

# Modelamiento del primer módulo de quorum sensing de *Pseudomonas aeruginosa*

Departamento de Física. Proyecto Final

Alejandro Castellanos Sánchez

Director: Juan Manuel Pedraza Leal, Ph.D.

Jurado: Manu Forero Shelton, Ph.D.



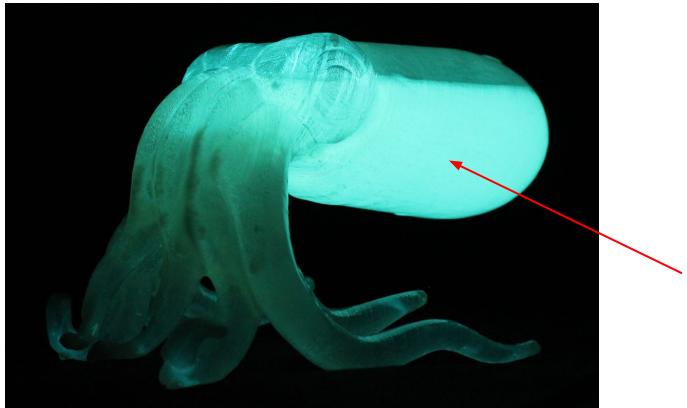
Agosto 2022

# Introducción

# Un poco de historia

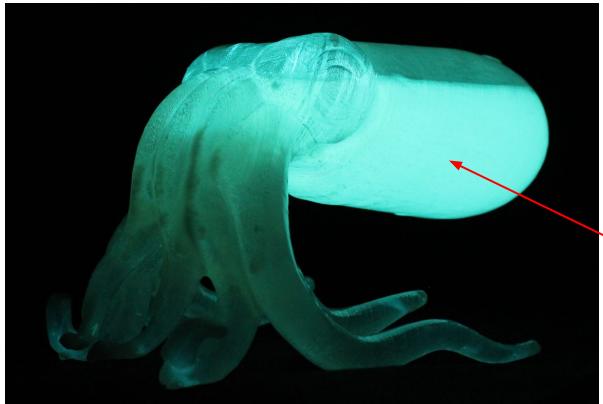


# Un poco de historia



*Vibrio fischeri*

# Un poco de historia

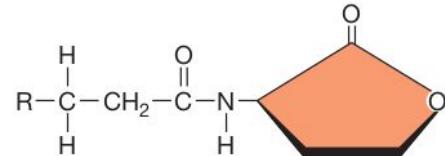


How bacteria “talk” Bonnie Bassler | TED 2009



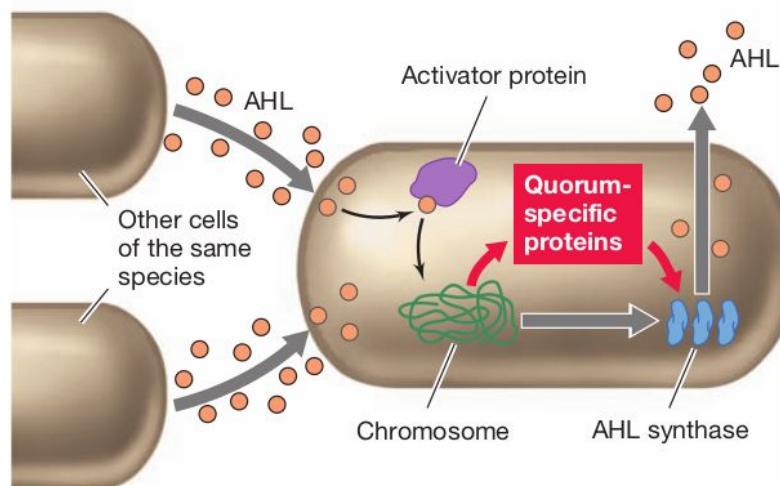
*Vibrio fischeri*

# Modulo conónico de quorum sensing (QS) tipo LuxI/LuxR en bacterias Gram-negativas



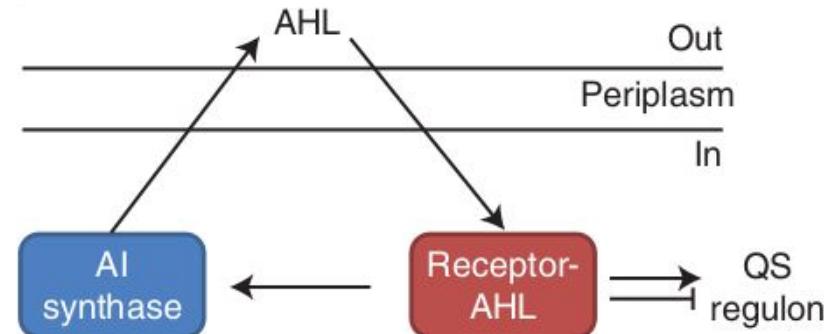
Acyl homoserine lactone (AHL)

(a)



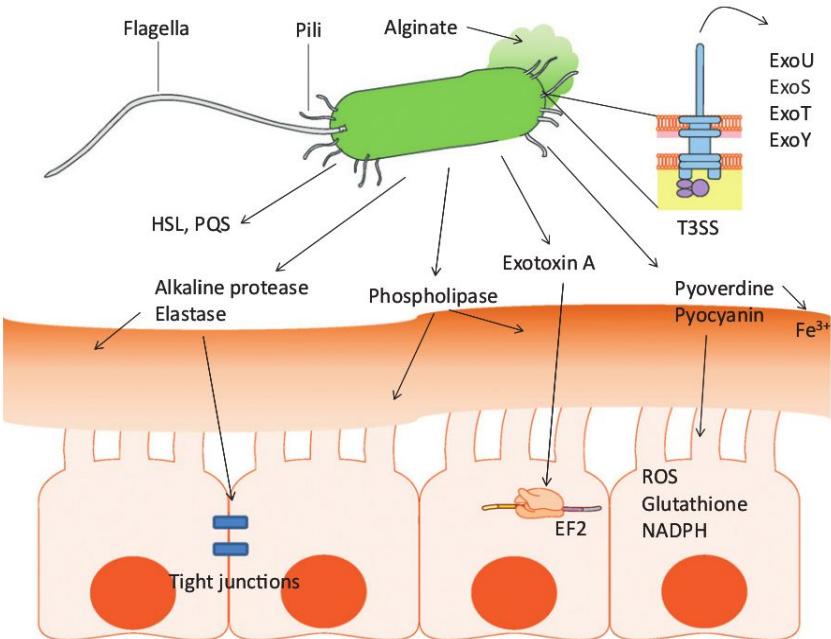
(b)

Madigan, 2015. *Brock Biology of Microorganisms*; Pearson

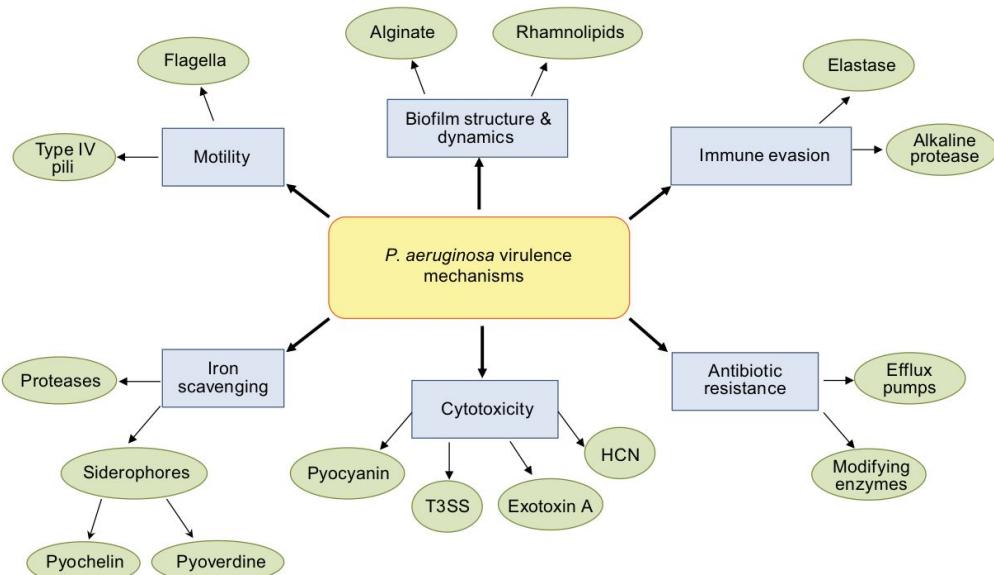


Rutherford & Bassler, 2012.  
*Cold Spring Harb Perspect Med*

# Patogenesis de *P. aeruginosa*

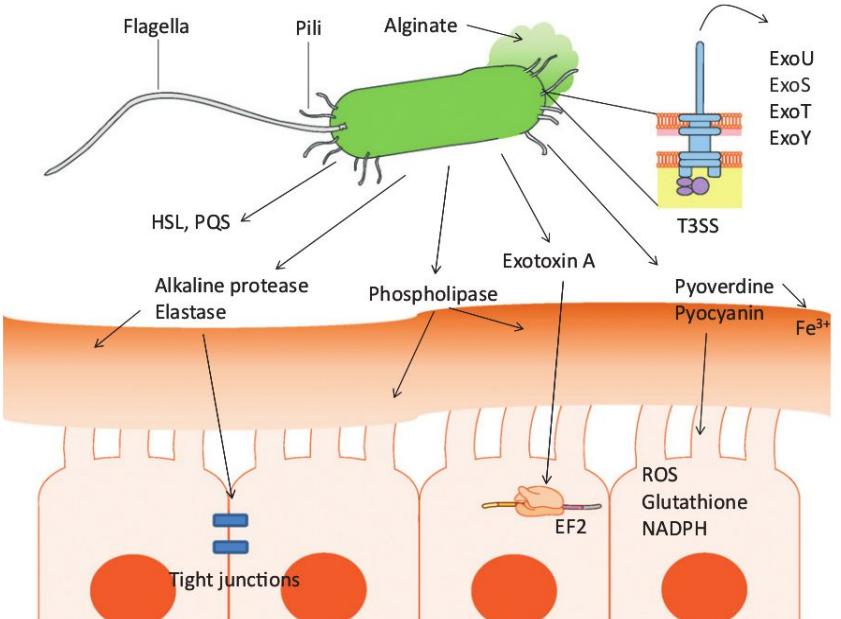


Gellatly & Hancock, 2013.  
*Pathogens and Disease*

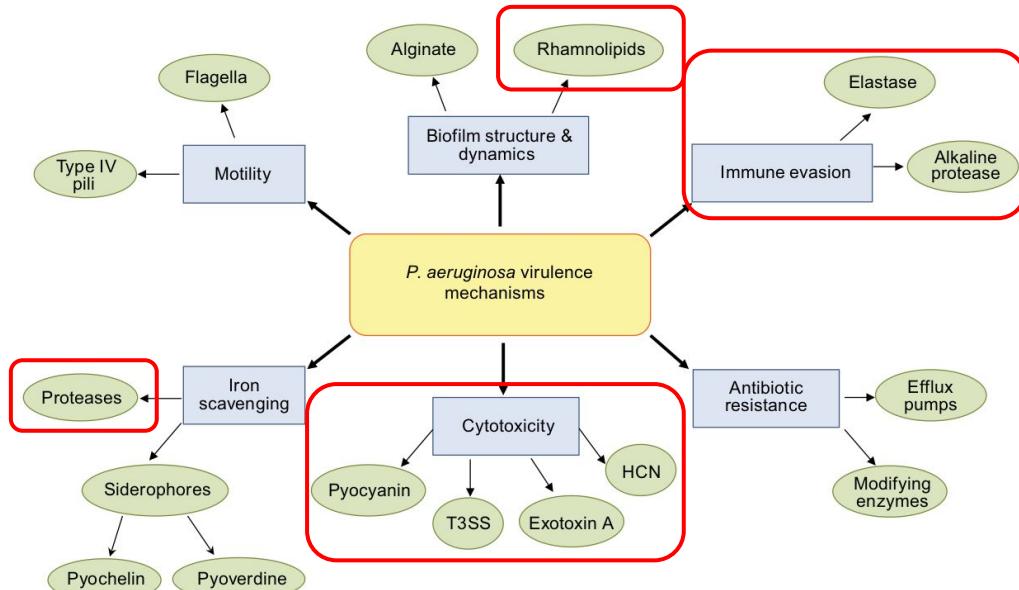


Lee & Zhang, 2015.  
*Protein & Cell*

# Patogenesis de *P. aeruginosa*



Gellatly & Hancock, 2013.  
*Pathogens and Disease*

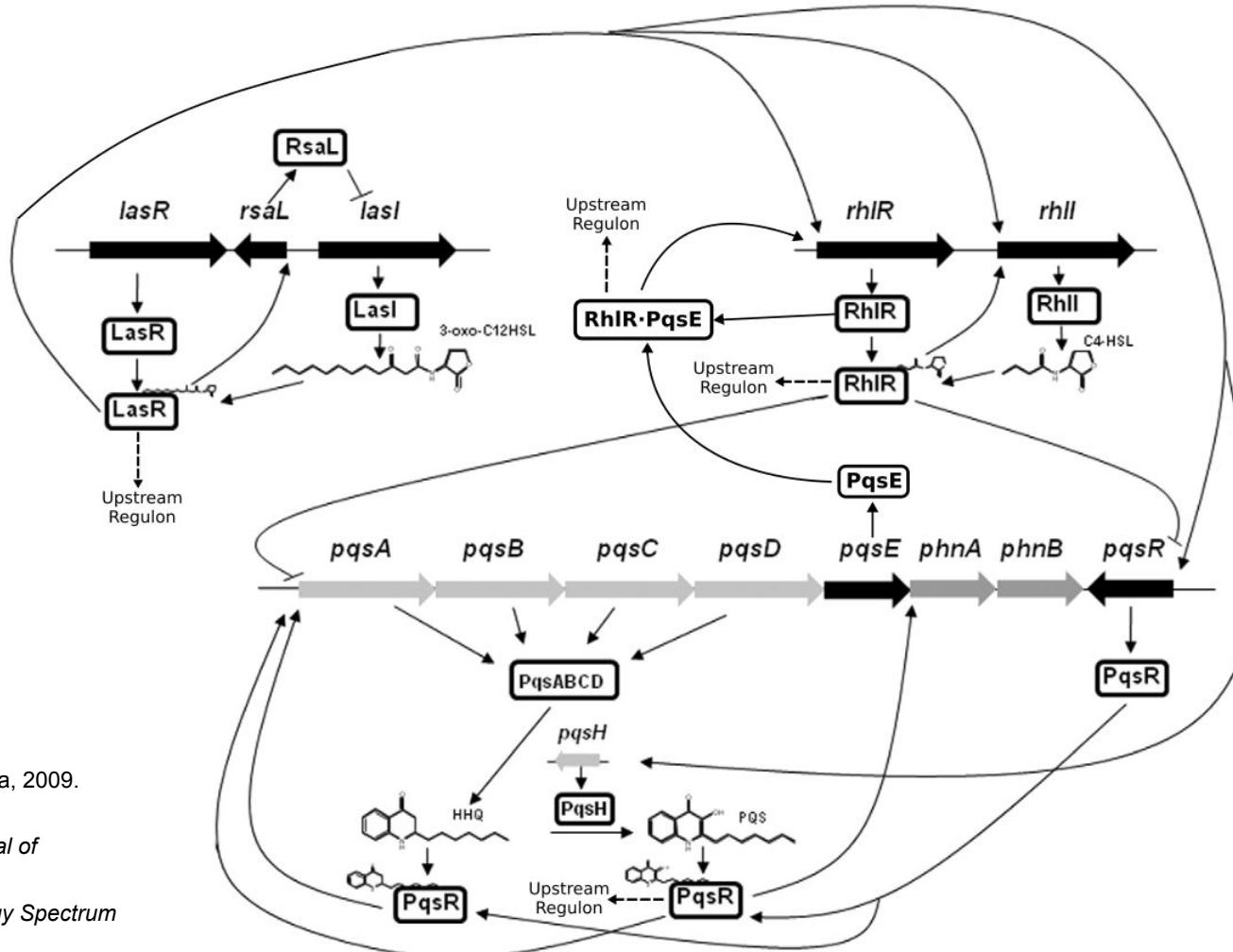


~10% de todos los genes de *P. aeruginosa* son regulados por QS

Lee & Zhang, 2015.  
*Protein & Cell*

# El sistema

Sistema de QS de  
*P. aeruginosa*



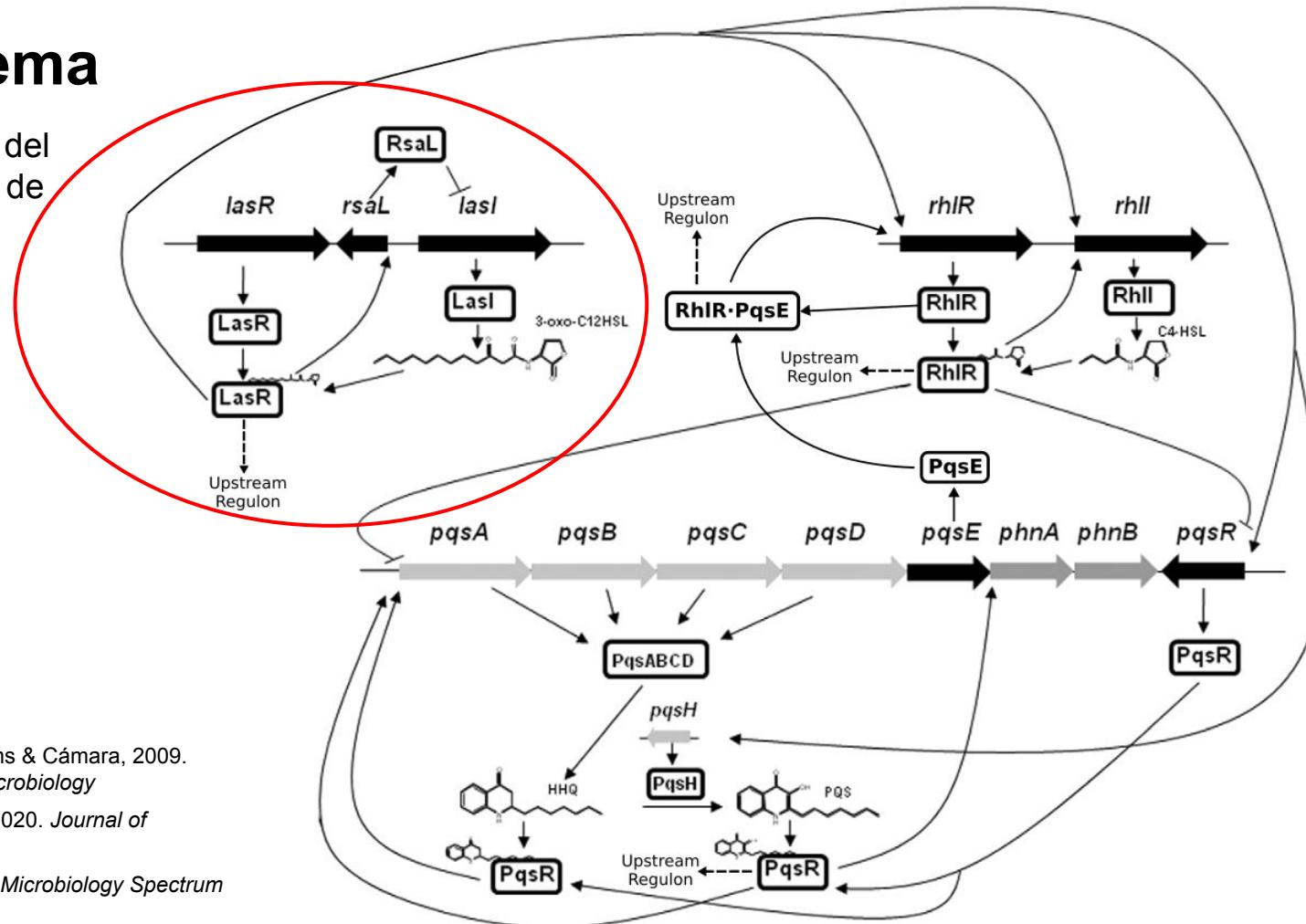
Adaptado de: Williams & Cámara, 2009.  
*Current Opinion in Microbiology*

García-Reyes et al., 2020. *Journal of Medical Microbiology*

Simanek et al., 2022. *Microbiology Spectrum*

# El sistema

Primer módulo del sistema de QS de *P. aeruginosa*



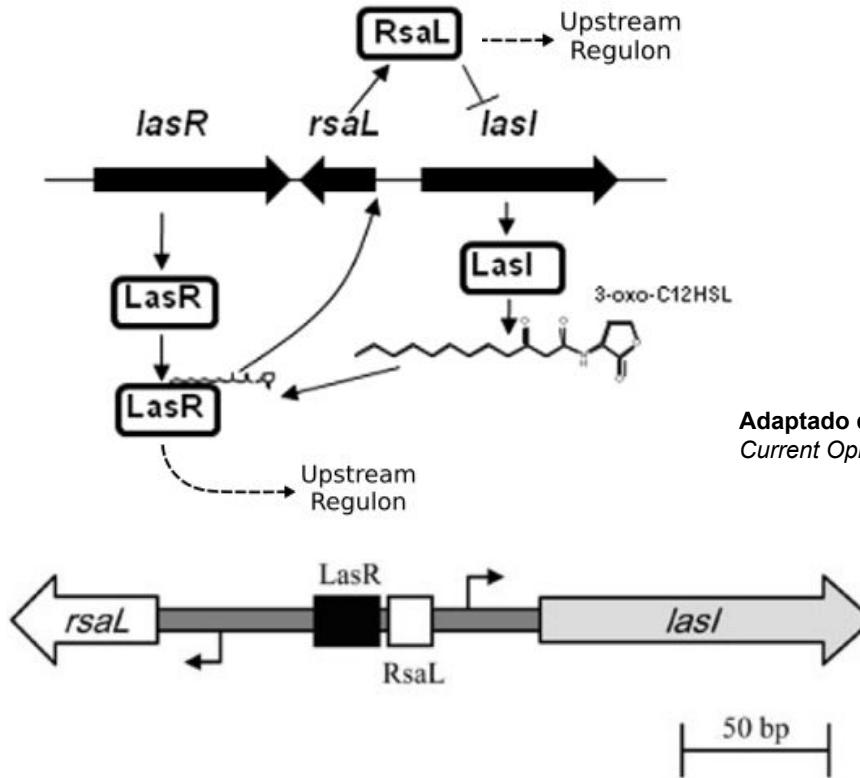
Adaptado de: Williams & Cámara, 2009.  
*Current Opinion in Microbiology*

García-Reyes et al., 2020. *Journal of Medical Microbiology*

Simanek et al., 2022. *Microbiology Spectrum*

# El sistema

Primer módulo del sistema de QS de *P. aeruginosa*



Adaptado de: Williams & Cámara, 2009.  
*Current Opinion in Microbiology*

Rampioni et al., 2007.  
*Molecular Microbiology*

# Objetivo General

Modelar la dinámica de regulación del primer módulo de quorum sensing de *P. aeruginosa* a nivel poblacional.

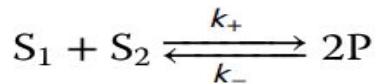
## Objetivos Específicos

- Modelar la dinámica de regulación del primer módulo de quorum sensing de *P. aeruginosa* utilizando una aproximación determinista basada en la Ley de Acción de Masas.
- Modelar la dinámica de regulación del primer módulo de quorum sensing de *P. aeruginosa* utilizando una aproximación estocástica utilizando principios de la cinética química mediante el algoritmo de Gillespie.
- Analizar y comparar los resultados del modelamiento determinista y estocástico del sistema.

# **Marco Teórico**

# Modelamiento de Redes de regulación génica

## Ley de Acción de Masa



$$v_+ = -k_+[S_1][S_2]$$

$$v_- = -k_-[P]^2$$

Ecuación de velocidad de reacción  
(Reaction rate equation)

$$\left. \begin{aligned} \frac{d}{dt}S_1 &= \frac{d}{dt}S_2 = -k_+[S_1][S_2] + k_-[P]^2 \\ \frac{d}{dt}P &= -k_-[P]^2 + k_+[S_1][S_2] \end{aligned} \right\}$$

## Funciones de entrada para sistemas de regulación génica

Unión de un represor/activador a un promotor

$$D + X \xrightleftharpoons[k_+]{k_-} X \cdot D$$
$$f([X]) = \frac{\beta}{1 + \frac{[X]}{K_D}}$$
$$f([X]) = \frac{\beta[X]}{K_D + [X]}$$

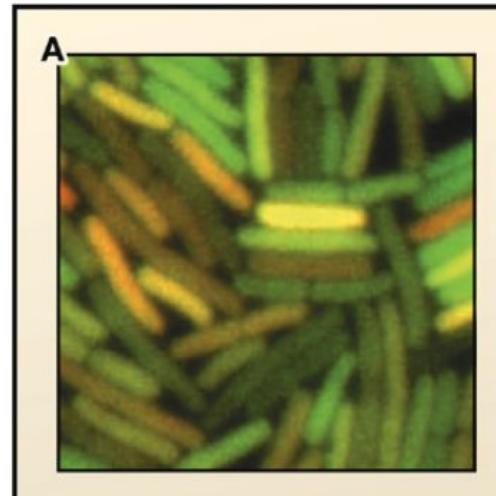
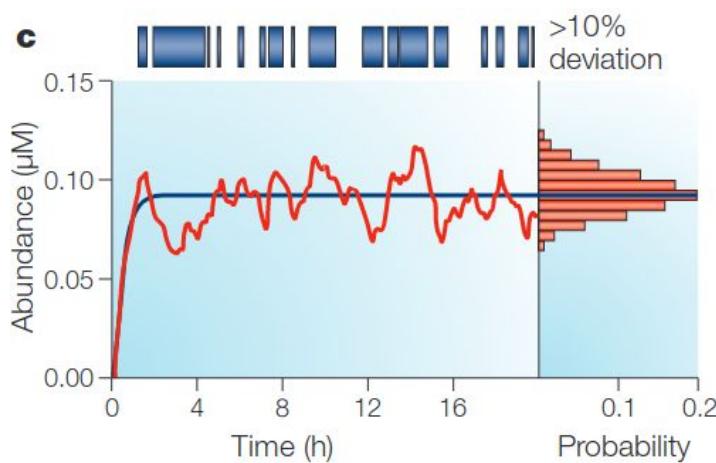
## Ecuación de Hill

$$X + nI_x \xrightleftharpoons[k_+]{k_-} X \cdot (I_x)_n$$
$$\frac{[nI_X \cdot X]}{[X_T]} = \frac{1}{\left(\frac{K_X}{[I_X]}\right)^n + 1}$$

Klipp et al., 2016. *Systems Biology: a textbook*

Alon, 2020. *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits*; CRC Press

# Ruido en redes de regulación génica



Kærn et al., 2005.  
*Nature reviews Genetics*

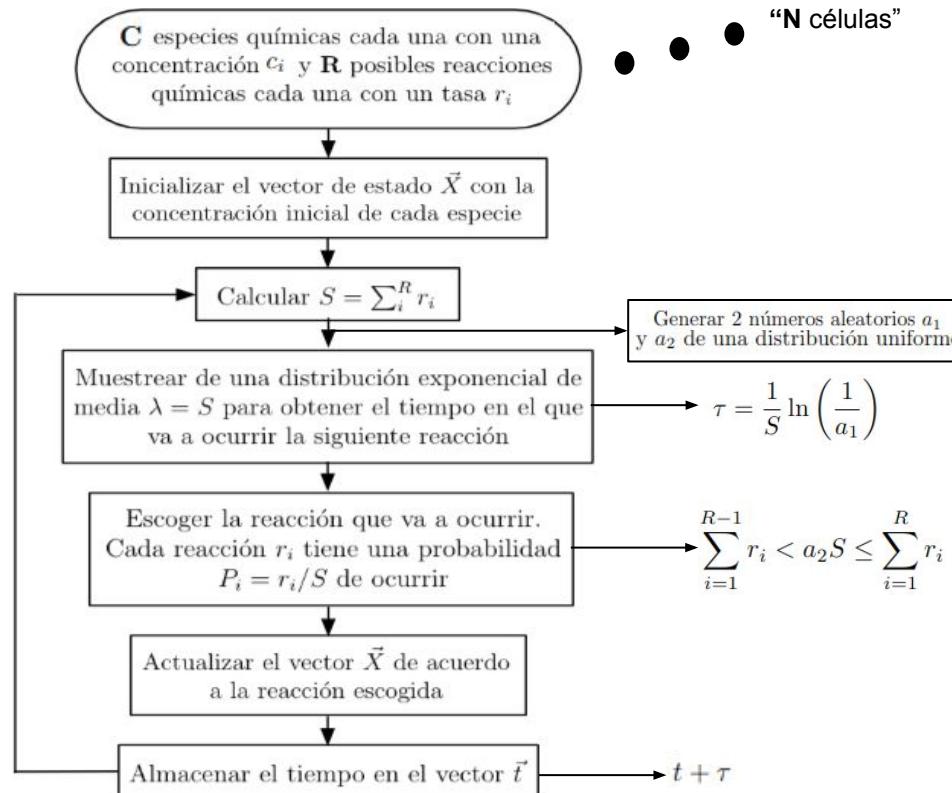
Raj & Oudenaarden,  
2016. *Cell*

**Ruido**

$$\eta = CV = \frac{\sigma}{\mu}$$

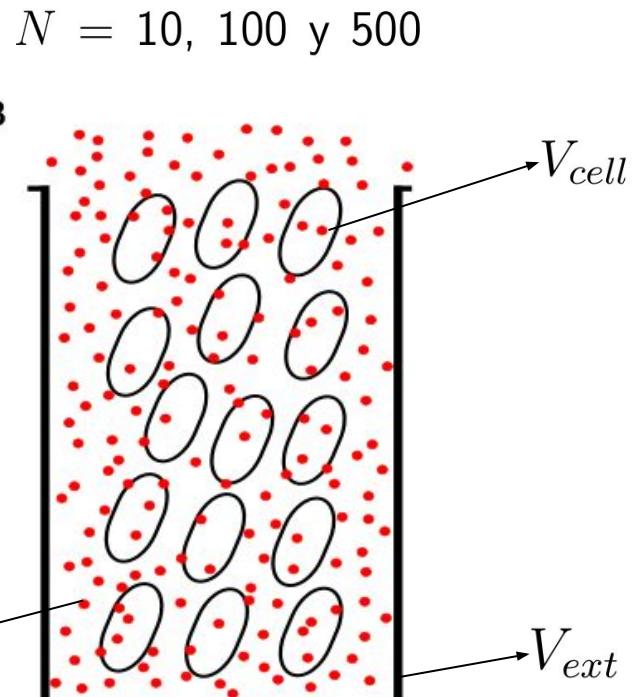
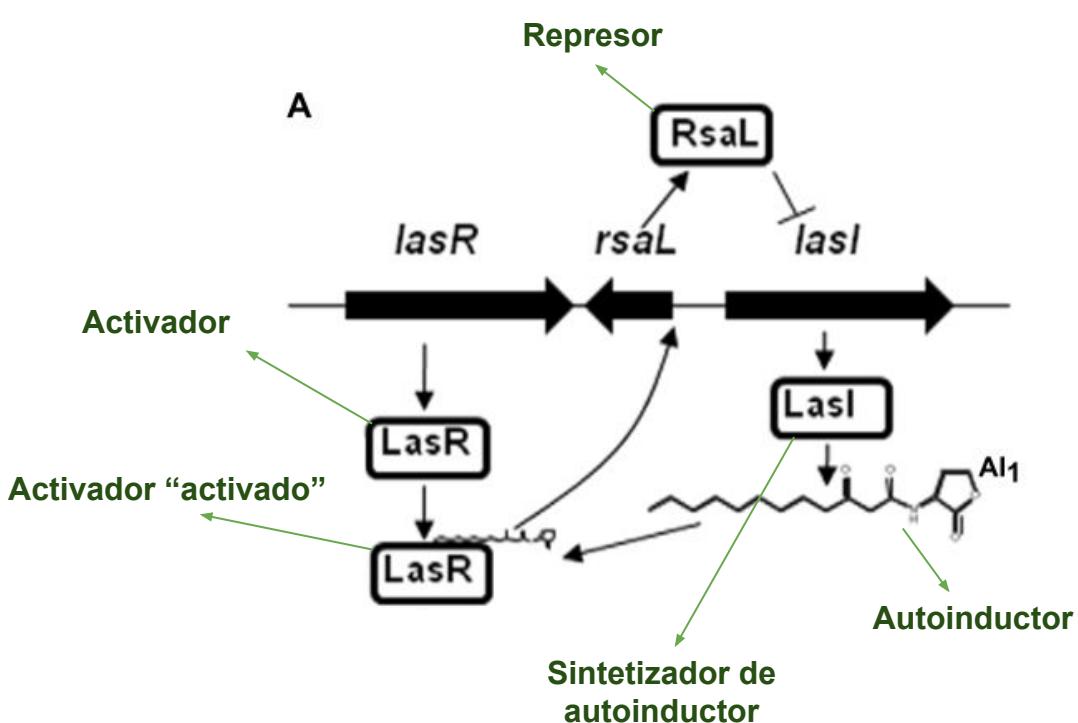
:  $\eta_T^2 = \eta_I^2 + \eta_G^2$

# Algoritmo de simulación estocástica: El algoritmo de Gillespie



# Metodología

# Planteamiento y supuestos del modelo



$$\text{Apiñamiento} \sim N \frac{V_{cell}}{V_{ext}}$$

Adaptado de: Williams & Cámara,  
2009. *Current Opinion in Microbiology*

# Modelamiento determinista

$$\dot{[lasR]} = \kappa_{lasR} - [lasR]\gamma_{lasR} \quad (3.1)$$

$$\dot{[LasR]} = [lasR]\kappa_{LasR} + [LasR \cdot AI_1]\sigma_{LasR \cdot AI_1} - [AI_1][LasR]\mu_{LasR \cdot AI_1} - [LasR]\gamma_{LasR} \quad (3.2)$$

$$\dot{[rsaL]} = \alpha_{rsaL} + \beta_{rsaL} \frac{[LasR \cdot AI_1]^{h_1}}{K_1^{h_1} + [LasR \cdot AI_1]^{h_1}} - [rsaL]\gamma_{rsaL} \quad (3.3)$$

$$\dot{[RsaL]} = [rsaL]\kappa_{RsaL} - [RsaL]\gamma_{RsaL} \quad (3.4)$$

$$\dot{[lasI]} = \alpha_{lasI} + \beta_{lasI} \frac{\left(\frac{[LasR \cdot AI_1]}{K_1}\right)^{h_1}}{\left(1 + \left(\frac{[LasR \cdot AI_1]}{K_1}\right)^{h_1}\right) \left(1 + \left(\frac{[RsaL]}{K_2}\right)^{h_2}\right)} - [lasI]\gamma_{lasI} \quad (3.5)$$

$$\dot{[LasI]} = [lasI]\kappa_{LasI} - [LasI]\gamma_{LasI} \quad (3.6)$$

$$\begin{aligned} \dot{[AI_1]} &= [LasI]\kappa_{AI_1} + [LasR \cdot AI_1]\sigma_{LasR \cdot AI_1} - [AI_1]([LasR]\mu_{LasR \cdot AI_1} + \gamma_{AI_1}) \\ &\quad - D \left( AI_1 - \frac{V_{cell}}{V_{ext}} AI_{1ext} \right) \end{aligned} \quad (3.7)$$

$$\dot{[AI_{1ext}]} = N \cdot D \left( AI_1 - \frac{V_{cell}}{V_{ext}} AI_{1ext} \right) - [AI_{1ext}] (\gamma_{AI1ext} + D_{away}) \quad (3.8)$$

$$\dot{[LasR \cdot AI_1]} = [AI_1][LasR]\mu_{LasR \cdot AI_1} - [LasR \cdot AI_1](\sigma_{LasR \cdot AI_1} + \gamma_{LasR \cdot AI_1}) \quad (3.9)$$

**LasR** : Activador

**RsaL** : Represor

**LasI** : Sintetizador de autoinductor

**AI<sub>1</sub>** : Autoinductor

**LasR · AI<sub>1</sub>** : Activador “activado”

**κ** : Tasa de producción

**γ** : Tasa de degradación

**σ** : Tasa de disociación

**μ** : Tasa de unión

**α** : Tasa basal de transcripción

**β** : Tasa máxima de transcripción

**K** : Concentración productora de la mitad de la activación/represión

**n** : Coeficiente de Hill

**D** : Constante de difusión “efectiva”

**V** : Volumen

**N** : Número de células en el medio

# Modelamiento estocástico

	Descripción	Propensidad	Reacción
$s_0$	Creación lasR	$\kappa_{lasR}$	$lasR \rightarrow lasR + 1$
$s_1$	Degradoación lasR	$lasR * \gamma_{lasR}$	$lasR \rightarrow lasR - 1$
$s_2$	Creación LasR	$lasR * \kappa_{LasR}$	$LasR \rightarrow LasR + 1$
$s_3$	Unión $AI_1 + LasR$	$AI_1 * LasR * \mu_{LasR \cdot AI_1}$	$AI_1 \rightarrow AI_1 - 1$ $R \rightarrow Las \cdot LasR - 1$ $LasR \cdot AI_1 \rightarrow LasR \cdot AI_1 + 1$
$s_4$	Rompimiento $LasR \cdot AI_1$	$LasR \cdot AI_1 * \sigma_{LasR \cdot AI_1}$	$AI_1 \rightarrow AI_1 + 1$ $LasR \rightarrow LasR + 1$ $LasR \cdot AI_1 \rightarrow LasR \cdot AI_1 - 1$
$s_5$	Degradoación LasR	$LasR * \gamma_{LasR}$	$LasR \rightarrow LasR - 1$
$s_6$	Creación rsaL	$\alpha_{rsaL} + \beta_{rsaL} \frac{LasR \cdot AI_1^{h_1}}{K_1^{h_1} + LasR \cdot AI_1^{h_1}}$	$rsaL \rightarrow rsaL + 1$
$s_7$	Degradoación rsaL	$rsaL * \gamma_{rsaL}$	$rsaL \rightarrow rsaL - 1$
$s_8$	Creación RsaL	$rsaL * \kappa_{RsaL}$	$RsaL \rightarrow RsaL + 1$
$s_9$	Degradoación RsaL	$RsaL * \gamma_{RsaL}$	$RsaL \rightarrow RsaL - 1$
$s_{10}$	Creación lasI	$\frac{\alpha_{lasI} + \beta_{lasI} \left( \frac{LasR \cdot AI_1}{K_1} \right)^{h_1}}{\left( 1 + \left( \frac{LasR \cdot AI_1}{K_1} \right)^{h_1} \right) \left( 1 + \left( \frac{RsaL}{K_2} \right)^{h_2} \right)}$	$lasI \rightarrow lasI + 1$
$s_{11}$	Degradoación lasI	$lasI * \gamma_{lasI}$	$lasI \rightarrow lasI - 1$
$s_{12}$	Creación LasI	$lasI * \kappa_{LasI}$	$LasI \rightarrow LasI + 1$
$s_{13}$	Degradoación LasI	$LasI * \gamma_{LasI}$	$LasI \rightarrow LasI - 1$
$s_{14}$	Creación $AI_1$	$LasI * \kappa_{AI_1}$	$AI_1 \rightarrow AI_1 + 1$
$s_{15}$	Degradoación $AI_1$	$AI_1 * \gamma_{AI_1}$	$AI_1 \rightarrow AI_1 - 1$
$s_{16}$	Difusión $A_1$	$AI_1 * D$	$\dagger AI_1 \rightarrow AI_1 - 1$
$s_{17}$	Degradoación $LasR \cdot AI_1$	$LasR \cdot AI_1 * \gamma_{LasR \cdot AI_1}$	$LasR \cdot AI_1 \rightarrow LasR \cdot AI_1 - 1$
$s_{18}$	Difusión $AI_{1ext}$	$AI_{1ext} * D \left( \frac{N \cdot V_{cell}}{V_{ext}} \right)$	$\dagger AI_1 \rightarrow AI_1 + 1$

**LasR** : Activador

**RsaL** : Represor

**LasI** : Sintetizador de autoinductor

**AI<sub>1</sub>** : Autoinductor

**LasR · AI<sub>1</sub>** : Activador “activado”

$\kappa$  : Tasa de producción

$\gamma$  : Tasa de degradación

$\sigma$  : Tasa de disociación

$\mu$  : Tasa de unión

$\alpha$  : Tasa basal de transcripción

$\beta$  : Tasa máxima de transcripción

**K** : Concentración productora de la mitad de la activación/represión

**n** : Coeficiente de Hill

**D** : Constante de difusión “efectiva”

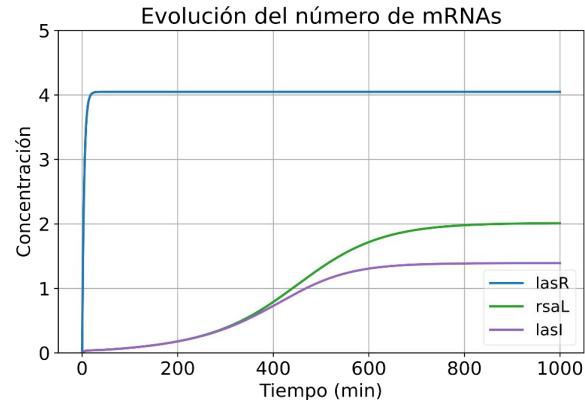
**V** : Volumen

**N** : Número de células en el medio

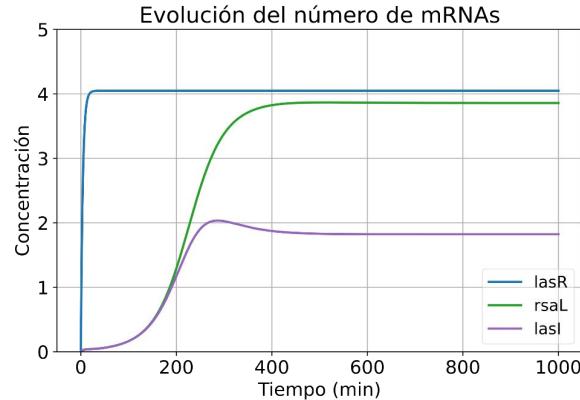
# Resultados y Discusión

# El modelo determinista evidencia el efecto de la densidad población en los niveles de las especies dependientes de la concentración de autoinductor

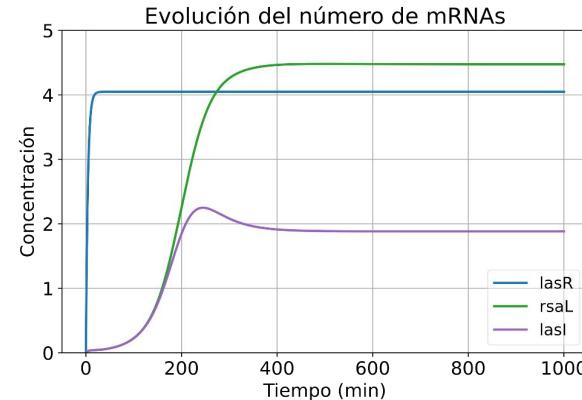
N=10



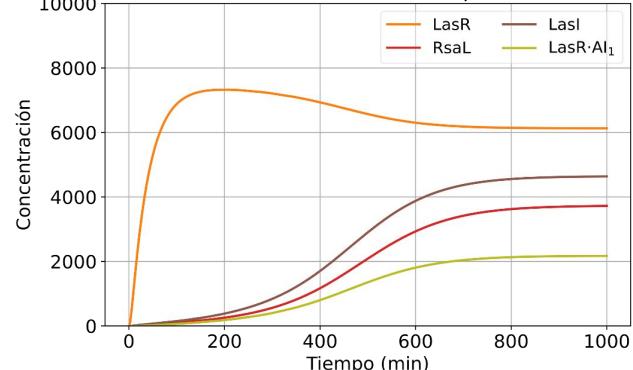
N=100



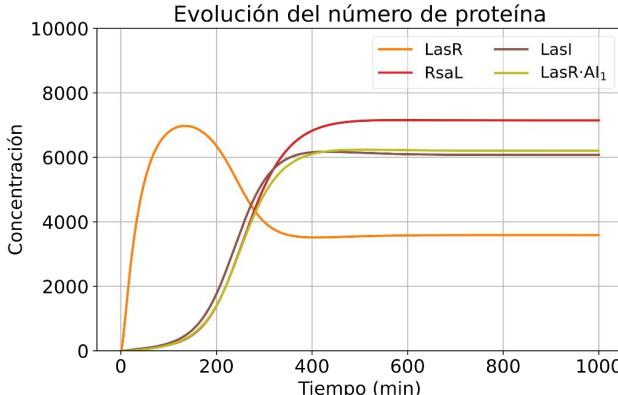
N=500



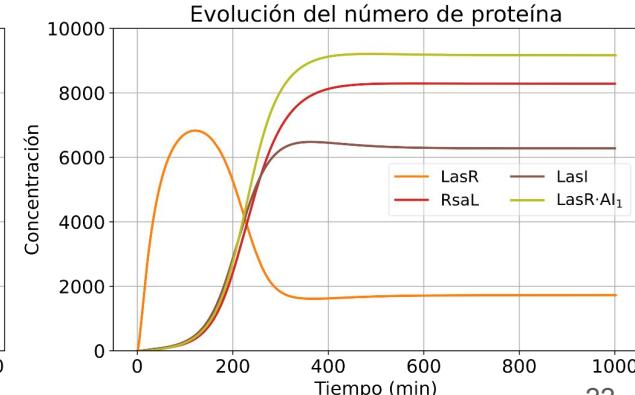
Evolución del número de proteína



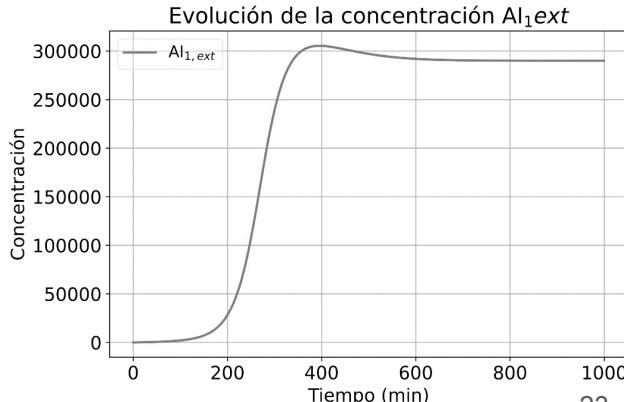
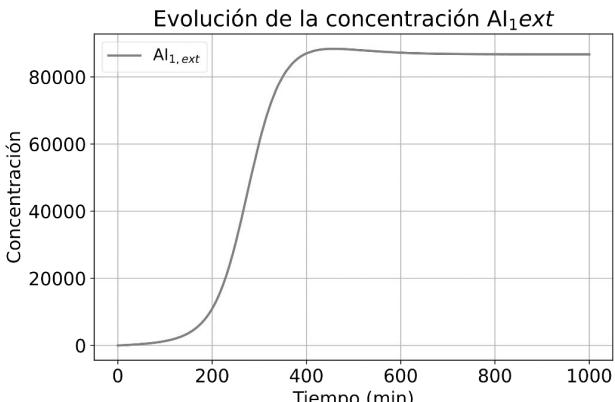
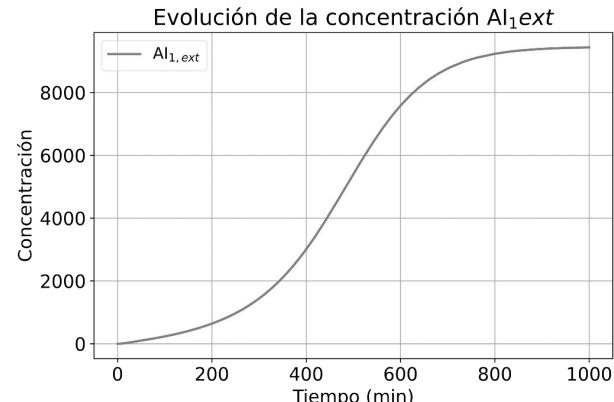
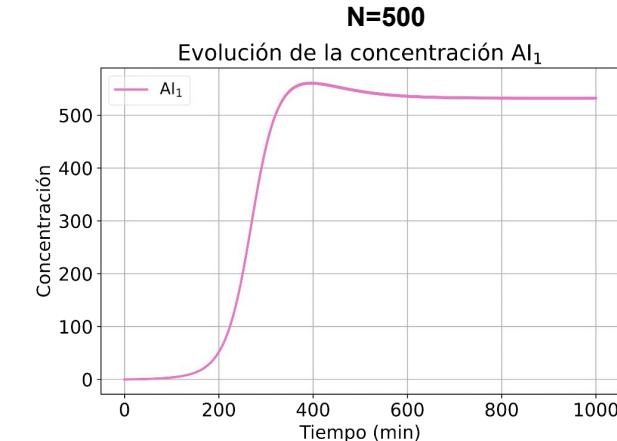
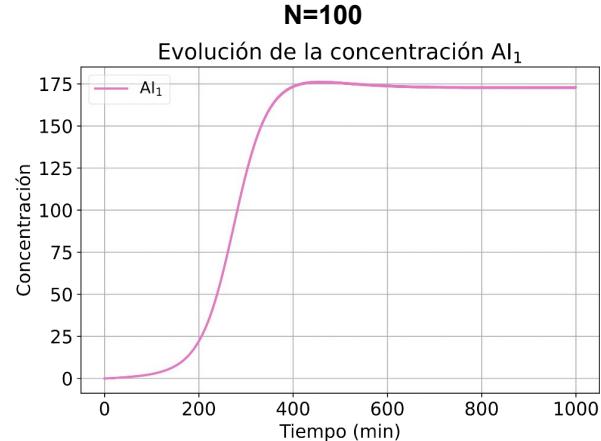
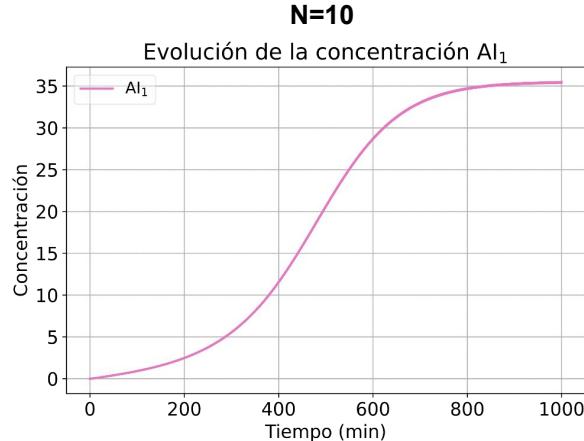
Evolución del número de proteína



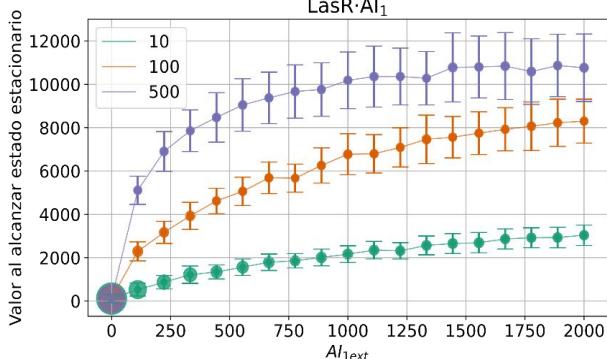
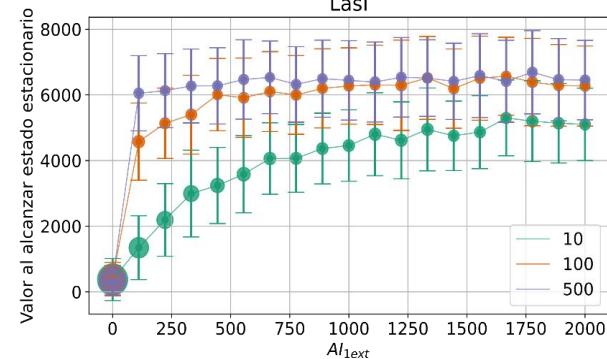
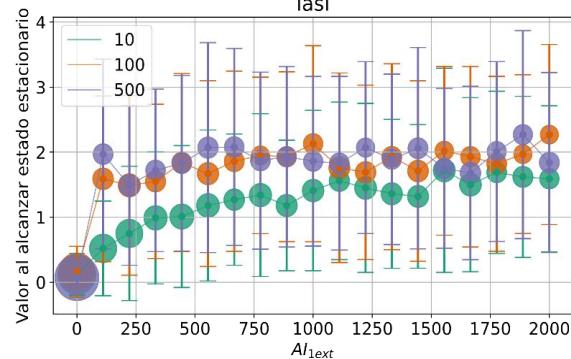
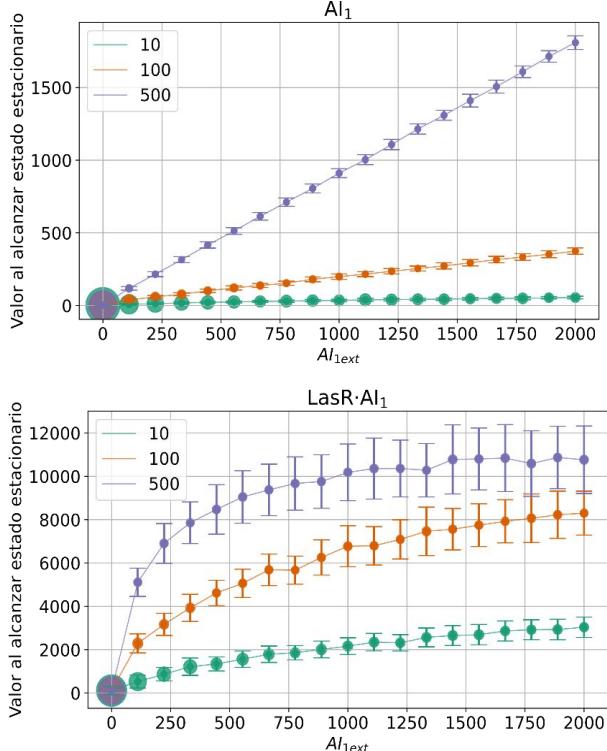
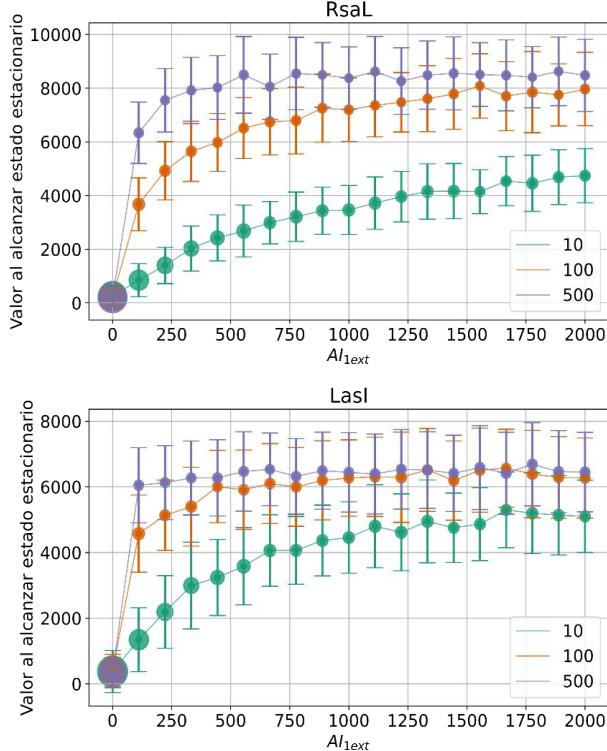
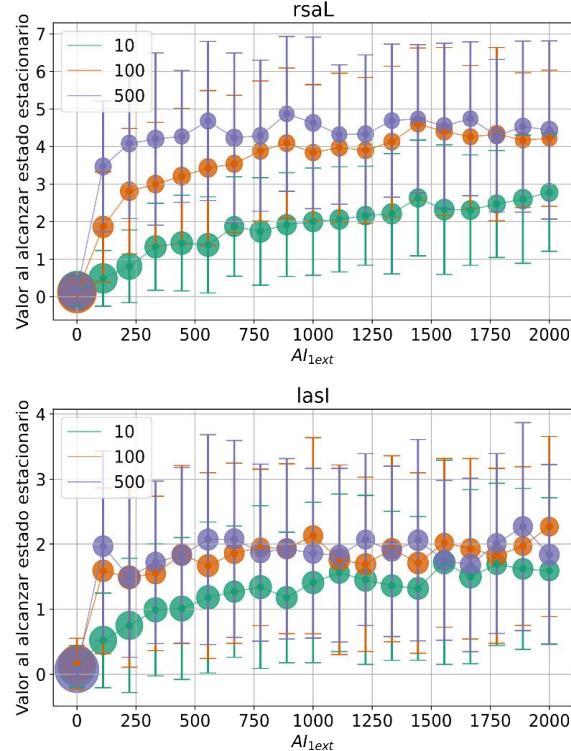
Evolución del número de proteína



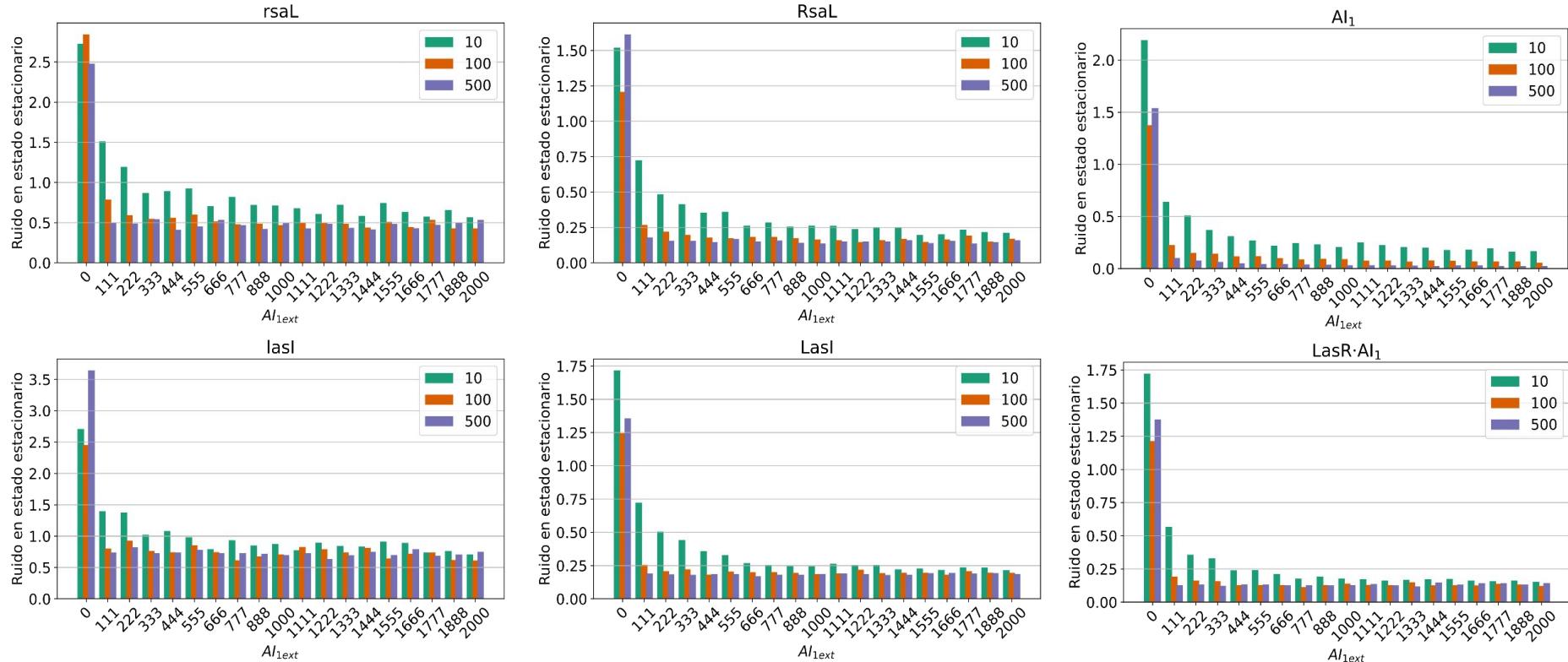
# El modelo determinista evidencia el efecto de la densidad población en los niveles de las especies dependientes de la concentración de autoinductor



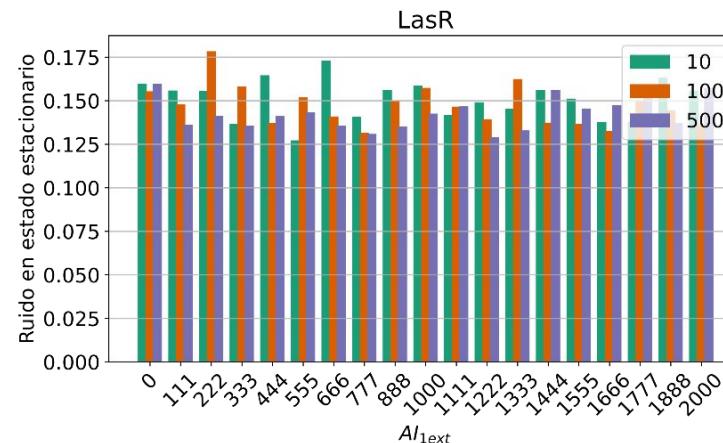
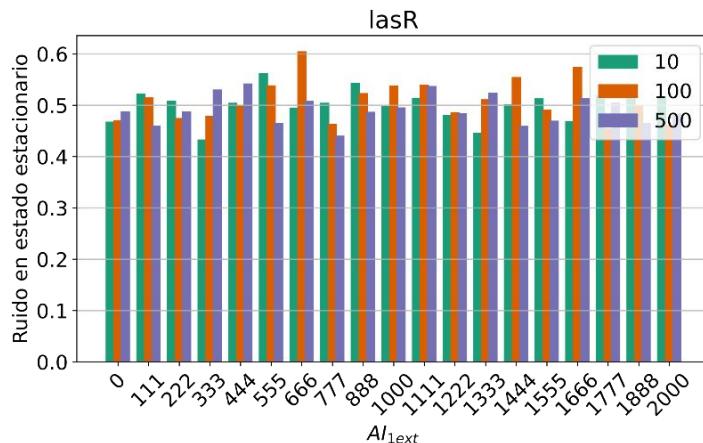
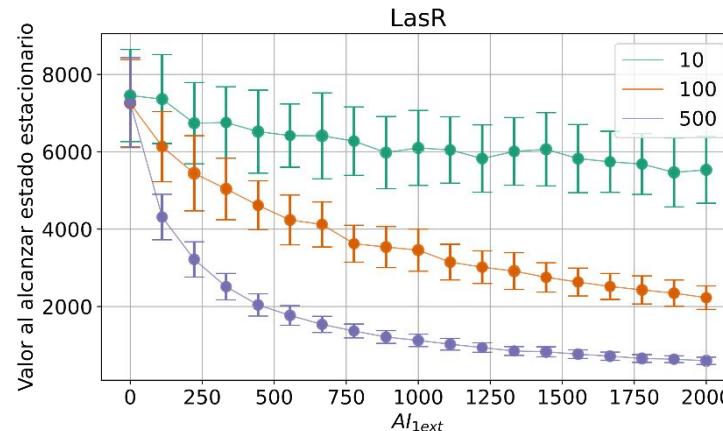
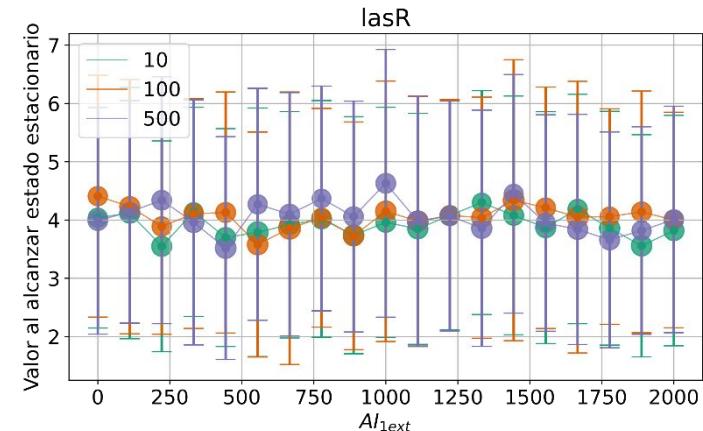
# Mayor densidad poblacional corresponde a menores niveles de ruido en las especies afectadas por el autoinductor



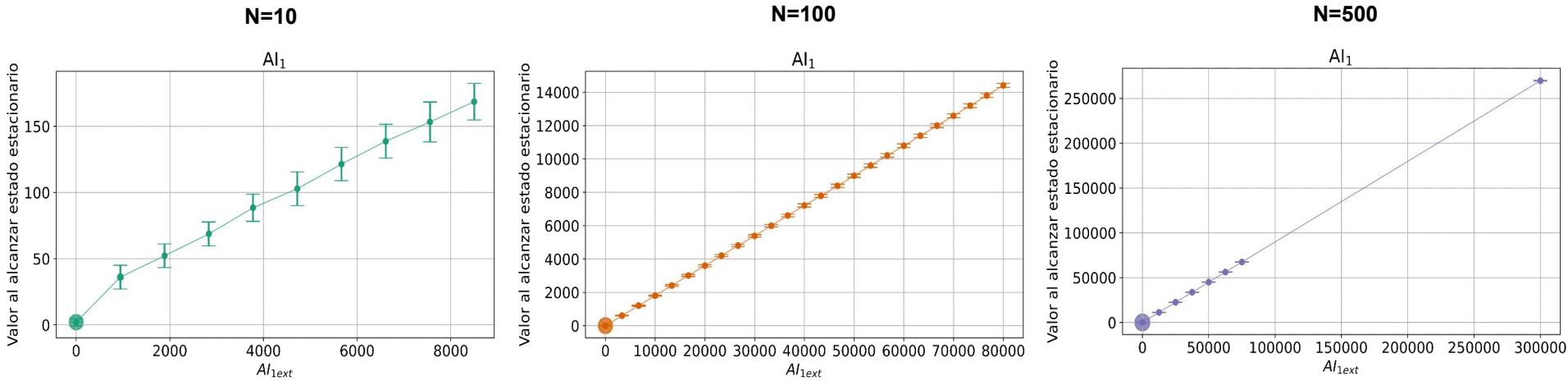
# Mayor densidad poblacional corresponde a menores niveles de ruido en las especies afectadas por el autoinductor



# Mayor densidad poblacional corresponde a menores niveles de ruido en las especies afectadas por el autoinductor

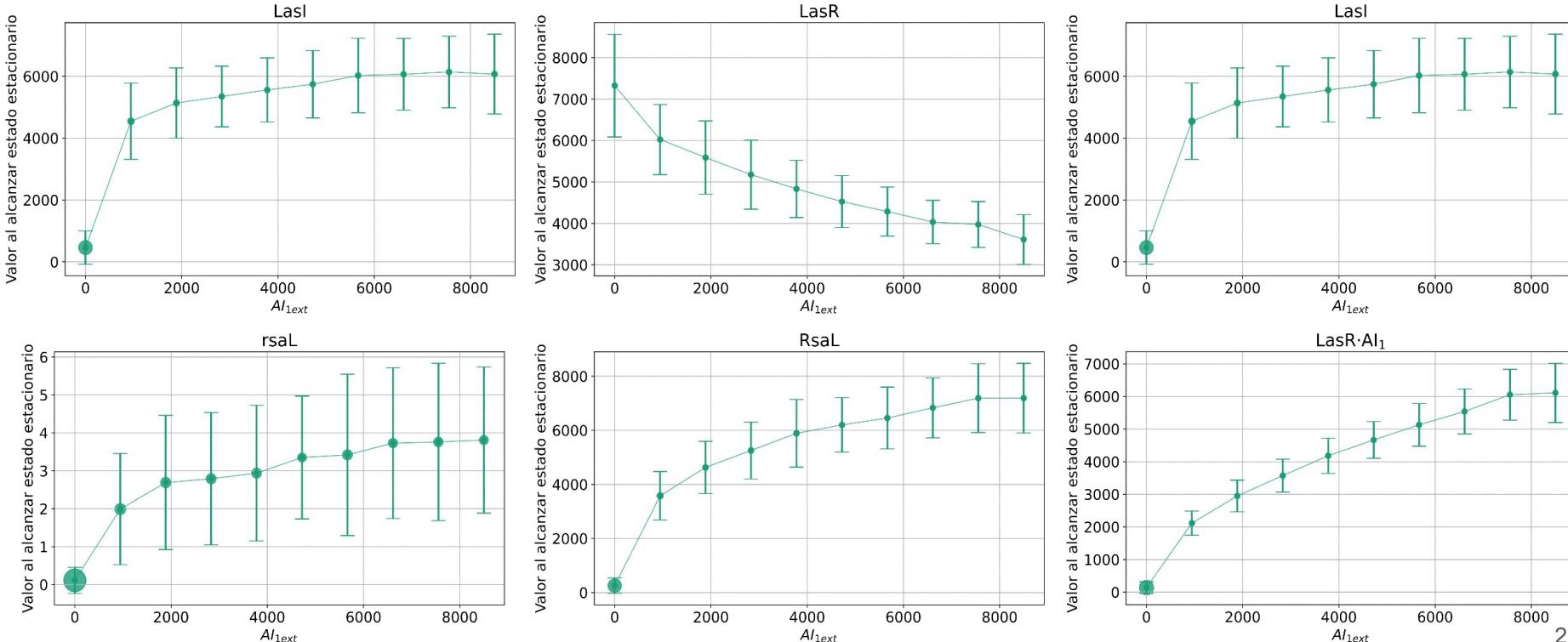


**Los niveles internos de autoinductor aumentan proporcionalmente a la cantidad de autoinductor externo mientras que las demás especies químicas dependientes de esta molécula se estabilizan en valor y rango de fluctuaciones al alcanzar un nivel de saturación**



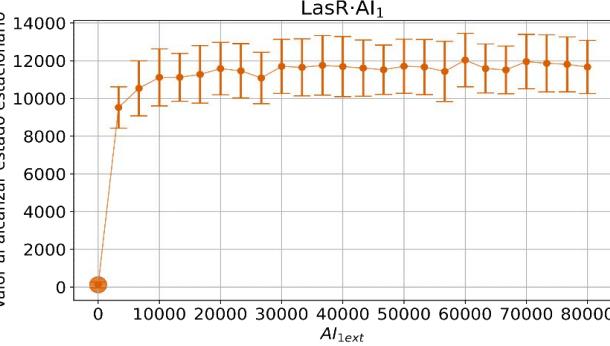
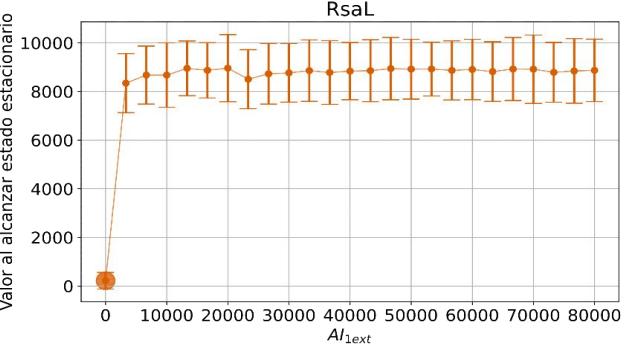
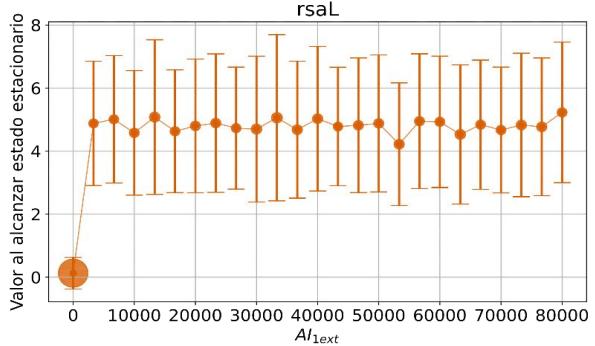
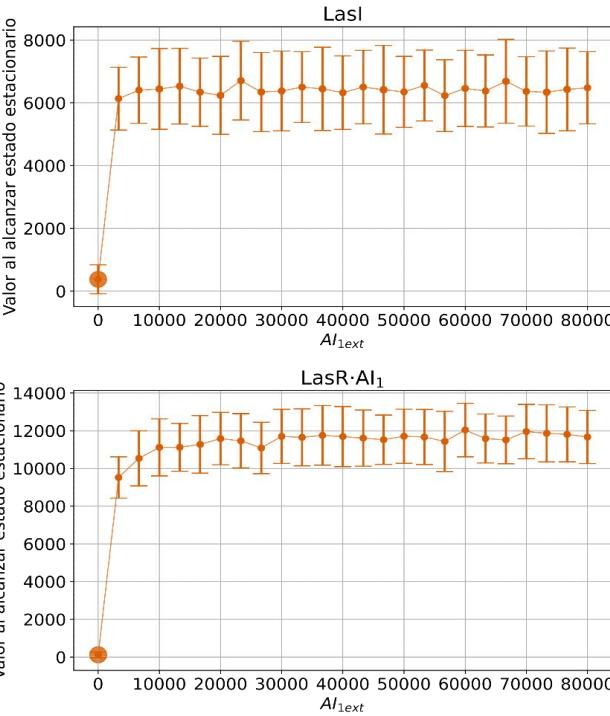
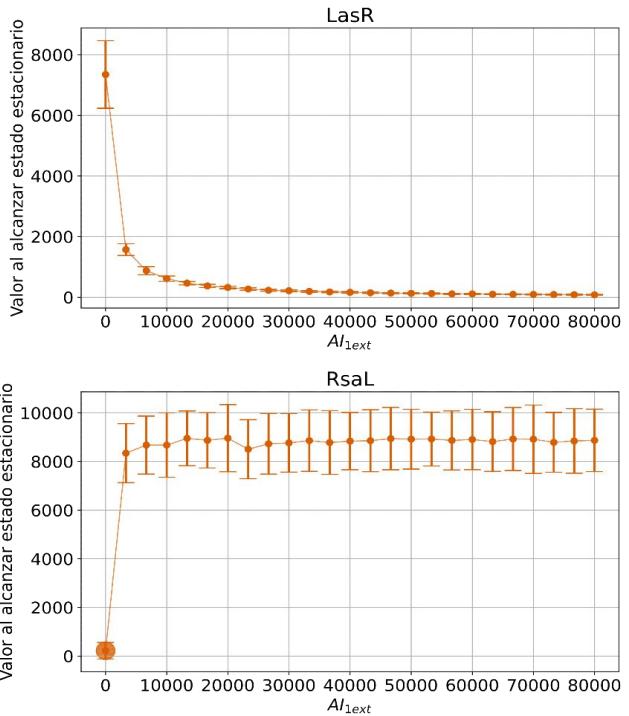
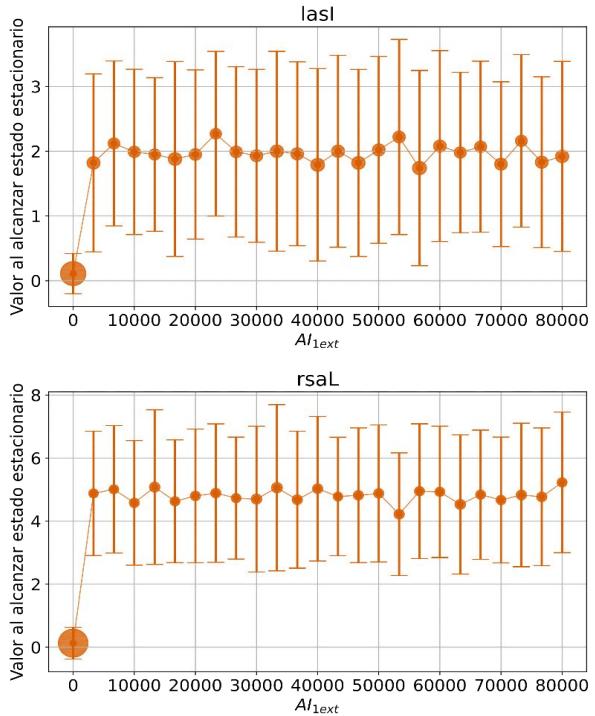
**Los niveles internos de autoinductor aumentan proporcionalmente a la cantidad de autoinductor externo mientras que las demás especies químicas dependientes de esta molécula se estabilizan en valor y rango de fluctuaciones al alcanzar un nivel de saturación**

N=10



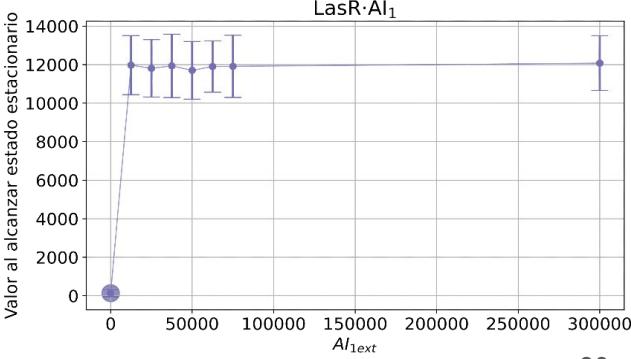
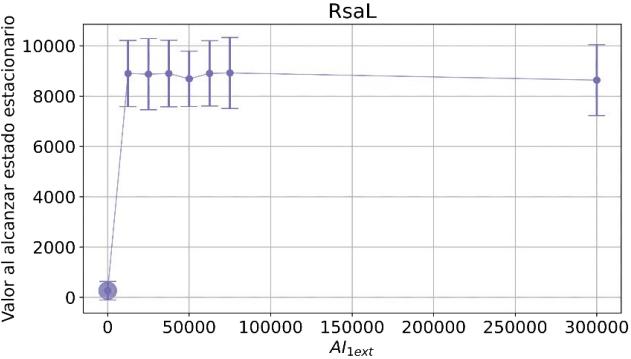
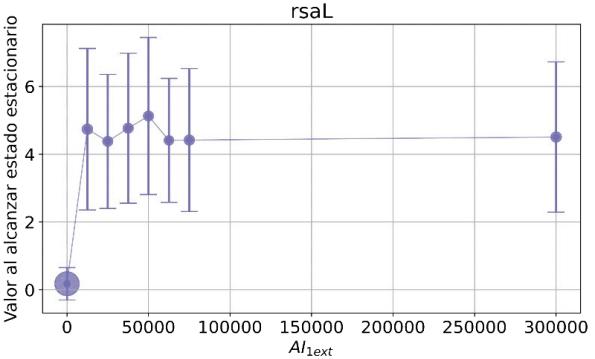
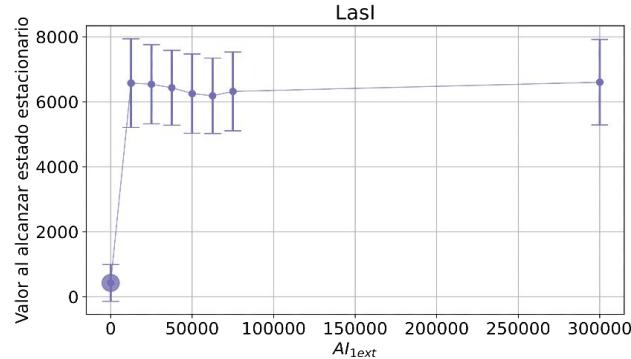
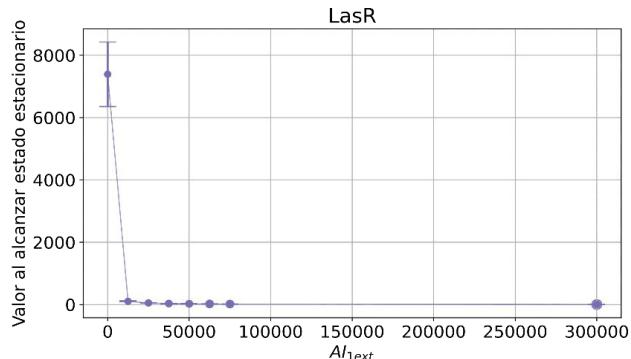
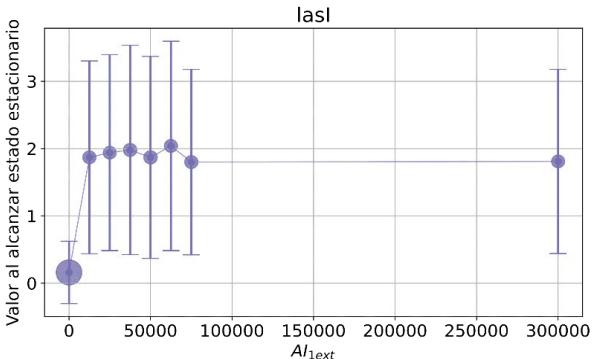
**Los niveles internos de autoinductor aumentan proporcionalmente a la cantidad de autoinductor externo mientras que las demás especies químicas dependientes de esta molécula se estabilizan en valor y rango de fluctuaciones al alcanzar un nivel de saturación**

N=100



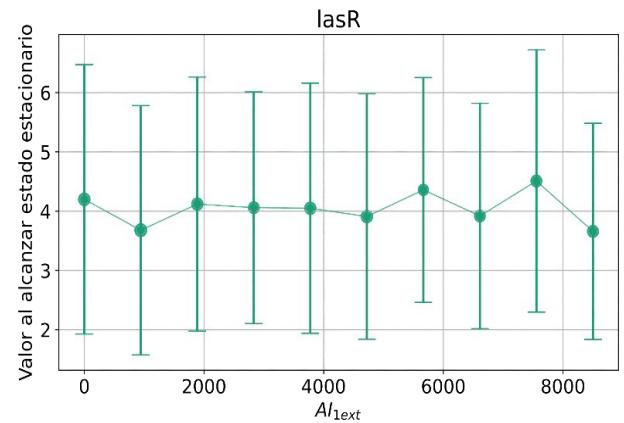
**Los niveles internos de autoinductor aumentan proporcionalmente a la cantidad de autoinductor externo mientras que las demás especies químicas dependientes de esta molécula se estabilizan en valor y rango de fluctuaciones al alcanzar un nivel de saturación**

N=500

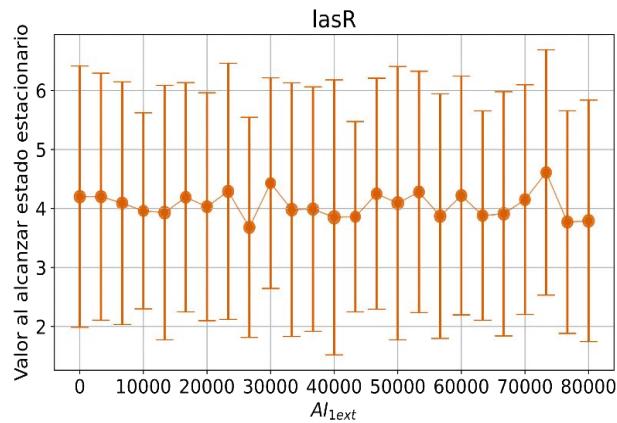


**Los niveles internos de autoinductor aumentan proporcionalmente a la cantidad de autoinductor externo mientras que las demás especies químicas dependientes de esta molécula se estabilizan en valor y rango de fluctuaciones al alcanzar un nivel de saturación**

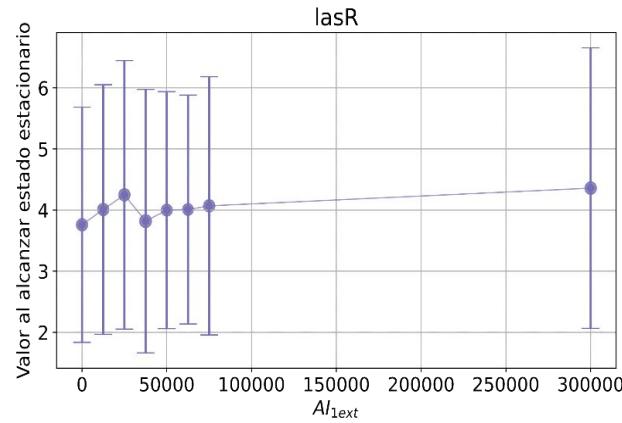
N=10



N=100



N=500



# Conclusiones y Perspectivas a Futuro

# Conclusiones

- Mediante la aproximación determinista, se logró capturar las características principales de expresión y regulación de las especies químicas implicadas en el sistema, además de la influencia de la densidad poblacional en la activación del circuito. Adicionalmente, se pudo observar el efecto del circuito de retroalimentación negativa en el sistema y cómo este contribuye en la homeostasis del sistema.
- Con la aproximación estocástica se determinó el papel fundamental de la densidad poblacional en la modulación del ruido dentro de la red de regulación génica en el sistema de QS, en donde, a mayor densidad poblacional, menor es el ruido en los distintos componentes de la red.
- Estos resultados demuestran la utilidad evolutiva y ecológica que poseen los sistemas de QS para regular un fenotipo en una célula, ya que no solamente dominan la dinámica de la expresión, sino que también aportan en el grado de sincronización del comportamiento de las bacterias a nivel poblacional.
- Las mayores limitantes del modelo estocástico son que la cantidad de autoinductor externo no necesariamente refleja la densidad poblacional y que solamente se consideró el ruido intrínseco.

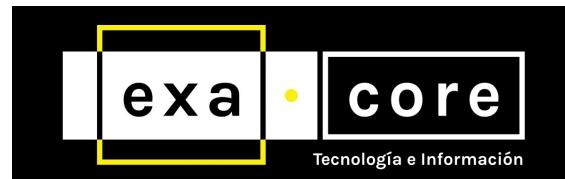
# Trabajo a Futuro

- Integrar fuentes de ruido extrínseco, como el ruido proveniente de la división y crecimiento celular.
- Incluir los demás módulos del sistema completo de QS de *P. aeruginosa*.
- Incluir algunos de los genes objetivo que son regulados por los distintos componentes del sistema de QS de *P. aeruginosa* para evaluar con mayor claridad la relación entre la regulación génica por parte de este circuito y la expresión del fenotipo de virulencia.

# Agradecimientos



Juan Manuel Pedraza



Exacore/HPC Uniandes

# **Gracias**

# Parámetros del modelo

Parámetro	Descripción	Valor
$\kappa_{lasR}$	Tasa de transcripción de lasR	1 moléculas/min <sup>†</sup>
$\gamma_{lasR}$	Tasa de degradación de lasR	0.247 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$\kappa_{LasR}$	Tasa de traducción de LasR	50 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$\gamma_{LasR}$	Tasa de degradación de lasR	0.027 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$\alpha_{rsaL}$	Tasa de transcripción basal de rsaL	0.01 moléculas/min <sup>‡</sup>
$\beta_{rsaL}$	Tasa de transcripción máxima de rsaL	1.5 moléculas/min <sup>‡</sup>
$K_1$	Constante de disociación de LasR·Al <sub>1</sub> a su operador	4000 moléculas <sup>‡</sup>
$h_1^*$	Coeficiente de cooperatividad entre LasR·Al <sub>1</sub> y su operador	1.2 <sup>‡</sup>
$\gamma_{rsaL}$	Tasa de degradación de rsaL	0.247 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$\kappa_{RsaL}$	Tasa de traducción de RsaL	50 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$\gamma_{RsaL}$	Tasa de degradación de RsaL	0.027 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$\alpha_{lasI}$	Tasa de transcripción basal de lasI	0.01 moléculas/min <sup>†</sup>
$\beta_{lasI}$	Tasa de transcripción máxima de lasI	1.5 moléculas/min <sup>†</sup>
$K_2$	Constante de disociación de RsaL a su operador	6500 moléculas <sup>‡</sup>
$h_2^*$	Coeficiente de cooperatividad entre RsaL y su operador	1.4 <sup>‡</sup>
$\gamma_{lasI}$	Tasa de degradación de lasI	0.247 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$\kappa_{LasI}$	Tasa de traducción de LasI	50 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$\gamma_{LasI}$	Tasa de degradación LasI	0.015 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$\kappa_{AI1}$	Tasa de síntesis de Al <sub>1</sub>	0.04 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$\gamma_{AI1}$	Tasa de degradación de Al <sub>1</sub>	0.008 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$\gamma_{AI1ext}$	Tasa de degradación de Al <sub>1</sub> en medio externo	0.057 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$\sigma_{LasR\cdot AI1}$	Tasa de disociación de LasR·Al <sub>1</sub>	10 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$k_{d-LasR\cdot AI1}$	Constante de disociación de LasR·Al <sub>1</sub>	100 moléculas <sup>†</sup>
$\gamma_{LasR\cdot AI1}$	Tasa de degradación LasR·Al <sub>1</sub>	0.017 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$D$	Tasa de difusión de Al <sub>1</sub> a través de la membrana celular	8 min <sup>-1</sup> <sup>†</sup>
$D_{away}$	Tasa a la que Al <sub>1ext</sub> se difunde fuera del micropozo	0.1 min <sup>-1</sup> <sup>‡</sup>
$V_{cell}$	Volumen típico de una célula de <i>P. aeruginosa</i>	$1.8 \times 10^{-9} 10 \mu\text{l}/\text{célula}$ <sup>†</sup>
$V_{ext}$	Volumen típico de un pozo en un dispositivo de microfluídica	$1 \times 10^{-6} 10 \mu\text{l}$ <sup>†</sup>

\*Coeficiente de Hill.

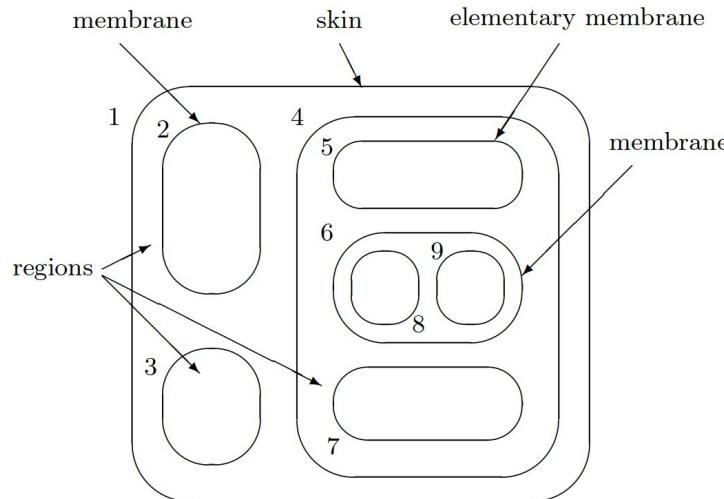
<sup>†</sup>Tomado de Boada et al., 2017.

ACS Synthetic Biology

<sup>‡</sup>Estimado.

# Sistemas P (Sistemas de membrana)

## Estructura de membrana



[1 [2]2 [3]3 [4 [5]5 [6 [8]8 [9]9]6 [7]7 ]4 ]1

$$\Pi = (O, L, \mu, C_i, R)$$

- $O$  es un alfabeto de símbolos representando **objetos**.
- $L$  es un alfabeto de símbolos representando etiquetas para los **compartimentos**.
- $\mu$  es una **estructura de membrana** que consiste de  $n \geq 1$  membranas.
- $C_i = (l_i, w_i)$ , para cada  $1 \leq i \leq n$ , es la **configuración inicial** del compartimento  $l_i \in L$  y  $w_i \in O^*$  un multiconjunto finito de objetos.
- $R$  un conjunto finito de  $m \geq 1$  **reglas** de la forma:

$$j : u[v]_I \xrightarrow{k_j} u'[v']_I$$

# Algoritmo de Gillespie Multicompartimental

$\tau$	: Tiempo de espera
$j$	: Regla
$i$	: Compartimento

## Inicialización

- Fije el tiempo de la simulación en  $t = 0$ ; Establezca la configuración inicial de cada compartimento.
- Para cada compartimento  $i$  en  $\mu$  calcule la tripleta  $(\tau_i, j, i)$  utilizando el algoritmo de Gillespie clásico; construya una lista con todas las tripletas.
- Ordene la lista de tripletas según  $\tau_i$ .

## Iteración

- Extraiga la primera tripleta,  $(\tau_h, j, h)$  de la lista.
- Actualice el tiempo de simulación a  $t = t + \tau_h$ .
- Actualice los tiempos de espera para el resto de tripletas en la lista restándoles  $\tau_h$ .
- Aplique la regla  $j$  de la tripleta  $h$  solo una vez cambiando el número de objetos en las membranas afectadas por la regla.
- Para toda membrana  $h'$  afectada por la aplicación de la regla, remueva su respectiva tripleta  $(\tau'_{h'}, j', h')$  de la lista.
- Para toda membrana  $h'$  afectada por la aplicación de la regla, vuelva a correr el algoritmo de Gillespie para el nuevo contexto de  $h'$  para obtener la tripleta  $(\tau''_{h'}, j'', h')$ ; agregue las nuevas tripletas  $(\tau''_{h'}, j'', h')$  a la lista.
- Ordene nuevamente la lista de acuerdo a según los tiempos de espera e itere el proceso.

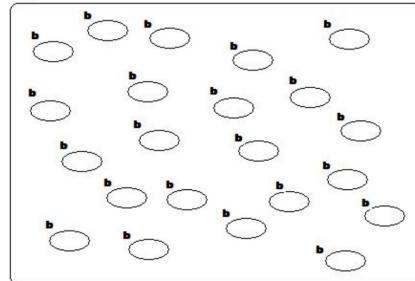
## Terminación

- Termine la simulación cuando el tiempo de simulación  $t$  alcance un tiempo máximo de simulación preestablecido o hayan pasado un número determinado de iteraciones.

# Modelamiento estocástico utilizando el formalismo de los Sistemas P

$$\Pi_{Pa}(N) = (O, L, \mu, C_1, \dots, C_N, C_{N+1}, R_b, R_e)$$

- $O = \{lasR, LasR, rsaL, RsaL, lasl, Lasl, AI_1, AI_{1ext}, LasR \cdot AI_1\}$
- $L = \{b, e\}$
- $\mu = [[\ ]_1 [\ ]_2 \dots [\ ]_N]_{N+1}$
- $C_i = (b, (lasR, LasR, rsaL, RsaL, lasl, Lasl, AI_1, AI_{1ext}, LasR \cdot AI_1)), \text{ para cada } 1 \leq i \leq N$
- $C_{N+1} = (e, \lambda)$ ,  $\lambda$  simboliza a una cadena de símbolos vacía.
- $R = R_b \cup R_e$ , con  $R_b$  el conjunto de reglas aplicables dentro de las bacterias y  $R_e$  el conjunto de reglas aplicables para el ambiente.



	Descripción	Propensidad	Reacción	Compartimento
$s_0$	Creación lasR	$\kappa_{lasR}$	$lasR \rightarrow lasR + 1$	b
$s_1$	Degrado lasR	$lasR * \gamma_{lasR}$	$lasR \rightarrow lasR - 1$	b
$s_2$	Creación LasR	$lasR * \kappa_{LasR}$	$LasR \rightarrow LasR + 1$	b
$s_3$	Unión AI <sub>1</sub> + LasR	$AI_1 * LasR * \mu_{AI_1 \cdot LasR}$	$AI_1 \rightarrow AI_1 - 1$ $R \rightarrow Las \cdot LasR - 1$ $AI_1 \cdot LasR \rightarrow AI_1 \cdot LasR + 1$	b
$s_4$	Rompimiento AI <sub>1</sub> ·LasR	$AI_1 \cdot LasR * \sigma_{AI_1 \cdot LasR}$	$AI_1 \rightarrow AI_1 + 1$ $LasR \rightarrow LasR + 1$ $AI_1 \cdot LasR \rightarrow AI_1 \cdot LasR - 1$	b
$s_5$	Degrado LasR	$LasR * \gamma_{LasR}$	$LasR \rightarrow LasR - 1$	b
$s_6$	Creación rsaL	$\alpha_{rsaL} + \beta_{rsaL} \frac{LasR \cdot AI_1^{h_1}}{(K_1^{h_1} + LasR \cdot AI_1^{h_1})}$	$rsaL \rightarrow rsaL + 1$	b
$s_7$	Degrado rsaL	$rsaL * \gamma_{rsaL}$	$rsaL \rightarrow rsaL - 1$	b
$s_8$	Creación RsaL	$rsaL * \kappa_{RsaL}$	$RsaL \rightarrow RsaL + 1$	b
$s_9$	Degrado RsaL	$RsaL * \gamma_{RsaL}$	$RsaL \rightarrow RsaL - 1$	b
$s_{10}$	Creación lasI	$\frac{\alpha_{lasI} + \beta_{lasI} \left( \frac{LasR \cdot AI_1}{K_1} \right)^{h_1}}{\left( 1 + \left( \frac{LasR \cdot AI_1}{K_1} \right)^{h_1} \right) \left( 1 + \left( \frac{RsaL}{K_2} \right)^{h_2} \right)}$	$lasI \rightarrow lasI + 1$	b
$s_{11}$	Degrado lasI	$lasI * \gamma_{lasI}$	$lasI \rightarrow lasI - 1$	b
$s_{12}$	Creación LasI	$lasI * \kappa_{LasI}$	$LasI \rightarrow LasI + 1$	b
$s_{13}$	Degrado LasI	$LasI * \gamma_{LasI}$	$LasI \rightarrow LasI - 1$	b
$s_{14}$	Creación AI <sub>1</sub>	$LasI * \kappa_{AI_1}$	$AI_1 \rightarrow AI_1 + 1$	b
$s_{15}$	Degrado AI <sub>1</sub>	$AI_1 * \gamma_{AI_1}$	$AI_1 \rightarrow AI_1 - 1$	b
$s_{16}$	Difusión AI <sub>1</sub>	$AI_1 * d$	$AI_1 \rightarrow AI_1 - 1$ $AI_{1ext} \rightarrow AI_{1ext} + 1$	b
$s_{17}$	Degrado AI <sub>1</sub> ·LasR	$AI_1 \cdot LasR * \gamma_{AI_1 \cdot LasR}$	$AI_1 \cdot LasR \rightarrow AI_1 \cdot LasR - 1$	b
$s_{18}$	Difusión AI <sub>1ext</sub>	$AI_{1ext} * d$	$AI_1 \rightarrow AI_1 + 1$ $AI_{1ext} \rightarrow AI_{1ext} - 1$	e
$s_{19}$	Degrado AI <sub>1ext</sub>	$AI_{1ext} * (\gamma_{A1} + d_{away})$	$AI_{1ext} \rightarrow AI_{1ext} - 1$	e

Pérez-Jiménez & Romero-Campero, 2006. *P Systems, a New Computational Modelling Tool for Systems Biology*. On *Transactions on Computational Systems Biology VI - Lecture Notes in Computer Science*; Springer

Bernardini et al., 2006. *On P Systems as a Modelling Tool for Biological Systems*. On *Membrane Computing - Lecture Notes in Computer Science*; Springer