

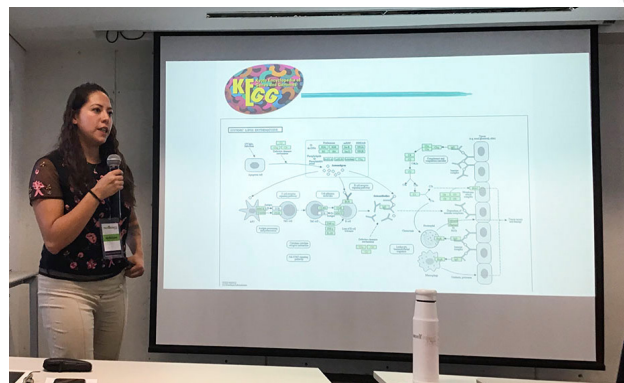
Modelos de redes reguladoras de genes, la clave para entender a diversidad celular y las enfermedades

David F. Delgado S.

12 de abril de 2019

En el cuerpo humano existe una gran diversidad de células, sin embargo, el código genético que está en cada célula es idéntico. ¿Cómo es entonces que el cuerpo pueda albergar células tan distintas entre sí como una neurona de un hepatocito o un fagocito?

La respuesta a esta pregunta es que existen redes. Redes de regulación genética que modulan la actividad de los genes que hay en una célula determinada. La identidad de una neurona o una célula cardíaca depende de cómo se prenden y apagan sus genes, los cuales, a su vez, interactúan con otros.



El estudiar estas redes, no es una labor sencilla. “Los que hemos trabajado por años en este tipo de redes sabemos que no es fácil empezar a trabajar con ellas”, dijo Jennifer Enciso, embajadora mexicana de Immunopaedia y estudiante del posgrado en Ciencias Bioquímicas asociada al Centro de Ciencias de la Complejidad (C3) de la UNAM, quien el pasado 8 de abril impartió la sesión práctica Discrete modeling strategies to simulate cell differentiation networks with microenvironment feedback, como parte del curso IMMUNOINFORMATICS 2019.

A través del curso práctico, la química farmacobióloga mostró a los asistentes cómo construir modelos de redes reguladoras de genes, desde la curación de bases de datos hasta sus aplicaciones.

El alcance de estos modelos no se limita a ayudar a la comprensión de la diversidad celular. “Además de entender la fisiología de la diferenciación sirven para entender las bases moleculares de patologías”, escribió vía mensaje instantáneo Luis Mendoza Sierra, experto en modelados y simulación de redes reguladoras de interés biológico.

Redes

Los modelos son abstracciones de la realidad, por ejemplo “cuando se tiene un cultivo celular [de células cancerosas] en una caja de Petri, no podemos pretender que es el tumor de un paciente”, aclaró Enciso. Los investigadores tratan de aproximarse con modelos y simulaciones de subsistemas que permiten entender mejor el comportamiento global de un sistema, en este caso las diferencias entre las células del ser humano.

Estas diferencias están descritas por redes reguladoras de genes, un tipo de formalismo –método que usa lógica matemática– que permite entender cómo los genes interactúan con otros. ¿Cómo? Analizando genes que se activan o apagan, que a su vez causan que se enciendan o apaguen otros genes, y el efecto que tiene esta actividad. Una vez que se conocen las diversas interacciones se obtiene una red.

“El análisis de redes de regulación genética nos permite dar un vistazo a la estructura que subyace a los fenotipos celulares”, escribió Enciso en un mensaje instantáneo. Por ejemplo, la diversidad de células del sistema inmune.

Datos

Para construir un modelo se requiere de datos. Para “construir una red desde cero, se pueden utilizar bases que hayan curado sus datos”. Por ejemplo, existen plataformas como la Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes ([KEGG](#)), una base de datos que integra información genómica, química y funcional.

Además, explicó Enciso, existen otras plataformas que tienen “bases de datos actualizadas para su descarga”, para curar manualmente, como el motor de búsqueda [PubMed](#) de MEDLINE, donde la información se obtiene directamente de los reportes experimentales.

Aunque una base de datos puede curarse manualmente, Enciso mencionó que existen programas como [STRING](#), una plataforma en línea que funciona de manera automatizada. Se trata de programas que tienen “diferentes tipos de herramientas para que puedan inferirse redes de manera automatizada”. Estas plataformas utilizan metodologías de bioinformática y métodos de aprendizaje automatizado (*machine learning*) para analizar genes y encontrar redes de interacción entre ellos.

Construyendo el modelo

Una vez que se cuenta con información sobre la interacción de diversos genes, puede entonces construirse el modelo. “Existen dos tipos de modelos: los modelos discretos y los modelos continuos”. Enciso explicó que se diferencian por los valores que obtienen los elementos de la red. En los modelos discretos, de los cuales los más sencillos son los booleanos, los diferentes genes de la red solo pueden tener uno de dos valores: activado y apagado, mientras que en un modelo continuo cada gen puede tener cualquier valor intermedio entre estos dos valores. Para la sesión práctica Enciso utilizó un modelo discreto para mostrar a los participantes cómo construir una red.

Para construir el modelo se analiza la información disponible y a partir de ésta se establecen reglas lógicas que describan las interacciones conocidas. Por ejemplo, “si un factor de crecimiento se une a su receptor, entonces podemos decir que el receptor está encendido”, explicó Enciso, “pero si no está el factor, el receptor está apagado”.

De esta manera se analizan todos los elementos de la red, integrando al modelo reglas lógicas a las cuales se les asigna un valor binario: si el gen está activado toma un valor de 1 y si está inactivo el valor es 0. Bajo esta lógica, si el gen A se activa, pasa de un estado 0 a un estado 1, y al hacerlo podría afectar el estado del gen B, C o D a lo largo del tiempo. Una vez establecidas las reglas del modelo se puede poner a prueba la red reguladora de genes a lo largo del tiempo.

Mendoza, investigador adscrito al Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM explica vía mensaje: “las redes determinan el comportamiento molecular. Los patrones estables de expresión [de ciertos genes] se asocian a tipos celulares. Además, las redes determinan cómo se puede pasar de un patrón estable a otro (la diferenciación celular)”. Más importante aún, las redes pueden ayudar a pronosticar la probable presencia de genes (moléculas), interacciones de regulación, o patrones de expresión de la red completa que aún no han sido descritos.



Aplicaciones

Para finalizar la sesión práctica, Enciso mostró a los asistentes cómo analizar redes de regulación de genes a través de la plataforma Rstudio y la paquetería BoolNet. “Cuando simulamos redes involucradas en la diferenciación celular podemos analizar no solo alteraciones genéticas” explicó la maestra en Ciencias a través de mensaje. “También podemos observar fenotipos emergentes de la misma arquitectura, pero resultado de estímulos temporales”, es decir, no solo la célula final sino los procesos que llevaron a esa célula a tener una identidad.

Utilizando un ejemplo de su línea de investigación, Enciso mostró cómo analizar una red para la diferenciación de una célula en un proceso patológico, la leucemia. Con este modelo de trabajo, Enciso explicó por mensaje que espera que los modelos de regulación le ayuden a comprender mejor “la transición de la hematopoyesis [proceso de diferenciación de las células sanguíneas] de un estado normal hacia el establecimiento de la leucemia”.

