

TÉCNICAS INTELIGENTES EN BIOINFORMÁTICA

Modelización del quorum sensing en la bacteria *Vibrio Fisheri*

Mario de J. Pérez Jiménez
Grupo de investigación en Computación Natural
Dpto. Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial
Universidad de Sevilla

Máster Universitario en Lógica, Computación e Inteligencia Artificial

Curso 2014-15



El fenómeno del Quorum Sensing

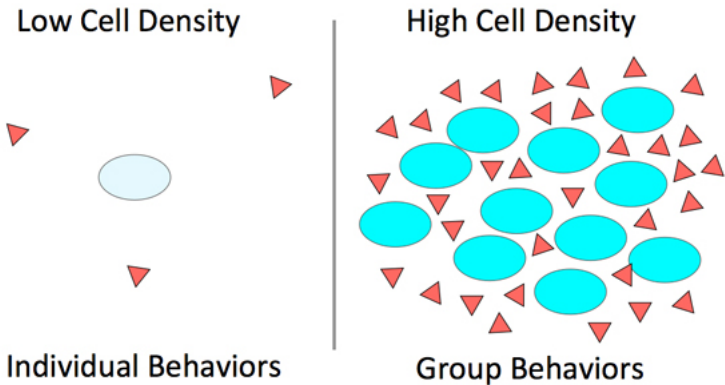
Quorum sensing: mecanismo de control de expresión de genes en función de la densidad celular ¹.

Este fenómeno permite a una colonia de bacterias dar una respuesta coordinada.

- ▶ Emisión de *luminiscencia* (Vibrio Fischeri)
- ▶ Secreción de *sustancias viscosas* provocando infecciones (Pseudomona aeruginosa, Gram negativa)
- ▶ Liberación de *toxinas* que matan a organismos que servirán de alimento (Pfiesteria)

¹C.M. Waters, B.L. Bassler. Quorum Sensing: Cell-to-Cell Communication in Bacteria. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 21 (2005), 319–346.

Bacterial Quorum Sensing

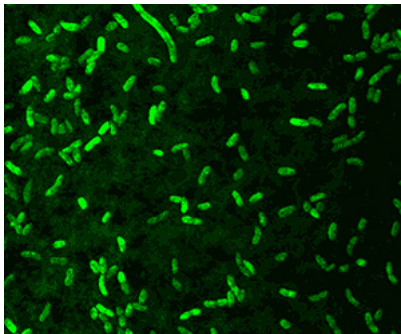


La bacteria *Vibrio Fischeri* (I)

Bio-luminiscencia: capacidad de los organismos vivos para producir luz visible/perceptible.

Vibrio Fischeri: una especie de bacteria bio-luminiscente.

La primera especie en la que se descubrió y se describió el ACYL-homoserina lactosa (la señal clave en el quorum sensing: OHHL).



La bacteria *Vibrio Fischeri* (II)

Puede vivir:

- ▶ Librementemente en el plancton marino.
- ▶ En estado de simbiosis en un calamar (*Euprymna scolope*) o en ciertos peces.



- ▶ Aunque es poco frecuente, aparece como un patógeno en ciertos invertebrados.

La bacteria *Vibrio Fischeri* (III)

Es capaz de producir **luz** en determinadas condiciones.

- ▶ **NO** en el plancton.
- ▶ **SÍ** en simbiosis.

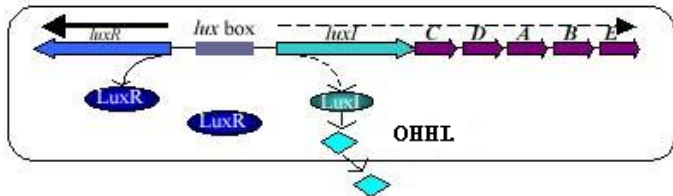
La producción de luz en el organismo anfitrión:

- ▶ Atraen a las presas.
- ▶ Permite acciones de camuflaje:
 - Durante la caza nocturna, los órganos de luminescencia se dirigen al fondo marino eliminando la sombra.

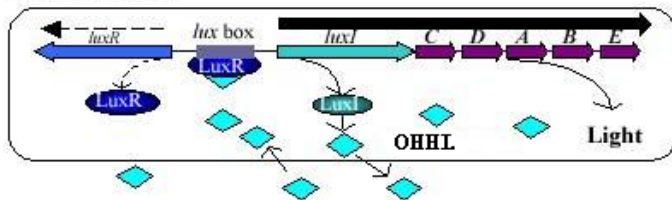
La bacteria *Vibrio Fischeri* (IV)

Mecanismo del Quorum Sensing en *Vibrio Fischeri* (K.H. Neilson y J.W. Hasting, 1979; K.L. Visic et al., 2000):

Low cell density



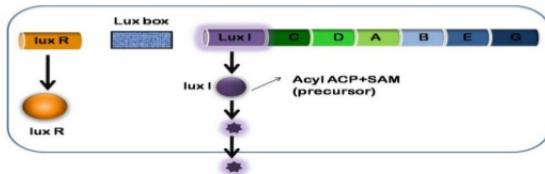
High cell density



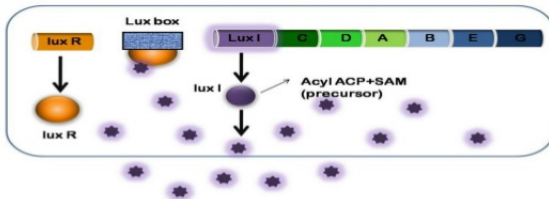
- ▶ La región **Lux Box** del ADN de la bacteria produce proteínas **Lux R** (receptores) y proteínas **Lux I** que originan señales **OHHL**.
- ▶ Ese proceso se produce a niveles basales, con prioridad en el Lux R.
- ▶ Las señales se difunden al entorno (y entran en la bacteria) a través de la membrana plasmática.
- ▶ Cuando la concentración de señales en el interior supera una barrera:
 - El receptor Lux R se une a la señal OHHL formando un complejo Lux R • OHHL que actúa como factor de transcripción.
 - Ese complejo enlaza a la región Lux Box provocando:
 - ★ Incremento en la producción de señales y receptores (ahora con prioridad a las señales).
 - ★ La activación de un clúster de 5 genes.

Quorum sensing in *Vibrio fischeri* at low and high cell density

Low cell density



High cell density



Modelo del QS en la bacteria *Vibrio fischeri*²

Sistema P multientorno de orden $(25, 1, N)$.

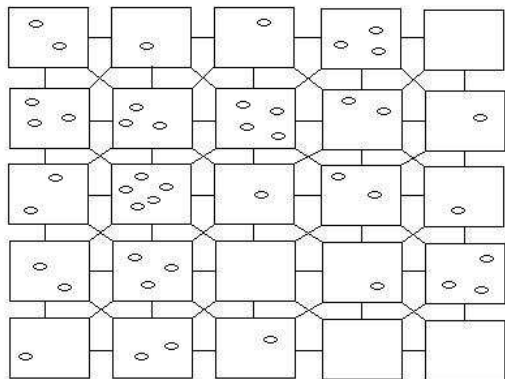
$$ME = (G, \Gamma, \Sigma, \Pi_1, \{c_r : r \in \mathcal{R}_{\Pi_1}\}, E_1, \dots, E_{25}, \mathcal{R}_E)$$

donde:

- ▶ G representa la estructura del multientorno (25 entornos).
- ▶ $\Gamma = \{\text{LuxR}, \text{LuxR.OHHL}, \text{LuxBox}, \text{LuxR.OHHL.LuxBox}, \text{OHHL}\}$.
- ▶ $E_i = \emptyset$, para $i = 1, \dots, 25$.
- ▶ $\Pi_1 = (\Sigma, L, \mu, M_1, \mathcal{R}_{\Pi_1})$ donde:
 - $L = \{b\}$.
 - $\mu = [\]$.
 - $M_1 = \{\text{LuxBox}\}$.

²F.J. Romero, M.J. Pérez-Jiménez. A model of the Quorum Sensing System in *Vibrio Fischeri* using P systems. *Artificial Life*, 14, 1 (2008), 95–109.

Estructura del sistemas P multicompartimental



Reglas de los sistemas Π_1 (bacterias): \mathcal{R}_{Π_1}

$$r_1 : [\text{LuxBox}]_b \xrightarrow{c_1} [\text{LuxBox} + \text{OHHL}]_b$$

$$r_2 : [\text{LuxBox}]_b \xrightarrow{c_2} [\text{LuxBox} + \text{LuxR}]_b$$

$$r_3 : [\text{LuxR} + \text{OHHL}]_b \xrightarrow{c_3} [\text{LuxR.OHHL}]_b$$

$$r_4 : [\text{LuxR.OHHL}]_b \xrightarrow{c_4} [\text{LuxR} + \text{OHHL}]_b$$

$$r_5 : [\text{LuxR.OHHL} + \text{LuxBox}]_b \xrightarrow{c_5} [\text{LuxR.OHHL.LuxBox}]_b$$

$$r_6 : [\text{LuxR.OHHL.LuxBox}]_b \xrightarrow{c_6} [\text{LuxR.OHHL} + \text{LuxBox}]_b$$

$$r_7 : [\text{LuxR.OHHL.LuxBox}]_b \xrightarrow{c_7} [\text{LuxR.OHHL.LuxBox} + \text{OHHL}]_b$$

$$r_8 : [\text{LuxR.OHHL.LuxBox}]_b \xrightarrow{c_8} [\text{LuxR.OHHL.LuxBox} + \text{LuxR}]_b$$

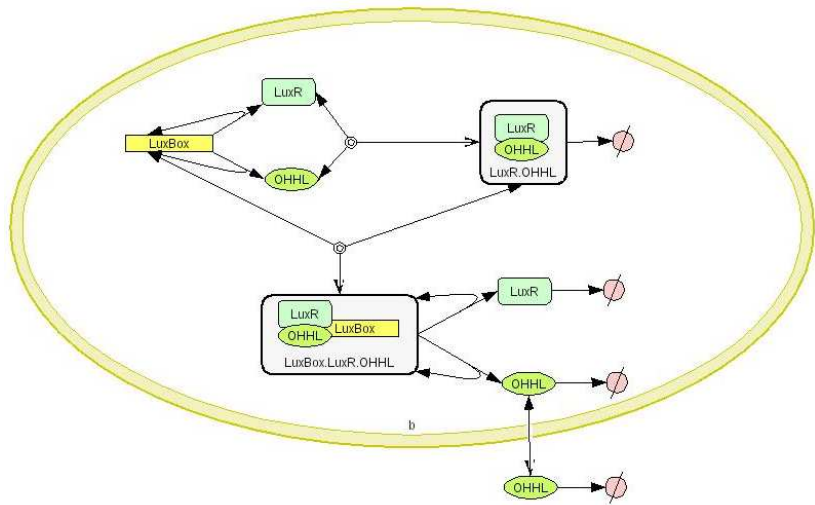
$$r_9 : [\text{OHHL}]_b \xrightarrow{c_9} \text{OHHL} []_b$$

$$r_{10} : [\text{OHHL}]_b \xrightarrow{c_{10}} []_b$$

$$r_{11} : [\text{LuxR}]_b \xrightarrow{c_{11}} []_b$$

$$r_{12} : [\text{LuxR.OHHL}]_b \xrightarrow{c_{12}} []_b$$





Representación gráfica de las reglas en las bacterias

Reglas de los entornos: \mathcal{R}_E

$$r_{13} : \text{OHHL} []_b \xrightarrow{c_{13}} [\text{OHHL}]_b$$

$$r_{14} : [\text{OHHL}]_{e_i} \xrightarrow{c_{14}} []_{e_i}$$

$$r_{15} : [\text{OHHL}]_{e_i} - []_{e_j} \xrightarrow{c_{15}} []_{e_i} - [\text{OHHL}]_{e_j}$$

$$r_{16} : [[]_b]_{e_i} - []_{e_j} \xrightarrow{c_{16}} []_{e_i} - [[]_b]_{e_j}$$

Constantes estocásticas asociadas a las reglas:

$$c_1 = 2, c_2 = 2, c_3 = 9, c_4 = 1, c_5 = 10, c_6 = 2, c_7 = 250, c_8 = 200 ,$$

$$c_9 = 50, c_{10} = 30, c_{11} = 20, c_{12} = 20, c_{13} = 1, c_{14} = 5, c_{15} = 8, c_{16} = 2.$$

Resultados y Discusiones

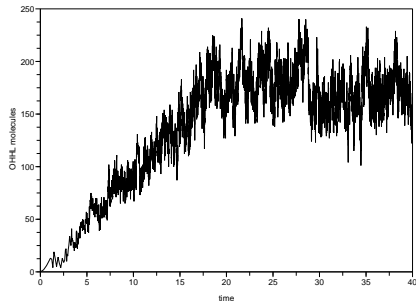
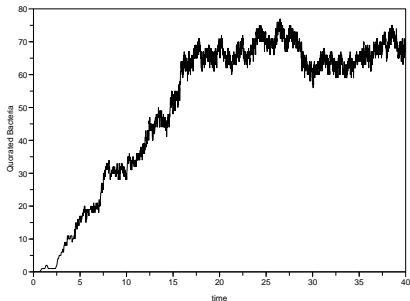
- ▶ El modelo descrito ha sido representado en SBML, Systems Biology Markup Language ³.
- ▶ El código SBML fue generado usando CellDesigner ⁴.
- ▶ Semántica basada en el algoritmo multicompartimental de Gillespie.
- ▶ Las simulaciones han sido ejecutadas usando un programa escrito en C con un fichero de entrada SBML especificando nuestro modelo.
- ▶ Se ha estudiado la conducta emergente del sistema para poblaciones de diferente tamaño, a fin de examinar cómo las bacterias pueden percibir la densidad celular.

³SBML Web Site <http://sbml.org/index.psp>

⁴Cell Designer Web Site <http://www.celldesigner.org/>

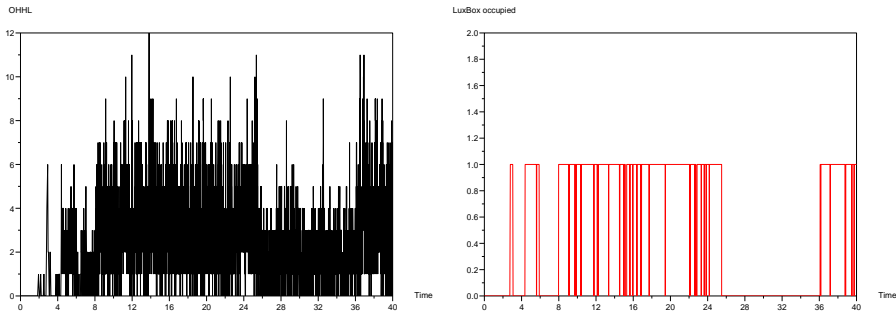
En primer lugar, hemos considerado una población de **100 bacterias**.

Evolución en el tiempo del número de bacterias quoradas y el número de señales OHHL en el entorno:



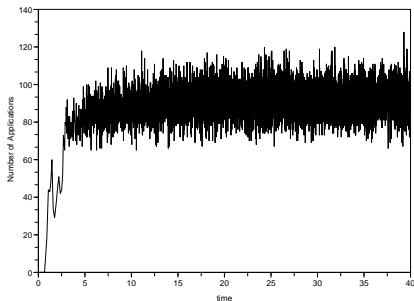
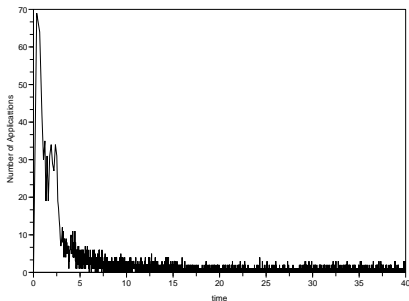
Número de bacterias excitadas (izquierda) y señales en el entorno (derecha)

Correlación entre el número de señales en el interior de **una** bacteria (izquierda) y la ocupación del LuxBox por el complejo (derecha):

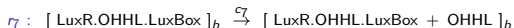
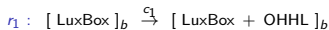


Número de señales y ocupación del LuxBox en **una** bacteria

Evolución del número de aplicaciones de la regla que representa la producción basal (izquierda) y la regla que representa la producción masiva de señales (derecha)

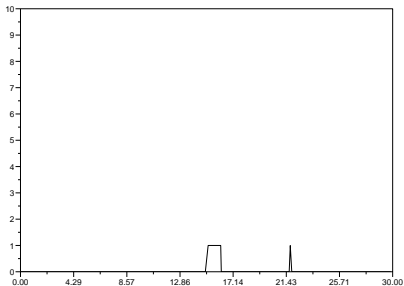


Número de aplicaciones de las reglas r_1 y r_7 en una población de 300 bacterias

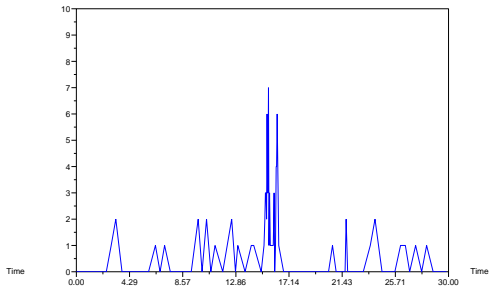


Se analiza cómo las bacterias perciben el número de individuos de la colonia, examinando el comportamiento de una población de **10 bacterias**.

Quorated Bacteria



OHHL



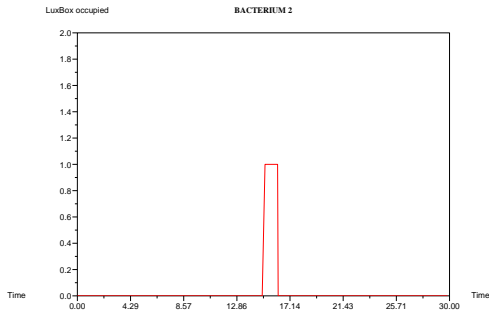
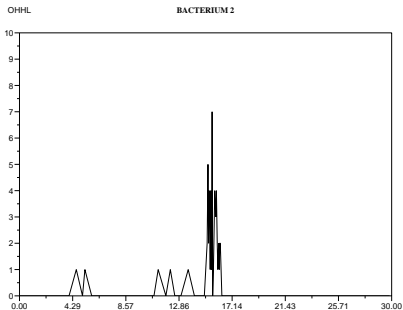
Bacterias excitadas y señales en el entorno en una población **10 bacterias**

Sólo una bacteria es excitada conjeturando mal el tamaño de la colonia.

Se analiza el comportamiento de la bacteria que fue excitada.

La producción masiva de señales pasaban al entorno por difusión, en donde no habían suficientes bacterias para percibir las.

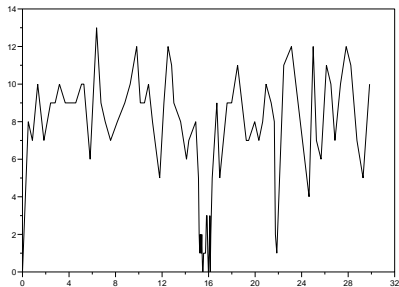
Cuando la bacteria percibe que la señal no se acumula en el entorno, entonces modifica su comportamiento y pasa a baja-regulación.



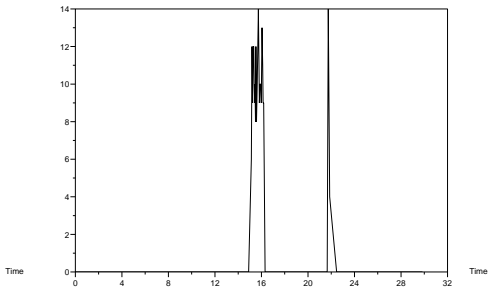
Comportamiento de la bacteria en una población de 10 bacterias

Finalmente, se observa que la población de 10 bacterias permanece en un estado de baja regulación.

Number of Applications [LuxBox]b \rightarrow [LuxBox, OHHL]b



Number of Applications [LuxBox-LuxR-OHHL]b \rightarrow [LuxBox-LuxR-OHHL, OHHL]b



Número de aplicaciones de las reglas r_1 y r_7 en una población de 10 bacterias

▶ Los resultados que se deducen de nuestro modelo están de acuerdo con los resultados que se han obtenido experimentalmente en el laboratorio ⁵.

▶ Nuestra aproximación,

- usando sistemas P multientorno con semántica derivada de una extensión del algoritmo de Gillespie,

confirma la habilidad del sistema computacional para detectar conductas emergentes.

⁵E.P. Greenberg, H.B. Kaplan, H.B. Overproduction and purification of the luxR gene product: Transcriptional activator of the vibrio fischeri luminescence system. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, **84** (1997), 6639–6643.