

TEMA II

Aproximaciones diferentes para la modelización de fenómenos biológicos

Mario de J. Pérez Jiménez

Grupo de investigación en Computación Natural

Dpto. Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial

Universidad de Sevilla

Simulación y análisis computacional en Biología de Sistemas
Máster Universitario en Lógica, Computación e Inteligencia Artificial

Curso 2012-13



Sistemas versus modelos

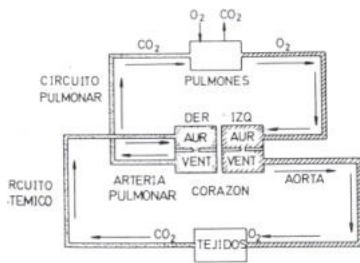
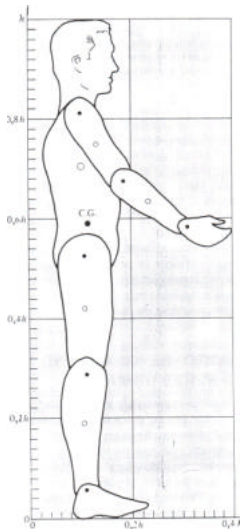
Realidad compleja: **sistema**.

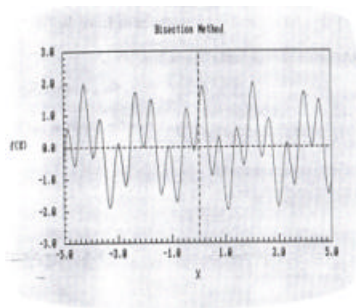
- ▶ Necesidad de conocer un sistema objeto de estudio.
 - ▶ Recopilación de datos.
 - ▶ Conocimiento parcial.
 - ▶ Formulación de hipótesis acerca de su comportamiento.
 - ▶ Validación de las hipótesis formuladas.

Modelo: representación del sistema.

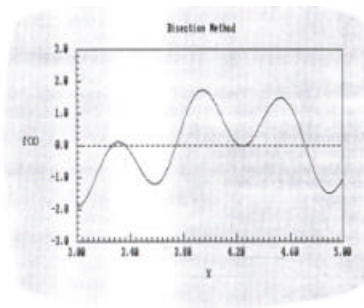
- ▶ Soporte para conocer el sistema.

El uso de **modelos informales** es intrínseco a cualquier actividad científica.

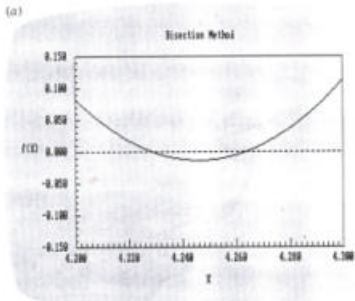


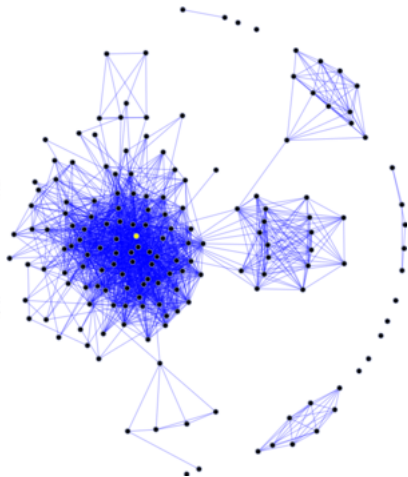
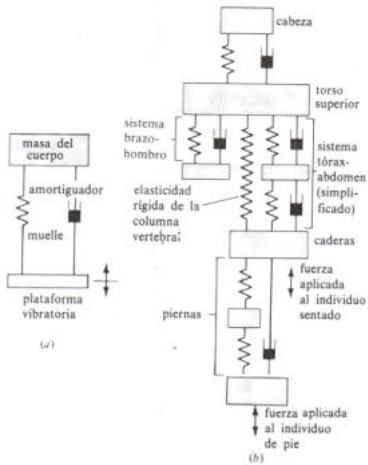


(a)



(b)





Modelos Formales (I)

Finalidad:

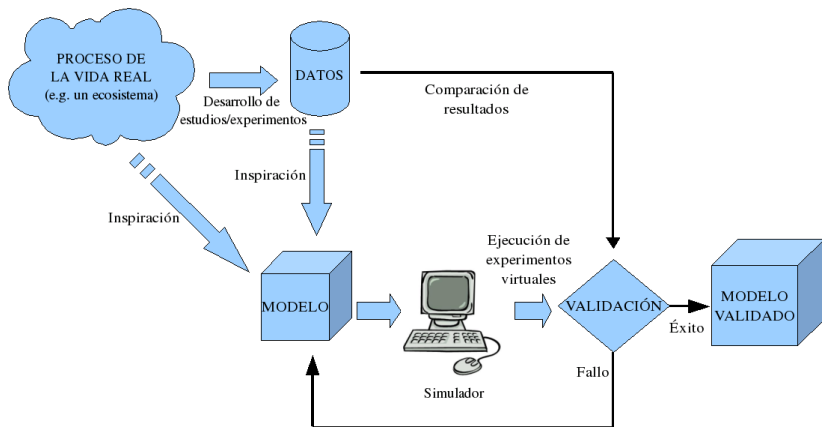
- ▶ *Ampliación del conocimiento.*
 - ▶ Marco para resumir y sintetizar grandes cantidades de conocimiento empírico disperso.
- ▶ *Predicción.*
- ▶ *Manipulación.*
 - ▶ El conocimiento adquirido permite construir sistemas reales que produzcan un comportamiento deseado.

Modelos Formales (II)

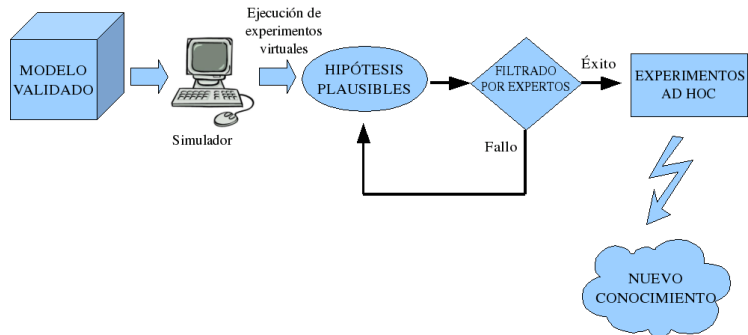
Requisitos para un **buen modelo** de sistemas (procesos celulares) ¹ :

- ▶ **Relevancia.**
- ▶ **Comprensibilidad.**
- ▶ **Extensibilidad.**
- ▶ **Computabilidad.**

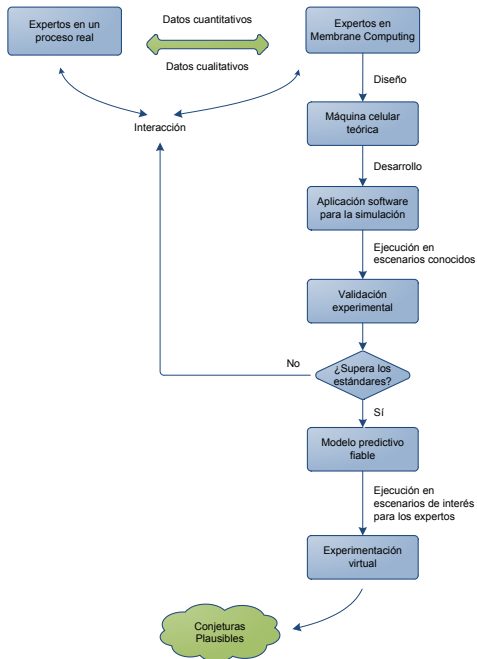
Protocolo de modelización (I)



Protocolo de modelización (II)



Protocolo de modelización en Membrane Computing



Aproximaciones

- ▶ Según el nivel de precisión en el escalado:
 - ★ Macroscópica.
 - ★ Microscópica.
 - ★ Mesoscópica.
- ▶ Según la dinámica:
 - ★ Determinista.
 - ★ Estocástica/Probabilística.
- ▶ Según el conocimiento disponible del sistema y los resultados que proporciona:
 - ★ Cuantitativa.
 - ★ Cualitativa.
- ▶ Según el tipo cuantitativo de datos generados por el modelo:
 - Discreta.
 - Continua.
- ▶ Según el punto de partida del desarrollo del modelo:
 - Top-down.
 - Bottom-up.

Marcos de modelización

- ▶ Ecuaciones diferenciales ordinarias.
- ▶ Redes de Petri (Goss, 1998).
- ▶ Sistemas basados en agentes (Holcombe, 2003).
- ▶ Álgebra de procesos, π -cálculo (A. Regev, E. Shapiro, 2004).
- ▶ Bioambientes (L. Cardelli, E.M. Panina, A. Regev,, W. Silvermann, E. Shapiro 2004).
- ▶ Brane cálculo (L. Cardelli, 2005)

Estas aproximaciones no tienen presente el papel de las membranas biológicas en la compartimentalización y funcionamiento de las células.

Modelos basados en EDOs (I)

Primer marco matemático–formal para el estudio de procesos celulares.

La modelización de procesos celulares basado en EDOs parte de dos supuestos:

- ▶ *Las células tienen volúmenes **homogéneos**.* (las concentraciones no cambian respecto al espacio)
- ▶ *Las concentraciones químicas varían de manera continua y determinista.*

No se cumplen en sistemas con un número pequeño de moléculas, reacciones lentas y/o estructuras compartimentalizadas.

En algunos procesos no homogéneos: modelo basado en sistemas de EDPs.

Aproximación macroscópica, determinista, cuantitativa/cualitativa.

Modelos basados en EDOs (II)

La concentración de cada especie molecular i en un instante t se representa mediante una variable, $X_i(t)$.

Cada reacción química se representa utilizando una ley cinética.

- ▶ Ley de **acción de masas**.
- ▶ Ley del **decaimiento exponencial**.
- ▶ Ley de **Michaelis-Menten**.

La variación de la concentración de una especie molecular a lo largo del tiempo se escribe mediante una EDO.

Cada EDO tiene asociada una *tasa* (puede depender de parámetros) que se obtiene a partir de unas leyes cinéticas representadas por las funciones $F_j(X_1, \dots, X_n)$

Modelos basados en EDOs (III)

Ley de acción de masas

- ▶ Usada en procesos con varios reactantes.
- ▶ La tasa de una reacción es proporcional al producto de las concentraciones de los reactantes.
 - ▶ Si $X_1(t)$ y $X_2(t)$ representa las especies involucradas en la reacción, entonces la tasa es $k \cdot X_1(t) \cdot X_2(t)$, para una cierta constante k .

Ley de decaimiento exponencial

- ▶ Usada en procesos con un único reactante.
- ▶ La tasa de una reacción es proporcional a la concentración del reactante:
 - ▶ si $X(t)$ representa la especie en una reacción de primer orden, la tasa de dicha reacción es $k \cdot X(t)$, para una cierta constante k .

Ley de Michaelis and Menten (1913)

- ▶ Usada en reacciones en la que un enzima E enlaza con una molécula X para producir un producto P , conservándose intacta la enzima.
- ▶ La tasa de dicha reacción es $\frac{k_p EX}{K_m + X}$, donde E y X representan las concentraciones del enzima y del sustrato, $K_m = \frac{k_r + k_p}{k_f}$ es la constante de Michaelis-Menten y k_f , k_r , k_p son constantes cinéticas asociadas a la reacción de enlace, disociación y producción (resp.):
$$X + E \xrightleftharpoons[k_r]{k_f} X \cdot E \xrightarrow{k_p} P + E$$

Modelos basados en EDOs (IV)

Se deben imponer unas condiciones iniciales:

- ▶ concentraciones iniciales de las diferentes especies moleculares.

Problema de contorno: un sistema de EDO junto con unas condiciones iniciales.

- ▶ La existencia y unicidad de solución de este tipo de problema está garantizada bajo débiles condiciones de regularidad de $F_j(X_1, \dots, X_n)$.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dX_1}{dt} = F_1(X_1, \dots, X_n) \\ \dots \\ \frac{dX_n}{dt} = F_n(X_1, \dots, X_n) \\ X_1(0) = x_0^1, \dots, X_n(0) = x_0^n \end{array} \right. \quad (1)$$

Modelos con sistemas basados en agentes (I)

Cada componente “individual” del sistema: agente que tiene asociado su propio conjunto de reglas e interacciona con el entorno y con agentes vecinos.

Modelos basados en agentes de distintos sistemas biológicos:

- ▶ *Comunidades de insectos* (M. Holcombe et al. 2003 ², M. Gheorghe et al. ³, D.Jackson et al. 2004 ⁴).
- ▶ *Tejido epitelial* (D. Walker et al. 2004 ⁵).
- ▶ *Cascadas de señales* (M. Pogson et al. 2006 ⁶).
- ▶ *Migración de células tumorales* (L. Dib et al. 2005 ⁷).

² M. Holcombe, M. Gheorghe, N.A. Talbot. A hybrid machine model of rice blast fungus, Magnaphorte Grisea. *BioSystems*, **68**, 2–3 (2003), 223–228.

³ M. Gheorghe, C. Martín-Vide, V. Mitrana, M.J. Pérez-Jiménez. An agent based approach of collective foraging. *Lecture Notes in Computer Science*, **2686** (2003), 638–645.

⁴ D. Jackson, M. Holcombe, F. Ratnieks. Trail geometry gives polarity to ant foraging networks. *Nature* **432** (2004), 907–909.

⁵ D.C. Walker, J. Southgate, G. Hill, M. Holcombe, D.R. Hose, S.M. Wood, S. MacNeil, R.H. Smallwood. The epitheliome: modelling the social behaviour of cells. *BioSystems*, **76**, 1–3 (2004), 89–100

⁶ M. Pogson, R. Smallwood, R., E. Qvarnstrom, M. Holcombe. Formal agent-based of intracellular chemical interactions. *BioSystems*, **85**, 1 (2006), 37–45.

⁷ L. Dib, Z. Guessoum, N. Bonnet, M.T. Laskri. Multi-agent system simulating tumoral cells migration. *Lecture Notes in Artificial Intelligence* **3809** (2005), 624–632.

Modelos con sistemas basados en agentes (II)

Un modelo bioquímico basado en agentes no tiene las restricciones a las que está sujeto la modelización basada en EDOs.

Se está estudiando conexiones entre los sistemas de agentes y los sistemas P⁸.

Aproximación microscópica/macrocópica, determinista/estocástica, cuantitativa/cualitativa.

Redes de Petri

Las redes de Petri (K.A. Petri, 1962) constituyen una herramienta matemático-computacional para la modelización y análisis de sistemas de eventos discretos con un comportamiento concurrente.

La variante *Place transition Petri net* (PT-net) ha sido utilizada para modelar:

- ▶ *Sistemas de interacciones moleculares* (V.N. Reddy et al., 1996) ⁹.
- ▶ *Cascadas de señales de las proteínas ERK y RKIP* (D. Gilbert y M. Heiner, 2006) ¹⁰.

Se está estudiando conexiones entre las PT-nets y los sistemas P ¹¹.

Aproximación mesoscópica, estocástica, cuantitativa/cualitativa.

⁹ V.N. Reddy, M.N. Liebman, M.L. Mavrouniotis. Qualitative Analysis of Biochemical Reaction Systems, *Computers in Biology & Medicine*, **26**, 1 (1996), 9–24.

¹⁰ D. Gilbert, M. Heiner. From Petri nets to differential equations: An interactive approach for biochemical network analysis, *Lecture Notes in Computer Science*, **4024** (2006), 181–200.

¹¹ J. Klejin, M. Koutny. Synchrony and asynchrony in membrane systems. *Lecture Notes in Computer Science* **4361** (2006), 66–85.

Álgebra de procesos, π -cálculo

El π -cálculo fue introducido por R. Milner, Parrow, y Walker ¹². que permite modelar sistemas que interactúan y tienen una topología de comunicación dinámica.

Ha sido propuesto como un marco general para modelar sistemas biomoleculares (A. Regev y E. Shapiro, 2004 ¹³).

Diferentes variantes han sido usadas para modelar interacciones moleculares, redes de genes y para integrar redes moleculares y de genes (A. Phillips y L. Cardelli, 2004) ¹⁴.

Se está estudiando conexiones entre el π -cálculo y los sistemas P ¹⁵.

Aproximación mesoscópica, estocástica, cuantitativa/cualitativa.

¹² R. Milner. *Communication and Mobile Systems: The π -calculus*. Cambridge University Press, 1999.

¹³ A. Regev, E. Shapiro. The π -calculus as an abstraction for biomolecular systems. In G. Ciobanu and G. Rozenberg, ed, *Modelling in Molecular Biology*, Springer, 2004, pp. 219–266.

¹⁴ A. Phillips, L. Cardelli. A Correct Abstract Machine for the Stochastic Pi-calculus. In BioConcur 2004. *Electronical Notes in Theoretical Computer Science*.

¹⁵ F.J. Romero, M. Gheorghe, G. Ciobanu, J.M. Auld, M.J. Pérez-Jiménez. Cellular modelling using P systems and process algebra. *Progress in Natural Science*, **17**, 4 (2007), 375-383.