



# ARES Un simulador de la evolución de la resistencia a antibióticos basado en computación con membranas

Dr. José M. Sempere  
Departamento de Sistemas Informáticos y Computación  
Universitat Politècnica de València  
[jsempere@dsic.upv.es](mailto:jsempere@dsic.upv.es)

 Biotechvana

 DEPARTAMENTO DE SISTEMAS  
INFORMÁTICOS Y COMPUTACIÓN

 SEVENTH FRAMEWORK  
PROGRAMME



instituto ramón y cajal  
de investigación sanitaria  irycis

 EvoTAR  
Evolution and Transfer of Antibiotic Resistance

## Contenido

1. El problema de la resistencia a antibiótico (AR)
2. La evolución de AR como un problema de biología de sistemas
3. ARES: Interfaz de usuario y prestaciones de servicio
4. Prueba de concepto: Una granja de cucarachas
5. Hacia un escenario real

## Referencias

- Marcelino Campos, Carlos Llorens, José M. Sempere, Ricardo Futami, Irene Rodríguez, Purificación Carrasco, Rafael Capilla, Amparo Latorre, Teresa M. Coque, Andrés Moya and Fernando Baquero. A membrane computing simulator of trans-hierarchical antibiotic resistance evolution dynamics in nested ecological compartments (ARES). *Biology Direct* Vol. 10(41). 2015
- Gh. Paun, G. Rozenberg and A. Salomaa (eds.) *The Oxford Handbook on Membrane Computing*. Oxford University Press. 2010.
- P. Frisco, M. Gheorghe and M.J. Pérez-Jiménez (eds). *Applications of Membrane Computing in Systems and Synthetic Biology*. Springer. 2014

PATROCINADO POR: **IONISOS IBERICA** Esterilización por radiación  
**farmaforum** 7-8 de marzo de 2018  
biotechforum cosméticaforum labforum  
Estaremos en el Stand 44, Pabellón 14.1, IFEMA Madrid

La acción humana está acelerando la mutación de las bacterias y hoy apremia descubrir nuevas soluciones para hacer frente a las enfermedades infecciosas

### Urge combatir la resistencia antibiótica

Mónica Daluz 16/02/2018

REVISTAS <>



EL ECONOMICO · Salud · La

SERVICIOS | HEMEROTECAS: EDICIONES | DIGITAL

Domingo, 25 de Febrero de 2018  
ACTUALIZADO: 25-02-2018 01:06

OPINIÓN | ECONOMÍA | CIUDAD | CULTURA | COMARCA | DEPORTES | SUCESOS | SALUD | AGENDA | NECROLÓGICAS

## Las bacterias resistentes más frecuentes eran Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus y Streptococcus pneumoniae, seguidas de Salmonella spp

### La OMS alerta sobre los altos niveles de resistencia a los antibióticos en todo el mundo

Publicado en Salud | Etiquetado con OMS ANTIBIOTICOS |

Innovación, sostenibilidad y compromiso con la sociedad

ConSalud.es

POLÍTICA · INDUSTRIA · TECNOLOGÍA · PROFESIONALES · AUTONOMÍAS · PACIENTES · OPINIÓN · ECSALUD.com · ESTETIC.es · SALUDIGITAL.es

Somos Innovación Responsable  
Más de 2.000 empleados, dos fábricas y un centro de I+D avalan nuestra apuesta por España

gsk

HOME · PACIENTES

DENUNCIA DE ESPECIALISTAS

## El Plan Nacional contra la resistencia antibiótica carece de financiación suficiente

## Yonath aborda en la Fundación Cajazol la resistencia al antibiótico

La Premio Nobel de Química centra su exposición en la resistencia a los antibióticos cuando los cuerpos se acostumbran a ellos



EL IMPARCIAL sociedad

Domingo, 25 de Febrero de 2018

Noticias Opinión Las Crónicas Críticas Multimedia Servicios Hemeroteca

PORTADA ESPAÑA INTERNACIONAL CULTURA ECONOMÍA SOCIEDAD DEPORTES COMUNICACIÓN GENTE

CONVENIO

Ampliar

### Acuerdo para hacer frente a la resistencia a los antibióticos

EL IMPARCIAL  
Miércoles 07 de febrero de 2018, 12:32h  
El Consejo General de Farmacéuticos y la Agencia Española de Medicamentos aúnan fuerzas.

Luis María Anson  
Presidente de EL IMPARCIAL

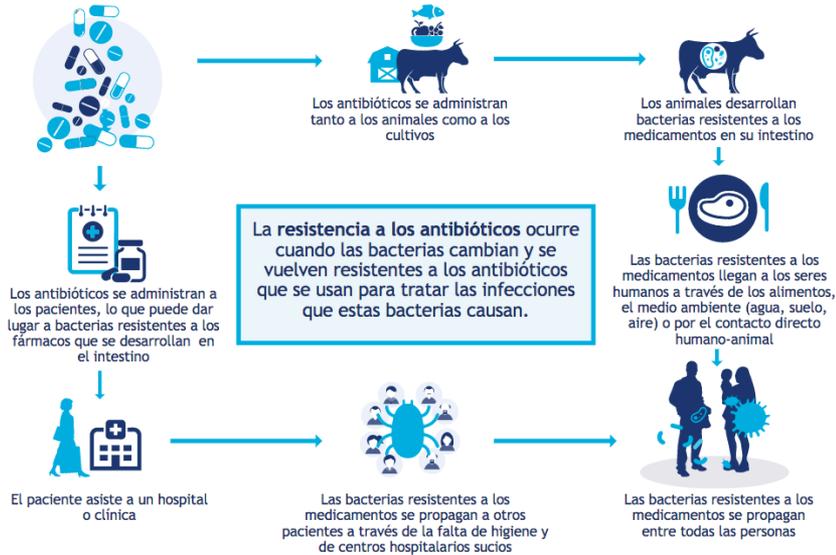
CLONAR HUMANOS

EDITORIALES

- Muerte en el fútbol
- Tocata y fuga de los independentistas

Fuente: OMS ...

## RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS ¿CÓMO SE PROPAGA?



## CAUSAS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS



La resistencia a los antibióticos ocurre cuando las bacterias cambian y se vuelven resistentes a los antibióticos que se usan para tratar las infecciones que estas bacterias causan.



El exceso de prescripción de antibióticos



Los pacientes que no han acabado su tratamiento



El uso excesivo de antibióticos en la cría de ganado y pescado



El control inadecuado de las infecciones en los hospitales y clínicas



La falta de higiene y saneamiento deficiente



La falta de desarrollo de nuevos antibióticos

[www.who.int/drugresistance/es/](http://www.who.int/drugresistance/es/)

#AntibioticResistance

Fuente: OMS



**Centro de prensa** Publicaciones Países Programas y proyectos Gobernanza Acerca de la OMS

**Centro de prensa**

## Resistencia a los antibióticos

Nota descriptiva  
Octubre de 2017

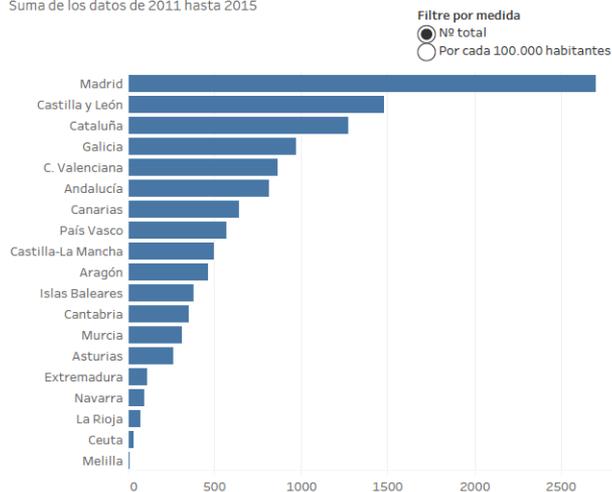
### Datos principales

- La resistencia a los antibióticos es hoy una de las mayores amenazas para la salud mundial, la seguridad alimentaria y el desarrollo.
- La resistencia a los antibióticos puede afectar a cualquier persona, sea cual sea su edad o el país en el que viva.
- La resistencia a los antibióticos es un fenómeno natural, aunque el uso indebido de estos fármacos en el ser humano y los animales está acelerando el proceso.
- Cada vez es mayor el número de infecciones —por ejemplo, neumonía, tuberculosis, gonorrea y salmonelosis— cuyo tratamiento se vuelve más difícil debido a la pérdida de eficacia de los antibióticos.
- La resistencia a los antibióticos prolonga las estancias hospitalarias, incrementa los costos médicos y aumenta la mortalidad.

## Fuente: Ministerio de Sanidad

### Número de muertes por bacterias resistentes

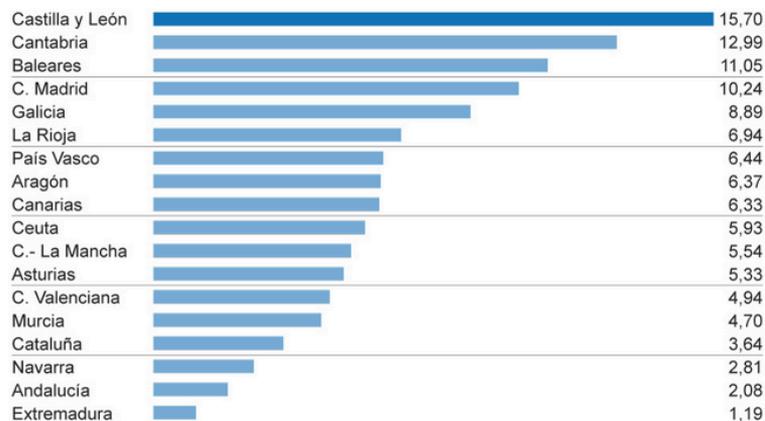
Suma de los datos de 2011 hasta 2015



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y Instituto Nacional de Estadística

### Muertes por bacterias resistentes a los antibióticos

Casos en 2015 por cada 100.000 habitantes. Datos de Melilla no disponibles.



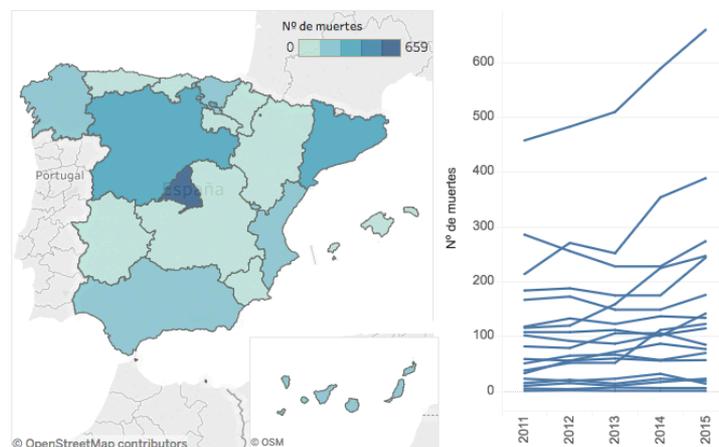
FUENTE: INE, Ministerio de Sanidad.

EL MUNDO GRÁFICOS

### MUERTES POR BACTERIAS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS

En hospitales públicos y privados, en 2015

Pase por encima de las comunidades autónomas para ver la evolución desde 2011

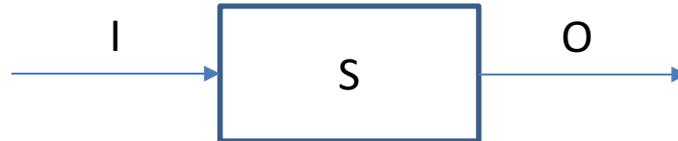


Fuente: Ministerio de Sanidad

\* No hay datos registrados de Melilla en 2015



## Un vistazo a la biología de sistemas



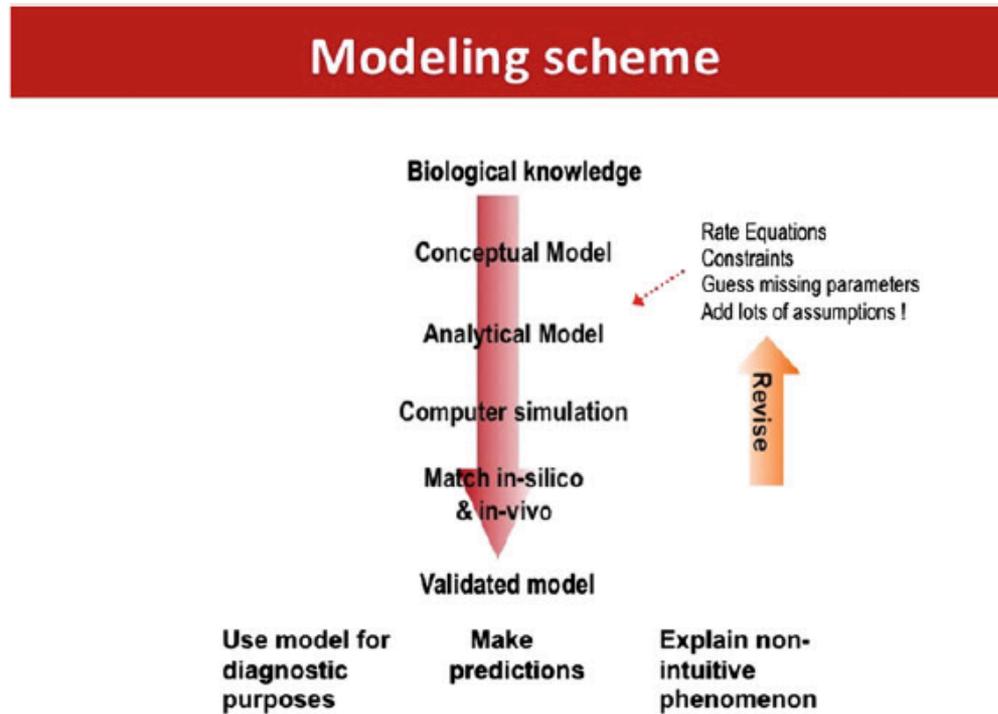
Tres usos primarios de los modelos en la ciencia:

- **Comprensión** (de un sistema real físico ó lógico)
- **Predicción** (de los futuros estados del sistema actualmente desconocidos)
- **Control** (para manipular el sistema y producir una condición deseable)

Tipo de problema	Dados ...	Encuentre	Utilización del modelo
Síntesis	I y O	S	Comprensión
Análisis	I y S	O	Predicción
Instrumentación	S y O	I	Control

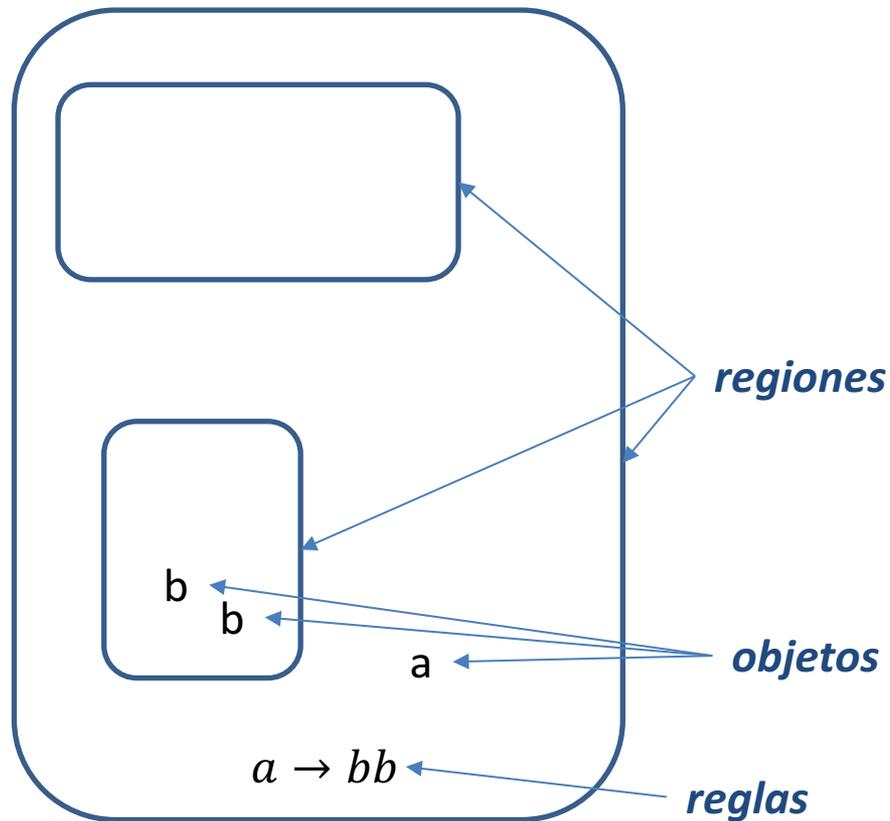
- Un **sistema** se compone de diferentes elementos y se define por el ámbito de la investigación en el que se desarrolla.
- Un **modelo** es una representación formal o abstracta de un sistema, usualmente con la forma de un conjunto de objetos y la relación entre ellos

## Esquema general de modelización



## Sistemas P: Un modelo analítico para la biología de sistemas

### Principales componentes de un sistema P



## Sistemas P: Un modelo analítico para la biología de sistemas

### Algunas clases de sistemas P

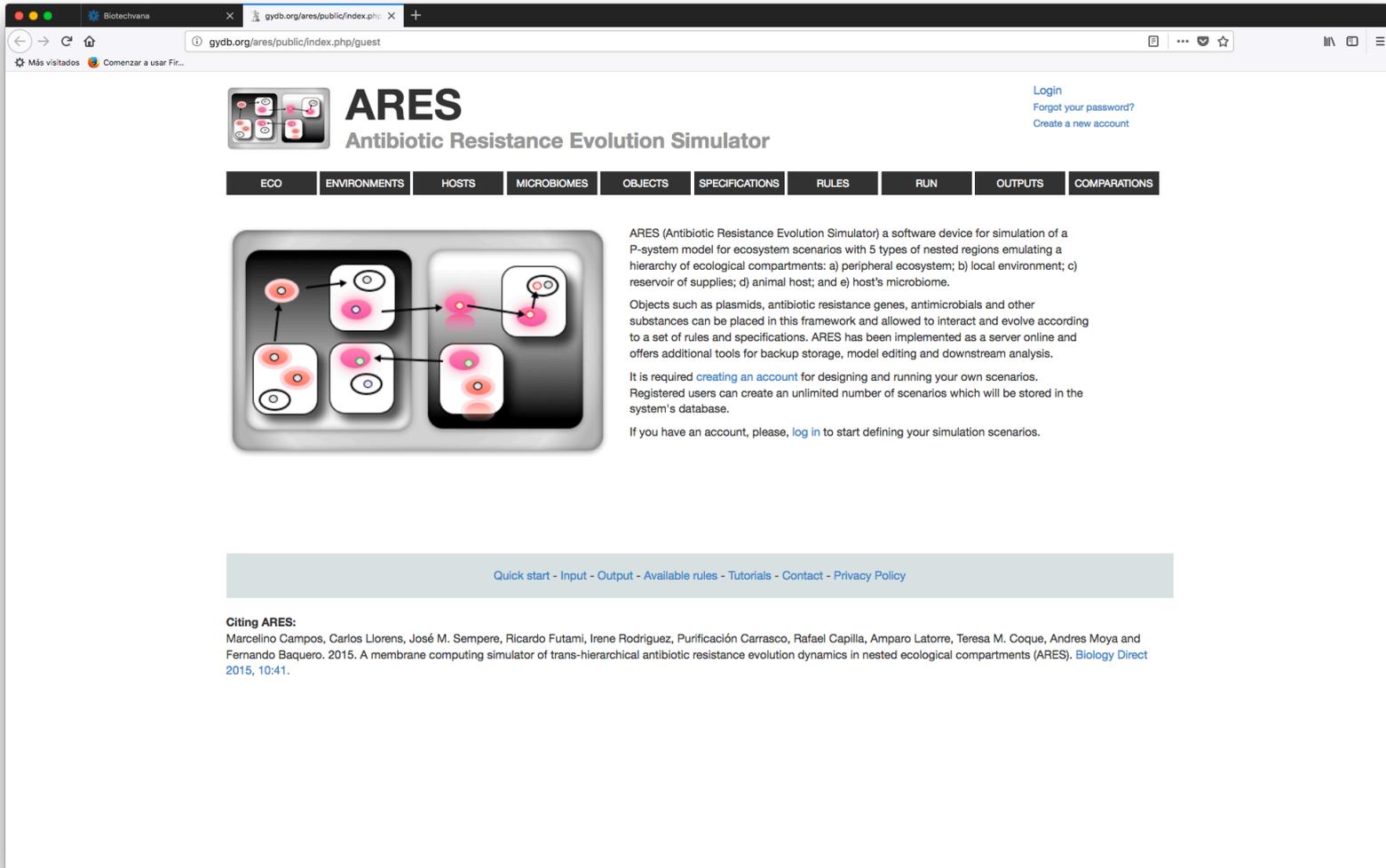


- Sistemas P de transición



- Sistemas P con membranas activas
  - Sistemas P en tejidos
  - Sistemas P catalíticos
  - Sistemas P con comunicación
  - Autómatas P
  - Sistemas P con cadenas
  - Sistemas P en splicing
  - Sistemas P numéricos (*conformon P systems*)
  - Sistemas P metabólicos
  - Sistemas P con objetos en las membranas
  - Sistemas P con “impulsos neuronales” (*spiking neuron P systems*)
  - Sistemas P estocásticos y probabilistas
  - Sistemas P en colonias
  - etc, etc.

## El simulador ARES



**ARES**  
Antibiotic Resistance Evolution Simulator

Login  
[Forgot your password?](#)  
[Create a new account](#)

ECO ENVIRONMENTS HOSTS MICROBIOMES OBJETOS SPECIFICATIONS RULES RUN OUTPUTS COMPARATIONS

ARES (Antibiotic Resistance Evolution Simulator) a software device for simulation of a P-system model for ecosystem scenarios with 5 types of nested regions emulating a hierarchy of ecological compartments: a) peripheral ecosystem; b) local environment; c) reservoir of supplies; d) animal host; and e) host's microbiome.

Objects such as plasmids, antibiotic resistance genes, antimicrobials and other substances can be placed in this framework and allowed to interact and evolve according to a set of rules and specifications. ARES has been implemented as a server online and offers additional tools for backup storage, model editing and downstream analysis.

It is required [creating an account](#) for designing and running your own scenarios. Registered users can create an unlimited number of scenarios which will be stored in the system's database.

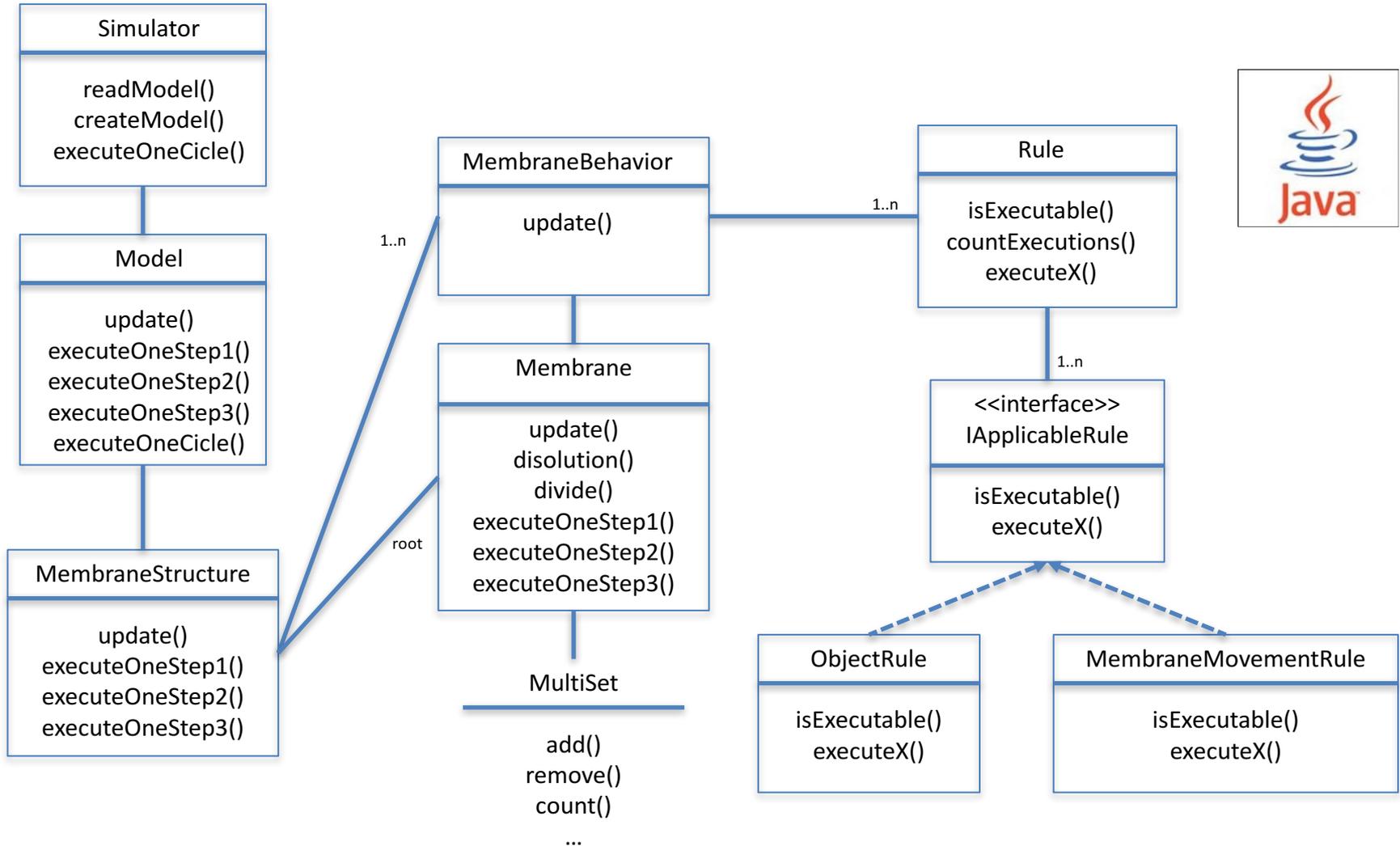
If you have an account, please, [log in](#) to start defining your simulation scenarios.

[Quick start](#) - [Input](#) - [Output](#) - [Available rules](#) - [Tutorials](#) - [Contact](#) - [Privacy Policy](#)

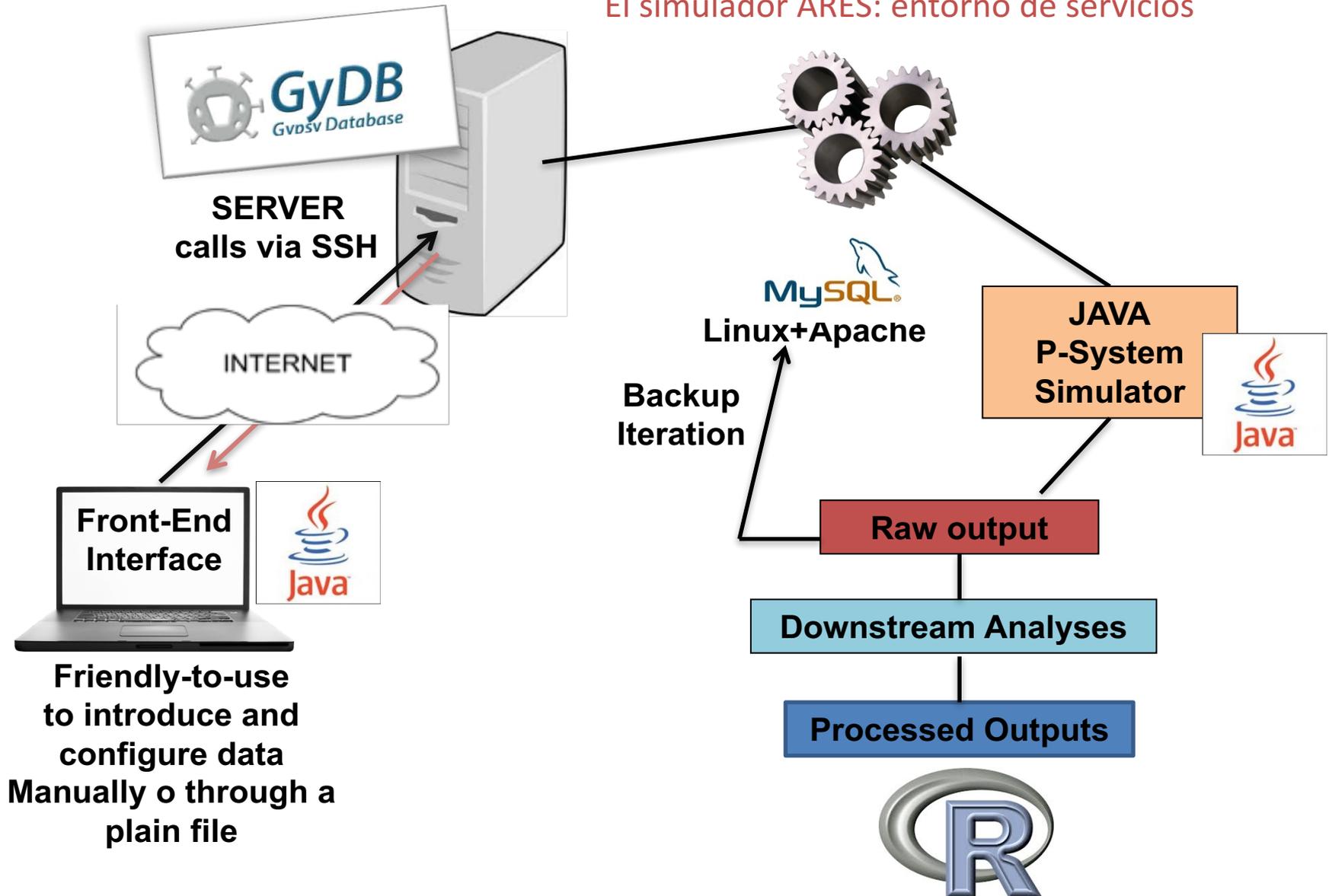
**Citing ARES:**  
Marcelino Campos, Carlos Llorens, José M. Sempere, Ricardo Futami, Irene Rodriguez, Purificación Carrasco, Rafael Capilla, Amparo Latorre, Teresa M. Coque, Andres Moya and Fernando Baquero. 2015. A membrane computing simulator of trans-hierarchical antibiotic resistance evolution dynamics in nested ecological compartments (ARES). [Biology Direct](#) 2015, 10:41.

<http://gydb.org/ares/public/index.php/guest>

## El simulador ARES: Diagrama UML



## El simulador ARES: entorno de servicios

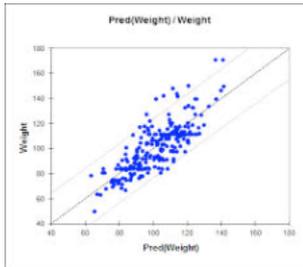


# El simulador ARES: análisis de outputs

```

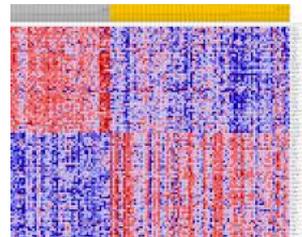
resultado.txt
1 # [ENV], ECO, ENV2, C4, C3, C5, C1, C2, M1] [con3, P3XaXb, con2, con5, con4, con7, A, con6, con9, B, con8, P3Xb, P2XaXb, P3Xa, con24,
  con23, con1, b, a, P1, P3, P2, con11, con12, con10, con15, con16, con13, con14, con19, con17, con18, aux2, aux1]
2 1 0 1 467511 260944 234438 233614 415501 500 0 0 0 136567 75922 68866 68175 121248 145 0 0 0 330944 185822 166364 165430 294261 355 0
  0 0 0 11240256 14575712 0 32236614 0 0 0 0 0 0 0 0 1020163884 1613385 0 146 0 0 0 0 0 0 0 2291 0 2963 0 3182521 0 2392422
  0 296578533 478617 0 0 355 0 0 0 0 0 485 0 519 0 544928 0 420360 0 0 0 0 0 1679812 2177580 0 22841756 0 0 0 0 0 0 0 0
  3 1 0 1 628837 478188 424576 404670 730854 508 0 0 0 415733 109151 169818 185547 359913 177 0 0 0 413104 279047 255358 269123 370681 35
  0 0 0 0 40832768 52781868 0 57319164 0 0 0 0 0 0 0 0 1401801818 2869595 178 0 0 0 0 0 0 0 7854 0 536 0 5224082 0 445
  0 0 0 0 585353088 1341887 323 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 2290 0 2543 0 1376711 0 1027130 0 0 0 0 0 0 0 0 8213284 11008868 0 38547537 0 0
  4 1 0 1 1383282 768925 688114 663828 1212254 500 0 0 0 779711 364198 305335 358054 668239 199 0 0 0 683571 484727 374779 305774 544015
  0 0 0 0 0 18382928 132609888 0 94117484 0 0 0 0 0 1346143776 4713717 0 0 0 0 200 0 0 0 19188 0 24993 0 92088
  0 0 0 0 0 558484882 2479093 0 0 0 301 0 0 0 0 4248 0 3339 0 1042354 0 446498 0 0 0 0 0 17832864 2211212 0 44645
  5 1 0 1 2821249 1155639 1016792 1852229 1970153 500 0 0 0 1383396 573466 483516 616959 1105824 215 0 0 0 898753 582173 533276 435278 78
  14071681 0 0 0 0 0 225244136 283987296 0 149425698 0 0 0 0 0 0 0 0 1336955564 7487179 0 0 216 0 0 0 0 0 38145 2 471
  8477831 0 0 0 0 0 0 0 583838289 4249763 0 0 785 0 0 0 0 0 12668 0 16429 0 4211364 0 3254823 0 0 0 0 0 52109148 0
  6 1 0 1 327232 1389538 1481540 145727 2783192 500 0 0 0 1954938 859828 721741 898743 178278 725 0 0 1387214 729692 679789 527994 1
  1888404 0 0 0 0 0 378801244 471563468 0 289379888 0 0 0 0 0 0 0 0 1247283951 10493477 0 0 0 0 226 0 0 0 63260 2 88
  0 122927288 0 0 0 0 0 0 0 525828914 6163488 0 0 0 0 0 275 0 0 0 18217 0 20762 0 4617150 0 3651232 0 0 0 0 7319973
  7 1 0 1 4476997 2113852 1874816 1862091 3744810 500 0 0 0 2377479 1113012 937537 1119184 2082276 233 0 0 0 2099518 1808848 937279 74298
  29494081 0 2377488 0 0 0 0 571375340 788731652 0 281155984 0 0 0 0 0 0 0 0 1213571228 14895337 0 0 0 234 0 0 0 0
  418296524 518461524 0 152391898 0 0 0 0 5376947541 7644286 0 0 0 267 0 0 0 0 36533 0 44357 0 8249486 0 6370072 0 0
  0 695723687 6451131
  8 1 0 1 5448349 2612646 2318953 2227844 4546626 500 0 0 0 2982221 1451733 1222449 1396219 2681621 239 0 0 0 2466128 1160913 1096584 838
  35180786 0 28350168 0 1 0 0 0 0 795093776 984378688 0 342678046 0 0 0 0 0 0 1095935078 17186287 0 2 0 0 0 0 0 248
  628469892 768844596 0 192884392 0 0 0 0 0 518153307 9573804 0 0 0 0 0 0 261 46595 0 49628 7581887 0 6222640 0 0
  0 585779691 7512483
  9 1 0 1 6458285 3158473 2881743 2615277 5370936 500 0 0 0 3412816 1789286 1447866 1580729 2992699 243 0 0 0 3837469 1441267 1353937 183
  40783951 0 33120464 0 3 0 0 0 0 1861954728 1387596876 0 407241544 0 0 0 0 0 0 1076184325 20434951 0 1 0 0 0 0 244 0
  774837044 940831492 0 222499298 0 0 0 0 0 525233314 11178351 1 0 0 0 0 0 257 0 66747 1 88641 0 11398461 0 8973785 0
  0 0 558951211 9264680
  10 1 0 1 7583072 3737995 3326983 3023672 6240648 500 0 0 0 4139694 2115580 1797311 1910193 3687478 245 0 0 0 3363378 1622415 1529672 111
  46773480 0 38229658 0 4 0 0 0 0 1379463512 1687648592 0 475949935 0 0 501 0 0 0 1068627122 23897598 0 5 0 0 0 0 0
  184754272 1878484956 0 270910934 0 0 246 0 0 0 0 520159355 13613481 0 0 0 0 0 0 71428 1 83552 0 11313047 0 9195626
  0 0 0 0 0 548467767 38284117
  11 1 0 1 8656141 4404883 3915234 3473406 7197051 500 0 0 0 4552432 2393380 2813670 2867964 3988218 247 0 0 0 4183789 2811423 1901564 142
  53576146 0 43935572 0 6 0 0 0 0 1762857724 2148577784 0 552834921 0 501 0 0 0 0 1066336869 27739434 0 4 0 0 0 0 0 0
  1247810572 1467198232 0 299798827 0 248 0 0 0 0 528851735 15875546 1 0 0 0 0 0 122690 1 144566 0 16985449 0 12834
  0 0 0 0 0 537694334 12663888
  
```

## Statistics



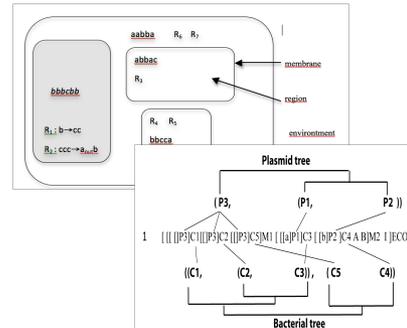
- Frequency
- Average,
- Covariance
- Price Equation
- Distribution

## Diversity



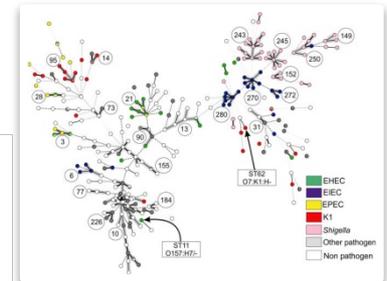
- Heatmap
- Rarefaction
- Diversity indexes
- Fitness Landscapes

## Drawing



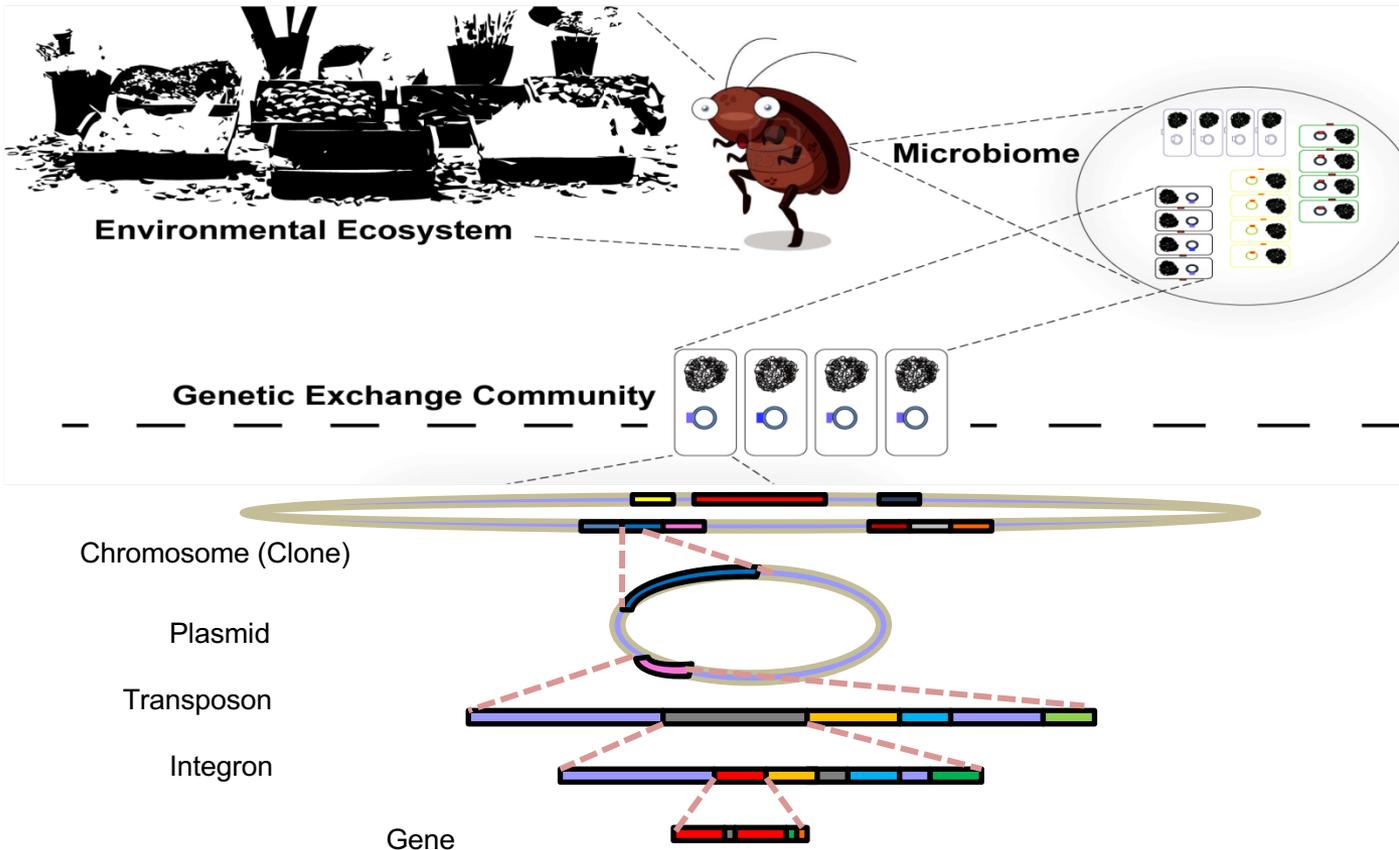
- Newick strings
- Venn Diagrams

## Network



- Graph reconstruction
- Power law analysis

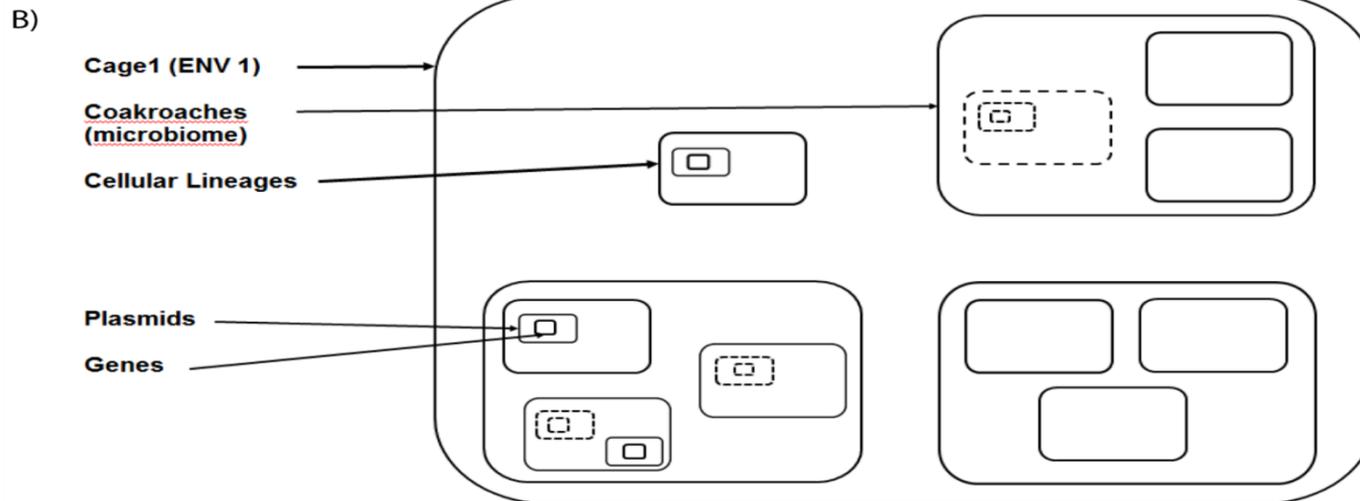
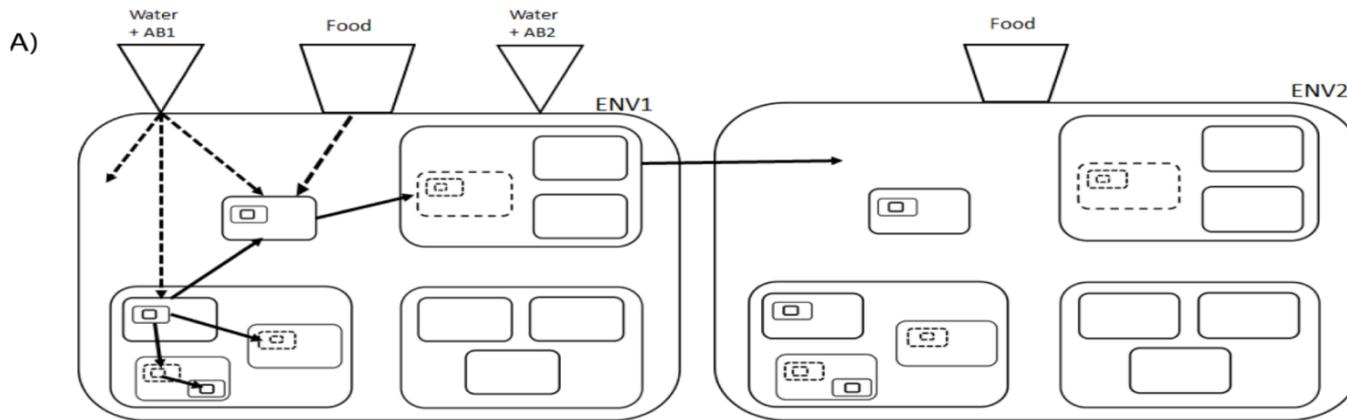
## Prueba de concepto: Una “granja de cucarachas”



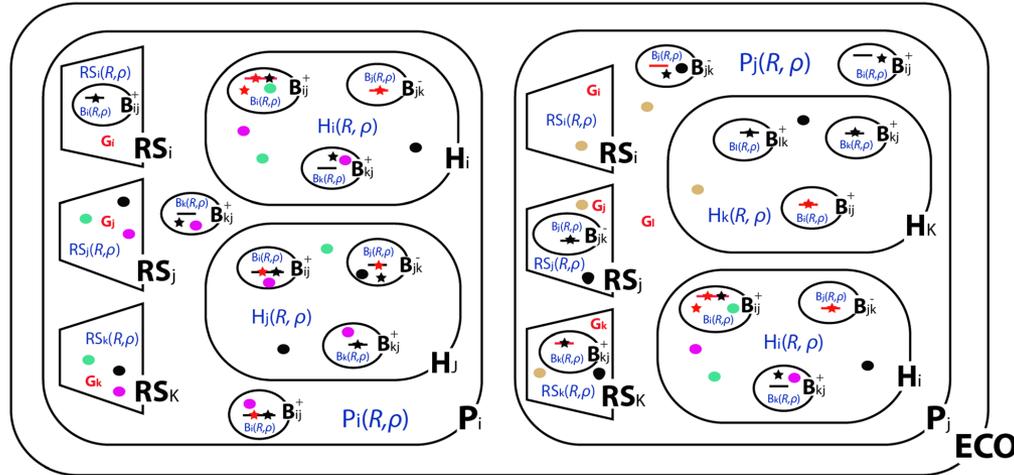
### Objetivos

- Comparación de escenarios para comprobar hipótesis nulas bajo diversas intervenciones
- Hacer predicciones ante cambio de parámetros
- Modelizar las dinámicas espacio-temporales de los genes de resistencia y otras unidades
- Validación experimental
- Depuración de ARES

## Prueba de concepto: Definiendo las componentes para una “granja de cucarachas”



## Prueba de concepto: Definiendo las componentes para una “granja de cucarachas”



### Membranes

- ECO = skin  
 P<sub>i</sub> = environment/area i  
 P<sub>j</sub> = environment/area j  
 RS<sub>i</sub> = reservoir i  
 RS<sub>j</sub> = reservoir j  
 RS<sub>k</sub> = reservoir k  
 H<sub>i</sub> = host i  
 H<sub>j</sub> = host j  
 H<sub>k</sub> = host k  
 B<sub>ij</sub><sup>+</sup> = gram + bacteria  
 belonging to lineage i and GEC j  
 B<sub>jk</sub><sup>-</sup> = gram - bacteria  
 belonging to lineage j and GEC k  
 B<sub>kj</sub><sup>+</sup> = gram + bacteria  
 belonging to lineage k and GEC j  
 B<sub>ik</sub><sup>+</sup> = gram + bacteria  
 belonging to lineage l and GEC k

### Objects

- ★ = resistance gene AR<sub>i</sub>  
 ★ = resistance gene AR<sub>j</sub>  
 — = plasmid PL<sub>i</sub>  
 — = plasmid PL<sub>j</sub>  
 ★ = plasmid PL<sub>i</sub> AR<sub>i</sub>  
 ★ = plasmid PL<sub>i</sub> AR<sub>j</sub>  
 ★ = plasmid PL<sub>j</sub> AR<sub>i</sub>  
 ★ = plasmid PL<sub>j</sub> AR<sub>j</sub>  
 ★ = plasmid PL<sub>i</sub> AR<sub>j</sub> AR<sub>i</sub>  
 ★ = plasmid PL<sub>j</sub> AR<sub>j</sub> AR<sub>i</sub>  
 ● = antibiotic substance A<sub>i</sub>  
 ● = antibiotic substance A<sub>j</sub>  
 ● = insecticide substance A<sub>k</sub>  
 ● = insecticide substance A<sub>i</sub>  
 G<sub>i</sub> = clock to create object A<sub>i</sub>  
 G<sub>j</sub> = clock to create object A<sub>j</sub>  
 G<sub>k</sub> = clock to create object A<sub>k</sub>  
 G<sub>i</sub> = clock to create object A<sub>i</sub>

### Rules

- P<sub>i</sub>(R, ρ) = set of rules for environment P<sub>i</sub>  
 P<sub>j</sub>(R, ρ) = set of rules for environment P<sub>j</sub>  
 RS<sub>i</sub>(R, ρ) = set of rules for reservoir RS<sub>i</sub>  
 RS<sub>j</sub>(R, ρ) = set of rules for reservoir RS<sub>j</sub>  
 RS<sub>k</sub>(R, ρ) = set of rules for reservoir RS<sub>k</sub>  
 H<sub>i</sub>(R, ρ) = set of rules for host H<sub>i</sub>  
 H<sub>j</sub>(R, ρ) = set of rules for host H<sub>j</sub>  
 H<sub>k</sub>(R, ρ) = set of rules for host H<sub>k</sub>  
 B<sub>i</sub>(R, ρ) = set of rules for cells of lineage i  
 B<sub>j</sub>(R, ρ) = set of rules for cells of lineage j  
 B<sub>k</sub>(R, ρ) = set of rules for cells of lineage k  
 B<sub>i</sub>(R, ρ) = set of rules for cells of lineage l

## Prueba de concepto: Definiendo reglas

### Reglas para el movimiento y la transferencia de objetos

$$[[ ]_{M_n}]_{ENV_1} [ ]_{ENV_2} \rightarrow [ ]_{ENV_1} [[ ]_{M_n}]_{ENV_2}$$

- Consideramos la posibilidad de flujos de migración entre las poblaciones de ambos entornos (ENV1 y ENV2) con una proporción  $M_1$
- Los microbios liberados por la descarga intestinal de las cucarachas van al medio ambiente y tienen la posibilidad de ser readquiridos por otras cucarachas con una tasa  $M_2$ .
- Las cucarachas infectan los alimentos con bacterias que tienen la posibilidad subsiguiente de colonizar nuevamente el intestino de las cucarachas con una tasa  $M_3$ .
- El antibiótico AB1 ingresa desde el agua al intestino de la cucaracha con una tasa  $M_4$
- El antibiótico AB2 ingresa desde el agua al intestino de la cucaracha con una tasa  $M_5$
- El antibiótico AB1 ingresa desde el medio ambiente a la célula bacteriana con una tasa  $M_6$
- El antibiótico AB2 ingresa desde el medio ambiente a la célula bacteriana con una tasa  $M_7$
- El antibiótico AB1 ingresa desde el intestino de las cucarachas a la célula bacteriana con un índice  $M_8$
- El antibiótico AB2 ingresa desde el intestino de las cucarachas a la célula bacteriana con una tasa  $M_9$
- Los plásmidos pueden transferirse horizontalmente mediante conjugación de un clon bacteriano a otro con una tasa  $M_{10}$  que comprende una relación entre la tasa de crecimiento ( $\psi$ ) número de transconjugantes (T) y los donantes (D) y los receptores (R) en una población plasmídica.
- P1 recluta el gen "b" del plásmido P2 con una tasa  $M_{11}$
- P2 recluta el gen "a" del plásmido P1 con una tasa  $M_{12}$
- P3 recluta el gen "a" del plásmido P1 con una tasa  $M_{13}$
- P3 recluta el gen "b" del plásmido P2 con una tasa  $M_{14}$

## Prueba de concepto: Definiendo reglas

### Reglas de mortalidad o pérdida

$$[AB1]_{C_n} \rightarrow [l]$$

- Las cucarachas de 6 meses mueren por causas naturales de acuerdo con la tasa D1
- Las cucarachas de 5 meses mueren por estrés o competencia según la tasa D2
- Las cucarachas de 4 meses mueren por estrés o competencia según la tasa D3
- Las cucarachas de 3 meses mueren por estrés o competencia de acuerdo con la tasa D4
- Las cucarachas de 2 meses mueren por estrés o competencia de acuerdo con la tasa D5
- Las cucarachas de 1 mes mueren por estrés o competencia según la tasa D6
- Las cucarachas morirán debido a una infección bacteriana de acuerdo con la tasa D7, que es la relación entre el número total de bacterias dentro de un individuo cucaracha (CLobs) en una generación determinada y el tamaño máximo de población bacteriana permitido en un microbioma de cucaracha (CLmax).
- Bajo restricciones alimentarias, una fracción de la población de cucarachas morirá de hambre de acuerdo con la tasa D8
- Un clon bacteriano Gram negativo morirá bajo una concentración X1 de Antibiótico AB1
- Un clon Gram positivo morirá bajo una concentración X2 de Antibiótico AB2
- Las células de bacterias en fase estacionaria morirán naturalmente a una tasa D9 que es igual a R1.
- En la fase estacionaria hay equilibrio entre la división celular y la muerte.
- Las células bacterianas que constituyen un microbioma Mi morirá si muere su anfitrión cucaracha
- Los plásmidos de las células bacterianas se pierden por degradación con una tasa D10
- Los plásmidos de las células bacterianas se perderán por segregación durante la replicación bacteriana de acuerdo con la tasa D11.

## Prueba de concepto: Definiendo reglas

### Reglas de alimentación

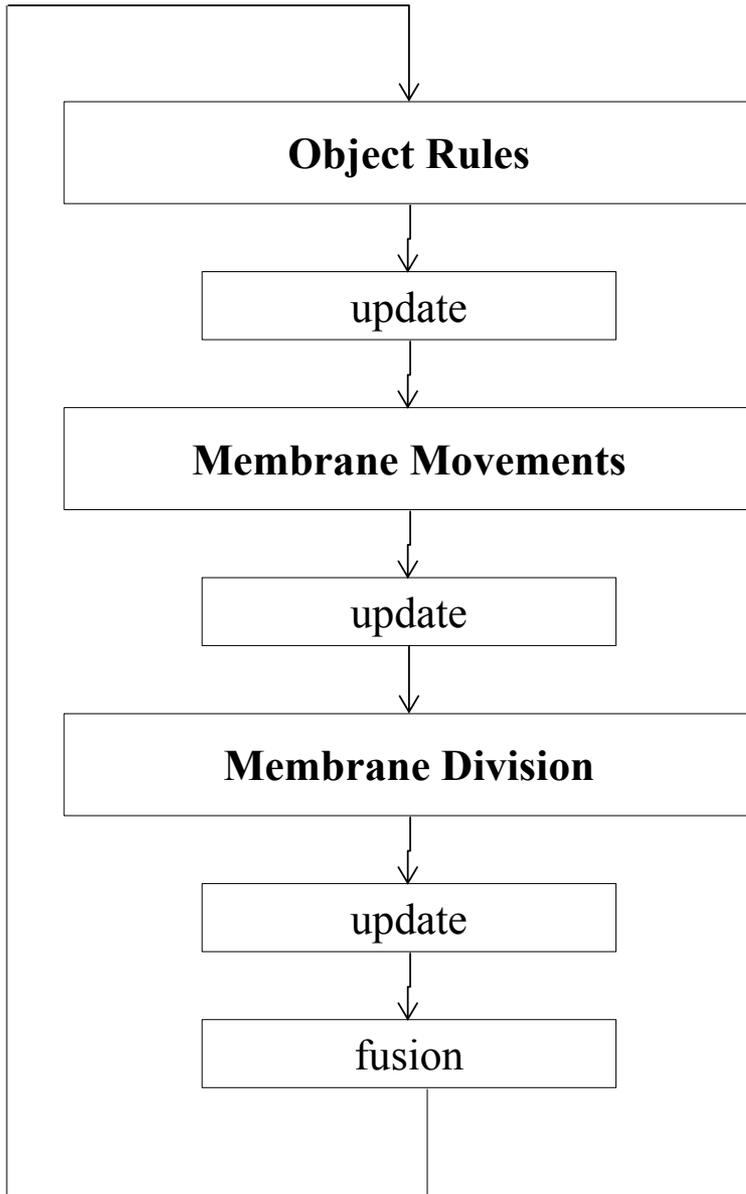
- El agua del entorno ENV1 incluye una concentración de antibiótico AB1 de X3 unidades / ml
- El agua del entorno ENV1 incluye una concentración de antibiótico AB2 de X4 unidades / ml
- Se suministrará diariamente una cantidad de alimento a las poblaciones de ENV1 y ENV2 con una tasa F1
- Una cucaracha ingiere alimentos con una tasa F2
- Una cucaracha bebe agua con una tasa F3
- Las cucarachas liberarán las heces al medio ambiente con una tasa F4

### Reglas de mantenimiento del entorno

- Las cajas que representan los entornos ENV1 y ENV2 estarán limpias de restos de heces con una tasa A1
- Las cajas que representan los entornos ENV1 y ENV2 estarán limpias de restos de comida con una tasa A2
- Las cajas que representan los entornos ENV1 y ENV2 estarán limpias de ambas heces y restos de comida con una tasa A3
- Plásmidos con gen "a" expresan proteína ab1 con una tasa M15
- Plásmidos con gen "b" expresan proteína ab2 con una tasa M16
- la proteína ab1 neutraliza AB1 en cada clon
- la proteína ab2 neutraliza AB2 en cada clon

### Reglas para la modificación

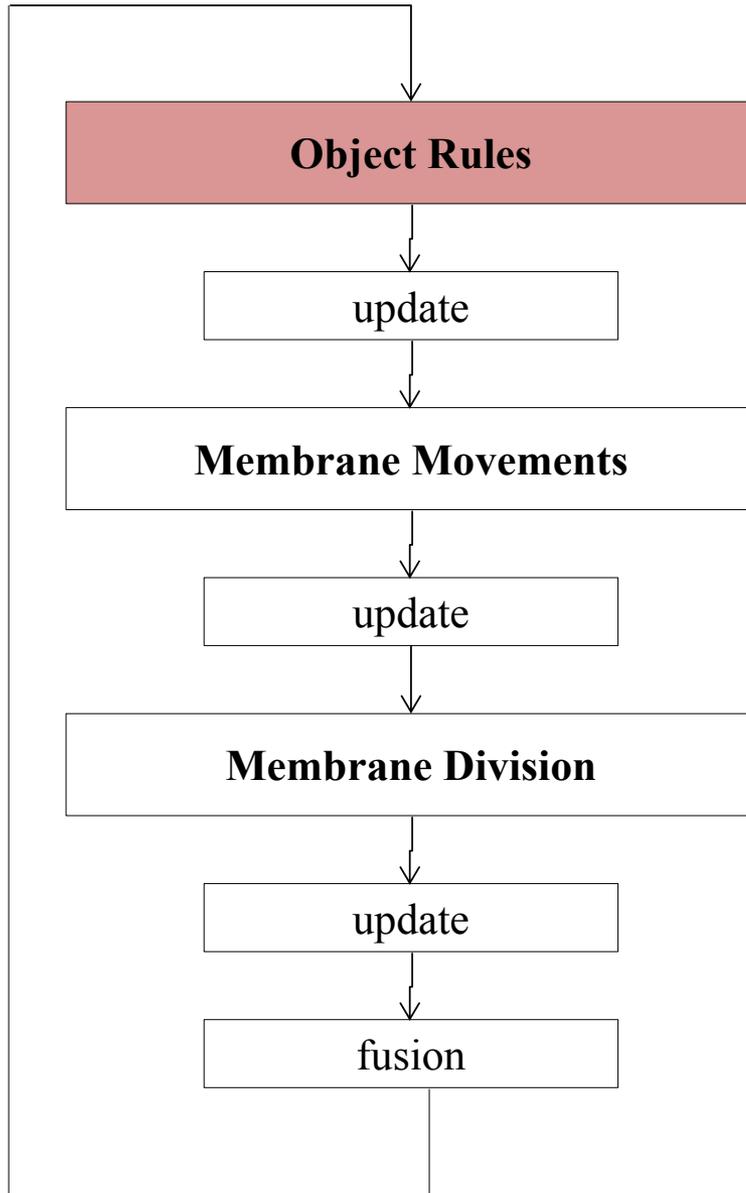
- Bajo valores de R8 por debajo de 1 es necesario un tiempo (T1) para aplicar R8 dentro de ENV1
- Bajo valores de R8 por debajo de 1 es necesario un tiempo (T2) para aplicar R8 dentro de ENV2



## Ejecución del simulador

La computación consiste en la repetición, en bucle, de tres pasos principales,

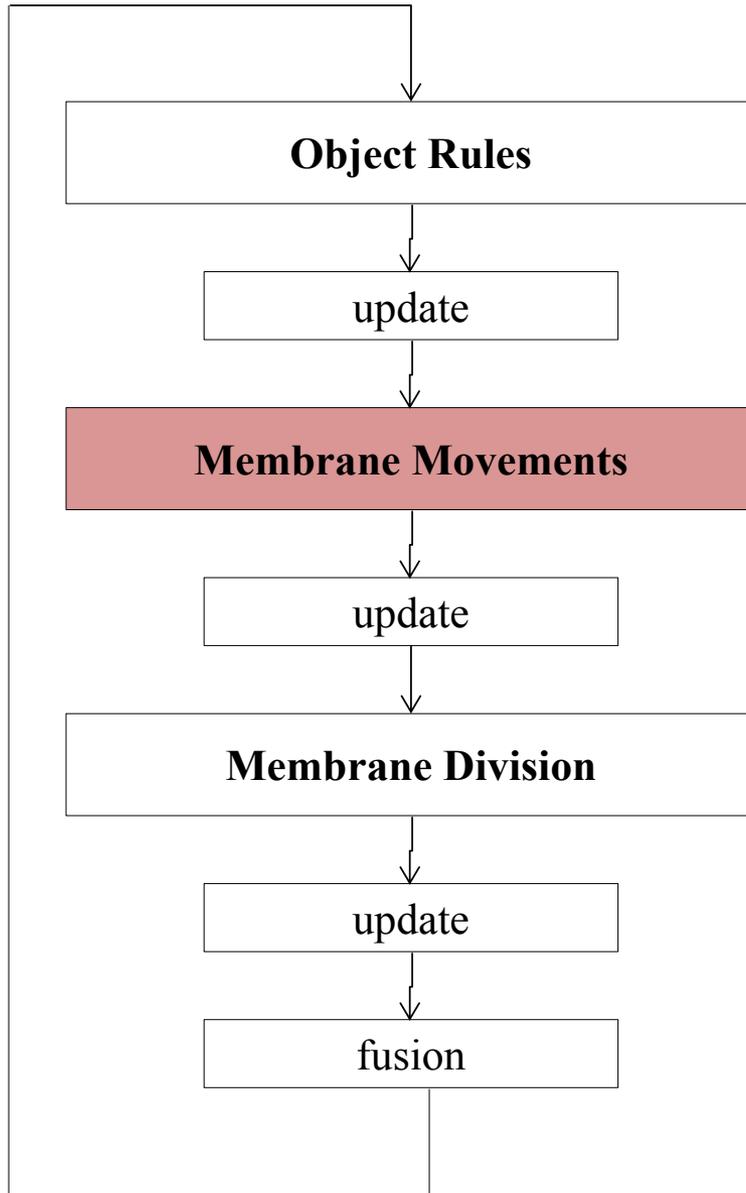
- **Object Rules**
- **Membrane Movements**
- **Membrane Division.**



## Ejecución del simulador

Este paso consiste en la manipulación y comunicación de las cadenas dentro de las membranas. Dependiendo del tipo de regla usada el resultado de la operación se ubicará en una membrana u otra. En este paso también se incluyen las regla de disolución.

- **HERE RULE:** El resultado de aplicar la regla permanece en la membrana que la contiene.
- **OUT RULE:** El resultado de aplicar la regla se expulsa a la región externa (región padre).
- **IN RULE:** El resultado de aplicar la regla se introduce en una membrana contenida en la región que posee la regla (región hija).
- **MEM RULE:** El resultado de aplicar la regla se introduce en una membrana al mismo nivel que la región que posee la regla.
- **DISS RULE:** La membrana queda disuelta.

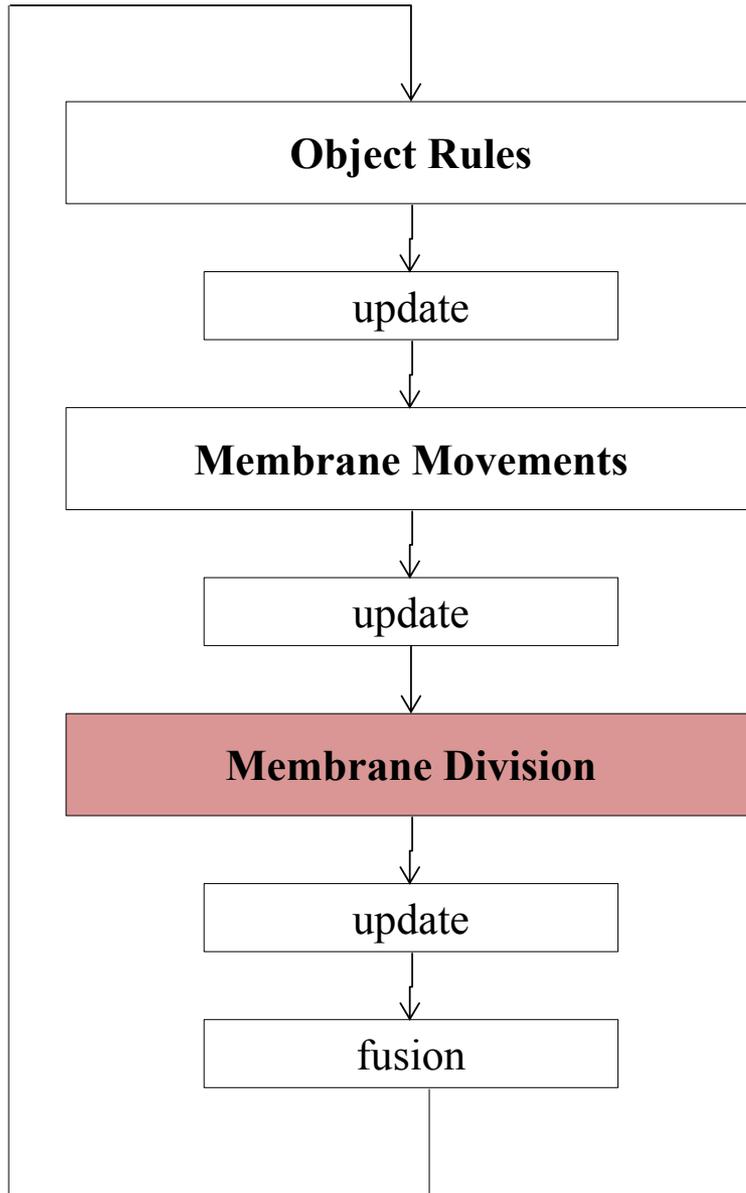


## Ejecución del simulador

En este paso se aplican los movimientos de membrana entre diferentes regiones, el destino de dichas membranas depende del tipo de regla utilizado.

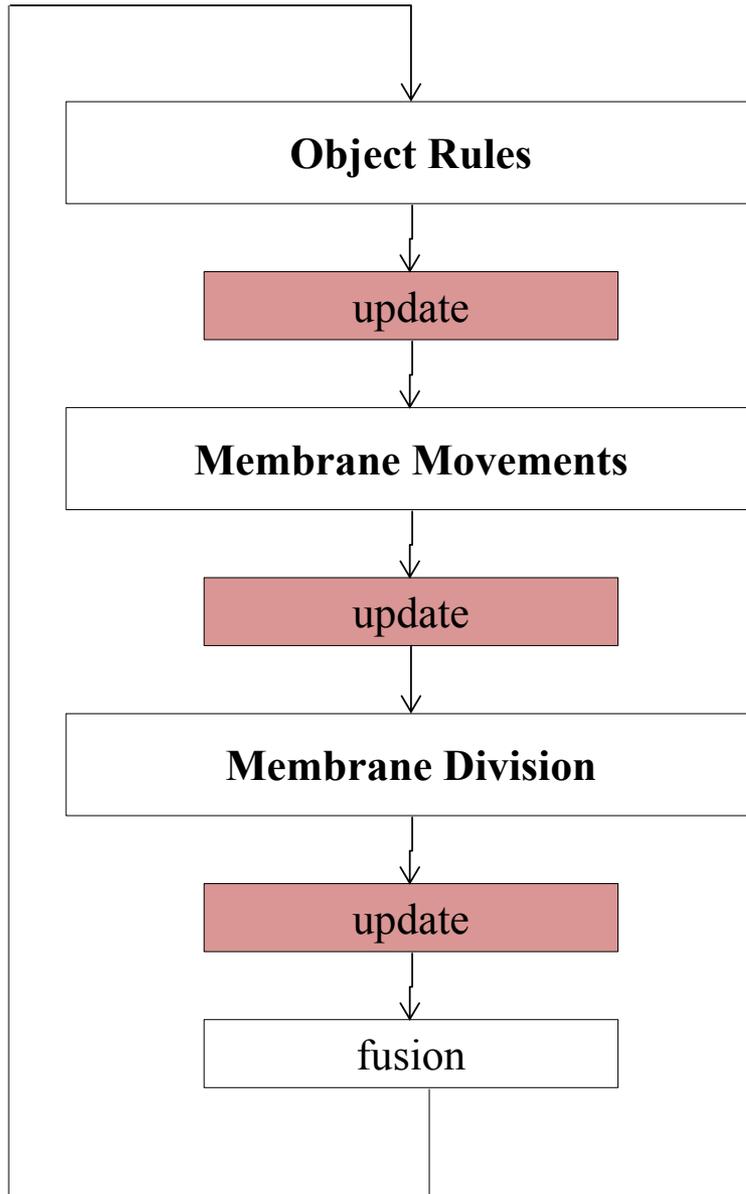
- **OUT RULE:** Las membranas se mueven a la región inmediatamente exterior (región padre).
- **IN RULE:** Las membranas que se mueven son introducidas en una región contenida en la región que posee la regla (región hija).
- **MEM RULE:** Las membranas se mueven entre regiones que están al mismo nivel y en la misma región.
- **MEMWC:** Consiste en un movimiento de membranas entre regiones vecinas (MEM RULE) pero el emisor se queda una copia de las membranas que van a ser transmitidas.
- **MEMTRANS RULE:** Es un caso particular de la anterior, solo deja aplicar una regla por emisor/receptor (inicialmente diseñada para representar transferencia de plásmidos)

## Ejecución del simulador



Este paso se usa para representar el “crecimiento” o “división” de las membranas. Tras este paso todas las membranas que tengan definido un índice de crecimiento crecerán en número (las membranas interiores se duplican, pero los objetos básicos se reparten).

## Ejecución del simulador

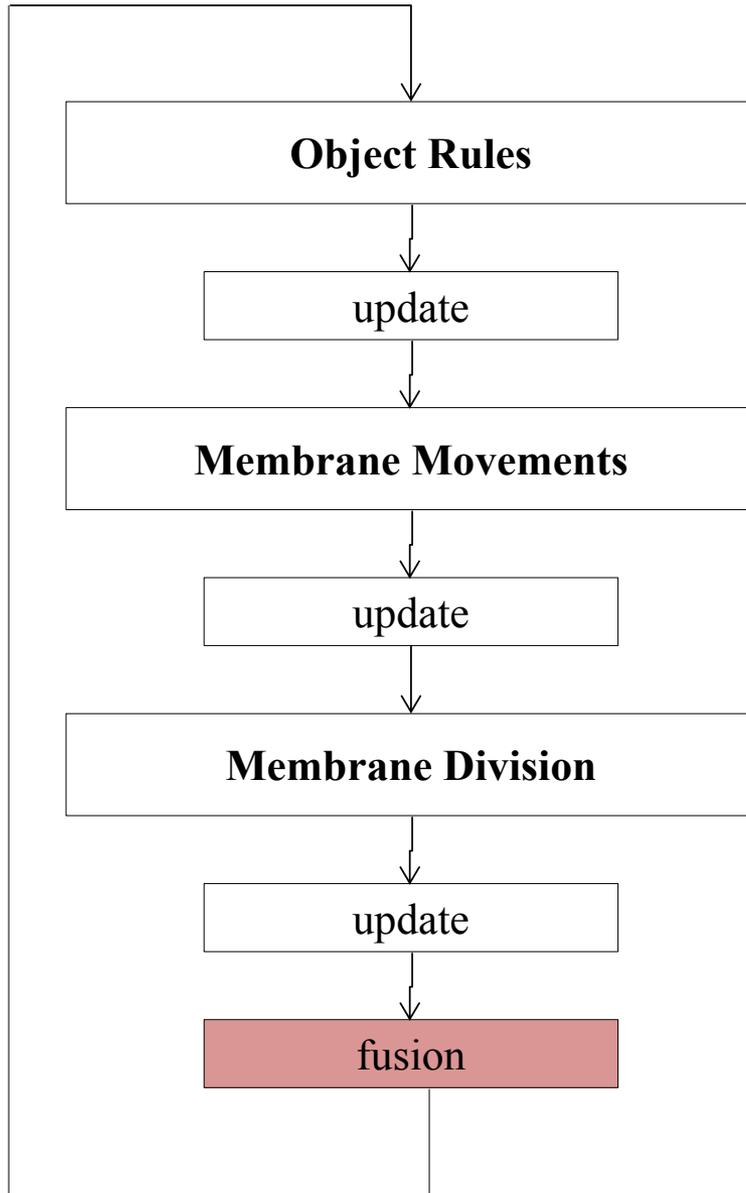


Estos pasos auxiliares se usan para actualizar la información del modelo después de cada paso principal (**Object Rules**, **Membrane Movements** y **Membrane Division**). Más concretamente utilizamos buffers para objetos básicos y membranas cuya finalidad es que no se puedan usar varias veces en un mismo paso.

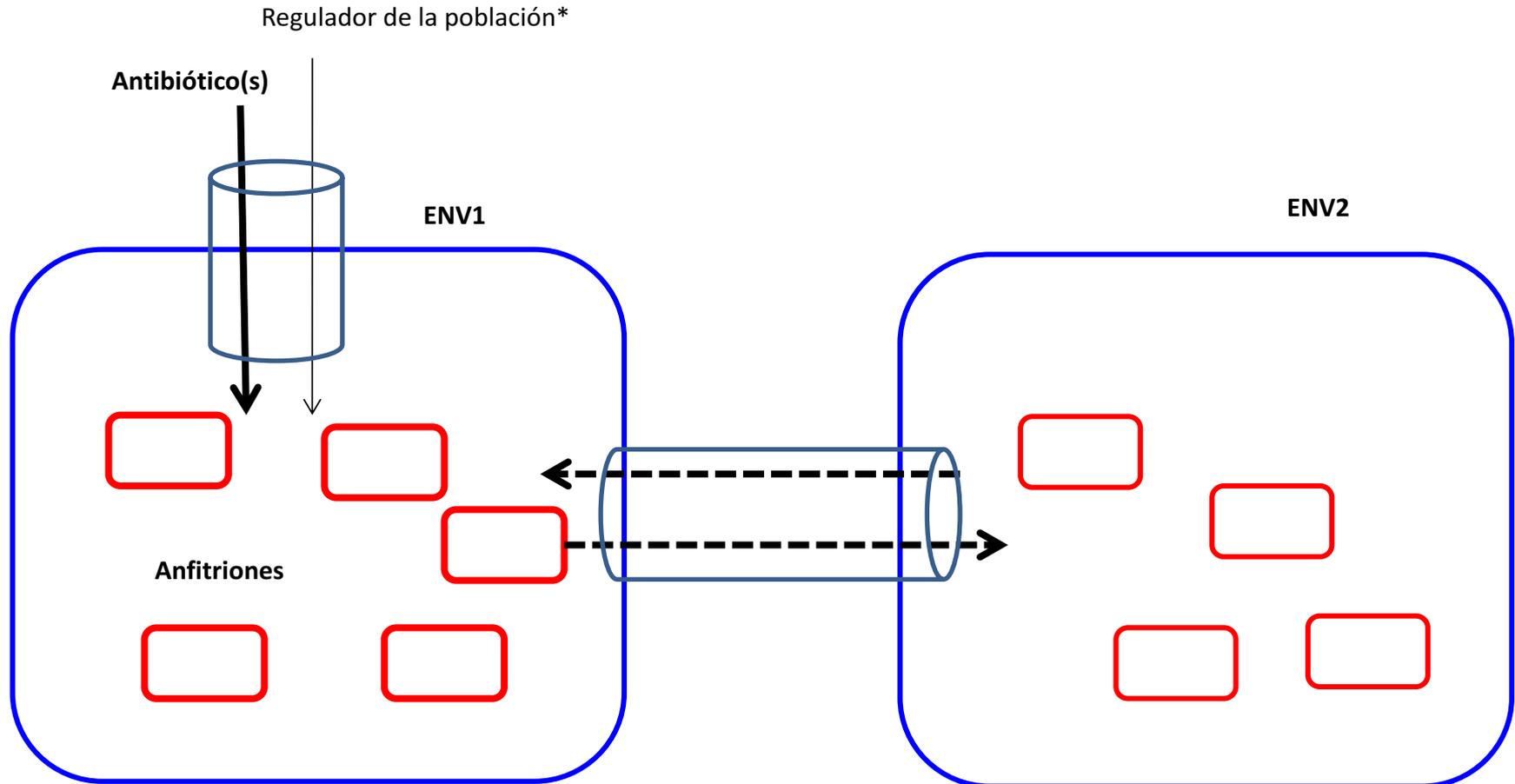
## Ejecución del simulador

El modelo que utilizamos trabaja con agrupaciones de membranas, es decir, las membranas que son iguales y están en la misma región se representan con un único objeto (y una multiplicidad).

Como resultado de la aplicación de los diferentes pasos de todo el proceso de ejecución pueden aparecer diferentes membranas iguales a otras en las mismas zonas. Este paso se encarga de que la representación de estas membranas se haga con un único objeto juntándolas (y sumando sus multiplicidades). El objetivo es la reducción de costes computacionales.

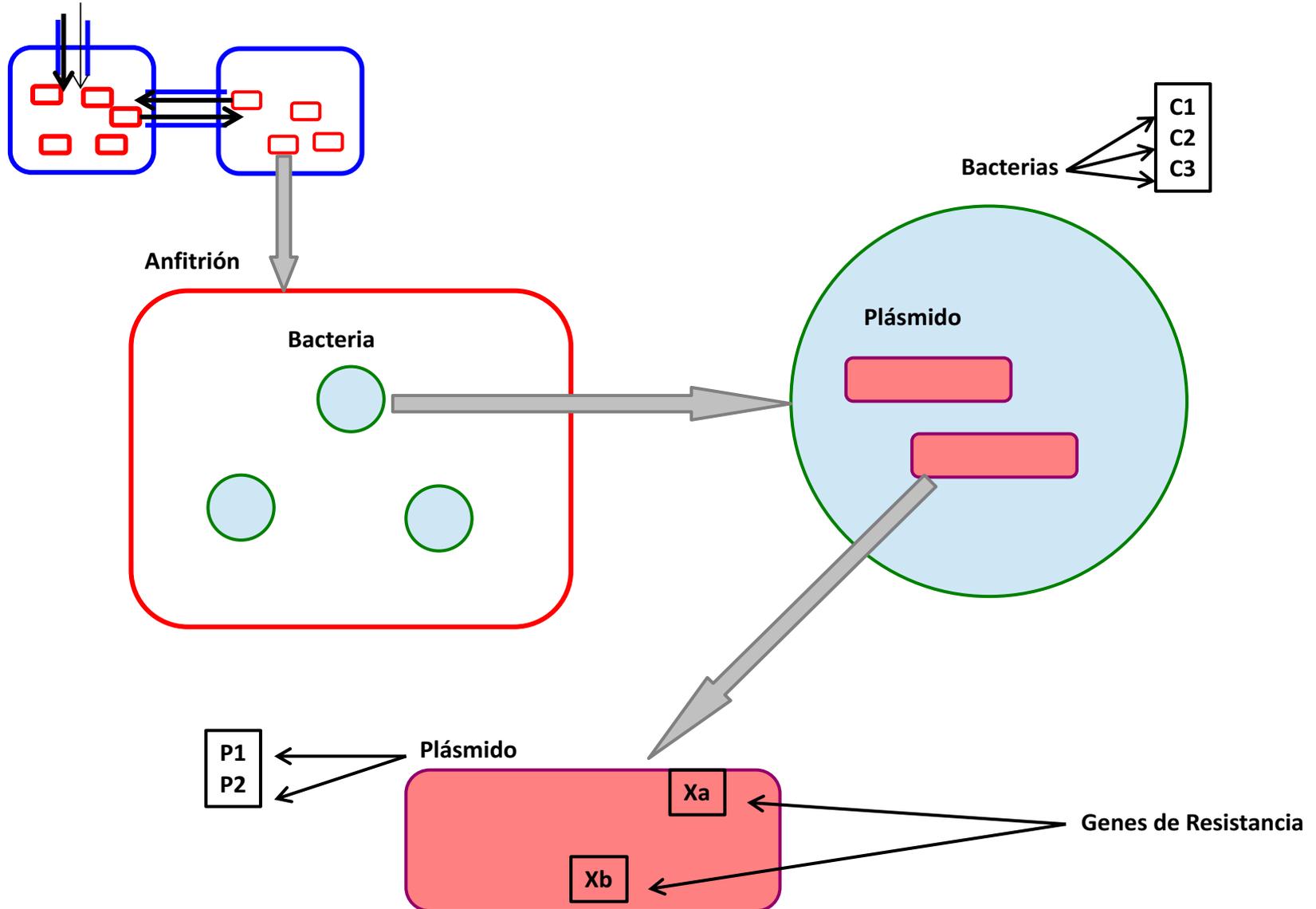


## El escenario general

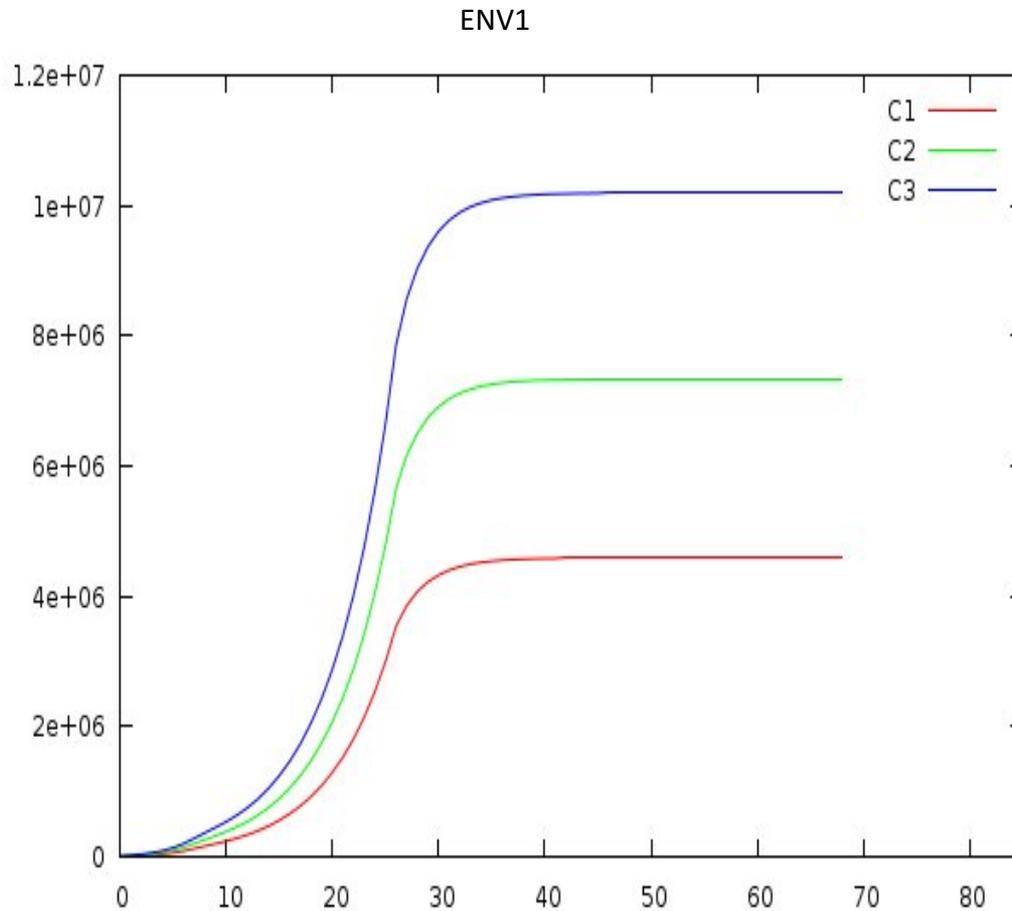


\* Insecticida (*Blatella*)

## El escenario general

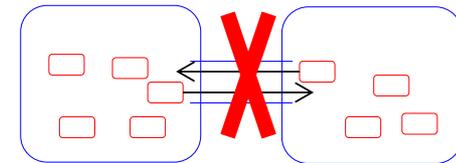


## Experimentos



Escenario:

-Sin comunicación entre entornos ENV1 y ENV2

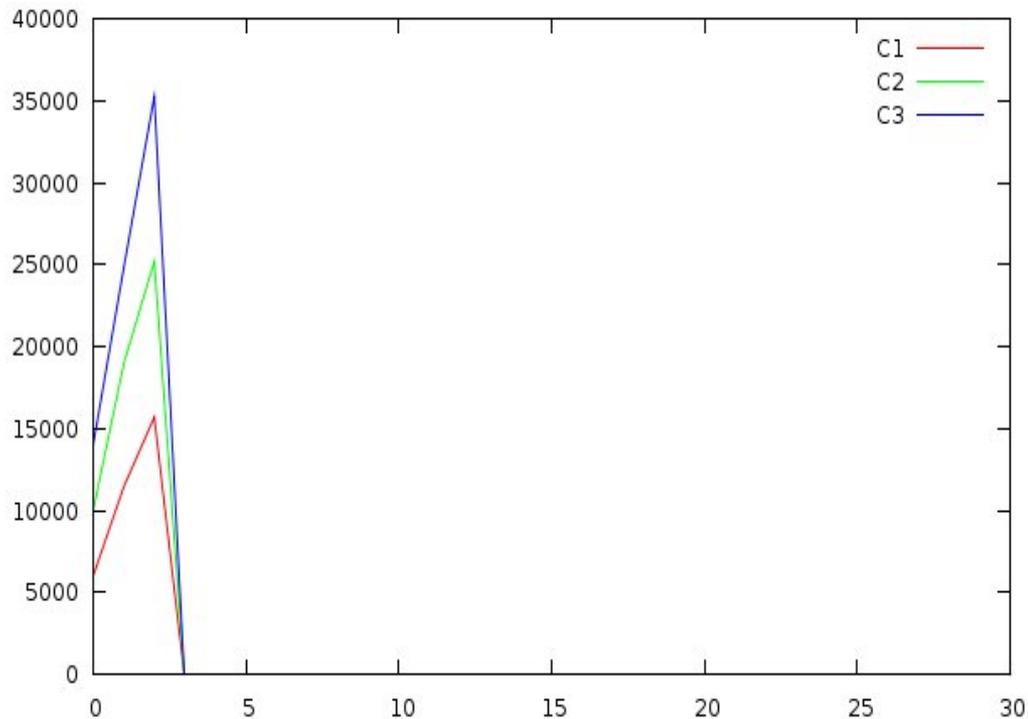


Observaciones:

- Crecimiento normal de la población de bacterias

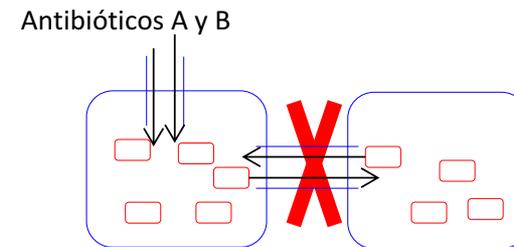
## Experimentos

ENV1



Escenario:

- Sin comunicación entre los entornos ENV1 y ENV2
- Suministro de antibióticos A y B

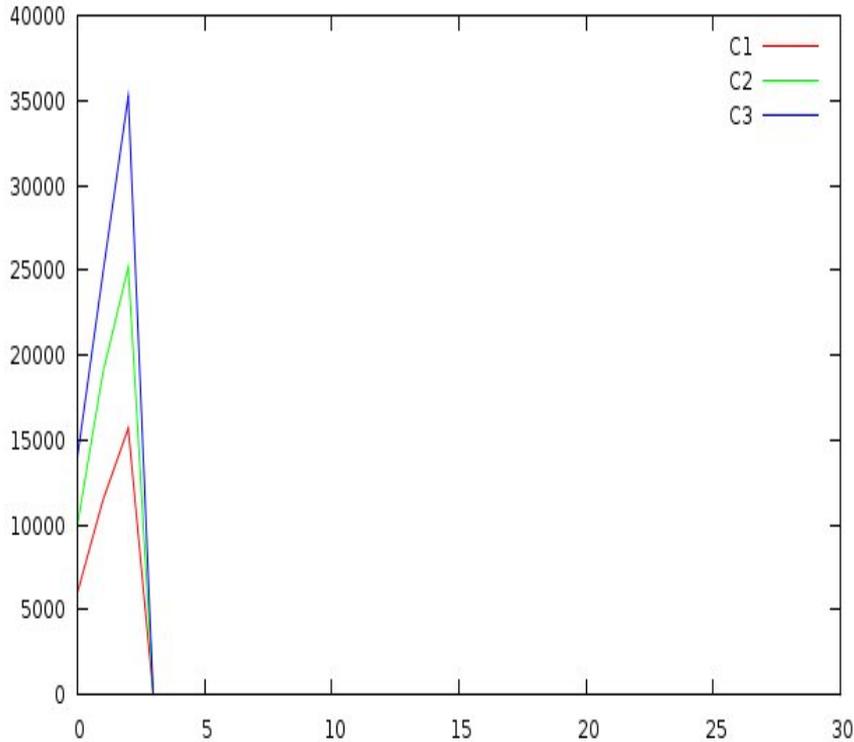


Observaciones:

- Las bacterias susceptibles son eliminadas

## Experimentos

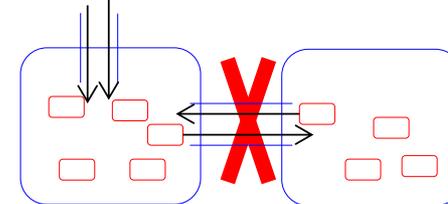
ENV1



Escenario:

- Sin comunicación entre entornos ENV1 y ENV2
- Suministro de antibióticos A y B
- El clon C1 del entorno ENV1 contiene un plásmido P1 con un gen de resistencia a A

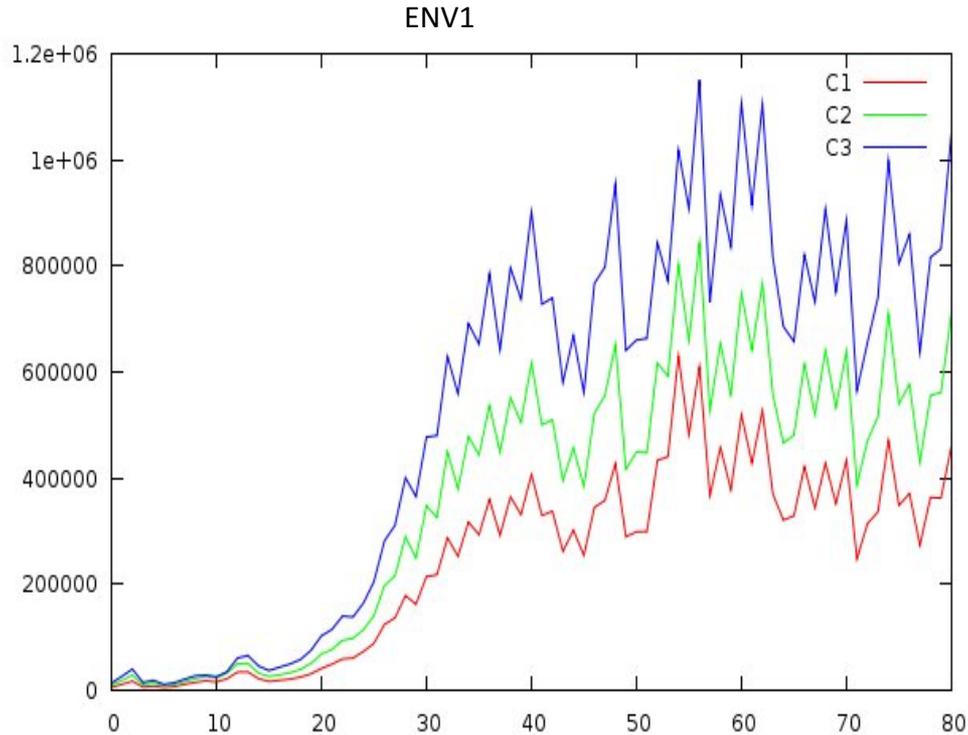
Antibióticos A y B



Observaciones:

- Las bacterias susceptibles a A y B son eliminadas
- El antibiótico B elimina el clon C1 resistente a A

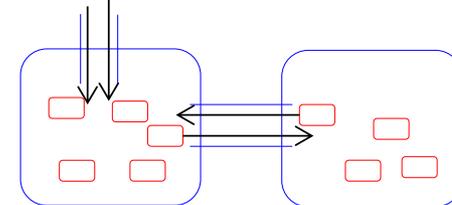
## Experimentos



Escenario:

- Comunicación entre los entornos ENV1 y ENV2
- Suministro de antibióticos A y B en ENV1

Antibióticos A y B



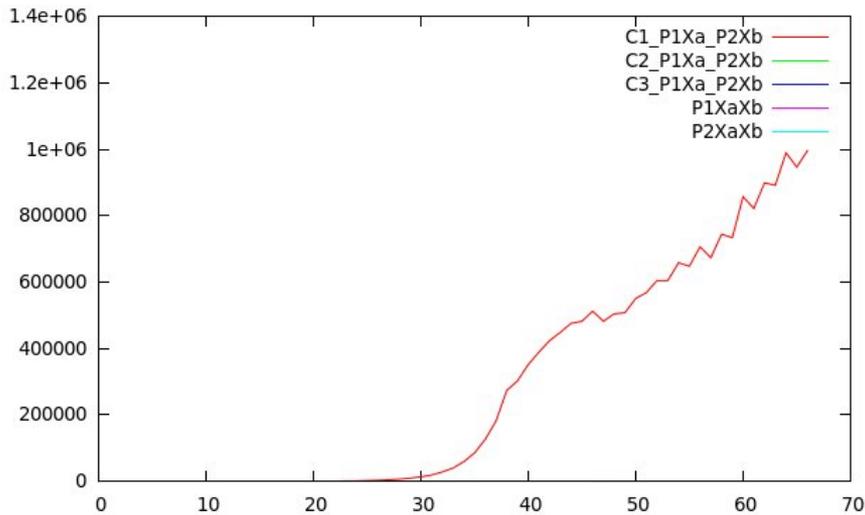
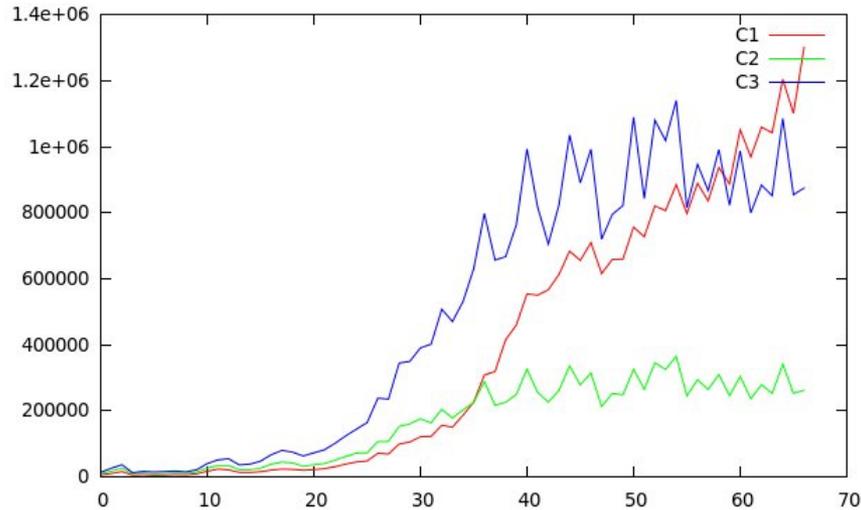
Observaciones:

- Hay un flujo constante de bacterias desde el entorno ENV2 hacia el entorno ENV1, dado que estas bacterias no son completamente eliminadas en el entorno ENV1

-El “ruido” en la gráfica es causado por la mortandad y migración de bacterias en cada paso de computación

## Experimentos

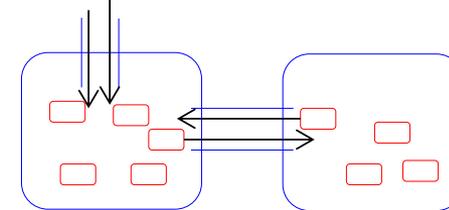
ENV1



### Escenario:

- Comunicación entre los entornos ENV1 y ENV2
- Suministro de antibióticos A y B
- El clon C1 del entorno ENV1 tiene el plásmido P1 con resistencia a A
- El clon C2 del entorno ENV2 tiene el plásmido P2 con resistencia a B

Antibiótico A y B



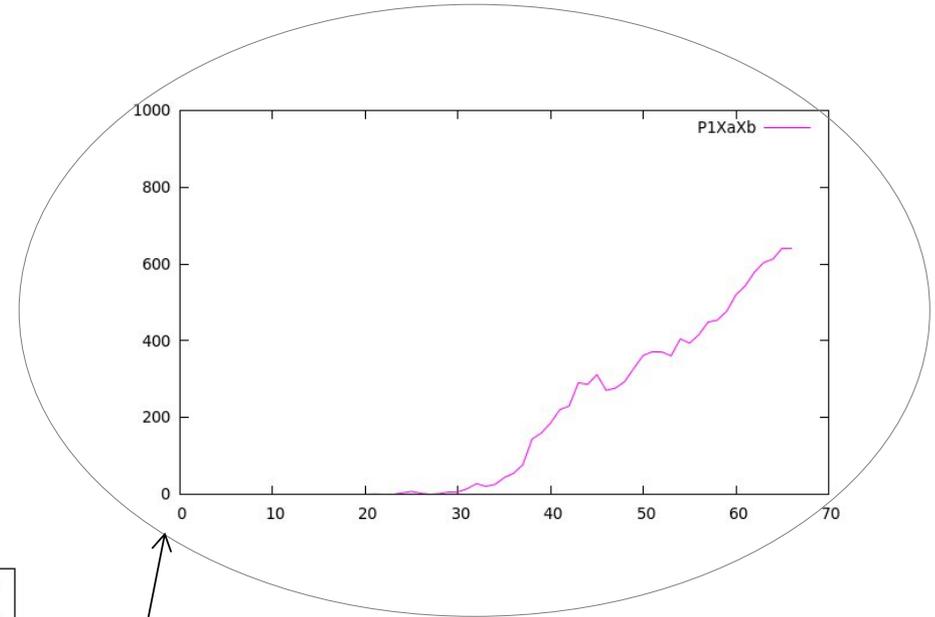
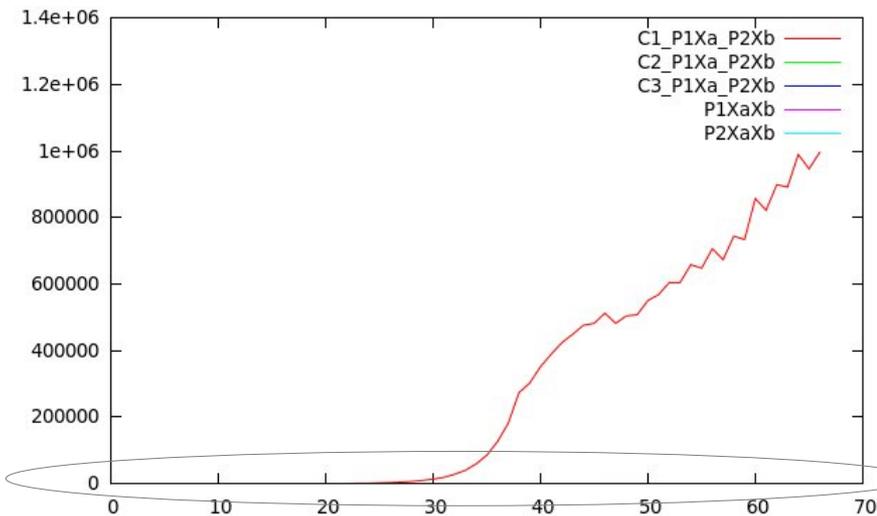
### Observaciones:

- El clon C2 con resistencia a B se mueve del entorno ENV2 hacia el entorno ENV1 y transfiere el plásmido P2 al clon C1
- El clon C1 se hace resistente a los dos antibióticos, sobrevive y se propaga

## Experimentos

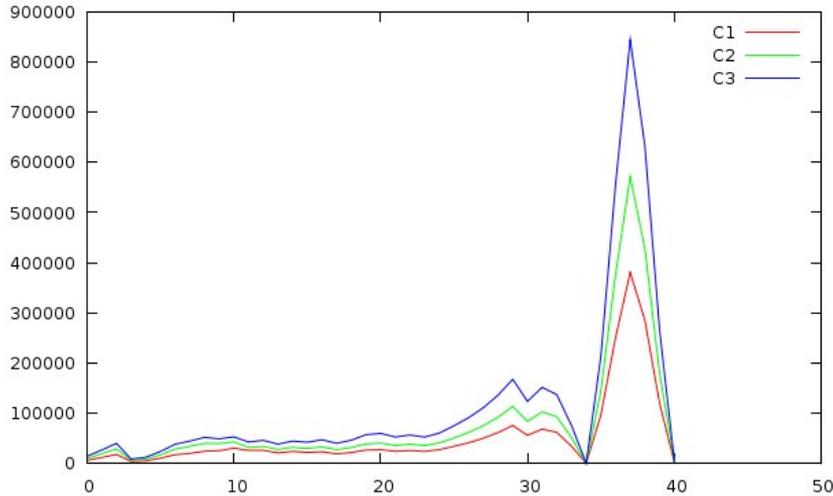
### Observaciones:

Si el número de bacterias con el plásmido P1 con un gen de resistencia a A, y el plásmido P2 con un gen de resistencia a B sobreviven y crecen, la probabilidad de transferencia de P1 o P2 al otro plásmido aumenta, lo que lleva a resistencia a ambos antibióticos.



## Experimentos

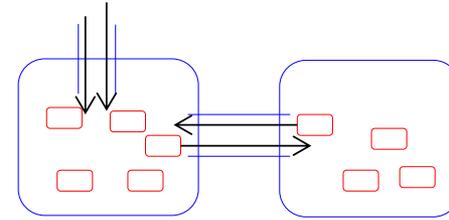
ENV1



Escenario:

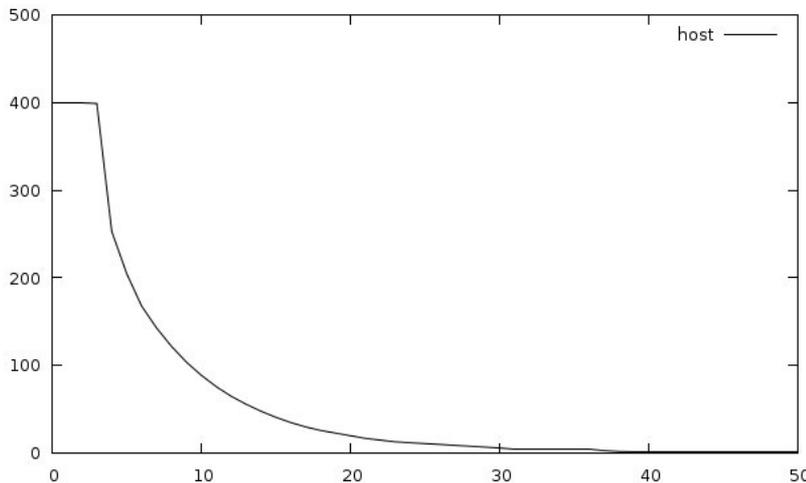
- Comunicación entre los entornos ENV1 y ENV2
- Suministro de antibióticos A y B
- Una proporción de anfitriones son eliminados (insecticida en *Blatella*)
- El clon C1 del entorno ENV1 tiene el plásmido P1 con resistencia a A
- El clon C2 del entorno ENV2 tiene el plásmido P2 con resistencia a B

Antibióticos A, B e insecticida



Observaciones:

Si disminuye el número de huéspedes susceptibles, los organismos resistentes desaparecen.



ENV1 + ENV2

## Hacia una modelización de un escenario real: hospital-comunidad externa



En este escenario simulamos dos poblaciones, un hospital y una comunidad. Cada población contiene anfitriones y cada anfitrión contiene bacterias. Los anfitriones pueden pasar de una población a otra y la bacteria puede contagiarse de un anfitrión a otro. Diferentes tipos de antibióticos se administran a los anfitriones que matan a las bacterias. Las bacterias pueden tener algunos genes de resistencia que les permiten sobrevivir a algún antibiótico. Un antibiótico elimina algunas bacterias intestinales y otras bacterias pueden ocupar este lugar, mientras que las bacterias intestinales se están recuperando.

## Hacia una modelización de un escenario real: hospital-comunidad externa

- La capacidad de las membranas, especialmente en los anfitriones, es esencial para la dinámica de la simulación, un anfitrión tiene una capacidad finita para contener bacterias, por otro lado, las bacterias tienen un nivel muy alto de crecimiento, pero las bacterias no pueden replicarse si no hay espacio. Luego, cuando aplicamos antibiótico a un anfitrión y elimina bacterias, aparece un nuevo espacio y puede ser ocupado por otras bacterias.
- Para hacer una simulación significativa, necesitamos muchas membranas, en un hospital hay muchos pacientes, en una comunidad mucha gente, y un anfitrión puede tener tres billones de bacterias. Para un cálculo, estos números son intratables. Para resolver este problema tomamos dos decisiones, para el número de anfitriones lo importante es la proporción de personas entre el hospital y la comunidad. Podemos tomar una muestra única pero debemos mantener la proporción de un anfitrión en el hospital para cien personas en la comunidad. La otra decisión es tomar una pequeña muestra de bacterias en vez de los 3 billones que pueden tener un anfitrión.

## Hacia una modelización de un escenario real: hospital-comunidad externa

### Detallando el escenario

- Un paso de cálculo es equivalente a una hora en la realidad.
- Hay dos poblaciones, un hospital con cien anfitriones y una comunidad con diez mil anfitriones.
- Cada cuatro pasos (cuatro horas) el hospital y la comunidad intercambian un anfitrión.
- Trabajamos con las bacterias del intestino. Los cinco tipos de bacterias estudiadas son EC, EF1, EF2, KP y PA. Estas bacterias representan de 1 % de todas las bacterias en el intestino.
- En este escenario, hay tres tipos de antibióticos: A1, A2 y A3.
- Un tratamiento con antibióticos consiste en una dosis cada 6 horas durante siete días. Cada dosis intenta matar el 30 % de la bacteria estudiada en la primera hora y el 15 % en la segunda hora.
- El 20 % de los anfitriones en el hospital están bajo tratamiento y el 1.3 % de la comunidad también.
- En el hospital, el 30 % de los tratamientos son de antibiótico A1, el 40 % de antibiótico A2 y el 30 % del antibiótico A3. En la comunidad, el 75 % de los tratamientos son de antibiótico A1, el 5 % de antibiótico A2 y el 20 % del antibiótico A3.
- Cuando un anfitrión es tratado con antibiótico A1, muere el 25 % de las bacterias en el intestino, con el antibiótico A2 muere el 20 % y para el antibiótico A3 el 10 % . Estas bacterias tardan dos meses en recuperar su número normal. Mientras tanto, este espacio puede ser ocupado por EC, EF1, EF2, KP y PA.
- Una bacteria puede tener dos tipos diferentes de resistencia, una resistencia estática (resistencias en el genoma) o resistencia móvil (resistencias en plásmidos o transposones).
- Una bacteria sólo puede contener dos resistencias móviles.
- La resistencia estática AR1 resiste el antibiótico A1, AR2 resiste el antibiótico A2 y AR3 resiste el antibiótico A3.
- La resistencia móvil PAR1 resiste A1, la resistencia PAR2 resiste A1 y A2 si la resistencia está en EC, KP o PA, y solo A2 si está en EF1 o EF2.

## Hacia una modelización de un escenario real: hospital-comunidad externa

### Detallando el escenario

- Cada anfitrión comienza con la configuración de bacterias que se muestra en la tabla

Table of bacteria configuration

Bacteria	number	static resistance	movable resistance
EC	5000	no resistance	no resistance
EC	2500	no resistance	PAR1
EC	1000	AR3	no resistance
EC	100	AR3	PAR1
EF1	995	AR2	no resistance
EF2	200	AR2 and AR3	PAR1
KP	200	AR1 and AR3	PAR2
PA	5	AR1	PAR2

## Hacia una modelización de un escenario real: hospital-comunidad externa

### Detallando el escenario

- Una resistencia móvil puede moverse entre EC y KP con una tasa de 0.0001, entre EF1 y EF2 con una tasa de 0.0001, entre PA y EC o KP en una tasa de 0.000000001 y de EC o KP a PA en una tasa de 0.000000001
- Existe una posibilidad por mutación de que una bacteria sin resistencia genética AR3 tome esta resistencia con una tasa de 0.00000001.
- Cuando un anfitrión se propaga a otro, pasa en un 0.033 % de EC, EF1, EF2, KP y PA. En una hora, el 20 % de los anfitriones del hospital se extendieron a otros anfitriones y al 1 % en la comunidad.
- El crecimiento de cada bacteria es diferente. El crecimiento 1 representa que en una hora, si hay espacio, las bacterias duplican su número. EC tiene crecimiento 1, EF1 y EF2 tienen 0.85, KP tiene 0.9 y PA tiene 0.15. Una resistencia en una bacteria significa un costo adicional para el crecimiento porque todo el elemento debe ser replicado en la mitosis, en este escenario ponemos una penalización de 0.03 (se sustrae del índice de crecimiento) por cada AR3, PAR1 y PAR2.

## Hacia una modelización de un escenario real: hospital-comunidad externa

### Definiendo el sistema P

- Los objetos del sistema P pueden ocupar la capacidad de la membrana ( $V_c$ ) o no ocuparla ( $V_{nc}$ )
- Los objetos del sistema P pueden duplicarse ante una replicación de membrana ( $V_d$ ) o no duplicarse ( $V_{nd}$ )
- Una membrana  $k$  puede contener  $\alpha$  elementos y lo representamos como  $\left[ \right]_k^\alpha$

## Hacia una modelización de un escenario real: hospital-comunidad externa

### Definiendo el sistema P: Reglas

- Reglas de sustitución

$$[u_i]_j^\alpha \rightarrow [u'_i]_j^{\alpha'}$$

- Reglas de comunicación interna

$$[u_i[]_j^\alpha]_k^\beta \rightarrow [[u'_i]_j^{\alpha'}]_k^{\beta'}$$

## Hacia una modelización de un escenario real: hospital-comunidad externa

### Definiendo el sistema P: Reglas

- Reglas de comunicación externa

$$[ [u_i]_j^\alpha ]_k^\beta \rightarrow [ u'_i [ ]_j^{\alpha'} ]_k^{\beta'}$$

- Reglas de comunicación inter-membrana

$$[ [u_i]_j^\alpha [ ]_k^\beta ]_p^\omega \rightarrow [ [ ]_j^{\alpha'} [u'_i]_k^{\beta'} ]_p^\omega$$

## Hacia una modelización de un escenario real: hospital-comunidad externa

### Definiendo el sistema P: Reglas

- Reglas de disolución de membrana con eliminación de contenido

$$[ [u_i]_j ]_k^\alpha \beta \rightarrow [ ]_k^{\beta'}$$

- Reglas de disolución de membrana con permanencia de contenido

$$[ [u_i u_j]_k ]_p^\alpha \beta \rightarrow [ u_j ]_p^{\beta'}$$

## Hacia una modelización de un escenario real: hospital-comunidad externa

### Definiendo el sistema P: Reglas

- Reglas de comunicación de membrana interna



- Reglas de comunicación de membrana externa



## Hacia una modelización de un escenario real: hospital-comunidad externa

### Definiendo el sistema P: Reglas

- Reglas de comunicación de membrana inter-membrana



- Reglas de replicación de membranas



## Hacia una modelización de un escenario real: hospital-comunidad externa

### Definiendo el sistema: Modos de computación

- $\psi = 1$  (máximo paralelismo con restricción de capacidad)

la regla que se puede ejecutar se ejecuta si después de la aplicación de la regla no se excede el límite de capacidad de la membrana.

- $\psi = 2$  (máximo paralelismo sin restricción de capacidad)

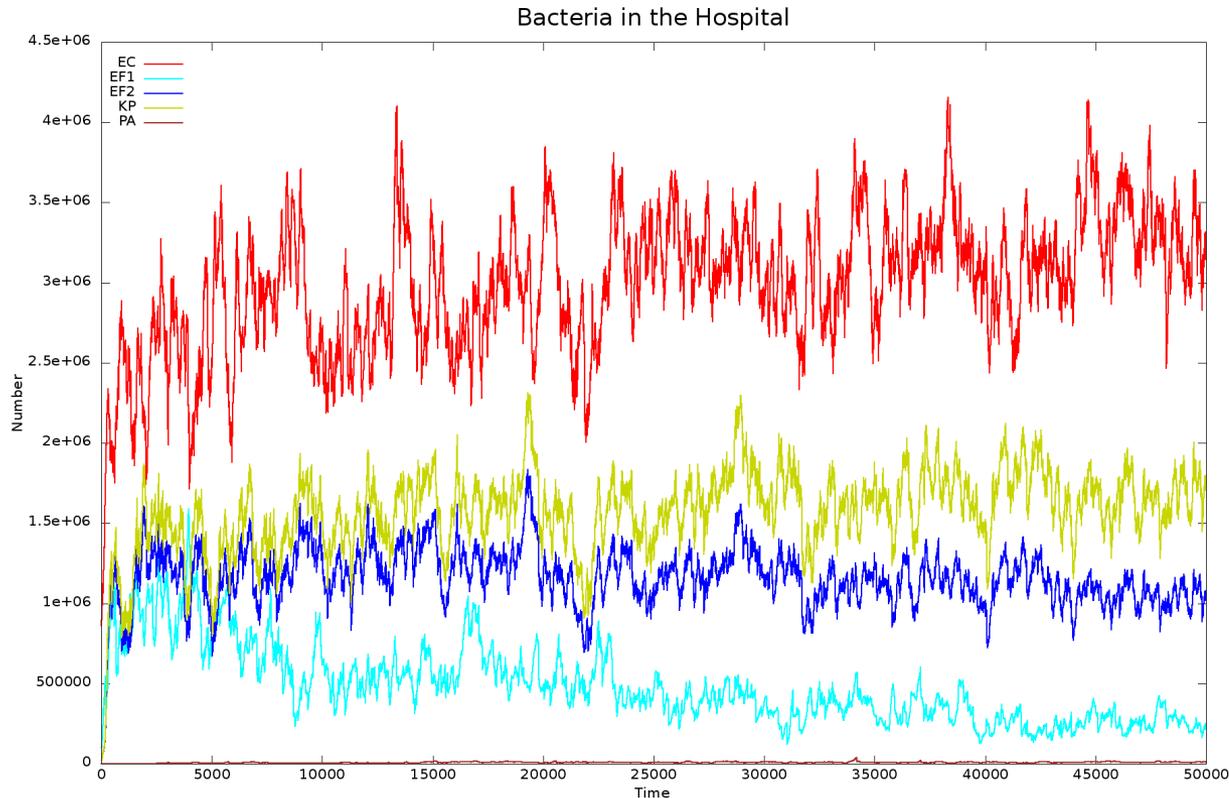
cuando se aplica una regla si una membrana supera su capacidad de recibir objetos o membranas, estos elementos se pierden.

- $\psi = 3$  (máximo paralelismo con corrección de capacidad)

todas las reglas que se pueden aplicar, se aplican sin verificar la capacidad de las membranas. Al final de un paso de cálculo las membranas con su capacidad excedida borran objetos y membranas proporcionales a su cantidad hasta que la capacidad ya no se exceda.

## Hacia una modelización de un escenario real: hospital-comunidad externa

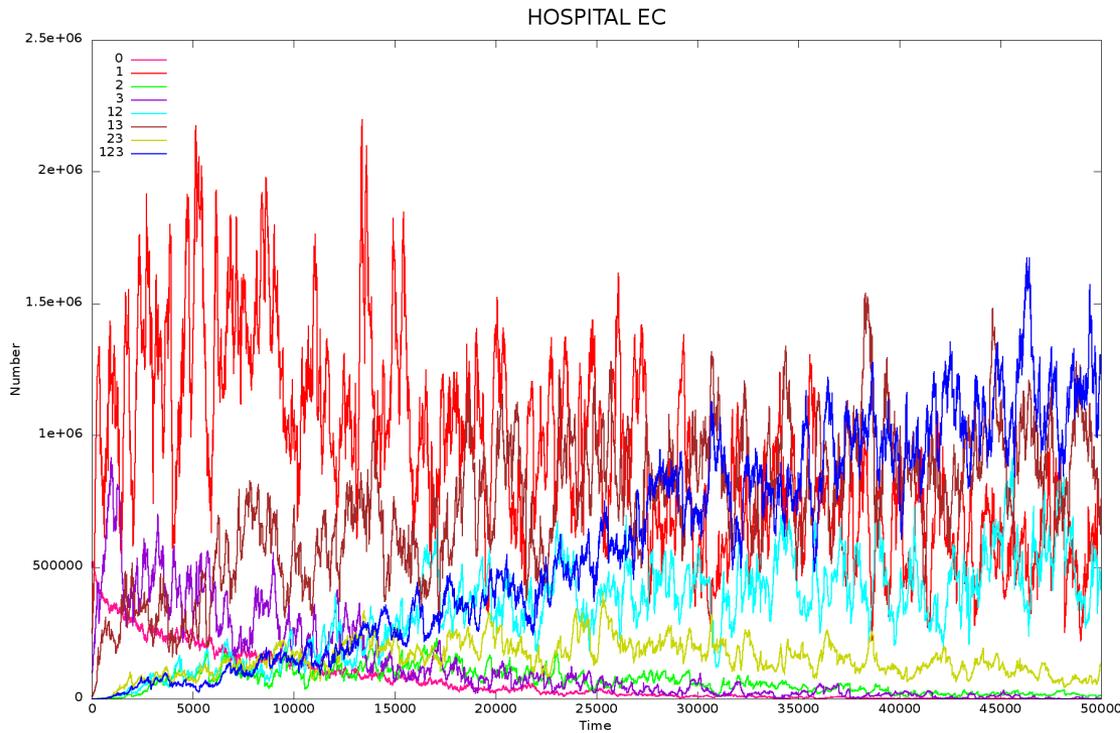
### Experimento



Podemos ver la evolución de las bacterias en el hospital. La bacteria en número menor es PA, esta bacteria tiene resistencia a A1 y A2, pero tiene una adaptabilidad muy baja frente a la adaptabilidad de las otras bacterias. Las dos bacterias siguientes son EF1 y EF2, entre estas dos bacterias, EF2 aparece en mayor número porque EF2 tiene resistencia a todos los antibióticos y EF1 solo a A2. La bacteria KP tiene resistencia a todos los antibióticos pero aparece en más cantidad que EF1 porque su adaptabilidad es un poco más alta que EF2. Finalmente, EC es la más numerosa porque tiene la mejor adaptabilidad y algunas EC tienen resistencia a A3 y A1 al principio. Debemos decir que algunas resistencias se transfieren a lo largo del experimento, las más importantes son EF1 que toma la resistencia a A1 porque EF2 le transfiere PAR1 pero EF2 todavía no tiene resistencia a A3 (puede tomar esta resistencia por mutación, pero hay muy poca probabilidad). La otra adquisición de resistencia importante es la resistencia de EC a A2, EC puede tomar esta resistencia de KP y con menos probabilidad de PA, cuando la EC toma resistencia a A2 toma resistencia a todos los antibióticos.

## Hacia una modelización de un escenario real: hospital-comunidad externa

### Experimento



Evolución de las resistencias en las bacterias EC en el hospital. Al principio, la EC más numerosa es la que tiene sólo resistencia a A1. Esto se debe a la configuración inicial de la EC y porque la resistencia a A1 es la mejorada que A1 es el antibiótico más usado. La EC con resistencia a A1 y A3 comienza con un número menor que la EC con resistencia a A1 pero crece más rápido y en 20.000 pasos la EC con resistencia a A1 y A3 supera a la EC con sólo resistencia a A1. Esto es por tener resistencia a más antibióticos. Finalmente, a lo largo de todo el experimento, poco a poco podemos ver cómo crecen las EC con resistencia a todos los antibióticos y al final aparecen en mayor número que las demás. La EC con PAR2 y AR3 también son resistentes a todos los antibióticos pero aparece en un número bajo porque es más complicado tener una EC con sólo estas resistencias, ya que la mayoría tienen la resistencia PAR1.

0 muestra EC sin AR3, PAR1 y PAR2,  
1 muestra EC con PAR1,  
2 muestra EC con PAR2,  
3 muestra EC con AR3

12 muestra EC con PAR1 y PAR2  
13 muestra EC con PAR1 y AR3  
23 muestra EC con PAR2 y AR3  
123 muestra EC con PAR1, PAR2 y AR3.

¿ preguntas ?