

Laboratorio de Procesamiento de Información en Sistemas Biológicos

Alejandra C Ventura, IFIByNE (UBA-CONICET)

<https://ifibyne-temp.fbmc.fcen.uba.ar/grupo-ventura/>

Buscamos estudiantes para realizar licenciatura/doctorado en los temas que se describen brevemente a continuación. En todos los casos combinamos modelado teórico-computacional y experimentación. Interesados escribir a aleivent@gmail.com.

Factibilidad. El lugar de trabajo en el que se desarrollarán los proyectos es el IFIByNE, que cuenta con la infraestructura necesaria para llevar adelante las tareas propuestas. Las tesis y becarios involucrados contarán con escritorio, computadora, acceso a internet y acceso a bibliografía. También contarán con espacio de mesada, equipos y materiales para realizar experimentos de biología molecular (si fueran necesarios en el proyecto) tales como equipos de PCR estándar y en tiempo real, equipos de citometría de flujo, equipos de electroforesis, equipos de *imaging* para geles y membranas, centrifugas, termoblocks, y todos los insumos necesarios. Adicionalmente contarán con infraestructura para realizar cultivo celular: cuarto de cultivo con estufa gaseada, cabinas de flujo laminar y microscopio con contraste de fase.

1) Selectividad en frecuencias en sistemas bioquímicos frente a estímulos oscilatorios.

Este proyecto apunta a caracterizar sistemas de señalización celular en su capacidad de procesar estímulos dependientes del tiempo y a establecer los principios que rigen este comportamiento, avanzando el conocimiento de cómo las células procesan información extracelular y toman decisiones.

Es de interés estudiar estímulos dependientes del tiempo primariamente por tres razones: (i) es el tipo de estímulo al que en general están expuestas las células; (ii) aun cuando el estímulo al que debe responder una célula no tenga dinámica en la escala temporal de interés, los procesos bioquímicos son de naturaleza estocástica, lo cual implica necesariamente el procesamiento de fluctuaciones; y (iii) estimular a un sistema de señalización con inputs con diferentes dinámicas es una herramienta muy útil para caracterizar y revelar la conectividad y las escalas características de la red de señalización subyacente. Este tipo de estudios, particularmente cuando los inputs son oscilatorios, están prácticamente ausentes en la literatura.

El proyecto se construye sobre tres preguntas motivadoras. La primera: qué mecanismos dinámicos y bioquímicos hacen que un sistema de señalización pueda tener selectividad en frecuencia, es decir, responder solo a, u óptimamente a un cierto rango de frecuencias de entrada y filtrar el resto?. La segunda: cuál es el rol fisiológico de esta selectividad? La tercera: cómo los “targets” (las componentes de la ruta de señalización que son activadas por el sistema en estudio) pueden modular este tipo de selectividad y eventualmente ser parte del mecanismo generador?

Dentro de estos estudios, nos enfocamos también en el estudio de inputs pulsátiles en expresión génica. Las redes de señalización celular coordinan patrones específicos de expresión de proteínas en respuesta a señales externas. Sin embargo, la relación entre la dinámica de la actividad de estas redes y la abundancia de las proteínas es compleja y no está suficientemente caracterizada. Este proyecto apunta a avanzar en el entendimiento de la lógica con la cual la actividad de una ruta de señalización determina la abundancia de una proteína target y los mecanismos capaces de generar preferencia en frecuencia en la expresión génica.

2) Estudio de la utilización del espacio interno de las células para ampliar la variedad y la eficacia de su capacidad de cómputo.

Este proyecto apunta a caracterizar cómo impacta en la capacidad de cómputo de la célula, la heterogeneidad espacial de sus sistemas de transmisión de señales. Esta idea reúne dos conceptos. El primero: la heterogeneidad espacial, sello distintivo de los seres vivos, provoca el particionamiento molecular de esos sistemas complejos que procesan información. El segundo: la capacidad de cómputo de la célula. Denominamos capacidad cómputo de la célula a su habilidad para “mapear” estados ambientales en estados internos distinguibles. Las redes de señalización espacialmente organizadas son en general estudiadas en relación a procesos espaciales (por ej. polarización, quimiotaxis, división y desarrollo), pero sorprendentemente, en otros casos, el espacio parece ser utilizado simplemente como una dimensión computacional adicional. Esto se debe a que las particiones anteriormente definidas pueden procesar, o simplemente almacenar, información en forma independiente, algo similar a lo que se conoce como procesamiento en paralelo, o pueden intercambiar información. De esta manera, la célula podría alcanzar mayor capacidad de cómputo a través de la disposición espacial de componentes específicos de la red de señalización o lograr funcionalidades nuevas. El objetivo general a largo plazo en el que se encuadra este plan es entender cómo patrones coherentes de actividad se generan en redes de señalización, cómo estas redes procesan información y realizan “cálculos”, y cómo todo esto depende de las propiedades dinámicas de los nodos participantes, de la conectividad y de la topología de la red y de su organización espacial.

3) Estudio de la formación de memoria molecular de corta duración y su impacto en la toma de decisiones celulares.

Sistemas de señalización sin comportamiento asintótico biestable pueden desarrollar biestabilidad en una ventana temporal relevante para ese sistema, generando así memoria celular de corto alcance. Para distinguirla de la biestabilidad asintótica, llamaremos a este comportamiento **biestabilidad dinámica**. Suponemos que se genera debido a que el tiempo de respuesta del sistema depende de su estado, siendo lentas las escalas de tiempo de relajación post-estímulo. Estas memorias transitorias: (i) condicionan la forma en que el sistema responde frente a un nuevo estímulo, (ii) son almacenadas en componentes específicas del sistema, pudiendo ser heredadas de madres a hijas, (iii) pueden conducir a un destino celular irreversible si el destino se resuelve durante la ventana temporal asociada a la memoria de corto alcance. Consideraremos la representación matemática de componentes mínimas de rutas de señalización en términos de sistemas dinámicos (sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas), entre ellas, sistemas ligando-receptor, ciclos covalentes, cascadas de quinasas, sistemas con retroalimentación (feedback) y sistemas transcripcionales simples. Buscaremos identificar características de las componentes, la conectividad, la cinética, los parámetros y la duración del estímulo que aseguren actividad post-estímulo persistente, evaluando la escala temporal durante la cual esta actividad persiste y la robustez de la misma. Identificaremos qué componentes mínimas presentan biestabilidad dinámica y sus orígenes. Para esto utilizaremos dos enfoques: a) buscaremos la ventana temporal que asegura la aparición de una curva de histéresis y luego el tiempo que maximiza el área de la misma, b) estimularemos al sistema con un input oscilatorio de frecuencia variable, de modo que el input aumente y decrezca dinámicamente, midiendo la respuesta y evaluando la formación de histéresis dinámica. Se espera encontrar una frecuencia de este input oscilatorio que maximice el área de histéresis, es decir, una resonancia en el gráfico de área de histéresis versus frecuencia del input. En este caso, la histéresis dinámica surge de la competencia entre dos escalas temporales: el tiempo de relajación del sistema y el período (inverso a la frecuencia) del campo externo.

4) Estudio de redes de regulación génica con mRNAs y microRNA interactuantes, utilizando un abordaje teórico-experimental desde la física.

Codificar y regular la expresión de proteínas son funciones igualmente importantes de las moléculas de RNA, y su disfunción puede ser la causa de enfermedades. La comprensión del modo en que estos procesos ocurren es fundamental tanto desde el punto de vista básico como aplicado. Los microRNA (**miRNA**) son pequeñas moléculas de RNA, de aproximadamente 22 nucleótidos de longitud, que no codifican para proteínas y regulan a su blanco o *target*, el RNA mensajero (**mRNA**), mediante un mecanismo post-transcripcional. Es generalmente aceptado que los miRNA reprimen la expresión génica promoviendo la degradación del mRNA objetivo y/o inhibiendo su traducción. Cumplen una función clave en redes de regulación génica, interviniendo en una gran variedad de procesos.

Este proyecto apunta a caracterizar redes de regulación génica con mRNAs y microRNAs interactuantes, a establecer los principios que rigen esta interacción y a identificar comportamientos emergentes, con potencial aplicabilidad a otras redes organizadas similarmente. Dentro de los muchos aspectos que podrían estudiarse en estas redes, proponemos poner especial atención en tres de ellos: 1) la regulación originada en la competencia por recursos limitados y compartidos, 2) la capacidad de generar respuestas óptimas según la dinámica temporal de los *inputs* recibidos y las características de la red, y 3) el control sobre la degradación de los miRNAs. El abordaje que utilizaremos propone integrar modelos y experimentos detallados que estudien redes de regulación génica con mRNAs y miRNAs interactuantes, en condiciones controladas e imitando rangos fisiológicos.