

Redes genéticas sintéticas: de lo simple a lo complejo

**Javier M. Buldú, Alexandre Wagemakers, Miguel A. F. Sanjuán,
Antonio Coloma y Oscar de Luís**

The cells are systems with a great complexity due to the existing high number of interactions of diverse nature between their numerous components, particularly between proteins and genes. The understanding of these interactions is of vital importance, since they are those that regulate the fundamental cellular processes. Many years of experimentation have been necessary to keep awake the molecular bases of these processes. Recently, a new complementary route for the study of the interactions between genes and proteins based on the design of synthetic genetic networks has begun. The creation of these artificial genetic networks, much more simple than those that operate in the cell, is contributing to decipher the existing relation between the coordinated activity of groups of genes and the cellular functions. This has given rise to the birth of the so-called Synthetic Biology, where Nonlinear Dynamics, Physics of Complex Systems, Engineering and Molecular Biology play an important role.

Introducción

La culminación del Proyecto Genoma, cuyo logro más notable ha sido la secuenciación completa del genoma humano así como de otros organismos relevantes en el ámbito de la experimentación biológica, permite conocer todos los genes que componen el total de la información genética de una especie. Pero además ha abierto una nueva etapa: la era postgenómica. El interés científico se centra ahora en el conocimiento de la organización y la naturaleza de las interacciones que establecen entre sí las proteínas, que son los productos de la expresión de los genes. Cada proteína desempeña una función que puede promover cambios en otras moléculas de la célula, como ocurre por ejemplo en el caso de las enzimas o las hormonas. Estas moléculas pueden representarse como los nodos de una red y las interacciones como sus enlaces, con lo que podemos definir complejas redes de regulación genética que son las responsables del sostenimiento de la funcionalidad celular. Los trabajos sobre regulación de la expresión de genes en los procesos celulares recibieron un gran impulso en los años 60 del pasado siglo XX, tras la publicación de los trabajos de los científicos franceses François Jacob y Jacques Monod, que establecieron el concepto de operón. Desde entonces, la comprensión de los mecanismos de regulación de los genes que integran las diferentes vías metabólicas, así como de la expresión diferencial del genoma en diferentes procesos biológicos, como el desarrollo y la diferenciación celular, han centrado el interés de la Bioquímica y la Biología Molecular. La introducción de la tecnología del ADN recombinante ha producido un cambio cualitativo en este campo de experimentación, puesto que permite clonar, diseñar y sintetizar nuevos genes. Estos genes pueden introducirse luego en un organismo para conseguir la expresión de los mismos. Otra tecnología de actualidad es el análisis de los perfiles de expresión génica en microarrays de ADN, que permite analizar el nivel de expresión de todos los genes de un sistema bajo unas condiciones metabólicas concretas. Este tipo de análisis permite luego definir grupos

de genes celulares cuya expresión está coordinada (genes coregulados). De este modo se han producido considerables avances en el conocimiento de la regulación de la expresión génica tanto de forma individual como en su conjunto. Sin embargo, la comprensión de la estructura y función de las redes naturales de genes de tamaño intermedio necesita otro tipo de herramientas para su estudio.

Para estudiar procesos biológicos, tales como las oscilaciones del metabolismo, recientemente se ha recurrido al diseño y construcción de redes artificiales de regulación genética, más sencillas que las que se encuentran en la naturaleza [1,2]. Estas redes sintéticas pueden contribuir al esclarecimiento de las bases moleculares de una determinada función [3]. Por su sencillez, las redes genéticas sintéticas pueden construirse en el laboratorio y modelizarse matemáticamente [4], lo que permite también proceder a análisis cualitativos mediante simulaciones numéricas [5]. Estos estudios, entre otros, han dado lugar a la llamada Biología Sintética, donde se integran varias disciplinas científicas tales como la Dinámica No Lineal, la Física de Sistemas Complejos, la Ingeniería y la Biología Molecular. Se trata de un nuevo campo emergente de naturaleza intrínsecamente interdisciplinar en las llamadas ciencias de la complejidad, y del que se presumen grandes avances en los próximos años.

Genes y proteínas

Las células se encuentran en continua interacción con su entorno, siendo capaces de detectar distintos tipos de señales ya sea mediante el intercambio de moléculas con el medio o mediante la detección de variaciones en los valores de parámetros físicos, tales como la temperatura o la presión osmótica. Como respuesta a dichas señales, la célula modula la producción de proteínas que se requieren para la realización de otros procesos celulares. Algunas de estas proteínas son capaces de interactuar específicamente con el ADN de los genes responsables de la producción de otras proteínas. Esta

interacción regula así sus tasas de producción. A este tipo de proteínas, de vital importancia en el funcionamiento de la célula, se les conoce como *factores de transcripción*. Tales factores determinan la capacidad de los genes para producir determinadas proteínas, las cuales a su vez, pueden actuar como factores de transcripción de otros genes. Se puede imaginar una red o un grafo donde los nodos fundamentales son genes con un enlace que los une si la proteína producida por un gen actúa como factor de transcripción del otro.

Antes de describir tales redes, conviene hacer una breve revisión del proceso de biosíntesis de proteínas. Un gen es información. Al igual que un texto escrito sobre un papel, conteniendo un mensaje, esta información (texto) contenida en el ADN (papel) codifica la secuencia específica de aminoácidos necesaria para generar una proteína con actividad biológica en la célula (mensaje). El mecanismo de biosíntesis de proteínas incluye los procesos de *transcripción* y *traducción*. Cada gen está definido por un fragmento de ADN. La doble hélice del ADN está compuesta por un esqueleto carbonado y cuatro bases distintas entre sí: Adenina, Guanina, Citosina y Timina. La combinación de estas bases entre sí de forma lineal define una secuencia ordenada. Esta información en forma de secuencia ordenada de bases forma un mensaje específico que permite obtener una proteína determinada. Cada mensaje, cada gen, codifica así para una proteína distinta. Mediante el proceso de *transcripción*, una molécula llamada RNA polimerasa copia el mensaje contenido en el gen a otra molécula, el RNA mensajero (mRNA). Una vez transcrito el mRNA, éste interacciona con los ribosomas que son los que realizan la traducción. De esta interacción se produce finalmente la síntesis de una proteína cuya secuencia de aminoácidos está codificada en la secuencia del gen.

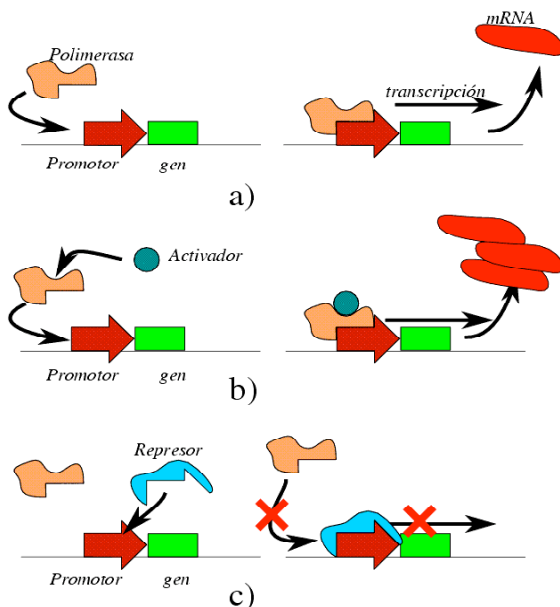


Figura 1. Transcripción génica: papel de la RNA polimerasa y de las proteínas activadoras y represoras. a) La RNA polimerasa se une al promotor y transcribe (copia) la información genética mediante síntesis de un RNA mensajero. b) Un activador se une a la RNA polimerasa y potencia la producción de mRNA. c) Una proteína represora se une al promotor y bloquea la transcripción al impedir que la RNA polimerasa interactúe con el promotor.

La tasa o velocidad a la que un gen se transcribe está regulada por el promotor y por un número de proteínas que colaboran en la unión de la RNA polimerasa al mismo. El promotor es un tramo de la secuencia de ADN que suele preceder al gen, y representa el sitio donde la RNA polimerasa debe anclarse antes de empezar el proceso de transcripción. Sin embargo, la capacidad de la RNA polimerasa para unirse al promotor está condicionada por su interacción con los factores de transcripción, los cuales son proteínas codificadas por otros genes. Los factores de transcripción, junto con la RNA polimerasa, se unen también al promotor e influyen positiva o negativamente en la tasa de transcripción. Por ello, hay que hacer la distinción entre *activadores*, o proteínas que aumentan la tasa de transcripción, y *represores*, las proteínas que, por el contrario, disminuyen o bloquean la transcripción. La Fig. 1 muestra esquemáticamente el proceso de transcripción (a) así como las diferencias en la actuación del activador (b) y del represor (c).

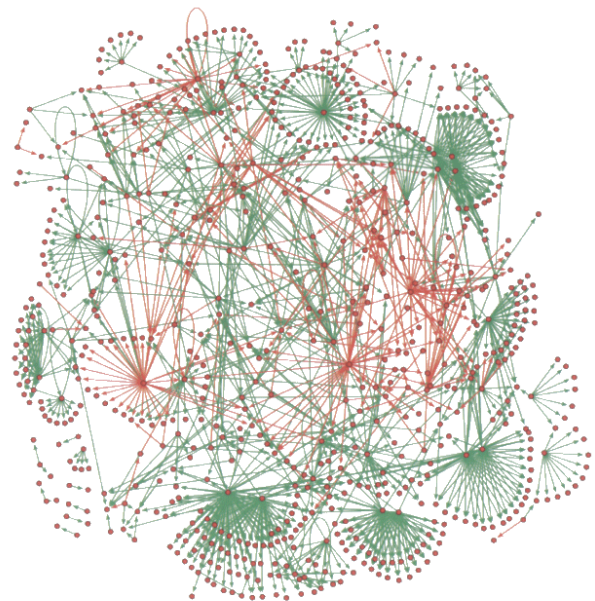


Figura 2. Red de la regulación de la transcripción génica de la levadura. Imagen obtenida de [6].

Basándonos en estos fenómenos, diseñamos nuestra red de regulación genética de modo que los nodos estén constituidos por los propios genes y los factores de transcripción definen las conexiones entre dichos nodos. La red obtenida está dirigida, es decir, los enlaces son en realidad flechas que apuntan en una dirección: Si el gen A produce una proteína que controla la tasa de transcripción del gen B, obtendremos una conexión del tipo $A \rightarrow B$. En la Fig. 2 podemos ver un ejemplo de una red obtenida mediante la proyección de la red de transcripción genética de la levadura [6].

Numerosos trabajos se han centrado en el estudio de las redes genéticas constituidas a través de las interacciones entre genes y proteínas. Los resultados revelan que son redes muy heterogéneas, que incluyen tanto nodos muy poco conectados como otros con gran número de enlaces [7,8]. Es interesante resaltar que se trata de redes muy alejadas de sus equivalentes aleatorias ya que muestran diferencias en su

estructura respecto a redes aleatorias con el mismo número de nodos y conexiones. Incluso es posible identificar pequeños módulos funcionales dentro de la red, cuya estructura se repite con una probabilidad mucho más alta que en las redes aleatorias [9,10]. Todo ello indica que existen ciertos criterios en la generación de dichas redes y que la casualidad juega un papel poco importante en el diseño de las interacciones genéticas.

Modelado de los procesos de transcripción

Es posible modelar la interacción entre los genes y sus factores de transcripción a pesar de su complejidad a nivel molecular. En la mayoría de casos reales se puede aproximar, mediante la función de Hill, la relación entre un factor de transcripción y la tasa de transcripción del gen sobre el que actúa. Dicha función, de forma sigmoide, nos dará la tasa de producción de una proteína A en función de la cantidad del factor de transcripción B (que es otra proteína). Para el caso de un factor de transcripción activador, es decir una proteína que fomenta la actividad del gen, la función de Hill crece desde cero (ausencia de activador) hasta un valor máximo (nivel de saturación), según la expresión:

$$f(B) = \frac{\beta B^n}{K^n + B^n} \quad [\text{Ec. 1}]$$

Veamos qué influencia tienen los tres parámetros que aparecen en la función de Hill (β , K y n). El primero de ellos, β , es el nivel máximo de proteína A que podemos obtener. La máxima expresión de A se obtendrá cuando el factor de transcripción, que en este caso es activador, se encuentre en concentraciones muy altas. A esta tasa de crecimiento conviene incluir el decrecimiento debido a la degradación de la proteína A, esta proteína tiene una vida limitada y se refleja como un decrecimiento lineal de la tasa de producción de A: $dA/dt = h(B) - \delta A$, donde δ se conoce como tasa de degradación. De la Ec. 1 podemos ver que cuanto más alto sea el nivel de B, más cerca nos encontramos del caso límite $dA/dt = \beta - \delta A$.

El segundo de los parámetros, K , es el coeficiente de activación y tiene unidades de concentración. Observando la Ec. 1 podemos ver que el valor de K se corresponde con el nivel de la proteína B necesario para obtener la mitad del valor máximo (o de saturación) $\beta/2$. En la Fig. 3-(a) observamos como valores del activador por debajo de K producen niveles de transcripción entre bajos y moderados, mientras que valores superiores a K nos darán tasas de transcripción altas.

Finalmente el parámetro n es el coeficiente de Hill y regula la transición entre tasas de transcripción altas y bajas. Este parámetro mide la efectividad con que el represor B actúa sobre la transcripción de la proteína A. Como podemos ver en la Fig. 3-(a), cuanto más alto sea el valor de n más se parecerá la función de Hill a una función escalón. Típicamente, el coeficiente de Hill toma valores entre 1 y 4, describiendo los resultados experimentales con bastante precisión.

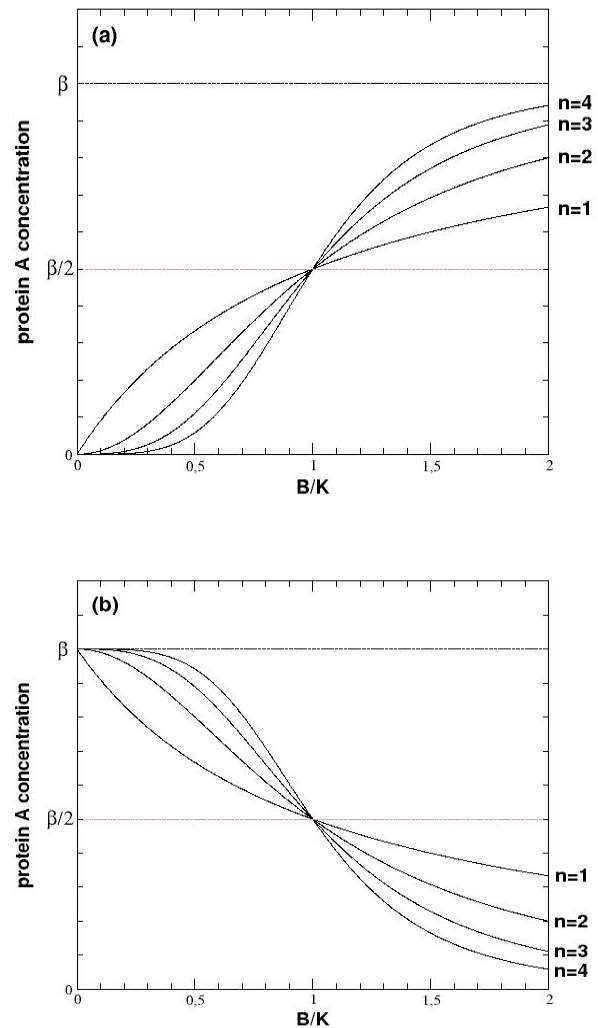


Figura 3. Función de Hill para factores de transcripción activadores (a) y represores (b).

Pero también existen otros factores de transcripción que actúan como represores. En este caso, una proteína se une al promotor dificultando la entrada de la RNA polimerasa y obstaculizando por tanto el proceso de transcripción. La función de Hill que reproduce esta situación es también de tipo sigmoide, pero en este caso decreciente y al igual que para los factores de transcripción activadores dependerá de los parámetros β , K y n :

$$f(B) = \frac{\beta}{1 + \left(\frac{B}{K}\right)^n} \quad [\text{Ec. 2}]$$

En el caso de la proteína represora, obtendremos la mayor tasa de transcripción β cuando su concentración tienda a $B \rightarrow 0$. La mitad del valor máximo de transcripción se obtendrá, como en el caso del activador, para $B=K$, aunque en este caso a K se le llamará factor de represión. Finalmente, el coeficiente de Hill n seguirá regulando la forma de escalón de la función de Hill [ver Fig. 3-(b)].

Finalmente, debemos mencionar que muchos genes son capaces de mantener unos niveles mínimos de transcripción incluso cuando su proteína represora se encuentra en niveles de saturación. Es lo que se conoce como nivel basal de transcripción β_0 que puede introducirse en la función de Hill mediante la inclusión de un término $+\beta_0$ en las Ec. 2.

Llegados a este punto es importante resaltar la complejidad de la red de interacciones genéticas, a pesar incluso de las simplificaciones realizadas al asumir como buena la función de Hill. Para empezar, cada enlace de la red llevará asociados tres parámetros β , K y n que, por supuesto, no tienen por que coincidir con el resto de enlaces. Además, estos parámetros pueden ir cambiando por distintas causas, ya sea a consecuencia de diferentes señales recibidas del entorno, o incluso por mutaciones en los procesos de división celular.

Las redes genéticas sintéticas

Como hito en el campo de las redes genéticas, la aparición de dos artículos en la revista *Nature* a principios del año 2000 abrió una vía alternativa para el estudio de la relación entre la información genética y la función celular. Ambos artículos enfocaron el problema de la misma manera: en lugar de intentar entender las redes genéticas complejas que existen en la naturaleza, construyamos redes genéticas lo más sencillas posibles, entendamos como funcionan e incrementemos el nivel de complejidad paso a paso.

La tecnología del ADN recombinante permite clonar y modificar genes u obtener nuevos genes sintéticos, y conseguir la expresión de los mismos en organismos diversos. De esta manera es posible concatenar una serie de genes, que de manera natural no interaccionarían entre si, y regular sus niveles de transcripción de proteínas según un patrón diseñado por el experimentador. Al tratarse de redes genéticas sencillas, donde solamente dos o tres genes están implicados, es posible desarrollar modelos matemáticos que no sólo permitan predecir el comportamiento de los valores de niveles de proteínas, sino también inducir en la célula una determinada dinámica que le vendrá impuesta por sus interacciones genéticas.

En el primero de los trabajos mencionados, Gardner *et al.* [2] construyen un interruptor biológico mediante la modificación genética de la bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*). Esta bacteria, que forma parte de la flora normal del intestino humano, ha sido una de las más utilizadas en experimentación en genética molecular.

El interruptor genético se obtiene construyendo un ADN sintético que contenga dos genes que se inhiben mutuamente. Para ello se seleccionan un par de genes que cumplan la condición de que el promotor de uno es inhibido por la proteína codificada por el otro, y viceversa. Ambos genes compiten de manera que cuando domine la proteína transcrita por el gen A, la transcripción del gen B resultará bloqueada, lo cual facilitará a su vez que el gen A aumente aún más la producción de la proteína inhibidora. La Fig. 4 nos muestra el esquema del ADN sintético con ambos genes reprimiéndose mutuamente.

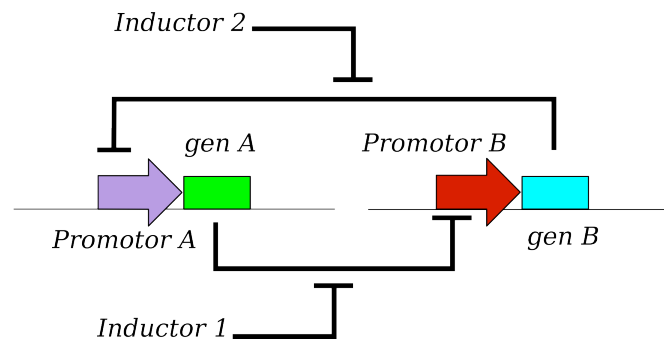


Figura 4. Esquema del “toggle-switch”, circuito que incluye dos genes cuyas proteínas producto son inhibidoras de la transcripción del gen contrario en cada caso. Como consecuencia de la competencia, una de las dos proteínas será dominante y silenciará la expresión de la otra. La adición de proteínas inductoras permite controlar el estado del interruptor.

Puede observarse que, además de las proteínas inhibidoras, existe la posibilidad de incorporar proteínas exógenas, llamadas *inductores*. Los inductores estimulan la transcripción de una de las proteínas inhibidoras, con lo que se puede controlar externamente el estado del interruptor genético. Finalmente, es necesario añadir una proteína marcadora, cuyo nivel de expresión nos permita determinar fácilmente el estado del sistema en cada momento. Tal proteína, cuyo gen se ha introducido también en el ADN sintético, es la proteína GFP, así denominada por sus siglas en inglés, ya que emite fluorescencia en la frecuencia del color verde. La producción de dicha proteína queda asociada a la transcripción de uno de los genes, de forma que sólo cuando dicho gen esté activado aumentará el nivel de GFP. De esta manera, mediante microscopía de fluorescencia podemos determinar cuál de los dos genes está activo.

El análisis del funcionamiento de este interruptor genético se puede complementar fácilmente mediante el desarrollo de un modelo matemático que simule los procesos antes descritos. Dicho modelo consiste en un par de ecuaciones diferenciales ordinarias que describen la evolución de la concentración de ambos factores de transcripción, en este caso, las proteínas represoras llamadas A y B:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{\beta_1}{1 + B^n} - A \quad [\text{Ec. 3(a)}]$$

$$\frac{dB}{dt} = \frac{\beta_2}{1 + A^n} - B \quad [\text{Ec. 3(b)}]$$

La derivada de las concentraciones nos dirá si el nivel de proteínas crece (derivada positiva) o decrece (derivada negativa). Nótese de la Ec. 3(a) que a mayor nivel de proteína B, menor será el crecimiento de A, debido a la acción represora de la primera. El mismo efecto tendrá A sobre B. En ambas ecuaciones, que se encuentran normalizadas para facilitar el estudio analítico de las mismas, el factor $\beta_{1,2}$ corresponde a la tasa efectiva de transcripción de cada proteína, que incluye tanto los procesos que llevan a la síntesis de mRNA a

cargo de la RNA polimerasa, como el proceso de traducción del mRNA para dar lugar a la formación de la cadena polipeptídica correspondiente.

Finalmente los parámetros α y γ son los coeficientes de Hill que cuantifican la capacidad de represión de ambas proteínas inhibitoras, de manera que cuanto mayores sean sus valores, mayor es la represión de los factores de transcripción.

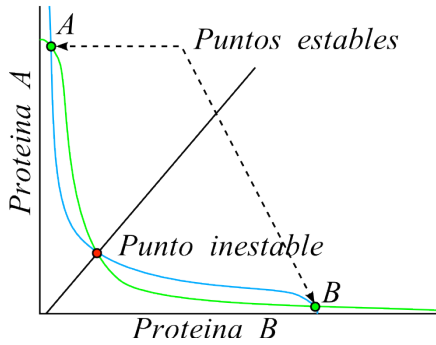


Figura 5. Espacio de fases del modelo del “toggle switch”. En azul claro tenemos la nulclina correspondiente al nivel de proteína A. La nulclina verde corresponde al nivel de proteína B. Las intersecciones de estas dos nulclinas corresponden a los puntos de equilibrio del sistema. Un análisis de la estabilidad del sistema nos permite distinguir entre dos estados que serán estables (puntos en verde) y uno inestable (punto en rojo). En los dos estados estables domina la actividad de uno de los genes, mientras el otro permanece silenciado.

Una vez obtenido el modelo es posible predecir cual será el comportamiento del nivel de proteínas y si una de ellas dominará sobre la otra o viceversa. En la Fig. 5 podemos observar las nulclinas de la Ecs. 3-(a) y 3-(b), obtenidas al igualar ambas derivadas a 0, o lo que es lo mismo, imponiendo en las ecuaciones que el nivel de ambas proteínas se mantenga constante.

Podemos observar que ambas nulclinas se cortan en tres puntos, que nos darán los tres estados en los que ambos niveles de proteínas no varían y por lo tanto los puntos donde el sistema se mantiene en un mismo estado. De los tres puntos, uno de ellos es inestable, por lo que solamente existen dos estados posibles en el sistema. En el primero de ellos, la proteína A se mantiene en un nivel alto, mientras que la concentración de B es prácticamente nula. El segundo estado posible es idéntico al anterior pero con los niveles de proteínas intercambiados.

El estudio analítico, que se puede desarrollar en mayor profundidad estudiando por ejemplo la influencia de los parámetros β_1 , β_2 , α y γ , nos dice que los dos estados estables son posibles y por lo tanto se mantienen en el tiempo. De esta manera podemos considerar la red genética no solo como un interruptor (ON/OFF) sino también como una unidad binaria de memoria. Así sería posible desarrollar tanto interruptores biológicos que sean capaces de controlar funciones celulares, como memorias biológicas para almacenar información dentro de la célula. Por lo tanto, el desarrollo de este tipo de redes genéticas nos depara grandes expectativas a desarrollar en un futuro no muy lejano.

Se ha descrito otro tipo de red genética sintética, similar a la anterior, pero en este caso capaz de realizar una función totalmente distinta. En el mismo número de la revista *Nature* donde se publicaron los resultados del primer interruptor genético, Elowitz y Leibler [1] presentan el diseño de una red genética sintética formada por tres genes en represión mutua y que se conoce como *represilador*. Al igual que Gardner *et al.*, modifican genéticamente la bacteria *E. coli* con un ADN sintético que en este caso incluye tres genes que codifican factores de transcripción que, en cada caso, inhiben al gen que se encuentra a continuación en la cadena. La Fig. 6 muestra esquemáticamente la estructura del ADN sintético con los tres genes represores. También se incluye un plásmido cuya función es informar del estado del sistema, donde el nivel de GFP está en este caso inhibido por una de las proteínas (TetR) del plásmido principal. De esta manera, niveles bajos de fluorescencia indicarán la existencia de una alta concentración de la proteína TetR.

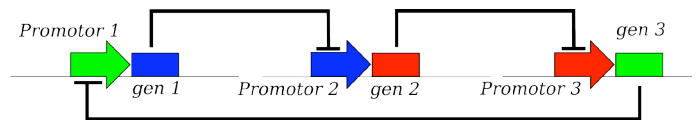


Figura 6. Esquema simplificado de la red genética formada por el “represilador”. En esta red cada gen está controlado por su predecesor, o dicho de otro modo el producto de cada gen inhibe la transcripción del gen siguiente. Esta inhibición en cadena cerrada produce una oscilación de las proteínas de cada gen, obteniendo un desfase de $2\pi/3$ radianes entre cada una de las proteínas.

Al igual que en el caso anterior, es posible obtener un modelo matemático del *represilador*. En este caso las variables de nuestro sistema de ecuaciones diferenciales serán la concentración del RNA mensajero m_i , es decir el producto de la transcripción de un determinado gen, y la concentración de la proteína correspondiente p_i después del proceso de traducción. De esta manera obtenemos dos ecuaciones para cada uno de los genes, y por lo tanto un total de seis ecuaciones diferenciales ordinarias. Nótese que en el caso del interruptor genético, la distinción entre el mRNA y la proteína correspondiente se simplificó, al no ser necesaria para describir la dinámica del sistema. Los tres pares de ecuaciones serán por lo tanto:

$$\frac{dm_i}{dt} = -m_i + \frac{\beta}{1 + p_j^\alpha} + \beta_0 \quad [\text{Ec. 4-(a)}]$$

$$\frac{dp_i}{dt} = -\gamma (p_i - m_i) \quad [\text{Ec. 4-(b)}]$$

Donde $i,j=1..3$, siendo los subíndices i y j dos genes sucesivos en la cadena de ADN circular. El factor β corresponde con la tasa de promoción en ausencia de represor, mientras que β_0 , de valor cercano a cero, representa la tasa de transcripción cuando la proteína inhibitora se haya en saturación¹.

¹ Es posible que aún en presencia de niveles elevados del factor de transcripción inhibitor, el gen presente todavía niveles detectables de transcripción del mRNA.

El parámetro γ se corresponde en este caso con la relación entre la tasa de decaimiento de la proteína y la tasa de decaimiento del mRNA. Finalmente el parámetro α mide la capacidad inhibidora del correspondiente factor de transcripción.

El análisis de las Ecs. 4-(a) y 4-(b) nos permite determinar cual será la dinámica del represilador, o lo que es lo mismo, como evolucionará la concentración de proteínas con el tiempo. Los resultados nos muestran que cuando los parámetros internos del sistema se ajustan adecuadamente, éste es capaz de producir oscilaciones de manera continua y con un periodo medio bien definido. En la Fig. 7-(a) mostramos la evolución temporal del nivel de las tres proteínas del sistema donde se ha incluido un término de ruido en las ecuaciones. En la Fig. 7-(b) podemos ver los resultados experimentales, medidos con un microcopio de fluorescencia. En ambos casos es posible apreciar las oscilaciones del sistema.

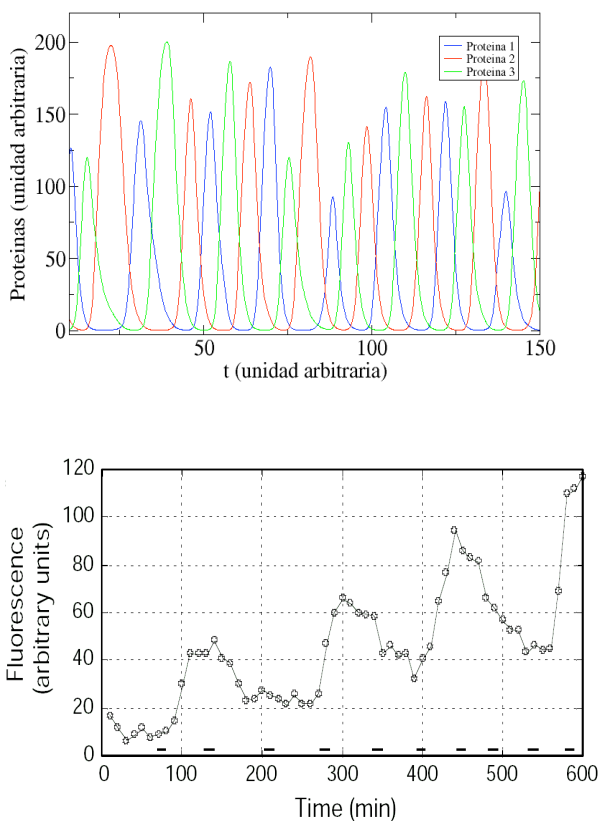


Figura 7. Figura (a): Simulaciones numéricas del modelo del represilador. Las unidades están normalizadas. En la figura (b) podemos observar un resultado experimental obtenido en laboratorio (La figura procede del artículo [1]).

De esta manera hemos construido un oscilador genético, capaz de mantener oscilaciones incluso cuando la bacteria se divide. Curiosamente el periodo de las oscilaciones es mayor que el tiempo de división celular, por lo que el estado de oscilación es heredado por las células hijas. Dicho oscilador podría utilizarse para controlar el periodo de determinadas

funciones celulares, si bien todavía no se ha conseguido mantener toda la población celular oscilando en fase a un mismo periodo. Para profundizar en estos estudios se ha propuesto una vía alternativa de modelado de este tipo de redes genéticas mediante circuitos electrónicos. En el artículo [11], los autores reproducen los resultados obtenidos en laboratorio con un modelado mediante circuitos electrónicos. En los experimentos se obtuvo el mismo tipo de oscilaciones con un sistema físico distinto, lo que sirvió para validar de nuevo el modelo matemático con otros medios. Además de estos resultados, se demuestra experimentalmente que es posible el forzamiento externo de tales sistemas, permitiéndose además la sincronización de toda una población de osciladores. Esta población muestra oscilaciones robustas con una frecuencia muy precisa, tal y como ocurre en ciertos osciladores genéticos como los osciladores circadianos. En la citada referencia [11], se demuestra que este tipo de redes se pueden forzar externamente en un rango definido de frecuencias, lo que abre asimismo la posibilidad de diseño de nuevos experimentos.

Conclusiones

El desarrollo de las investigaciones acerca de las redes genéticas sintéticas puede ser de gran utilidad no sólo para la comprensión de las redes genéticas naturales, sino también para el diseño de células con una función predeterminada. Paralelamente a los experimentos biológicos, es posible desarrollar modelos matemáticos sencillos encaminados a interpretar una determinada dinámica celular, mediante el uso de herramientas provenientes de la Dinámica No Lineal. Dichos modelos nos permitirán determinar los parámetros del sistema que mejor reproducen la dinámica deseada. De esta manera es posible plantear experimentos biológicos disponiendo de mayor información previa, lo que reducirá la complejidad de los mismos. Por último, no debemos dejar de mencionar que el estudio de las redes genéticas sintéticas ofrecen un marco interdisciplinar, ideal para estimular la interacción entre físicos, con mayor formación para el estudio de modelos matemáticos, y biólogos moleculares, con los conocimientos experimentales necesarios tanto para la construcción de modelos reales en los que se pueda implementar *in vivo* los resultados teóricos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Ministerio de Educación y Ciencia por el proyecto de investigación *Dinámica No Lineal de Sistemas Complejos y Aplicaciones* (FIS2006-08525) y a la Comunidad de Madrid y Universidad Rey Juan Carlos por el proyecto de investigación *Dinámica No Lineal y Sincronización en Redes Genéticas Sintéticas* (URJC-CM-2006-CET -0363), donde se enmarca el trabajo que aquí se presenta.

Referencias

- [1] ELOWITZ, M. B. AND LEIBLER, S., “A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators”, *Nature* **403**, 335–338 (2000).
- [2] GARDNER, T. S., CANTOR, C. R. AND COLLINS, J. J. “Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*”, *Nature* **403**, 339–342 (2000).
- [3] HASTY, J., McMILLEN, D. & COLLINS, J.J., “Engineered gene circuits”, *Nature* **420**, 224–230 (2002).
- [4] SMOLEN, P., BAXTER, D.A. & BYRNE, J.H., “Mathematical modeling of gene networks”, *Neuron* **26**, 567–580 (2000).
- [5] HASTY, J., McMILLEN, D., ISAACS, F. & COLLINS, J. J., “Computational studies of gene regulatory networks: in numero molecular biology”, *Nature Rev. Genet.* **2**, 268–279 (2001).
- [6] MASLOV, S., SNEPPEN, K., AND ALON, U. “Correlation profiles and motifs in complex networks”, capítulo del libro *Handbook of Graphs and Networks*, John Wiley and VCH Publishers (2002).
- [7] MASLOV, S. AND SNEPPEN, K., “Specificity and stability in topology of protein networks”, *Science* **296**, 910–913 (2002).
- [8] RAVASZ, E., SOMERA A.L., MONGRU, D.A., OLTVAI, Z.N. AND BARABÁSI, A.-L., “Hierarchical organization and modularity in metabolic networks”, *Science* **297**, 1551–1555 (2002).
- [9] SHEN-ORR, S.S., MILO, R., MANGAN, S., AND ALON, U., “Network motifs in the transcriptional regulation network of *Escherichia coli*”, *Nature Genet.* **31**, 64–68 (2002).
- [10] MILO R, SHEN-ORR, S.S., ITZKOVITZ, S., KASHTAN, N. AND ALON, U., “Network motifs: simple building blocks of complex networks”, *Science* **298**, 824–827 (2002).
- [11] WAGEMAKERS, A., BULDÚ, J. M., GARCÍA-OJALVO, J., AND SANJUÁN, M.A.F., “Synchronization of electronic genetic networks”, *CHAOS* **16**, 013127 (2006).

Javier M. Buldú
Alexandre Wagemakers
Miguel A. F. Sanjuán

*están en el Departamento de Física de la
Universidad Rey Juan Carlos*

Antonio Coloma
Oscar de Luís

*están en el Área de Bioquímica y Biología Molecular de la
Universidad Rey Juan Carlos*