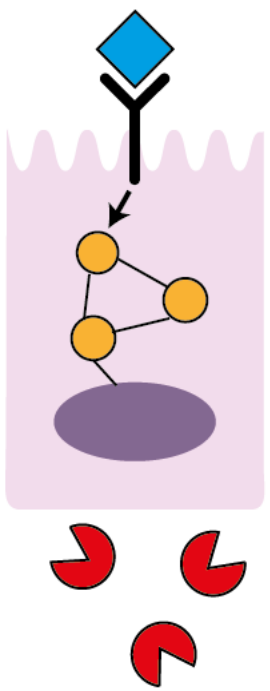
La célula como procesador de información

Elisa Domínguez Hüttinger

23 de agosto de 2016

Biología de sistemas, complejidad, desarrollo biológico y medicina: tratamientos matemáticos y computacionales

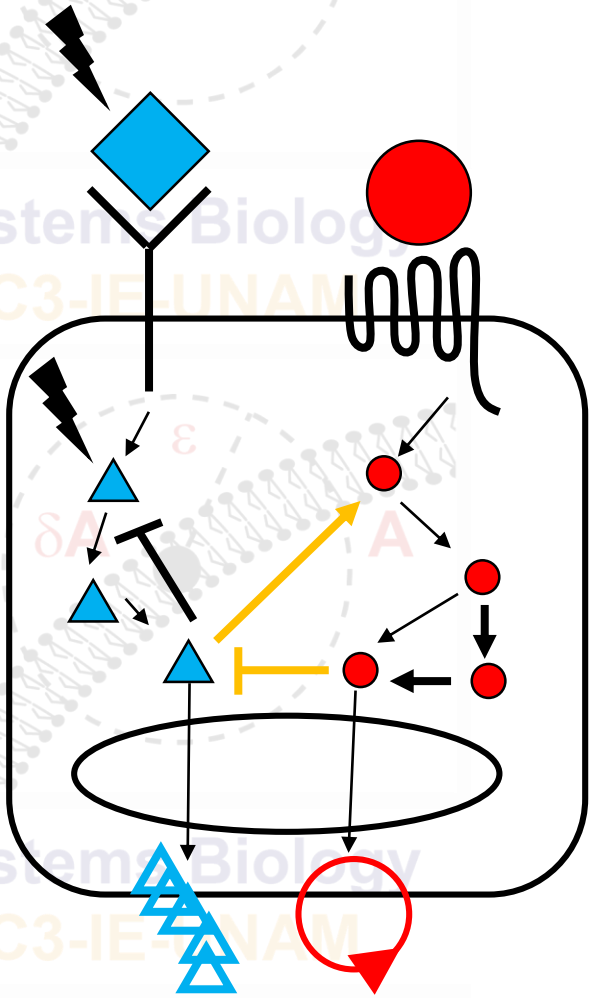


Input: (micro)-environment

Signal processing

Output: phenotypic response

Procesamiento de señales y toma de decisiones: Cambios ambientales – cambios fenotípicos



Entradas: ligandos

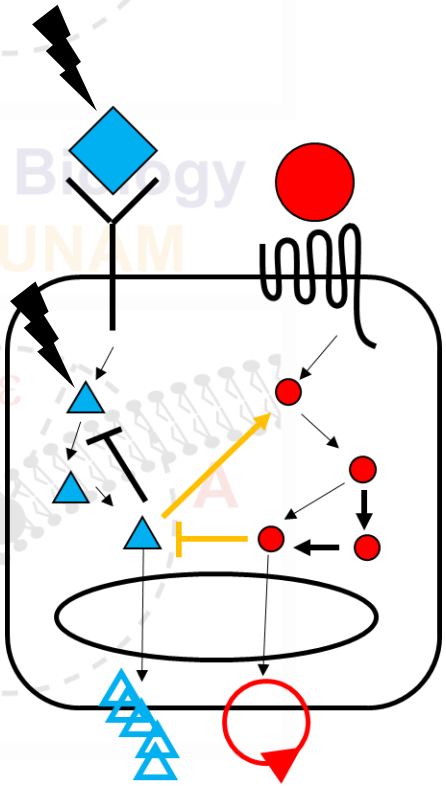
Sensores: receptores

Procesamiento de señales: vías de señalización

Perturbaciones: Mutaciones y fluctuaciones ambientales

Salidas: cambios fenotípicos

Necesidad de un enfoque formal, integrador, cuantitativo y dinámico



Medios ambientes complejos

- Compuestos
- Cambiantes
- Históricos

Limitada fidelidad de los sensores

Regulación y control de la maquinaria de procesamiento de señales

- *Crosstalk*
- Asas de retroalimentación
- Diferentes escalas temporales

Robustez ante perturbaciones

Respuestas fenotípicas no lineales

- *Switcheo,* respuesta umbral
- No-monotonicidad
- Osciladores

Amplia gama en la

cantidad

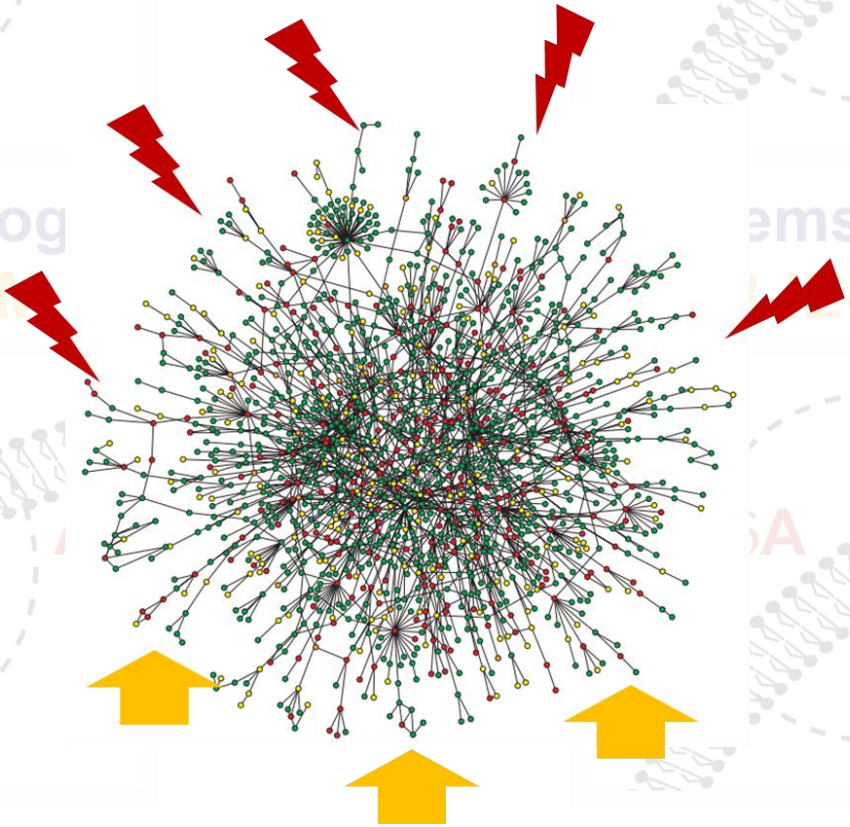
de componentes bioquímicos alterados

y

duración

de los cambios fenotípicos

¿Qué tan lejos llega la perturbación, y cuánto tiempo permanece?



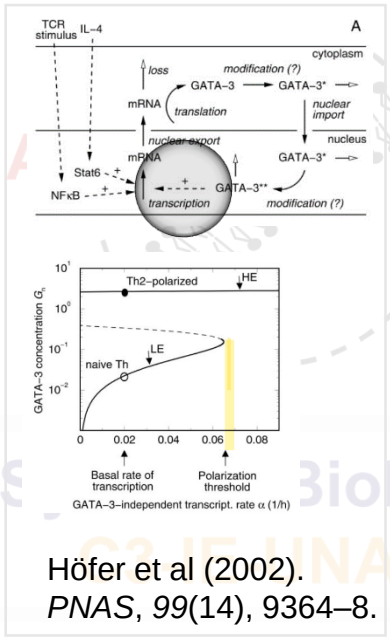
Robustez y plasticidad

**Plática de Gustavo Merkler (semana pasada)*

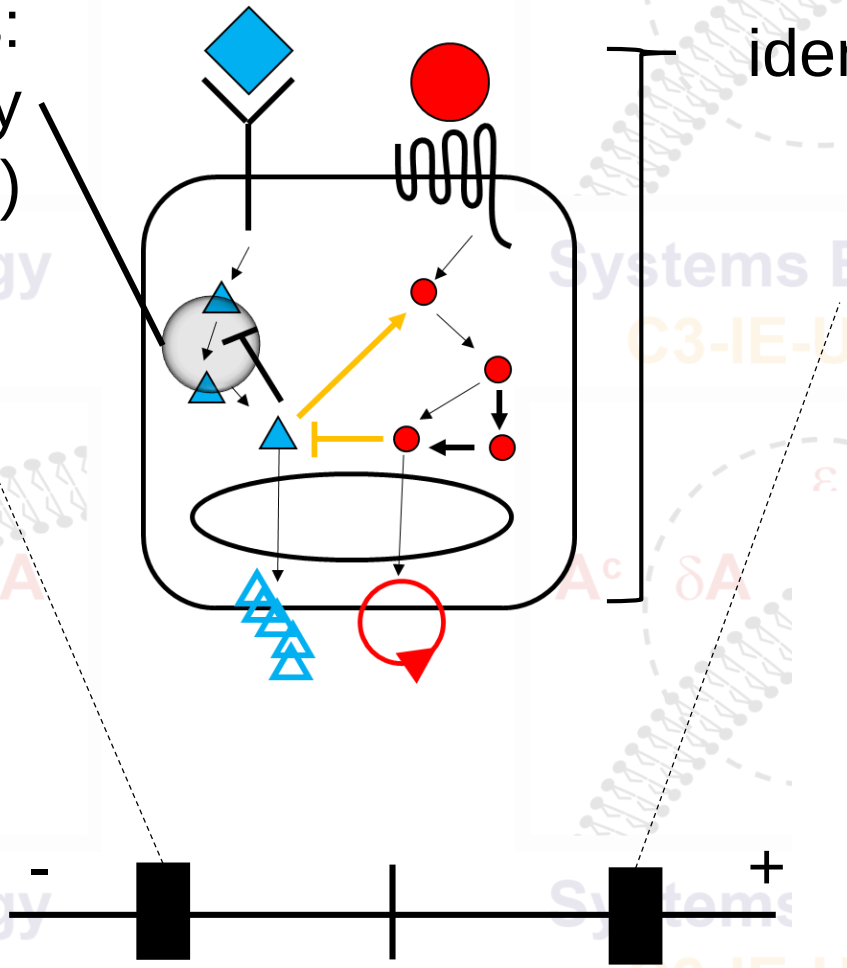
Modified from:
Barabási, A.-L., & Oltvai, Z. N. (2004). *Nature Reviews. Genetics*, *5*(2), 101–13.

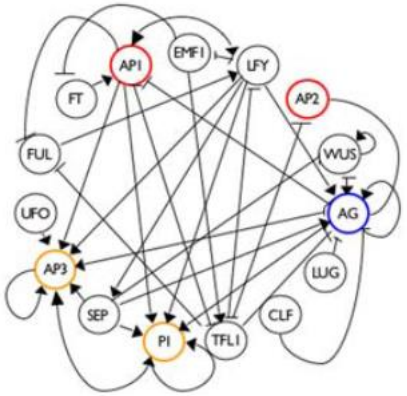
Locales:
Sutileza y
reversibilidad (?)

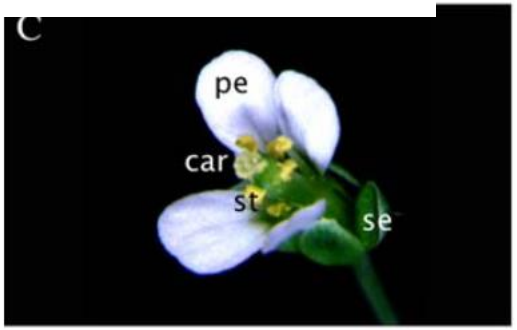
Globales:
Alteración en la
identidad celular



Höfer et al (2002).
PNAS, *99*(14), 9364–8.







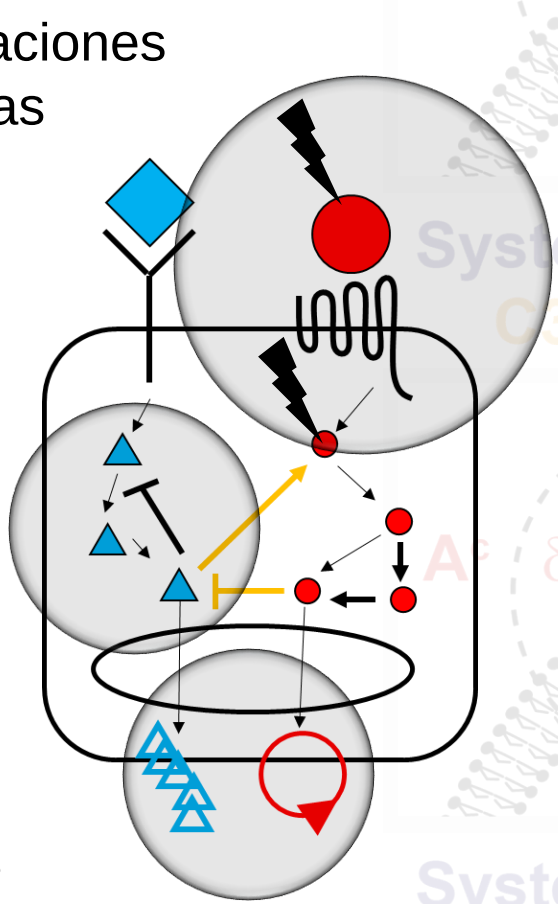
Álvarez-Buylla et al (2008). *PLoS ONE*, *3*(11).

Aumento en la resolución: *Zoom in or zoom out*

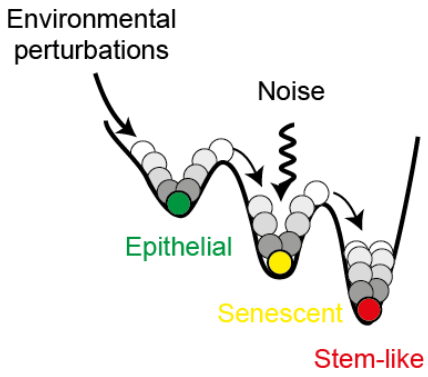
Preguntas abiertas

Efecto de perturbaciones múltiples (genéticas y ambientales)

Papel funcional de las asas de retroalimentación



Core regulatorio subyacente al paisaje epignético

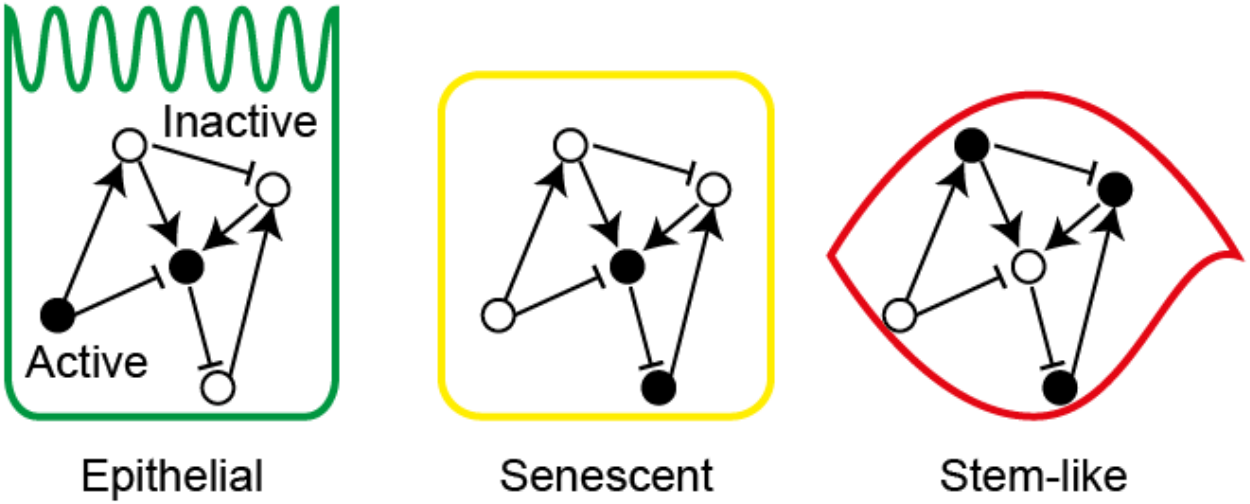


Elección fenotípica ante estímulos contradictorios (compuertas lógicas)

…

A contestar con biología de sistemas

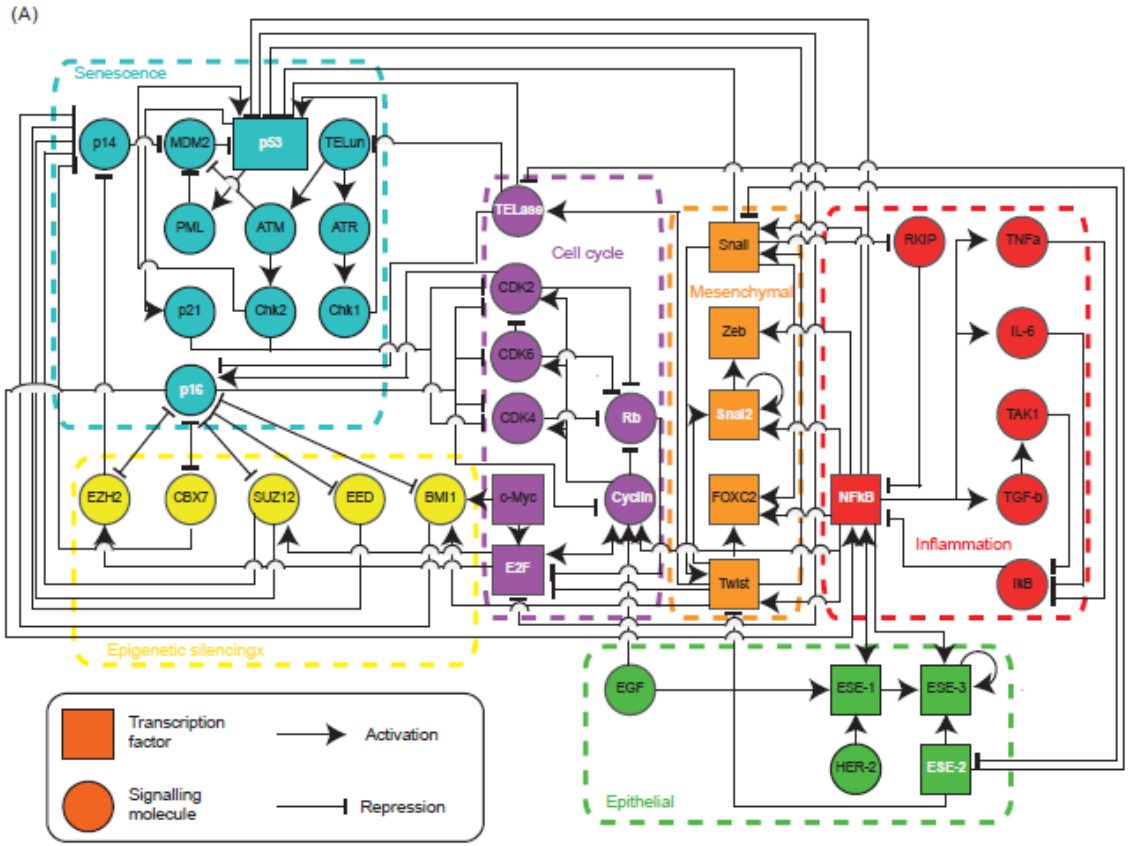
Cambios fenotípicos globales

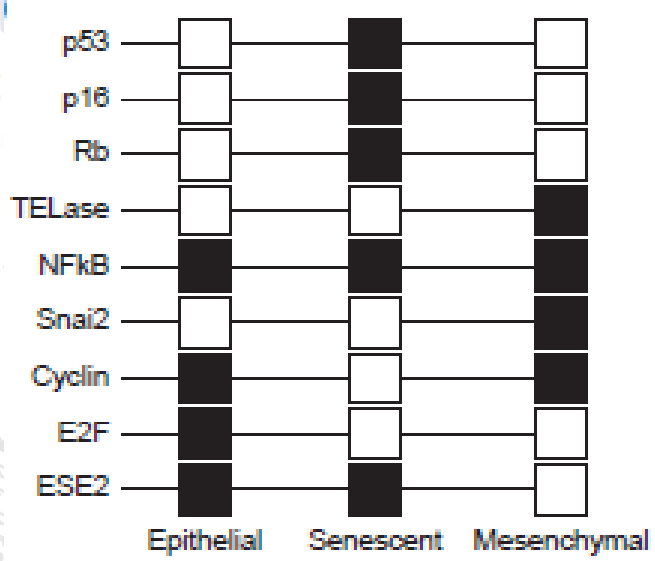


Davila-Velderrain *et al*, 2016

Y duraderos

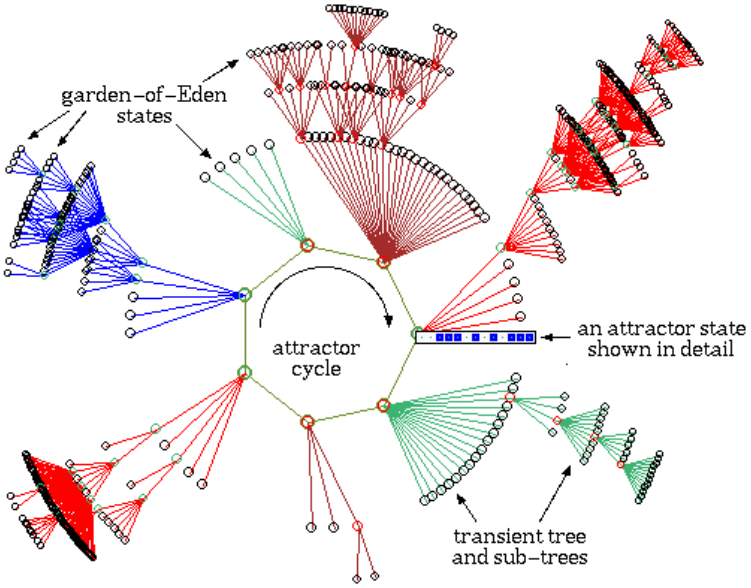
Reconfiguración de los patrones de expresión: Cambios “irreversibles” en la identidad celular

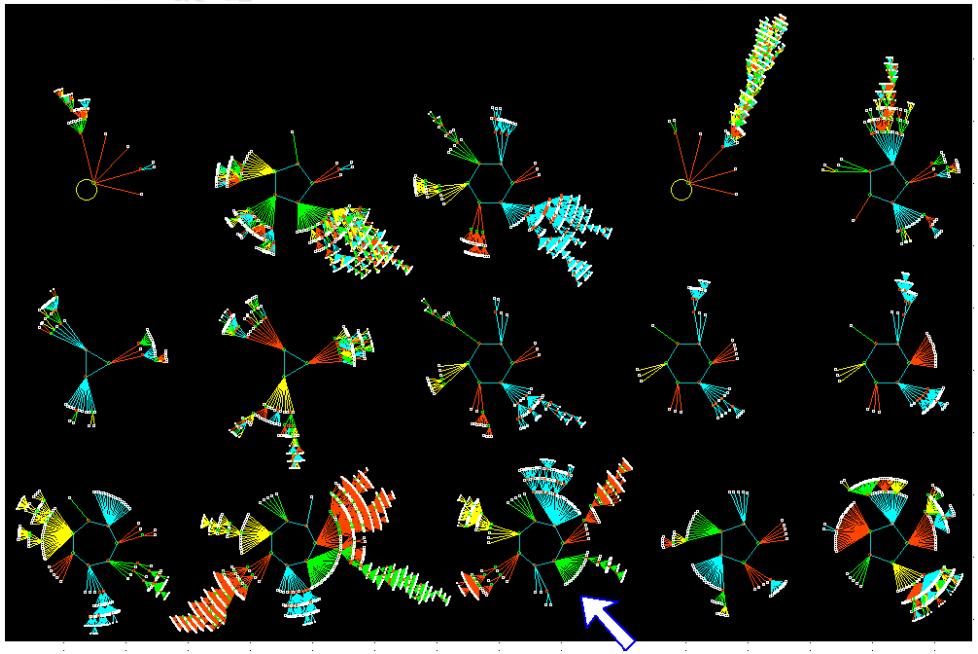




(Méndez-López *et al*, 2016. Submitted)

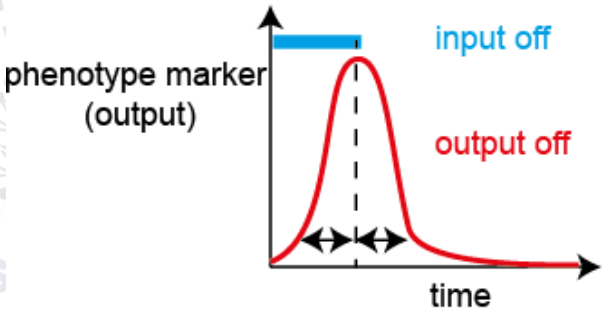
Fenotipos como atractores globales





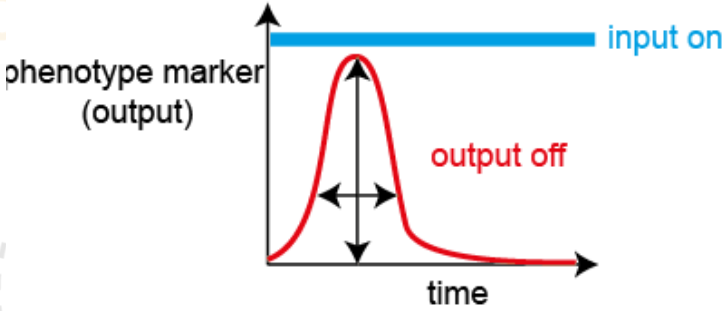
Imagenes del lab de Andreas Wünsche
unhttp://users.sussex.ac.uk/~andywu/gallery/ddlab_gallery.html

Papel de las asas de retroalimentación

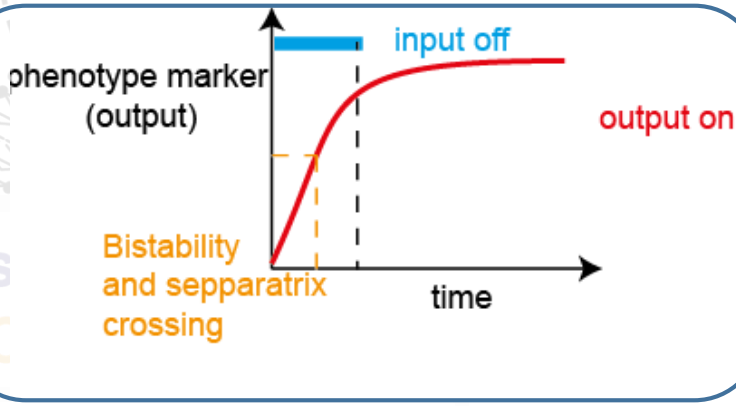


Linearly following the input conditions
(measureable indexes (as a function of input):
time-to-maximum and time-to-relaxation)

If A then B (with delay):
Simplest logic regulatory rule*



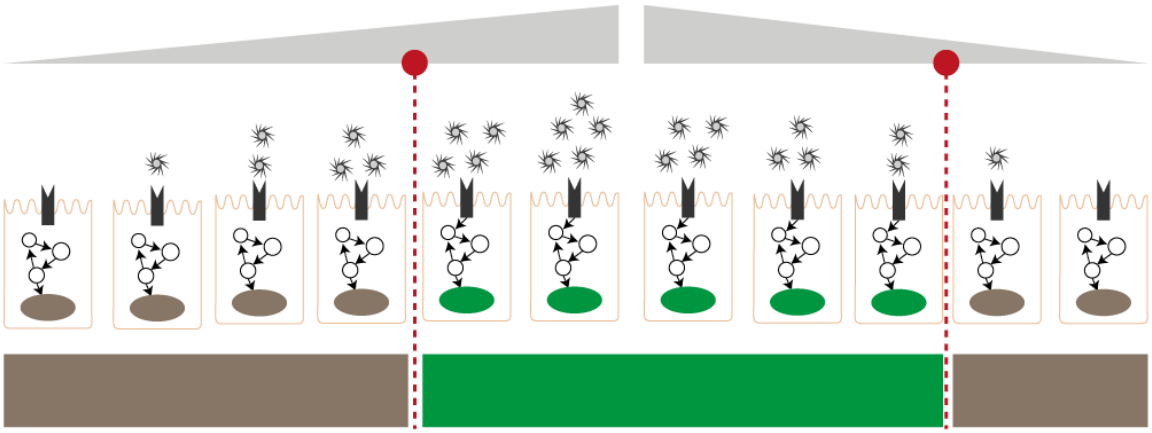
Negative feedback decreases output
even under persisting input (indexes (as a function of input): amplitude
and frequency of the transient response)

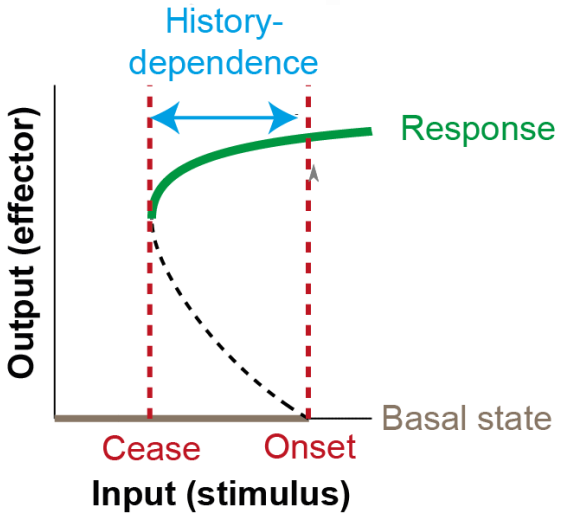


Positive feedback fixes a phenotype marker
even after the removal of the input
(indexes as a functio of input: time-to-sepparatrix)

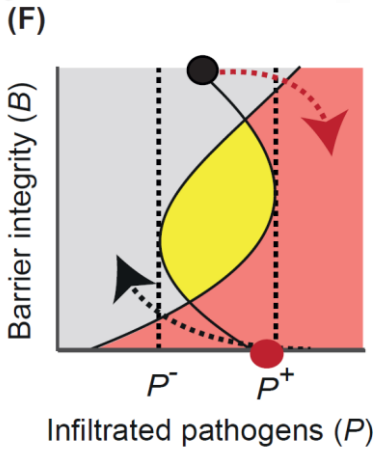
Atractores

Switcheo, histéresis y cuencas de atracción





Threshold behaviour



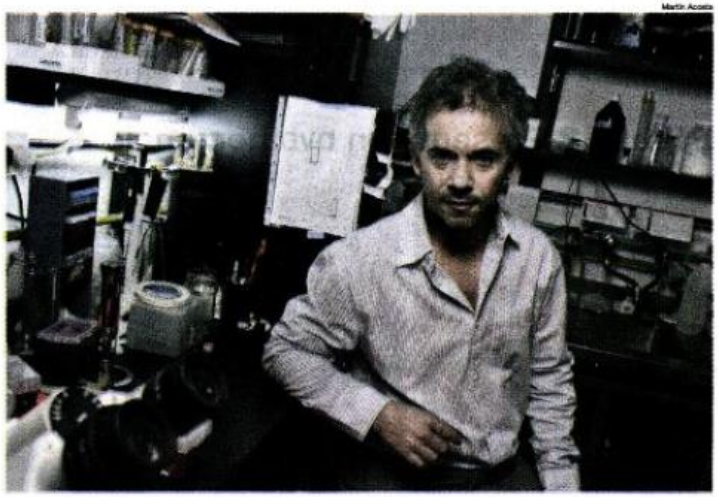
Domínguez-Hüttinger et al (2016)

Fidelidad de la señal: Saturación y ruido

Diálogo con Alejandro Colman-Lerner, biólogo

Levaduras que toman serias decisiones

Uno no puede menos que quedarse pasmado por los intrincados procesos que ocurren dentro de las células, y el jinete, jinete-búho, o jinete-cocodrilo, no es la excepción. ¡Las mínimas, las antiguas, las queridas levaduras tomando decisiones!



Negative feedback that improves information transmission in yeast signalling

Richard C. Yu[1], C. Gustavo Pesce[1], Alejandro Colman-Lerner[1]†, Larry Lok[1]†, David Pincus[1]†, Eduard Serra[1]†, Mark Holl[2]†, Kirsten Benjamin[1]†, Andrew Gordon[1]† & Roger Brent[1]

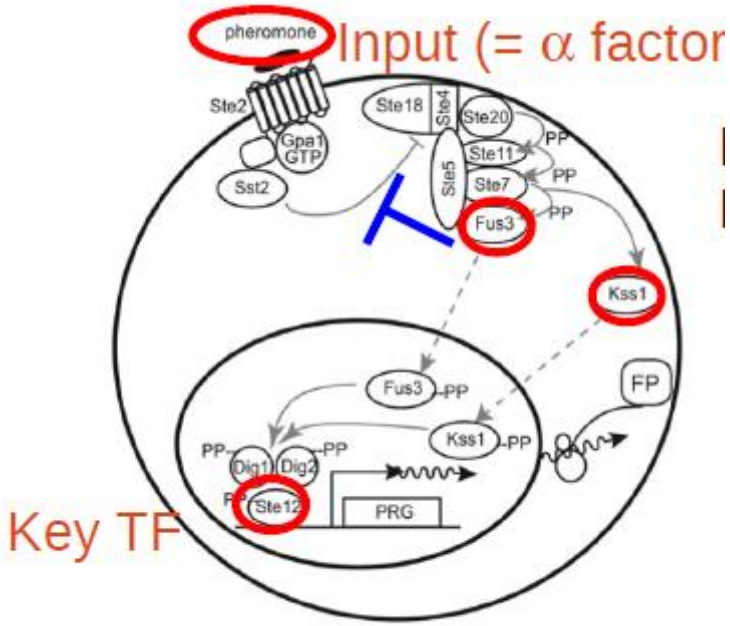
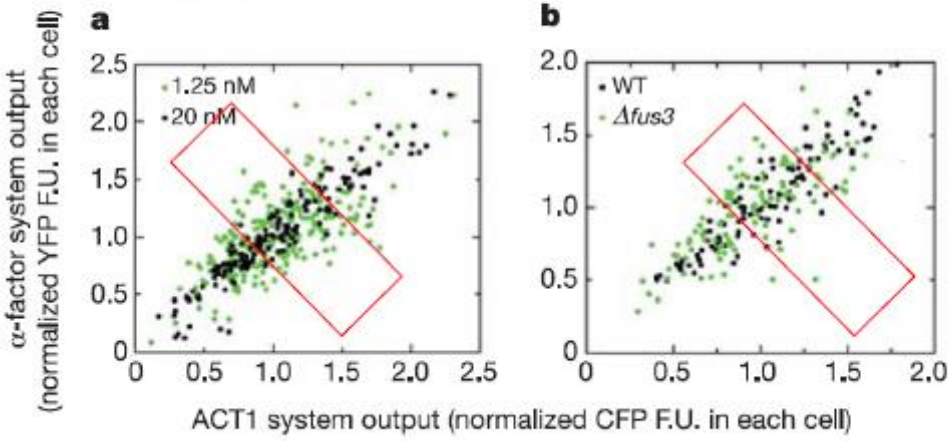


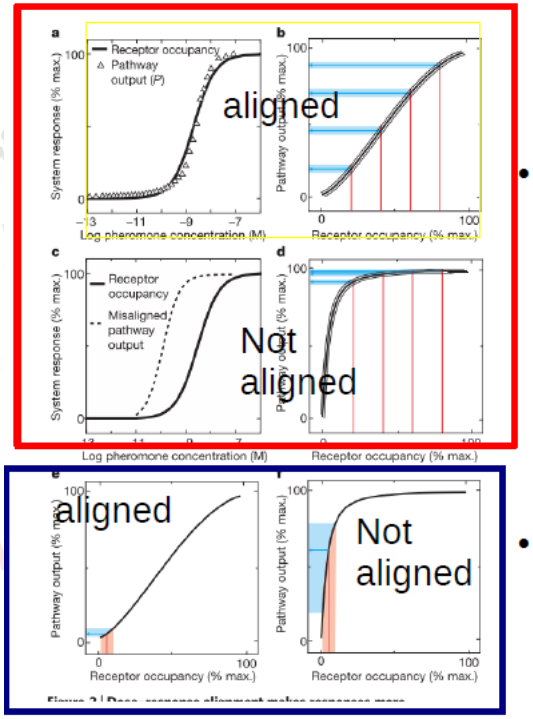
Figure 1 *Yeast pheromone response system*

More noisy at low input

More noisy without fus3



Importance of dose response alignment: Increase in fidelity



- Range of signals is increased
- Noise amplification is avoided

Yu et al (2008). *Nature*, *456*

- Michaelis –menten: Limitación de sustrato genera Saturación de la señal

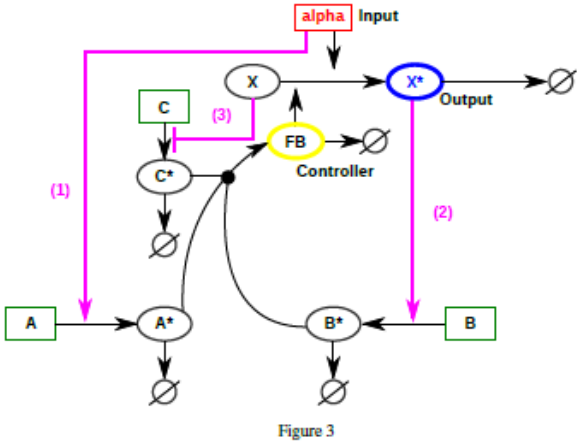
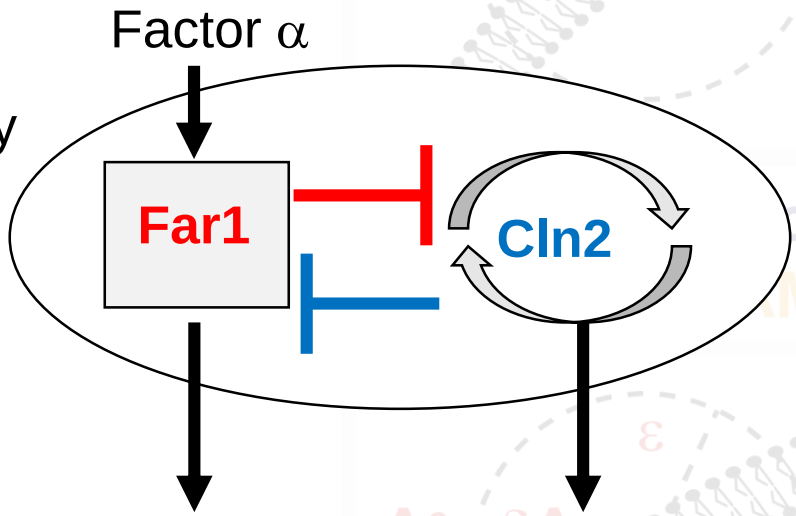


Figure 3

Integración de señales en conflicto



Pheromone pathway

Crosstalk mediator

Cell cycle

Decision making

OR

Cell

Article

Compartmentalization of a Bistable Switch Enables Memory to Cross a Feedback-Driven Transition

Andreas Doncic,[1] Oguzhan Atay,[1] Ervin Valk,[2] Alicia Grande,[3] Alan Bush,[3] Gustavo Vasen,[3] Alejandro Colman-Lerner,[3] Mart Loog,[2] and Jan M. Skotheim[1,*]
[1]Department of Biology, Stanford University, Stanford, CA 94305, USA
[2]Institute of Technology, University of Tartu, 50411, Estonia
[3]IFIBYNE-UBA-CONICET and Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires C1428EHA, Argentina
*Correspondence: skotheim@stanford.edu
http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.032

Compuertas lógicas

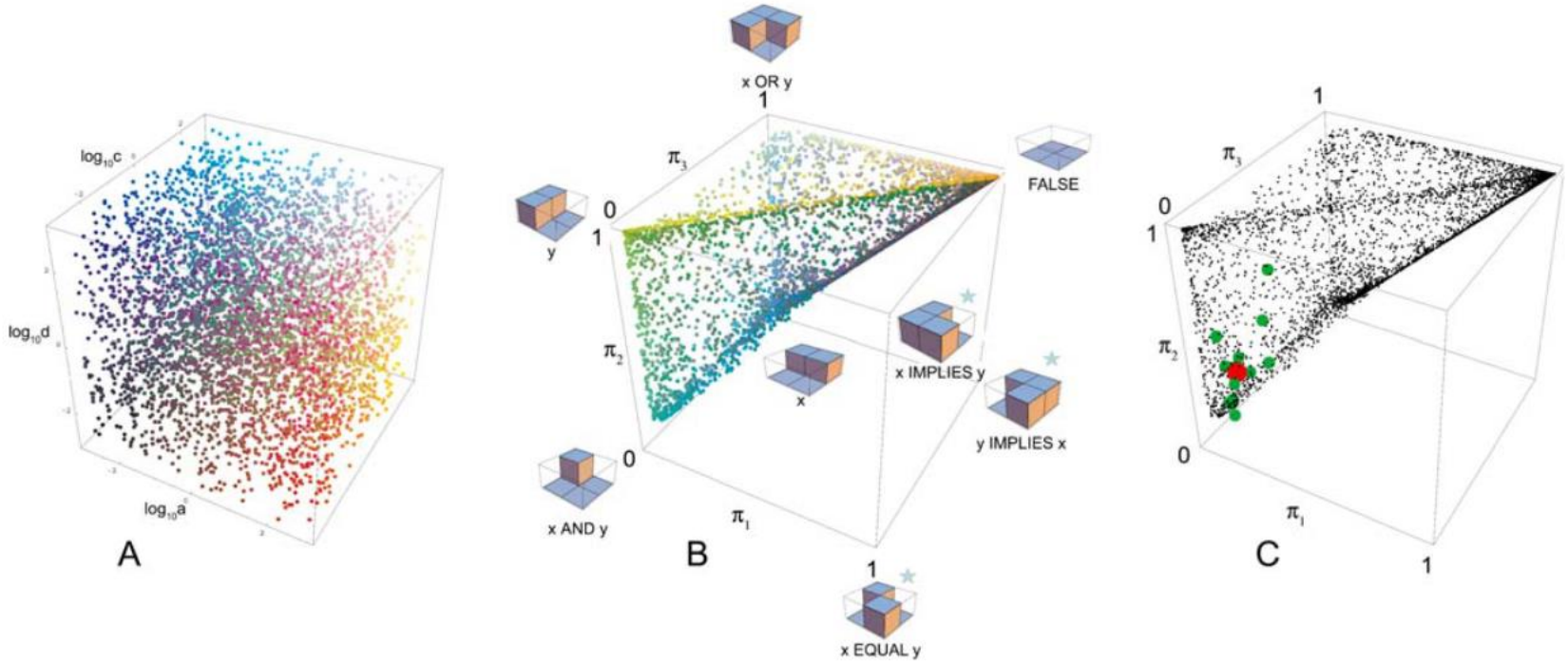
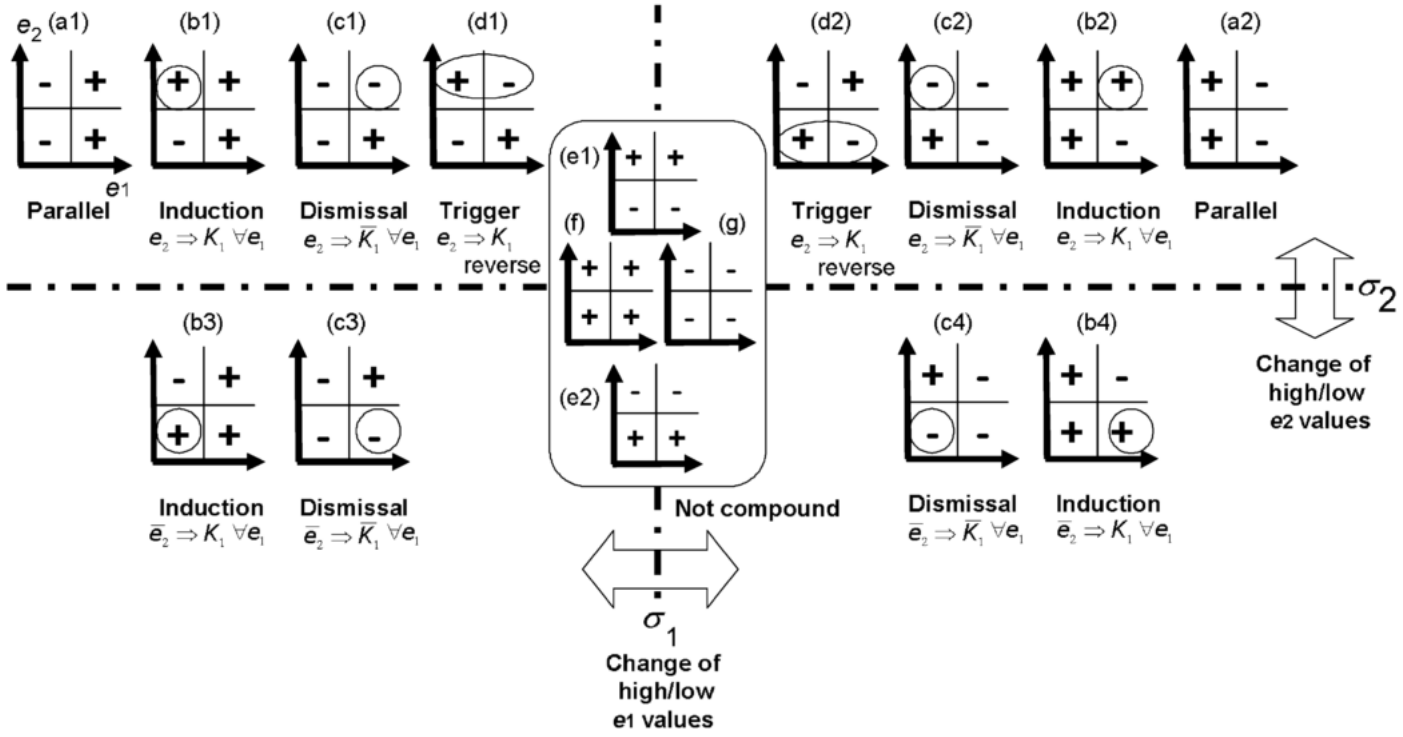


Figure 5. Parameter Space and Phenotype Space of the *lac* CRIFs

Mayo, A. E., Setty, Y., Shavit, S., Zaslaver, A., & Alon, U. (2006). Plasticity of the cis - Regulatory Input Function of a Gene, *4*(4). http://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040045



Tanaka, R. J., & Kimura, H. (2008). Mathematical classification of regulatory logics for compound environmental changes. *Journal of Theoretical Biology*, *251*(2), 363–79. http://doi.org/10.1016/j.jtbi.2007.11.023

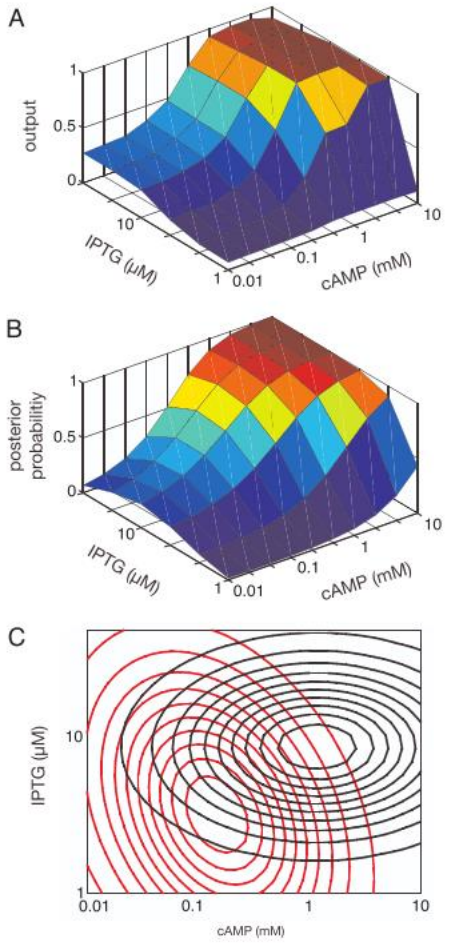
Emergencia de compuertas lógicas de interacciones termodinámicas

Libby, E., Perkins, T. J., & Swain, P. S. (2007). Noisy information processing through transcriptional regulation. *PNAS*, *104*(17), 7151–6. http://doi.org/10.1073/pnas.0608963104

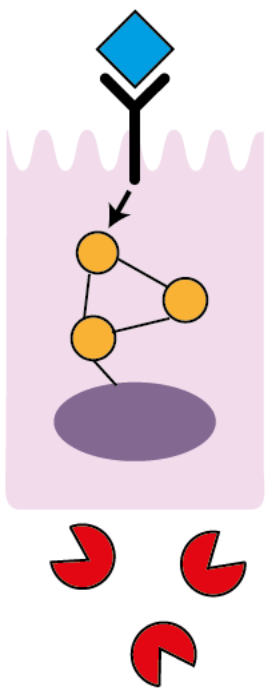
Perkins, T. J., & Swain, P. S. (2009). Strategies for cellular decision-making. *Molecular Systems Biology*, *5*(326), 1–15. http://doi.org/10.1038/msb.2009.83

Frank, T. D., Carmody, A. M., & Kholodenko, B. N. (2012). Versatility of cooperative transcriptional activation: a thermodynamical modeling analysis for greater-than-additive and less-than-additive effects. *PloS One*, *7*(4), e34439. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0034439

Compound control



Próximamente:



Input: (micro)-environment

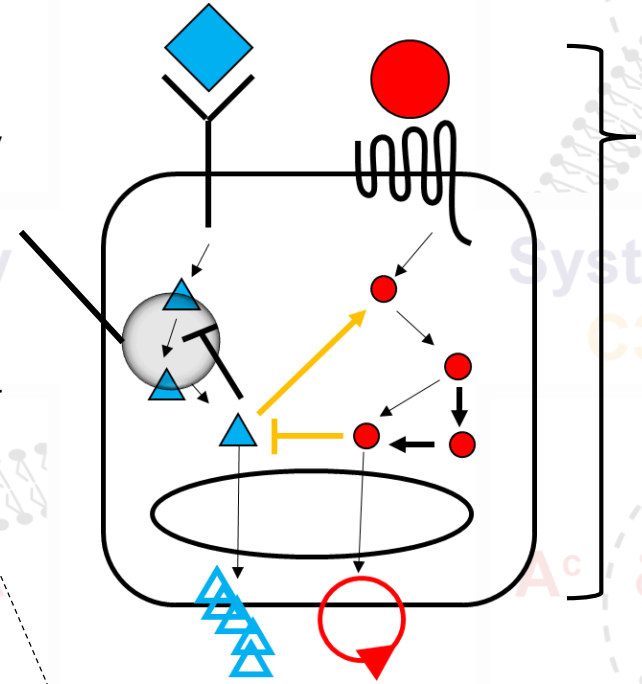
Signal processing

Output: phenotypic response

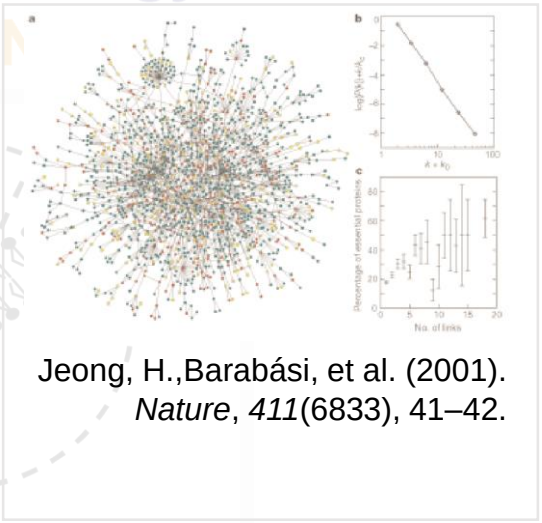
Herramientas de análisis (empezando por compuertas lógicas – modelos booleanos)

Biología de sistemas para entender los mecanismos de respuesta al medio ambiente (ciencia básica)

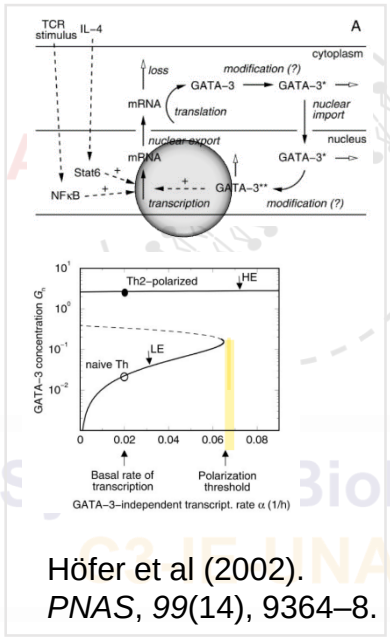
Análisis sistemático, (detallado y cuantitativo) del efecto de un componente del sistema



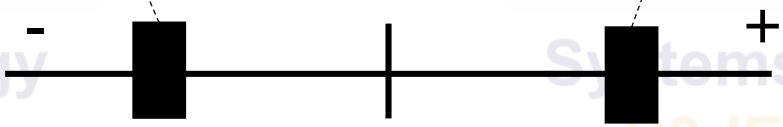
Análisis de las propiedades de la red: Integración de datos (estabilidad, robustez,…)



Jeong, H.,Barabási, et al. (2001). *Nature*, *411*(6833), 41–42.



Höfer et al (2002). *PNAS*, *99*(14), 9364–8.



Aumento en la resolución: *Zoom in or zoom out*