcionar una nueva aproximación a la evolución de los sistemas biológicos.