

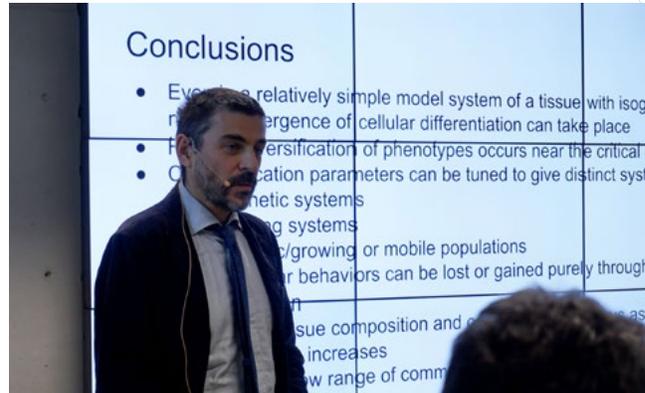
¿Por qué células con el mismo genoma pueden ser tan diversas?

Brenda Garduño-Sánchez y Andrea Ángeles Pérez*

08 de diciembre de 2018

En el cuerpo humano yace un microcosmos diverso de células que podemos observar bajo el microscopio: hepatocitos, células epiteliales, linfocitos, neuronas, eritrocitos. “Las células tienen formas distintas, pueden llevar a cabo diferentes funciones, definitivamente son diferentes tipos de células pero tienen el mismo genoma”, dijo Ilya Shmulevich, investigador del *Institute for Systems Biology* en Seattle, EUA.

Shmulevich, doctor en ingeniería eléctrica e informática y especialista en genómica del cáncer, busca comprender cómo es que células que comparten los mismos genes pueden presentar distintos comportamientos y/o distintas funciones (fenotipos).



El pasado 26 de noviembre presentó algunos avances de su trabajo de investigación en la conferencia *Emergence of Diversification in Biological Systems* impartida dentro de la 3.ª Semana de la Complejidad organizada por el Centro de Ciencias de la Complejidad (C3) de la UNAM.

¿Qué hace que las células presenten diferentes comportamientos? ¿Cómo ocurre ese proceso? Para Shmulevich “entender el origen de la diversidad es fundamental para poder resolver preguntas tales como el origen de la multicelularidad”.

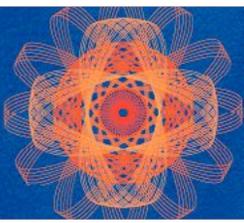
Esta pregunta básica es esencial para comprender otros procesos más complejos como aquellos que llevan a una célula normal a transformarse en una célula cancerosa. En entrevista Shmulevich explicó: “en un tumor, las células son muy diversas y heterogéneas, en su fenotipo, en su comportamiento, por lo que es importante entender la diversificación celular para saber cómo se origina y desarrolla el cáncer y así saber cómo se puede tratar”.

Un marco teórico

Para estudiar cómo ocurre la diversificación y si es posible observar el fenómeno en un modelo computacional, el primer paso es seleccionar un marco teórico a partir del cual se construirá la simulación por computadora.

Existen diversas hipótesis para explicar el origen y evolución de la multicelularidad. La más conocida es la del alemán Ernst Haeckel. En esta teoría se asume que primero aparecieron las agregaciones de células y posteriormente éstas adquirieron diferentes formas y funciones generando una diferenciación espacial. La premisa fundamental de esta teoría es que la multicelularidad ocurrió antes de la diferenciación espacial.

Como marco teórico para su modelo Shmulevich prefirió utilizar la hipótesis del ruso Alexey Zakhvatkin llamada la teoría de la *Synzoospora*. Zakhvatkin observó que los protistas, microorganismos unicelulares con núcleo, podían formar distintos tipos celulares dependiendo de la fase del ciclo de vida en el que se encontraran. La premisa de Zakhvatkin es que la diferenciación celular ocurrió primero que la multicelularidad.



Para explicar su observación propuso que las células que ya eran capaces de presentar diferentes comportamientos o estados, al agregarse entre sí, mantuvieron el tipo celular en que se encontraban gracias a la interacción con otras células a través de señales químicas como moléculas que se difunden y/o se unen de manera específica.

Simulando el camino a la diversificación

Shmulevich y su grupo trabajan con aproximaciones matemáticas y computacionales para modelar sistemas biológicos. Para esta investigación partieron de una simulación por computadora de células genéticamente idénticas. La idea fue ponerlas juntas, dejarlas comunicarse un poco y ver si podían diversificarse.

Para su simulación utilizaron un modelo comúnmente empleado en la biología de sistemas: redes booleanas en las que las variables pueden tomar dos estados (0, por ejemplo ausente o inactivo; o 1, presente o activo). Esto resulta en un modelo de las interacciones entre genes, conocido como red de regulación genética. Además, otro punto fundamental en el trabajo de Shmulevich fue evaluar la dinámica de la red ante perturbaciones.

En el modelo se incluyó la comunicación e interacción entre células vecinas. Para ello, se diseñó computacionalmente un "tejido" de dos dimensiones en el que cada una de las células tenía la misma red booleana con distintas perturbaciones. Posteriormente probaron la simulación en un modelo de tres dimensiones.

Finalmente, para evaluar la emergencia de nuevos tipos celulares se cuantificó la diversidad de fenotipos (variantes) celulares en el tejido. De esta forma observaron la importancia de la comunicación entre las células.

"Lo más sorprendente es que las células pueden diversificarse espontáneamente si se ponen juntas y se comunican con sus vecinas. Comienzan a comportarse totalmente distinto a lo que lo hacen de manera individual y eso es una enorme sorpresa", comentó en entrevista el investigador.

Así mismo, lograron determinar que la criticalidad, estado de equilibrio de un sistema entre dos comportamientos: uno que se opone al cambio y otro que es adaptable a éste, es esencial para la diversificación. Sin embargo, "[...] no es suficiente, hay algunas redes que son críticas y aún así no diversifican", explicó Shmulevich.

Esta investigación es un ejemplo del trabajo multidisciplinario en el que se cruzan los límites entre diferentes disciplinas para resolver un problema. Shmulevich comenta que lo que le ha facilitado abordar los problemas biológicos desde una visión integral es "aplicar las herramientas, métodos e ideas de la ingeniería [...] para evaluar señales biológicas o modelar redes."

*Becaria del Programa
UNAM-DGAPA-PAPIME PE308217

