

Modelización computacional basada en sistemas celulares con membranas

Mario de J. Pérez Jiménez

Grupo de Investigación en Computación Natural
Dpto. Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial
ETS Ingeniería Informática, Universidad de Sevilla

marper@us.es

<http://www.cs.us.es/~marper/>

Simposio de Lógica, Lingüística y Computación

Osuna, 25 de septiembre de 2009

Objetivos

- ▶ Presentar un marco de modelado computacional basado en sistemas P:

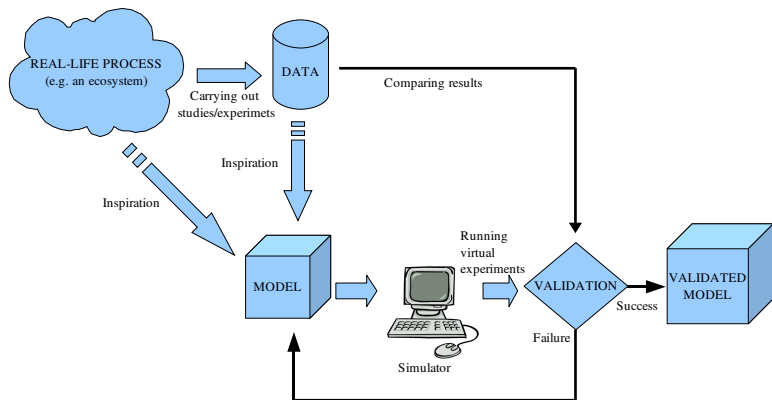
Objetivos

- ▶ Presentar un marco de modelado computacional basado en sistemas P:
 - ▶ Modelos estocásticos en Biología de Sistemas.

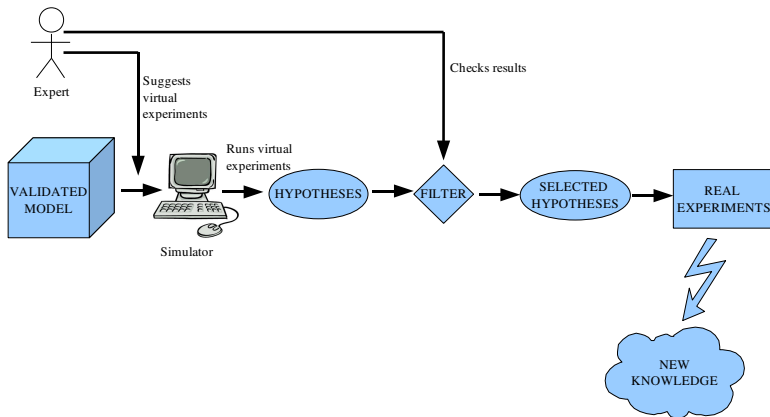
Objetivos

- ▶ Presentar un marco de modelado computacional basado en **sistemas P**:
 - ▶ Modelos **estocásticos** en **Biología de Sistemas**.
 - ▶ Modelos **probabilísticos** para la dinámica de poblaciones (**ecosistemas**).

Modelización computacional de procesos biológicos



Modelización computacional de procesos biológicos



Modelos estocásticos en Biología de Sistemas basados en sistemas P

- ▶ Trabajo pionero de Y. Suzuki, S. Ogishima y H. Tanaka (2003)¹
 - ★ Ruta señalizadora de la proteína p53 y su interacción con la Mdm2.
- ▶ Desarrollo de un marco de especificación para las interacciones proteínas-proteínas y redes de transcripción²
- ▶ Semántica (**modelo estocástico**):
 - ★ *Algoritmo Multicompartimental de Gillespie*³
 - ★ *Algoritmo determinista con tiempo de espera*⁴

¹Y. Suzuki, S. Ogishima, H. Tanaka. Modelling the p53 signaling network by using P systems. *Proceedings of the Brainstorming Week on Membrane Computing*, Report Nr. 26, 2003, pp. 449–454.

²F. Bernardini, M. Gheorghe, N. Krasnogor, R.C. Muiyinandhi, M.J. Pérez, F.J. Romero. On P systems as a modelling tool for biological systems. *Lecture Notes in Computer Science*, **3850** (2006), 114–133.

³F.J. Romero, M.J. Pérez. A model of the Quorum Sensing System in *Vibrio Fischeri* using P systems. *Artificial Life*, **14**, 1 (2008), 95–109.

⁴S. Cheruku, A. Păun, F.J. Romero, M.J. Pérez, O.H. Ibarra. Simulating FAS-induced apoptosis by using P systems. *Progress in Natural Science*, **17**, 4 (2007), 424–431.

▶ Rutas señaladoras

- ★ Factor de crecimiento epidérmico⁵
- ★ Ruta apoptótica mediatizada por FAS⁶

▶ Sistemas de regulación de genes

- ★ Lac Operon⁷

▶ Comunicación inteligente de bacterias

- ★ *Quorum sensing en Vibrio Fischeri*⁸

⁵M.J. Pérez, F.J. Romero. A study of the robustness of the EGFR signalling cascade using continuous membrane systems. *Lecture Notes in Computer Science*, **3561** (2005), 268–278.

⁶S. Cheruku, A. Paun, F.J. Romero, M.J. Pérez, O.H. Ibarra. Simulating FAS-induced apoptosis by using P systems. *Progress in Natural Science*, **17**, 4 (2007), 424–431

⁷F.J. Romero, M.J. Pérez. Modelling gene expression control using P systems: The Lac Operon, a case study. *BioSystems*, **91**, 3 (2008), 438–457.

⁸F.J. Romero, M.J. Pérez. A model of the Quorum Sensing System in *Vibrio Fischeri* using P systems. *Artificial Life*, **14**, 1 (2008), 95–109.

Modelos probabilísticos en Ecosistemas basados en sistemas P

Propuesta del director del grupo de protección en Cataluña del quebrantahuesos:

- ▶ Modelizar un ecosistema **real** de la zona pirenaico-catalana

★ *Ponen a nuestra disposición datos experimentales obtenidos durante 14 años (1984–2008) y asesoramiento técnico*

Se opta por utilizar:

- ▶ Marco de especificación: variante de sistemas con membranas activas, cargas eléctricas y cooperación
- ▶ Semántica: **modelo probabilístico**

Participa un grupo de investigación de la Universidad de Lleida y el director del grupo de protección del quebrantahuesos de la Generalitat de Catalunya

- ▶ En 2008 se presenta el primer modelo computacional⁹

- ★ (ecólogos nacionales y D. Gilbert en Edinburgh)

- ▶ En 2009 se presenta el segundo modelo¹⁰

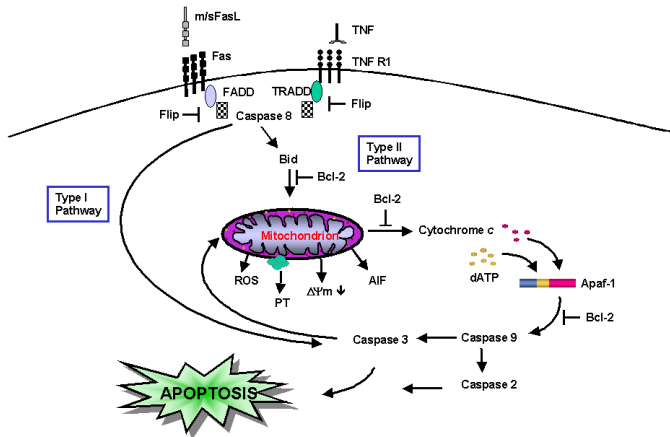
- ★ (más especies, nuevos parámetros)

⁹ M. Cardona, M.A. Colomer, M.J. Pérez D. Sanuy, A. Margalida. Modeling ecosystem using P systems: The bearded vulture, a case study. *Lecture Notes in Computer Science*, **5391** (2009), 137–156.

¹⁰ M. Cardona, M.A. Colomer, M.J. Pérez, D. Sanuy, A. Margalida. A P system based model of an ecosystem of some scavenger birds. *Proceedings of the Tenth Workshop on Membrane Computing*, 2009, pp. 153–168.

Modelos de la apoptosis mediada por FAS (I)

Apoptosis = Muerte celular programada.



Modelos de la apoptosis mediatizada por FAS (II)

En (*) se da un modelo basado en SED para una **cascada de señales** relacionada con la apoptosis mediatizada por FAS.

Los resultados obtenidos están de acuerdo con los resultados experimentales.

(*) F. Hua, M. Cornejo, M. Cardone, C. Stokes, D. Lauffenburger. Effects of Bcl-2 Levels on FAS Signaling-Induced Caspase-3 Activation: Molecular Genetic Tests of Computational Model Predictions. *The Journal of Immunology*, **175**, 2 (2005), 985–995.

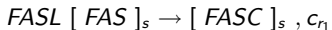
Modelo celular de la apoptosis mediatizada por FAS (III)

El modelo consta de 53 proteínas y 99 reacciones químicas.

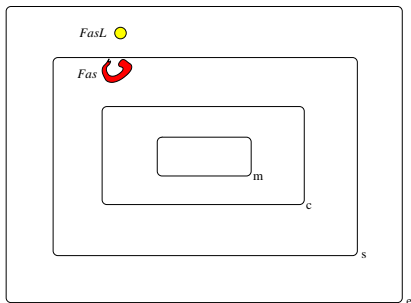
- ▶ **Alfabeto:** Representa todas las proteínas que intervienen en la cascada
- ▶ **Estructura de membranas:** Cuatro regiones: el *entorno*, la *superficie celular*, el *citoplasma* y la *mitocondria*, etiquetados por *e*, *s*, *m* y *c*.
- ▶ **Multiconjuntos iniciales:** Número de moléculas en cada región (Estimaciones empíricas)

$$\begin{aligned}w_1 &= \{FASL^{12500}\} \\w_2 &= \{FAS^{6023}\} \\w_3 &= \{FADD^{10040}, CASP8^{20074}, FLIP^{48786}, CASP3^{120460}, Bid^{15057}, \\&\quad Bax^{50189}, XIAP^{18069}, Apaf^{60230}, CASP9^{12046}\} \\w_4 &= \{Smac^{60230}, Cyto.c^{60230}, Bcl2^{45172}\}\end{aligned}$$

- ▶ **Reglas:** Se modelizan 99 reacciones químicas que constituyen la cascada.
- ▶ Un ejemplo de regla:



El objeto *FASL* en el entorno y el objeto *FAS* en la membrana *s* se transforman en el complejo *FASC*, y tiene asociado una constante cinética que mide la afinidad entre ligando y receptor.



$\Sigma = \{ \text{FASL, FAS, FASC, FADD, FASC-FADD, FASC-FADD}_2, \text{FASC-FADD}_3, \text{FASC-FADD}_2\text{-CASP8, FASC-FADD}_3\text{-CASP8, FASC-FADD}_2\text{-FLIP, FASC-FADD}_3\text{-FLIP, FASC-FADD}_2\text{-CASP8}_2, \text{FASC-FADD}_3\text{-CASP8}_2, \text{FASC-FADD}_2\text{-CASP8-FLIP, FASC-FADD}_3\text{-CASP8-FLIP, FASC-FADD}_2\text{-FLIP}_2, \text{FASC-FADD}_3\text{-FLIP}_2, \text{FASC-FADD-CASP8, FASC-FADD-FLIP, CASP8, FLIP, FASC-FADD}_3\text{-CASP8}_3, \text{FASC-FADD}_3\text{-CASP8}_2\text{-FLIP, FASC-FADD}_3\text{-CASP8-FLIP}_2, \text{FASC-FADD}_3\text{-FLIP}_3, \text{CASP8}^{P41}, \text{CASP8}^*, \text{CASP3, CASP8}_2^*\text{-CASP3, CASP3}^*, \text{CASP8}_2^*\text{-Bid, tBid, Bid, Bax, tBid-Bax, tBid-Bax}_2, \text{Smac, Smac}^*, \text{Cyto.c, Cyto.c}^*, \text{XIAP, Smac}^*\text{-XIAP, Apaf, Cyto.c}^*\text{-Apaf-ATP, CASP9, Cyto.c}^*\text{-Apaf-ATP-CASP9, Cyto.c}^*\text{-Apaf-ATP-CASP9}_2, \text{CASP9}^*, \text{CASP9}^*\text{-CASP3, CASP9-XIAP, CASP3}^*\text{-XIAP, Bcl2, Bcl2-Bax} \}$.

label	rule	rate
r ₁	$FASL[FAS]_s \rightarrow [FASC]_s$	k _{1f}
r ₂	$[FASC]_s \rightarrow FASL[FASC]_s$	k _{1r}
r ₃	$FASC[FADD]_c \rightarrow FASC : FADD[]_c$	k _{2f}
r ₄	$FASC : FADD[]_c \rightarrow FASC[FADD]_c$	k _{2r}
r ₅	$FASC : FADD[FADD]_c \rightarrow FASC : FADD_2[]_c$	k _{2f}
r ₆	$FASC : FADD_2[]_c \rightarrow FASC : FADD[FADD]_c$	k _{2r}
r ₇	$FASC : FADD_2[FADD]_c \rightarrow FASC : FADD_3[]_c$	k _{2f}
r ₈	$FASC : FADD_3[]_c \rightarrow FASC : FADD_2[FADD]_c$	k _{2r}
r ₉	$FASC : FADD_2 : CASP8[FADD]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : CASP8[]_c$	k _{2f}
r ₁₀	$FASC : FADD_3 : CASP8[]_c \rightarrow FASC : FADD_2 : CASP8[FADD]_c$	k _{2r}
r ₁₁	$FASC : FADD_2 : FLIP[FADD]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : FLIP[]_c$	k _{2f}
r ₁₂	$FASC : FADD_3 : FLIP[]_c \rightarrow FASC : FADD_2 : FLIP[FADD]_c$	k _{2r}
r ₁₃	$FASC : FADD_2 : CASP8_2[FADD]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : CASP8_2[]_c$	k _{2f}
r ₁₄	$FASC : FADD_3 : CASP8_2[]_c \rightarrow FASC : FADD_2 : CASP8_2[FADD]_c$	k _{2r}
r ₁₅	$FASC : FADD_2 : CASP8 : FLIP[FADD]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : CASP8 : FLIP[]_c$	k _{2f}
r ₁₆	$FASC : FADD_3 : CASP8 : FLIP[]_c \rightarrow FASC : FADD_2 : CASP8 : FLIP[FADD]_c$	k _{2r}
r ₁₇	$FASC : FADD_2 : FLIP_2[FADD]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : FLIP_2[]_c$	k _{2f}
r ₁₈	$FASC : FADD_3 : FLIP_2[]_c \rightarrow FASC : FADD_2 : FLIP_2[FADD]_c$	k _{2r}
r ₁₉	$FASC : FADD : CASP8[FADD]_c \rightarrow FASC : FADD_2 : CASP8[]_c$	k _{2f}
r ₂₀	$FASC : FADD_2 : CASP8[]_c \rightarrow FASC : FADD : CASP8[FADD]_c$	k _{2r}
r ₂₁	$FASC : FADD : FLIP[FADD]_c \rightarrow FASC : FADD_2 : FLIP[]_c$	k _{2f}
r ₂₂	$FASC : FADD_2 : FLIP[]_c \rightarrow FASC : FADD : FLIP[FADD]_c$	k _{2r}
r ₂₃	$FASC : FADD_3[CASP8]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : CASP8[]_c$	k _{2f}
r ₂₄	$FASC : FADD_3 : CASP8[]_c \rightarrow FASC : FADD_3[CASP8]_c$	k _{2r}
r ₂₅	$FASC : FADD_3[FLIP]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : FLIP[]_c$	k _{3f}
r ₂₆	$FASC : FADD_3 : FLIP[]_c \rightarrow FASC : FADD_3[FLIP]_c$	k _{3r}
r ₂₇	$FASC : FADD_3 : CASP8[CASP8]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : CASP8_2[]_c$	k _{3f}
r ₂₈	$FASC : FADD_3 : CASP8_2[]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : CASP8[CASP8]_c$	k _{3r}
r ₂₉	$FASC : FADD_3 : CASP8[FLIP]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : CASP8 : FLIP[]_c$	k _{3f}
r ₃₀	$FASC : FADD_3 : CASP8 : FLIP[]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : CASP8[FLIP]_c$	k _{3r}
r ₃₁	$FASC : FADD_3 : FLIP[CASP8]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : CASP8 : FLIP[]_c$	k _{3f}
r ₃₂	$FASC : FADD_3 : CASP8 : FLIP[]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : FLIP[CASP8]_c$	k _{3r}
r ₃₃	$FASC : FADD_3 : FLIP[FLIP]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : FLIP_2[]_c$	k _{3f}
r ₃₄	$FASC : FADD_3 : FLIP_2[]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : FLIP[FLIP]_c$	k _{3r}
r ₃₅	$FASC : FADD_3 : CASP8_2[CASP8]_c \rightarrow FASC : FADD_3 : CASP8_3[]_c$	k _{3f}

label	rule
r36 :	FASC : FADD ₃ : CASP8 ₃ [] _c → FASC : FADD ₃ : CASP8 ₂ [CASP8] _c
r37 :	FASC : FADD ₃ : CASP8 ₂ [FLIP] _c → FASC : FADD ₃ : CASP8 ₂ : FLIP[] _c
r38 :	FASC : FADD ₃ : CASP8 ₂ : FLIP[] _c → FASC : FADD ₃ : CASP8 ₂ [FLIP] _c
r39 :	FASC : FADD ₃ : CASP8 : FLIP[CASP8] _c → FASC : FADD ₃ : CASP8 ₂ : FLIP[] _c
r40 :	FASC : FADD ₃ : CASP8 ₂ : FLIP[] _c → FASC : FADD ₃ : CASP8 : FLIP[CASP8] _c
r41 :	FASC : FADD ₃ : CASP8 : FLIP[FLIP] _c → FASC : FADD ₃ : CASP8 : FLIP ₂ [] _c
r42 :	FASC : FADD ₃ : CASP8 : FLIP ₂ [] _c → FASC : FADD ₃ : CASP8 : FLIP[FLIP] _c
r43 :	FASC : FADD ₃ : FLIP ₂ [CASP8] _c → FASC : FADD ₃ : CASP8 : FLIP ₂ [] _c
r44 :	FASC : FADD ₃ : CASP8 : FLIP ₂ [] _c → FASC : FADD ₃ : FLIP ₂ [CASP8] _c
r45 :	FASC : FADD ₃ : FLIP ₂ [FLIP] _c → FASC : FADD ₃ : FLIP ₃ [] _c
r46 :	FASC : FADD ₃ : FLIP ₃ [] _c → FASC : FADD ₃ : FLIP ₂ [FLIP] _c
r47 :	FASC : FADD ₂ [CASP8] _c → FASC : FADD ₂ : CASP8[] _c
r48 :	FASC : FADD ₂ : CASP8[] _c → FASC : FADD ₂ [CASP8] _c
r49 :	FASC : FADD ₂ [FLIP] _c → FASC : FADD ₂ : FLIP[] _c
r50 :	FASC : FADD ₂ : FLIP[] _c → FASC : FADD ₂ [FLIP] _c
r51 :	FASC : FADD ₂ : CASP8[CASP8] _c → FASC : FADD ₂ : CASP8 ₂ [] _c
r52 :	FASC : FADD ₂ : CASP8 ₂ [] _c → FASC : FADD ₂ : CASP8[CASP8] _c
r53 :	FASC : FADD ₂ : CASP8[FLIP] _c → FASC : FADD ₂ : CASP8 : FLIP[] _c
r54 :	FASC : FADD ₂ : CASP8 : FLIP[] _c → FASC : FADD ₂ : CASP8[FLIP] _c
r55 :	FASC : FADD ₂ : FLIP[CASP8] _c → FASC : FADD ₂ : CASP8 : FLIP[] _c
r56 :	FASC : FADD ₂ : CASP8 : FLIP[] _c → FASC : FADD ₂ : FLIP[CASP8] _c
r57 :	FASC : FADD ₂ : FLIP[FLIP] _c → FASC : FADD ₂ : FLIP ₂ [] _c
r58 :	FASC : FADD ₂ : FLIP ₂ [] _c → FASC : FADD ₂ : FLIP[FLIP] _c
r59 :	FASC : FADD[CASP8] _c → FASC : FADD : CASP8[] _c
r60 :	FASC : FADD : CASP8[] _c → FASC : FADD[CASP8] _c
r61 :	FASC : FADD[FLIP] _c → FASC : FADD : FLIP[] _c
r62 :	FASC : FADD : FLIP[] _c → FASC : FADD[FLIP] _c
r63 :	FASC : FADD ₂ : CASP8 ₂ [] _c → FASC : FADD ₂ [CASP8 ₂ ^{P41}] _c
r64 :	FASC : FADD ₃ : CASP8 ₃ [] _c → FASC : FADD ₃ : CASP8[CASP8 ₂ ^{P41}] _c
r65 :	FASC : FADD ₃ : CASP8 ₂ : FLIP[] _c → FASC : FADD ₃ : FLIP[CASP8 ₂ ^{P41}] _c
r66 :	FASC : FADD ₃ : CASP8 ₂ [] _c → FASC : FADD ₃ [CASP8 ₂ ^{P41}] _c
r67 :	[CASP8 ₂ ^{P41}] _c → [CASP8 ₂ [*]] _c
r68 :	[CASP8 ₂ [*] , CASP3] _c → [CASP8 ₂ [*] : CASP3] _c
r69 :	[CASP8 ₂ [*] : CASP3] _c → [CASP8 ₂ [*] , CASP3] _c
r70 :	[CASP8 ₂ [*] , CASP3 [*]] _c → [CASP8 ₂ [*] : CASP3] _c

rate

k_{3r}k_{3f}k_{3r}k_{3f}k_{3r}k_{3f}k_{3r}k_{3f}k_{3r}k_{3f}k_{3r}k_{3f}k_{3r}k_{3f}k_{3r}k_{3f}k_{3r}k_{3f}k_{3r}k_{3f}k_{3r}k_{3f}k_{3r}k_{3f}k_{3r}k_{3f}k_{3r}k₄k₄k₄k₄k₅k_{6f}k_{6r}k₇

label	rule	rate
r71 :	$[CASP8_2^*, Bid]_c \rightarrow [CASP8_2^* : Bid]_c$	k_{8f}
r72 :	$[CASP8_2^* : Bid]_c \rightarrow [CASP8_2^*, Bid]_c$	k_{8r}
r73 :	$[CASP8_2^*, tBid]_c \rightarrow [CASP8_2^* : Bid]_c$	k_7
r74 :	$[tBid, Bax]_c \rightarrow [tBid : Bax]_c$	k_{9f}
r75 :	$[tBid : Bax]_c \rightarrow [tBid, Bax]_c$	k_{9r}
r76 :	$[tBid : Bax, Bax]_c \rightarrow [tBid : Bax_2]_c$	k_{9f}
r77 :	$[tBid : Bax_2]_c \rightarrow [tBid : Bax, Bax]_c$	k_{9r}
r78 :	$tBid : Bax_2 [Smac]_m \rightarrow Smac^* []_m$	k_{10}
r79 :	$tBid : Bax_2 [Cyto.c]_m \rightarrow Cyto.c^* []_m$	k_{10}
r80 :	$[Smac^*, XIAP]_c \rightarrow [Smac^* : XIAP]_c$	k_{11f}
r81 :	$[Smac^* : XIAP]_c \rightarrow [Smac^*, XIAP]_c$	k_{11r}
r82 :	$[Cyto.c^*, Apaf]_c \rightarrow [Cyto.c^* : Apaf : ATP]_c$	k_{12f}
r83 :	$[Cyto.c^* : Apaf : ATP]_c \rightarrow [Cyto.c^*, Apaf]_c$	k_{12r}
r84 :	$[Cyto.c^* : Apaf : ATP, CASP9]_c \rightarrow [Cyto.c^* : Apaf : ATP : CASP9]_c$	k_{13f}
r85 :	$[Cyto.c^* : Apaf : ATP : CASP9]_c \rightarrow [Cyto.c^* : Apaf : ATP, CASP9]_c$	k_{13r}
r86 :	$[Cyto.c^* : Apaf : ATP : CASP9, CASP9]_c \rightarrow [Cyto.c^* : Apaf : ATP : CASP9_2]_c$	k_{14f}
r87 :	$[Cyto.c^* : Apaf : ATP : CASP9_2]_c \rightarrow [Cyto.c^* : Apaf : ATP : CASP9, CASP9]_c$	k_{14r}
r88 :	$[Cyto.c^* : Apaf : ATP : CASP9_2]_c \rightarrow [Cyto.c^* : Apaf : ATP : CASP9, CASP9^*]_c$	k_{15}
r89 :	$[CASP9^*, CASP3]_c \rightarrow [CASP9^* : CASP3]_c$	k_{16f}
r90 :	$[CASP9^* : CASP3]_c \rightarrow [CASP9^*, CASP3]_c$	k_{16r}
r91 :	$[CASP9^* : CASP3]_c \rightarrow [CASP9^*, CASP3^*]_c$	k_{17}
r92 :	$[CASP9, XIAP]_c \rightarrow [CASP9 : XIAP]_c$	k_{18f}
r93 :	$[CASP9 : XIAP]_c \rightarrow [CASP9, XIAP]_c$	k_{18r}
r94 :	$[CASP3^*, XIAP]_c \rightarrow [CASP3^* : XIAP]_c$	k_{19f}
r95 :	$[CASP3^* : XIAP]_c \rightarrow [CASP3^*, XIAP]_c$	k_{19r}
r96 :	$Bax [Bcl2]_m \rightarrow [Bcl2 : Bax]_m$	k_{20f}
r97 :	$[Bcl2 : Bax]_m \rightarrow Bax [Bcl2]_m$	k_{20r}

Y las siguientes reglas para casos especiales:

label	rule	rate
$r_{96'}$	$Bid[Bcl2]_m \rightarrow [Bcl2 : Bid]_m$	k_{20f}
$r_{97'}$	$[Bcl2 : Bid]_m \rightarrow Bid[Bcl2]_m$	k_{20r}
$r_{96''}$	$tBid[Bcl2]_m \rightarrow [Bcl2 : tBid]_m$	k_{20f}
$r_{97''}$	$[Bcl2 : tBid]_m \rightarrow tBid[Bcl2]_m$	k_{20r}

Las constantes químicas (reaction rates) obtenidas de (*) son:

$k_{1f} = 9.09E - 05 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_{1r} = 1.00E - 04 \text{ s}^{-1}$
$k_{2f} = 5.00E - 04 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_{2r} = 0.2 \text{ s}^{-1}$
$k_{3f} = 3.50E - 03 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_{3r} = 0.018 \text{ s}^{-1}$
$k_4 = 0.3 \text{ s}^{-1}$	$k_5 = 0.1 \text{ s}^{-1}$
$k_{6f} = 1.00E - 05 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_{6r} = 0.06 \text{ s}^{-1}$
$k_7 = 0.1 \text{ s}^{-1}$	$k_{8f} = 5.00E - 03 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$
$k_{8r} = 0.005 \text{ s}^{-1}$	$k_{9f} = 2.00E - 04 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$
$k_{9r} = 0.02 \text{ s}^{-1}$	$k_{10} = 1.00E - 03 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$
$k_{11f} = 7.00E - 03 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_{11r} = 2.21E - 03 \text{ s}^{-1}$
$k_{12f} = 2.78E - 07 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_{12r} = 5.70E - 03 \text{ s}^{-1}$
$k_{13f} = 2.84E - 04 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_{13r} = 0.07493 \text{ s}^{-1}$
$k_{14f} = 4.41E - 04 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_{14r} = 0.1 \text{ s}^{-1}$
$k_{15} = 0.7 \text{ s}^{-1}$	$k_{16f} = 1.96E - 05 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$
$k_{16r} = 0.05707 \text{ s}^{-1}$	$k_{17} = 4.8 \text{ s}^{-1}$
$k_{18f} = 1.06E - 04 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_{18r} = 1.00E - 03 \text{ s}^{-1}$
$k_{19f} = 2.47E - 03 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_{19r} = 2.40E - 03 \text{ s}^{-1}$
$k_{20f} = 2.00E - 03 \text{ nM}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_{20r} = 0.02 \text{ s}^{-1}$

(*) F. Hua, M. Cornejo, M. Cardone, C. Stokes, D. Lauffenburger. Effects of Bcl-2 Levels on FAS

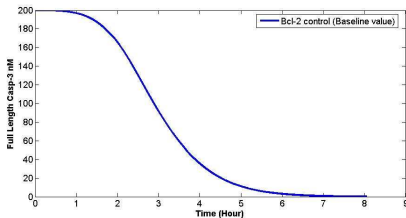
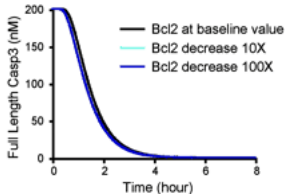
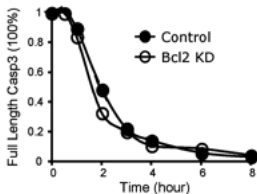
Signaling-Induced Caspase-3 Activation: Molecular Genetic Tests of Computational Model Predictions. *The*

Journal of Immunology, **175**, 2 (2005), 985–995.

Resultados y discusión (I)

Activación de la **caspara 3**

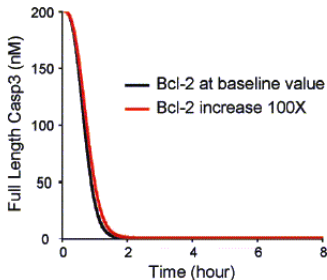
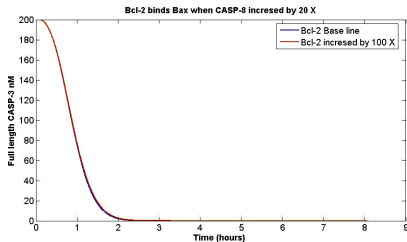
- ▶ Datos experimentales: a las 6 horas.
- ▶ En el modelo basado en SED: a las 4 horas.
- ▶ En el modelo celular: a las 7 horas.



Resultados y discusión (II)

El tipo de camino elegido depende de la concentración de la **caspasa 8** activada:

- ▶ Si es alta, elige el camino (I)
- ▶ Si es baja, elige el camino (II)



Resultados y discusión (III)

La activación de la **caspasa 3** no es sensible al incremento en la concentración de Bcl2 (bloqueador del camino tipo II)

Se analiza la activación de la **caspasa 3** considerando cuatro mecanismos diferentes para bloquear el camino tipo (II) ([1], [2] y [3])

► Para ello se diseñan cuatro máquinas celulares:

- $r_1, \dots, r_{95}, r_{96}, r_{97}$
- $r_1, \dots, r_{95}, r'_{96}, r'_{97}$
- $r_1, \dots, r_{95}, r''_{96}, r''_{97}$
- $r_1, \dots, r_{97}, r_{98}, r_{99}$

Modularidad de los sistemas P

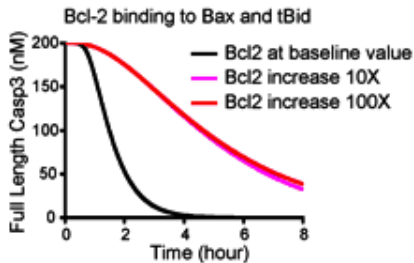
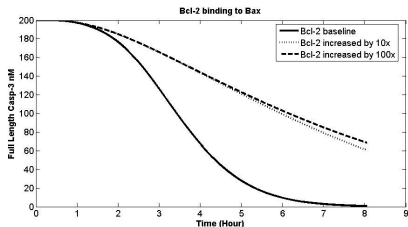
[1] E.H. Cheng, M.C. Wei, S. Weiler, R.A. Flavell, T.W. Mak, T. Lindsten, S.J. Korsmeyer. BCL-2, BCL-XL sequester BH3 domain-only molecules preventing BAX- and BAK-mediated mitochondrial apoptosis. *Molecular Cell*, **8** (2001), 705–711.

[2] Z.N. Oltavi, C.L. Milliman, S.J. Korsmeyer, S.J. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell*, **74**, 4 (1993), 609–619.

[3] K. Wang, X.M. Yin, D.T. Chao, C.L. Milliman, S.J. Korsmeyer. BID: a novel BH3 domain-only death agonist. *Genes & Development*, **10** (1996), 2859–2869.

Resultados y discusión (IV)

Se prueba que el cuarto mecanismo es el más eficiente.



Conclusiones

Análisis de la sensibilidad de la activación de la **caspasa 3** a la sobreexpresión de la Bcl2 en función del camino seleccionado.

	Activación Caspasa 3 (con sobreexpresión de Bcl2)
Camino del tipo I (receptor de muerte)	<i>Insensible</i>
Camino del tipo II (mitocondria)	<i>Sensible</i>

Una máquina celular que modela un ecosistema de los quebrantahuesos



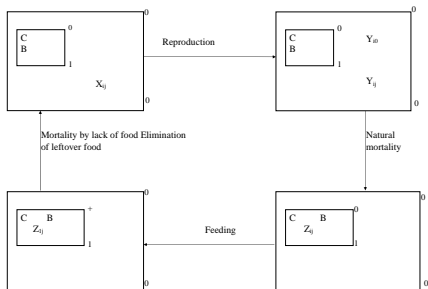
- ▶ Alfabeto: $\Gamma = \{X_{ij}, Y_{ij}, Z_{ij} : 1 \leq i \leq 7, 0 \leq j \leq k_{i,4}\} \cup \{B, C\}$
- ▶ Estructura de membranas: $\mu = [[]_2]_1$.
- ▶ Multiconjuntos iniciales \mathcal{M}_1 y \mathcal{M}_2 .

Reglas de evolución (I):

- ▶ $r_0 \equiv [X_{ij} \xrightarrow{(1-k_{i,14}) \cdot (1-k_{i,16})} Y_{ij}]_1, 1 \leq i \leq 7, k_{i,2} \leq j \leq k_{i,4}.$
- ▶ $r_1 \equiv [X_{ij} \xrightarrow{k_{i,5} \cdot k_{i,14} \cdot (1-k_{i,16})} Y_{ij} Y_{i0}]_1, 1 \leq i \leq 7, k_{i,2} \leq j < k_{i,3}.$
- ▶ $r_2 \equiv [X_{ij} \xrightarrow{(1-k_{i,5}) \cdot k_{i,14} \cdot (1-k_{i,16})} Y_{ij}]_1, 1 \leq i \leq 7, k_{i,2} \leq j < k_{i,3}.$
- ▶ $r_3 \equiv [X_{ij} \xrightarrow{1-k_{i,16}} Y_{ij}]_1, 1 \leq i \leq 7, 0 \leq j < k_{i,2}.$
- ▶ $r_4 \equiv [X_{ij} \xrightarrow{(k_{i,6}+k_{i,9}) \cdot k_{i,16}} Y_{ik_{i,2}} Y_{ij}]_1, 1 \leq i \leq 7, k_{i,2} \leq j < k_{i,4}.$
- ▶ $r_5 \equiv [X_{ij} \xrightarrow{k_{i,6} \cdot k_{i,16}} Y_{ik_{i,2}} Y_{ij}]_1, 1 \leq i \leq 7, j = k_{i,4}.$
- ▶ $r_6 \equiv [X_{ij} \xrightarrow{(1-k_{i,6}-k_{i,9}) \cdot k_{i,16}} Y_{ij}]_1, 1 \leq i \leq 7, k_{i,2} \leq j \leq k_{i,4}.$
- ▶ $r_7 \equiv Y_{ij}[]_2 \xrightarrow{1-k_{i,7}-k_{i,8}} [Z_{ij}]_2 : 1 \leq i \leq 7, 0 \leq j < k_{i,1}.$
- ▶ $r_8 \equiv Y_{ij}[]_2 \xrightarrow{k_{i,8}} [B^{k_{i,12}}]_2 : 1 \leq i \leq 7, 0 \leq j < k_{i,1}.$
- ▶ $r_9 \equiv Y_{ij}[]_2 \xrightarrow{k_{i,7}} []_2 : 1 \leq i \leq 7, 0 \leq j < k_{i,1}.$
- ▶ $r_{10} \equiv Y_{ij}[]_2 \xrightarrow{1-k_{i,9}-k_{i,10}} [Z_{ij}]_2 : 1 \leq i \leq 7, k_{i,1} \leq j < k_{i,4}.$
- ▶ $r_{11} \equiv Y_{ij}[]_2 \xrightarrow{k_{i,10}} [B^{k_{i,13}}]_2 : 1 \leq i \leq 7, k_{i,1} \leq j < k_{i,4}.$
- ▶ $r_{12} \equiv Y_{ij}[]_2 \xrightarrow{k_{i,9}} []_2 : 1 \leq i \leq 7, k_{i,1} \leq j < k_{i,4}.$

Reglas de evolución (II):

- ▶ $r_{13} \equiv Y_{ij} []_2 \xrightarrow{1-k_{i,16}} [B^{k_{i,11} \cdot k_{i,13}}]_2 : 1 \leq i \leq 7, j = k_{i,4}.$
- ▶ $r_{14} \equiv Y_{ij} []_2 \xrightarrow{k_{i,16}} [Z_{ik_{i,2}}]_2 : 1 \leq i \leq 7, j = k_{i,4}.$
- ▶ $r_{15} \equiv [Z_{ij} B^{k_{i,15}}]_2 \rightarrow X_{ij+1} []_2^+ : 1 \leq i \leq 7, 0 \leq j \leq k_{i,4}.$
- ▶ $r_{16} \equiv [B]_2^+ \rightarrow []_2.$
- ▶ $r_{17} \equiv [C]_2^+ \rightarrow [C]_2.$
- ▶ $r_{18} \equiv [Z_{ij}]_2^+ \rightarrow [B^{k_{i,11} \cdot k_{i,13}}]_2 : 1 \leq i \leq 7, k_{i,1} \leq j \leq k_{i,4}.$
- ▶ $r_{19} \equiv [Z_{ij}]_2^+ \rightarrow [B^{k_{i,11} \cdot k_{i,12}}]_2 : 1 \leq i \leq 7, j < k_{i,1}$



GRACIAS ...

Una máquina celular que resuelve SAT

Alfabeto: $\{x_{i,j}, \bar{x}_{i,j} : 1 \leq i \leq m, 1 \leq j \leq n\} \cup \{c_k : 1 \leq k \leq m+2\} \cup \{d_k : 1 \leq k \leq 3n+2m+3\} \cup \{r_{i,k} : 0 \leq i \leq m, 1 \leq k \leq 2n\} \cup \{e, t\} \cup \{\text{Yes}, \text{No}\}$.

Estructura de membrana: $[1 [2]_2]_1$.

Reglas de evolución:

- (a) $\{[2d_k]_2^0 \rightarrow [2d_k]_2^+ [2d_k]_2^- : 1 \leq k \leq n\}$.
- (b) $\{[2x_{i,1} \rightarrow r_{i,1}]_2^+, [2\bar{x}_{i,1} \rightarrow r_{i,1}]_2^- : 1 \leq i \leq m\}$.
 $\{[2x_{i,1} \rightarrow \lambda]_2^-, [2\bar{x}_{i,1} \rightarrow \lambda]_2^+ : 1 \leq i \leq m\}$.
- (c) $\{[2x_{i,j} \rightarrow x_{i,j-1}]_2^+, [2x_{i,j} \rightarrow x_{i,j-1}]_2^- : 1 \leq i \leq m, 2 \leq j \leq n\}$.
 $\{[2\bar{x}_{i,j} \rightarrow \bar{x}_{i,j-1}]_2^+, [2\bar{x}_{i,j} \rightarrow \bar{x}_{i,j-1}]_2^- : 1 \leq i \leq m, 2 \leq j \leq n\}$.
- (d) $\{[2d_k]_2^+ \rightarrow [2]_2^0 d_k, [2d_k]_2^- \rightarrow [2]_2^0 d_k : 1 \leq k \leq n\}$.
 $\{d_k [2]_2^0 \rightarrow [2d_{k+1}]_2^0 : 1 \leq k \leq n-1\}$.
- (e) $\{[2r_{i,k} \rightarrow r_{i,k+1}]_2^0 : 1 \leq i \leq m, 1 \leq k \leq 2n-1\}$.
- (f) $\{[1d_k \rightarrow d_{k+1}]_1^0 : n \leq k \leq 3n-3\}; [1d_{3n-2} \rightarrow d_{3n-1}e]_1^0$.
- (g) $e[2]_2^0 \rightarrow [2c_1]_2^+; [1d_{3n-1} \rightarrow d_{3n}]_1^0$.
- (h) $\{[1d_k \rightarrow d_{k+1}]_1^0 : 3n \leq k \leq 3n+2m+2\}$.
- (i) $[2r_{1,2n}]_2^+ \rightarrow [2]_2^- r_{1,2n}$.
- (j) $\{[2r_{i,2n} \rightarrow r_{i-1,2n}]_2^- : 1 \leq i \leq m\}$.
- (k) $r_{1,2n}[2]_2^- \rightarrow [2r_{0,2n}]_2^+$.
- (l) $\{[2c_k \rightarrow c_{k+1}]_2^- : 1 \leq k \leq m\}$.
- (m) $[2c_{m+1}]_2^+ \rightarrow [2]_2^+ c_{m+1}$.
- (n) $[1c_{m+1} \rightarrow c_{m+2}t]_1^0$.
- (o) $[1t]_1^0 \rightarrow [1]_1^+ t$.
- (p) $[1c_{m+2}]_1^+ \rightarrow [1]_1^- \text{Yes}$.
- (q) $[1d_{3n+2m+3}]_1^0 \rightarrow [1]_1^+ \text{No}$.