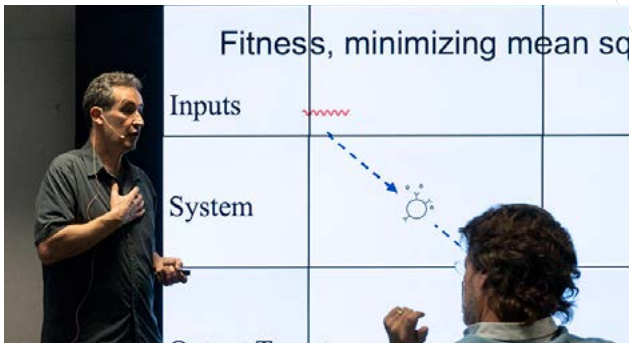
CENTRO DE CIENCIAS DE LA COMPLEJIDAD C3
3.ª Semana de la Complejidad
del 26 al 28 de noviembre del 2018

¿Se puede enseñar a las bacterias?

Felipe Jiménez Rodríguez

18 de diciembre de 2018



"Dicho de forma simple, queremos saber cómo 'piensan' las bacterias, cómo pueden procesar sus 'pensamientos' y los circuitos que intervienen en el procesamiento de esos 'pensamientos'", dijo en entrevista Philippe Cluzel investigador del departamento de Biología Molecular y Celular de la *Harvard University* cuando se le preguntó sobre el propósito de su investigación. "Por supuesto que las bacterias no tienen cerebros como tal pero se trata de circuitos moleculares. Queremos comprender cómo están diseñados esos circuitos".

Cluzel, especialista en biofísica y física por el *Institut Marie Curie* de Paris, utiliza a una microscópica bacteria llamada *Escherichia coli* para estudiar cómo se regulan sus genes y explorar si es posible modificar la actividad de dichos genes para que realicen ciertas funciones, una especie de "entrenamiento molecular". Presentó los avances de su investigación el pasado 28 de noviembre en el Centro de Ciencias de la Complejidad (C3) de la UNAM durante la 3.a Semana de la Complejidad.

Durante su ponencia titulada *Using Pulses for Learning New Behaviors, Lessons from the Bacterial Flagellum*, Cluzel detalló la investigación que ha realizado para comprender mejor las redes de regulación genética.

Una red de regulación genética es un grupo de genes, o parte de esos genes, que interactúan unos con otros para controlar una función específica de la célula. Las redes de regulación genética son importantes para el desarrollo, la diferenciación y para responder a señales del medio ambiente. Cluzel estudia las redes de regulación genética que participan en la síntesis y ensamblaje del flagelo, una estructura en forma de filamento que permite a las bacterias propulsarse de un lado a otro.

Proteínas fluorescentes

Para monitorear una amplia gama de procesos celulares se utilizan proteínas fluorescentes, proteínas a las cuales se les ha añadido una substancia que las hace fluorescer lo que permite seguir sus movimientos dentro de la célula.

Sin embargo, la síntesis de dichas proteínas requiere un proceso de maduración para poder fluorescer. Este tiempo de maduración afecta la precisión con la cual pueden monitorearse procesos celulares que ocurren de forma muy rápida como el análisis de la expresión de genes.

Para resolver estas dificultades Cluzel y su equipo estudiaron los diferentes tiempos de maduración para distintas proteínas fluorescentes. De esta forma identificaron proteínas que se sintetizan rápidamente y por lo tanto pueden usarse para seguir los procesos de regulación de genes con mayor precisión, entre ellos, las redes de regulación genética que participan en el ensamblaje del flagelo bacteriano. Cluzel y sus colaboradores publicaron los resultados de esta investigación en la revista científica *Nature Methods* en enero de 2018.

Una red de 40 piezas

La síntesis y el ensamblaje del flagelo bacteriano en *E. coli* es un proceso complejo que requiere la transcripción coordinada de más de 40 genes diferentes que se encuentran organizados en 14 distintos operones (grupos de genes).

Experimentos previos con poblaciones de bacterias sugerían que la expresión de esos genes seguía una cascada temporal donde cada operón se activa secuencialmente en un orden bien definido. Sin embargo, combinando el uso de microscopía de cámara rápida (fotografía de *time-lapse* aplicada a la microscopía), las proteínas fluorescentes de síntesis rápida, y un dispositivo que permite seguir células individuales, Cluzel y sus colaboradores descubrieron que la dinámica de la transcripción del flagelo en una sola bacteria es más bien heterogéneo, esto es, encontraron que la transcripción de los genes flagelares fluctúa enormemente en pulsos lentos azarosos dentro de una sóla célula, alternando entre periodos de “encendido” y “apagado”.

Encontraron además, que la frecuencia de esos pulsos pueden ser modulada al cambiar el medio ambiente. Medios de cultivo con más nutrientes generan una mayor frecuencia de pulsos que medios de cultivo menos nutritivos. Como si la frecuencia de pulsos “sirviera” a la célula para obtener información y responder de acuerdo a ello.

Con estas observaciones Cluzel y su equipo de trabajo se preguntaron algo más general: ¿es posible alterar la dinámica de una red incidiendo sobre un nodo? Para responder a esta pregunta, los investigadores utilizaron un método comúnmente usado para modelar las redes de genes: una red booleana.

En una red booleana cada gen está representado por un nodo. Cuando hay una interacción causal entre dos nodos, esto se denota con una flecha que va de un nodo a otro. Esas interacciones representan regulación en la expresión de ese gen pueden ser inhibitorias o activadoras. Cada nodo, o gen, entonces, puede estar en uno de dos estados: apagado o encendido.

Cluzel y su equipo partieron de la hipótesis de que la calidad de los diferentes medios de cultivo está codificada en la frecuencia de pulsos, por lo que para incidir en la red de regulación de genes del flagelo, los investigadores probaron distintos medios de cultivo. De esta forma pudieron modificar el comportamiento de la red incidiendo en uno de los nodos principales con mayores conexiones. Los cambios de comportamiento se midieron como un cambio en la dinámica de la red a diferentes atractores (estados estables y/o ciclos), logrando con ello una especie de ‘entrenamiento’ de la red.

“Dependiendo de la frecuencia inducida en el nodo podemos obtener un comportamiento diferente de la red”, dijo durante su ponencia. Este aprendizaje, determinado por las frecuencias de los pulsos, explicó, podría ser una estrategia general para que grandes redes desarrollen rápidamente nuevos comportamientos sin requerir una gran reconfiguración en la arquitectura de la red.

Como estos resultados aún no han sido publicados, Cluzel pidió reservar algunos de los datos presentados, que espera publicar en breve.