

Sistemas de funciones iteradas especificados por redes:

Modularidad en redes de regulaciones genéticas

Arnaud Meyroneinc, Departamento de Matemáticas, IVIC

Antecedentes: Una red de regulación es una colección de nodos que representan agentes (genes, personas, etc.) y flechas con algunos atributos que representan interacciones (su naturaleza activadora/inhibitoria, la intensidad y el umbral de acción), sobre el cual se especifica un sistema dinámico para la evolución de cantidades adjuntas a los nodos (concentración del producto de la expresión, confianza en sí mismo, etc.). En la mayoría de las redes de regulaciones de intereses, como biológicas, sociales o en ingeniería, el número de nodos e interacciones es enorme, posiblemente del orden de varias decenas de miles. Por ser intratable como tal, se busca a descomponer las redes en componentes más pequeñas que sean tratables y que dan lugar a sistemas abiertos que llamamos *módulos*. En algunos casos, como por ejemplo en las redes de regulaciones genéticas, algunos patrones recurrentes de interacciones se encuentran significativamente más a menudo en los grafos de interacciones de lo esperado a partir de modelos de grafos aleatorios. Estos patrones son llamados *motivos* [1]. Determinar porqué estos son "más" representados ha recibido énfasis particular durante la última década, con una atención especial al problema de cuales podrían ser sus funciones. Un análisis de la respuesta global de un módulo es experimentalmente imposible, y se espera que sea teóricamente difícil porque uno está tratando con la evolución de sistemas no-lineales y no-autónomos. Se propuso primero una relación uno-a-uno entre la topología y la funcionalidad, pero esta concepción ha sido recientemente cuestionada a partir de casos particulares de módulos especificados por motivos [2].

Métodos: Con esta preocupación, hemos propuesto el siguiente marco de modelización. Consideramos sistemas de funciones iteradas (IFS) con elección del mapa subordinado al estado del sistema y las entradas de una manera determinada únicamente por los atributos de la red. Explicitamos y estudiamos las condiciones sobre las entradas, los parámetros de las redes, y la tasa de contracción de los mapas para que tales sistemas se comporten como transductores (autómatas celulares con entradas y salidas). En las familias de las redes consideradas, podemos distinguir entre las con y sin retroalimentación sobre la base de si la dinámica interna del IFS tiene un papel en la determinación de su comportamiento de entrada/salida o no. El análisis de entrada/salida y de control de bifurcaciones de esta clase de sistemas dinámicos no-suaves se basan sobre el estudio de sus dinámicas simbólicas, y permiten revelar la gama de los comportamientos posibles de cualquier módulo. Estos modelos a tiempo discreto se pueden derivar, realizando un muestreo, de una clase de ecuaciones diferenciales no autónomas, con retardos dependientes del estado y del tipo umbral, y son en realidad una forma particularmente conveniente para sus análisis.

Resultados: Se puede determinar sin ambigüedades la relación entre la topología de cualquier módulo y el conjunto de sus funciones potencialmente aplicables, con el hecho más notable que una respuesta en particular puede obtenerse de diferentes módulos y que, como consecuencia, una distinción adecuada entre los módulos debe en cambio venir de la diferencia entre los conjuntos respectivos de respuestas. Un análisis completo de la respuesta entrada/salida de estos módulos nos permite evaluar su diversidad y desarrollar un enfoque modular en general. Hacemos énfasis sobre la interacción entre: las propiedades interiores (valores de los parámetros) y estructurales (patrón de interacción) de los módulos y por otro lado las diferentes entradas posibles que actúan sobre estos para obtener nuevas respuestas dinámicas internas y externas. Obtenemos un compromiso entre un amplio espectro de comportamientos y el hecho que cada uno sea robusto en función de los retrasos, de las no linealidades e intensidades de las regulaciones. En el caso de las redes de regulaciones genéticas, nos interesa más particularmente la relación entre la gama de las respuestas posibles y las funciones atribuidas a los módulos que aparecen en las redes involucradas en la homeostasis, la programación de los linajes y el desarrollo a lo largo de la hematopoyesis. Aquí, nos centraremos en un módulo en particular implicado en la linfopoyesis de las células T. Hemos propuesto dar cuenta de la dinámica de recombinación V(D)J en el locus del receptor β de las células T (TCR) con implicaciones para la regulación de la exclusión alélica TCR β . Durante el desarrollo temprano de los linfocitos T, la recombinación V(D)J en el locus TCR β está regulado con respecto al segmento de gen y la utilización del alelo de tal manera que en fase terminal la mayoría de las células T diferenciadas llevan una recombinación funcional (VDJ+) del gen, generado al azar, en sólo un alelo TCR β . Sobre la base de la estocasticidad de la recombinación en curso en los alelos TCR β individuales, desarrollamos un modelo que concilie los aspectos contradictorios sobre la cantidad significativa de dobles juntas funcionales (VDJ+/VDJ+) evitadas con la eficacia aparente de la iniciación de recombinación en el alelo opuesto una vez que una unión no funcional (VDJ-) ocurra primero. El ajuste en el tiempo

de las interacciones entre las recombinaciones a lo largo de los dos alelos y una señalización de trans-inhibición en cada célula individual garantizan una exclusión alélica TCR β robusta al nivel de la población de células. El modelo que combina reglas deterministas y estocásticas da cuenta del mantenimiento de la población de células por debajo de un umbral de eventos VDJ+/VDJ+ dentro del rango de las observaciones experimentales.

[1] U. Alon, “Network Motifs: theory and experimental approaches”, *Nature* 8 (2007) 450-61.

[2] P. J. Ingram, M. P. Stumpf and J. Stark, “Network motifs structure does not determine function”, *BMC Genomics* 7 (2006) Paper No. 108.

[3] R. Coutinho, B. Fernandez, R. Lima y A. Meyroneinc, “Discrete-time piecewise-affine models of genetic regulatory networks”, *Journal of Mathematical Biology*, 52:524-570 (2006)

[4] R. Lima and E. Ugalde, “Dynamical complexity of discrete-time regulatory networks”, *Nonlinearity* 19 (1) (2006) 237–259.