# Prototipo simulador de células simplificadas como auxiliar para el estudio de las funciones de transporte y ciclo celular

Trabajo Terminal No. \_\_\_\_-

Alumnos: \*Díaz Gómez Alfredo Tonatiuh, Montaño Morales Angeles Aranza Directores: Rosas Trigueros Jorge Luis, Palma Orozco Rosaura

\*email: adiazg1404@alumno.ipn.mx

#### Resumen

Los simuladores tienen diversas aplicaciones en diferentes campos de la ciencia; uno de los más importantes es el estudio de las células. Existen simuladores de células cuyas desventajas van desde representar un solo tipo de célula hasta requerir de prestaciones computacionales altas para su ejecución, sin mencionar lo complejo que puede llegar a ser su manejo e instalación. Proponemos desarrollar un simulador de las funciones celulares de transporte y ciclo celular basado en agentes. Esta herramienta auxiliar estará dirigida a aquellas personas que requieran representar dichas funciones en un software de fácil uso e instalación y usando pocas prestaciones computacionales.

Palabras clave - Bioinformática, Modelo basado en agentes, Simulador, Sistemas complejos.

#### 1. Introducción

La vida artificial es el campo de estudio encargado de abstraer la forma lógica de los sistemas naturales vivos [1]. Uno de los temas más estudiados dentro de este campo son los comportamientos o patrones globales de un sistema generados a partir de la interacción de sus componentes (autoorganización). Este concepto se encuentra estrechamente ligado con los sistemas complejos. Podemos entender a una célula como un sistema complejo, ya que a partir de las interacciones de sus moléculas internas es capaz de realizar sus funciones globales. Si bien, es posible estudiar los elementos de la célula de forma aislada, los procesos verdaderamente significativos ocurren cuando todos estos elementos actúan en conjunto para generar el patrón global. Se han hecho muchos esfuerzos por crear simuladores que toman elementos de la naturaleza para generar hipótesis sobre los procesos que generan vida, y por supuesto, los procesos celulares no están exentos. El estudio de las células es de gran importancia, puesto que son la unidad básica para todos los seres vivos, y conocer su estructura y función nos ayuda a entender a un organismo entero [2].

Las células son unidades rodeadas por una membrana plasmática que contienen una solución acuosa concentrada de sustancias químicas [3]. Utilizando elementos del medio extracelular son capaces de crecer y multiplicarse, y en general, de desarrollar sus funciones específicas.

Actualmente, existen varios simuladores que, o bien son capaces de representar cierto tipo de comportamiento dentro de una célula, o que simulan todo su conjunto de funciones y entorno, pero centrándose específicamente en un tipo de célula [4] (como neuronas, por ejemplo). También hay simuladores que representan la interacción entre células de un mismo tipo para poder observar el desarrollo de enfermedades como el cáncer o el Alzheimer.

A lo largo de nuestra investigación, hemos observado que son pocos los simuladores que se encargan de representar funciones celulares sin centrarse en un tipo de célula en específico, y de cómo una célula interactúa con su entorno. Otro problema con el que nos hemos encontrado es que varios de los simuladores existentes requieren, o bien, de características computacionales elevadas [5], o de algún sistema operativo en específico (mayoritariamente Linux) [6], para que pueda ser ejecutado. También son sistemas poco intuitivos para el usuario y su instalación dentro de un equipo requiere de varios pasos previos.

Lo anterior, evidentemente, puede limitar el número de personas que consiguen usar los simuladores. Por ello, consideramos simular ciertas funciones celulares sin centrarnos específicamente en algún tipo de célula, además de representar cómo interactúa en un entorno, todo esto a través de un simulador que no requiera altas características computacionales, y que también pueda ser usado e instalado fácilmente.

Cabe destacar que, para nuestra propuesta, entenderemos a la célula como: elemento creado a través de un genoma. Dicho genoma estará representado por un conjunto de valores que determinarán las características de la célula y cómo interactúa con el medio extracelular. Adicionalmente, la célula será considerada como una "caja negra" es decir, tomaremos en cuenta los mensajes que recibe del medio extracelular, lo descrito en su genoma y las salidas que produce (mensajes que emite hacia el medio extracelular), sin simular su funcionamiento interno. Es por ello que la llamaremos **célula simplificada.** 

La Tabla 1 compara algunas características que ofrecen sistemas similares a lo que queremos lograr y las características del software propuesto.

**Tabla 1:** Comparativa de características principales de productos similares.

Software	Funciones simuladas	Características	Faltantes
PolyWorld [6]	<ul><li>Alimentación</li><li>Reproducción</li><li>Movimiento</li><li>Visión</li><li>Concentración</li></ul>	- Simulación en tiempo real -Modelos basados en agentes	- Modificación del entorno por el usuario - Adición de elementos de forma intuitiva - Fácil instalación
ARCADE (Agent-based Representation of Cells and Dynamic Environments) [5]	<ul><li>Metabolismo</li><li>Señalización celular</li><li>Angiogénesis</li></ul>	- Simulación en tiempo real - Modelos basados en agentes	- Modificación del entorno por el usuario - Adición de elementos de forma intuitiva - Fácil instalación
Cellulat [7]	- Señalización intracelular - Comportamiento adaptativo	<ul> <li>Modelos basados en agentes</li> <li>Uso de la arquitectura BlackBoard</li> <li>Simulación en tiempo real</li> </ul>	- Modificación del entorno por el usuario - Uso intuitivo
SugarScape [8]	- Metabolismo - Visión - Herencia de las características de los padres hacia hijos	- Simulación enfocada en células - Adición de elementos de forma intuitiva	
Solución Propuesta	- Transporte celular - División y ciclo celular	- Simulación en tiempo real - Modelos basados en agentes - Modificación del entorno por el usuario - Adición de elementos de forma intuitiva - Fácil instalación	- Simulación en espacio discreto

Ahora bien, decidimos representar en el simulador la división y ciclo celular porque es una función considerada de gran importancia, ya que en ésta se describen la serie de etapas de crecimiento y desarrollo que realiza una

célula desde su nacimiento (formación por división de una célula madre) y su reproducción (división para hacer dos nuevas células hijas) [3].

Por otro lado, el transporte celular es también una función muy significativa, puesto que se encarga de trasladar moléculas al interior y exterior de la célula. Estas moléculas pueden ser nutrientes o elementos que la célula necesita para realizar ciertas funciones, o desechos y compuestos que la célula necesita liberar al medio extracelular [2]. Una célula cuenta con dos tipos de transporte celular: transporte pasivo y activo. En el primero no se requiere de energía para realizarlo, simplemente se rige por el movimiento de las moléculas a favor de un gradiente de concentración (un conjunto de moléculas tiende a moverse a lugares con una poca o nula concentración de ellas); para el segundo caso la célula gasta energía para mover una sustancia o molécula(s) contra su gradiente de concentración.

Dentro del transporte pasivo se tienen también varios tipos: a) difusión, entendida como el transporte que se rige por el gradiente de concentración, únicamente, b) difusión facilitada, en la que participan "túneles" los cuales ayudan a transportar moléculas grandes o que dificilmente pueden pasar a través de la célula por sus cargas, y c) ósmosis, el tipo de transporte especializado en mover moléculas de agua al interior de la célula a través de canales. Para el transporte activo se tienen dos tipos: transporte activo primario y secundario, sin embargo, para el desarrollo de esta propuesta únicamente se trabajará con el transporte activo primario, específicamente con el transporte denominado "Bomba de sodio-potasio". De forma resumida, este tipo de transporte consiste en una proteína especializada localizada en la membrana celular, la cual, en su configuración abierta al interior de la célula, extrae tres iones de sodio del interior de ésta y los libera al exterior (se abre al exterior una vez contiene a los tres iones de sodio), cuando esta proteína se encuentra abierta al exterior, captura dos iones de potasio y los introduce a la célula (una vez capturados, se configura para estar abierta nuevamente al interior de la célula) [3].

# 2. Objetivo

Realizar un simulador de células simplificadas utilizando modelos basados en agentes para el estudio de las interacciones generadas por las funciones de transporte, división y ciclo celular.

#### 3. Justificación

Para visualizar cómo se llevan a cabo los procesos celulares es necesario el uso de equipos como microscopios ópticos o la aplicación de técnicas tintoriales especiales, entre otros [2], lo cual agrega mayor complejidad a la tarea de visualización, sumado a que puede ser difícil comprender lo que sucede en el entorno celular, puesto que los procesos no se visualizan explícitamente (es decir, pueden existir interferencias o elementos que no permiten ver correctamente alguna parte o función). Aunado a este problema, los simuladores existentes que representan funciones celulares requieren ser ejecutados dentro de equipos con altos requerimientos computacionales, o bien, únicamente se encuentran disponibles en ciertos sistemas operativos, donde el más común es Linux.

Ante las problemáticas expuestas anteriormente, proponemos desarrollar un simulador de funciones celulares, como herramienta para aquellas personas que requieran visualizar las siguientes funciones sin centrarse en lo que ocurre al interior de la célula: *i*) división y ciclo celular, y *ii*) transporte. El simulador no requerirá de altas características computacionales, es decir, el simulador podrá ser ejecutado en equipos que dispongan de al menos 8 GB de memoria RAM, con procesadores Intel Core i3 o equivalentes, y en sistemas operativos Linux o Windows.

Como se mencionó anteriormente, las células serán modeladas de manera simplificada, y para simularlas se hará uso de un modelo basado en agentes, el cual utiliza múltiples individuos o agentes cuyas decisiones se basan completamente en información local para simular situaciones del mundo real [9]. Consideramos simular únicamente dos funciones de las siete principales [2], esto debido a que cada función es compleja en sí misma, y

en algunas de ellas (como, por ejemplo, la muerte celular) aún se desconocen varios detalles de su funcionamiento. Por ende, simular todas ellas requeriría de bastante tiempo y aumentaría de forma considerable la complejidad del proyecto.

Para nuestra propuesta, la división y ciclo celular será simulada de la siguiente manera: Una célula progresará desde su nacimiento hasta su maduración. Este progreso se dará a través de pasos de tiempo discretos donde cada paso representa un milisegundo. El número de pasos desde su nacimiento hasta la maduración estará definido en su genoma. Cuando una célula alcance su maduración, se tendrá que dividir en dos células exactamente iguales a ella, pero con la mitad del tamaño de la célula madre, previo a dividirse físicamente, se tendrá que hacer una copia de su material genético para que las células hijas lo hereden, lo anterior no será visible para el usuario, pero de forma interna sucederá. Una vez que se hayan creado las dos células hijas por medio de la división, éstas crecerán en tamaño y alcanzarán su periodo de maduración, y cuando eso suceda, podrán dividirse en dos células hijas. Este será un ciclo que se ejecutará dependiendo de lo que el usuario establece en el genoma de la célula.

Para el caso de la función de transporte se piensan simular, en el caso del transporte pasivo, los siguientes tipos: difusión, difusión facilitada y osmosis. En el medio extracelular existirían elementos tales como iones de sodio, iones de potasio, moléculas de agua, oxígeno, glucosa, dióxido de carbono, entre otros. Se tendrá un contador interno para cada célula en donde se llevará un registro de la cantidad de elementos que están presentes en su interior, el máximo de cada elemento dependerá de lo que se establezca en el genoma; esta cantidad irá variando en el tiempo, obedeciendo al gradiente de concentración de cada elemento, entre otros factores. En el caso del transporte activo, se simulará la Bomba de sodio-potasio, puesto que se tiene un contador interno que lleva el registro de elementos como el sodio, cada cierto tiempo se irían restando de este tres iones de sodio del interior de la célula junto con una molécula de ATP (la fuente principal de energía de una célula) [2], una vez suceda esto, del medio extracelular se introducirán dos iones de potasio, esta acción dependerá de si existen iones cerca de la ubicación de la Bomba de sodio-potasio, este ciclo se repetirá hasta que, o bien, la célula muera (esta acción está definida por el tiempo que se le dé de vida dentro de su genoma) o hasta que la simulación pare.

Consideramos que nuestro simulador será una herramienta de gran utilidad para aquellas personas que requieran visualizar los procesos anteriormente mencionados, disponiendo de un instrumento accesible y de fácil uso. Además, puede tener un gran impacto dentro del estudio de ecosistemas, organismos o hasta en situaciones de impacto en salud pública, tales como una pandemia.

Finalmente, para la elaboración de nuestra propuesta principalmente aplicaremos los conocimientos adquiridos en las unidades de aprendizaje de Bioinformática, ya que tomaremos los conceptos de biología y química, y los combinaremos con la informática; Análisis de Algoritmos para la elección y diseño de las técnicas que no comprometan el rendimiento computacional y por último, Programación Orientada a Objetos, Base de Datos e Ingeniería de Software para analizar, diseñar e implementar la solución propuesta utilizando técnicas y paradigmas ya establecidos.

#### 4. Productos o Resultados esperados

El principal producto a entregar es el **simulador de células simplificadas** propuesto. Este simulador será capaz de procesar un conjunto de células simplificadas.

Inicialmente el usuario captura los parámetros iniciales de la simulación a través de la interfaz gráfica, entre los que se pueden considerar, por ejemplo: número de células, genoma de cada célula y cantidad y tipo de elementos extracelulares. Una vez que termine, el simulador generará un archivo de texto que utilizará como punto inicial para el procesamiento.

La simulación consta del cálculo del estado siguiente de cada parámetro indicado en la entrada. En cada paso de la simulación, el usuario podrá visualizar las células y los elementos extracelulares a partir de dos indicadores

gráficos (v.g. representación geométrica y color). Asimismo, el usuario podrá modificar los parámetros de cada célula que se encuentre en la simulación a través de la interfaz gráfica.

El usuario será capaz de pausar y reanudar la simulación cuando él lo desee. Mientras la simulación se encuentre pausada, el usuario podrá solicitar al simulador generar un archivo de texto de salida que especifica el estado de la simulación en el tiempo *t*, este estado está conformado por la información de las células (genoma y estado) y los elementos extracelulares (cantidad y posición).

Por último, el archivo de salida generado podrá ser utilizado como entrada, lo que permitirá reanudar una simulación previa.

Adicional a lo descrito previamente, también se entregará:

- 1. Código fuente del sistema propuesto.
- 2. Manual de usuario.
- 3. Documentación técnica del sistema.
- 4. Artículo de divulgación del sistema.

La arquitectura esquemática del sistema propuesto se muestra en la Figura 1.

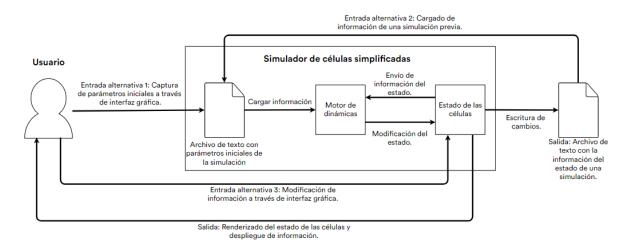


Figura 1: Arquitectura del sistema propuesto.

### 5. Metodología

Para el desarrollo de nuestro proyecto utilizaremos Gaia. Ésta es una metodología orientada al análisis y diseño de sistemas basados en agentes, permite manejar aspectos del sistema a nivel macro y micro [10].

Uno de los principales objetivos de Gaia es permitir al analista pasar de la especificación de requerimientos hasta un nivel de diseño lo suficientemente detallado para poder ser implementado de manera directa sin muchos cambios, esto se logra a través de la implementación de dos etapas; Análisis y Diseño.

En la etapa de Análisis se debe comprender al sistema y su estructura sin entrar en ningún detalle sobre su posible implementación. Esta etapa nos permitirá determinar de manera precisa el rol de cada elemento de nuestro simulador. A grandes rasgos, se asignarán las responsabilidades, permisos, actividades y protocolos de las células simplificadas del simulador.

Dentro de la etapa de Diseño se toman los roles del Análisis y se comienzan a especificar de tal manera que en algún punto se llegue a un nivel de detalle lo suficientemente alto para aplicar técnicas de diseño e

implementación tradicionales. Es importante recalcar que Gaia no se encarga de especificar ninguna actividad de codificación, pruebas ni despliegue del sistema, únicamente se encarga de establecer la manera en que los agentes cooperarán y los elementos necesarios que cada agente debe contener para establecer la cooperación. Esta etapa nos permitirá obtener un modelo robusto de interacciones de las células simplificadas con otras células o con los elementos extracelulares del entorno simulado. A partir de este modelo será posible aplicar técnicas de diseño orientado a objetos.

Por otro lado, para el modelado de diagramas se usarán las herramientas Draw.io y Visual Paradigm Online. Para el control de versiones del código fuente se utilizará Git y para la colaboración y hosting se utilizará GitHub. Por último, los documentos de texto relacionados con el proyecto se elaborarán en la plataforma Google Drive.

## 6. Cronograma

#### 7. Referencias

- [1] C. Langton, «Studying artificial life with cellular automata,» *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 22, n° 1-3, pp. 120-149, 1986.
- [2] J. Sepúlveda Saavedra, Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular, México: MCGRAW-HILL, 2014, p. 1.
- [3] B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts y P. Walter, Introducción a la Biología Celular, Médica Panamericana, 2011, pp. 1-2.
- [4] D. Bernard, O. Mondesert, A. Gómes, Y. Duthen, V. Lobjois, S. Cussat-Blanca y B. Ducommun, «A checkpoint-oriented cell cycle simulation model,» *CELL CYCLE*, vol. 18, n° 8, pp. 795-808, 2019.
- [5] N. B. J. S. Yu, «Agent-Based Models Predict Emergent Behaviour of Heterogeneous Cell Populations in Dynamic Microenvironments,» *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 8, pp. 249-249, 2020.
- [6] L. Yaeger, «Computational Genetics, Physiology, Metabolism, Neural Systems, Learning, Vision, and Behaviour or PolyWorld: Life in a New Context,» Santa Fe Institute Studies in the sciences of complexity-proceedings volume, vol. 17, pp. 263-263, 1994.
- [7] P. P. González, M. Cárdenas, D. Camacho, A. Franyuti, O. Rosas y J. Lagúnez-Otero, «Cellulat: an agent-based intracellular signalling model,» *BioSystems*, nº 68, pp. 171-185, 2003.
- [8] J. M. Epstein y R. L. Axtell, Growing Artificial Societies: Social Science From the Bottom Up, MIT Press, 1996.
- [9] K.-J. Kim y S.-B. Cho, «A Comprehensive Overview of the Applications of Artificial Life,» *Artificial Life*, vol. 12, n° 1, pp. 153-182, 2006.
- [10] M. Wooldridge, N. R. Jennings, D. Kinny «The Gaia methodology for agent-oriented analysis and design» *Autonomous Agents and multi-agent systems*, vol. 3, pp. 285-312, 2000.

# 8. Alumnos y Directores

Alfredo Tonatiuh Díaz Gómez.- Alumno de la carrera de Ing. en Sistemas Computacionales en ESCOM, Especialidad Sistemas, Boleta: 2015090154, Tel. 5533526589, email: alfredo117tdg@gmail.com

Firma:
Angeles Aranza Montaño Morales Alumno de la carrera de Ing. en Sistemas Computacionales en ESCOM, Especialidad Sistemas, Boleta: 2015090468, Tel. 5546840328, email: <a href="mailto:aaramontm@gmail.com">aaramontm@gmail.com</a>
Firma:
Rosas Trigueros Jorge Luis Dr. En Biotecnología por el IPN (2012). M en C. en Ing. Eléctrica por la Universidad de Texas A&M en College Station, Estados Unidos (2002), es Ing. en Sistemas Computacionales por la Escuela Superior de Cómputo del IPN (1998). Actualmente es profesor Titular en ESCOM y sus áreas de interés son: Modelado y Simulación Molecular, Bioinformática y Graficación, e-mail: jlrosas@ipn.mx
Firma:
Palma Orozco Rosaura Dra. En Tecnología Avanzada, IPN (2012). M en C. en Matemáticas por el CINVESTAV (2004), es Ing. en Sistemas Computacionales por la Escuela Superior de Cómputo del IPN

(1998). Actualmente es profesora Titular en ESCOM y sus áreas de interés son: Modelado y Simulación de Sistemas,

Sintética Combinatoria, e-mail: rpalma@ipn.mx

Optimización

Biología

Firma:\_\_\_

CARÁCTER: Confidencial FUNDAMENTO LEGAL: Artículo 11 Fracc. V y Artículos 108, 113 y 117 de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública. PARTES CONFIDENCIALES: Número de boleta y teléfono. CRONOGRAMA Nombre del alumno: Díaz Gómez Alfredo Tonatiuh <u>Título del TT: Prototipo simulador de células simplificadas como auxiliar para el estudio de las funciones de transporte y ciclo celular</u>

		2021												2022																
Actividad	Agosto		Septie			ubre			viembre		Diciem			Enero			Febrer			Marzo			Abril			ayo		Junio		
Actividad	S1 S2	S3 S4	S1 S	2 S3 S4	S1	S2	S3 S4	S1	S2	S3 S4	S1 S	2 S3	S4	S1 S2	S3	S4	S1 S	2 S3	S4	S1 S2	S3	S4 !	S1	S2 S3 S	4 S1	S2 5	S3 S4	S1 :	S2 S3	S4
Análisis de requerimientos																														
Requerimientos funcionales																														
Fase de análisis de Gaia		_																												
Identificación de protocolos																														
Elaboración del modelo de roles																														
			_																						_					
Fase de diseño de Gaia Modelo de servicios																														
Modelo de servicios  Modelo de comunicación																														
Piodelo de comunicación																														
Evaluación de TT1																														
Fase de Arquitectura																														
Diseño de la capa de presentación																														
Codificación																														
Codificación de capa de presentación																														
Pruebas																														
Pruebas unitarias																														
Pruebas de integración Pruebas de sistema																														
Pruebas de Sistema																														
Correción de errores																														
Evaluación de TT2																														

CRONOGRAMA Nombre del alumno: Montaño Morales Angeles Aranza Título del TT: Prototipo simulador de células simplificadas como auxiliar para el estudio de las funciones de transporte y ciclo celular

	2021												2022																
Actividad				Octub				iembre		Diciemb			Enero			Febre			Marzo			oril		Mayo			unio		
Actividad	S1 S2 S3	S4	S1 S2	S3 S4	S1	S2 S3	S4	S1	S2 S	3 S4	S1 S2	S3	S4	S1 S2	2 S3	S4	S1 S	S2 S3	S4	S1 S2	S3 S4	4 S1	S2	S3 S4	S1 S	2 S3 S	54 S	1 S2	S3 S4
Análisis de requerimientos																													
Requerimientos no funcionales																													
Fase de análisis de Gaia																													
Identificación de roles																													
Elaboración del modelo de interacciones																													
Ziazoración del modelo de mendeciones																													
Fase de diseño de Gaia																													
Modelo de agentes																													
Modelo de comunicación																													
Evaluación de TT1																													
Liverage of the transfer of th																													
Fase de Arquitectura																													
Diseño de la capa de base de datos																													
Diseño de la capa de procesamiento																													
Codificación																													
Codificación de capa de base de datos																													
Codificación de capa procesamiento																													
i i																													
Pruebas																													
Pruebas de sistema																													
Correción de errores																													
Correction de errores																													
Evaluación de TT2																													



Angeles Aranza Montano Morales

Jue 03/06/2021 05:58 PM

Para: Jorge Luis Rosas Trigueros; Alfredo Tonatiuh Diaz Gomez; recweb2



Buenas tardes.

Envío el protocolo para confirmación.

Saludos cordiales.





Jorge Luis Rosas Trigueros Jue 03/06/2021 06:01 PM

Para: Angeles Aranza Montano Morales; Alfredo Tonatiuh Diaz Gomez; recweb2

Buenas tardes,

Acuso de recibido y apruebo el envío del protocolo.

Atentamente,

Dr. Jorge Luis Rosas Trigueros Laboratorio Transdisciplinario de Investigación en Sistemas Evolutivos LaTrISE-SEPI-ESCOM-IPN

...



Aviso académico < recweb2@gmail.com>

3

Jue 03/06/2021 07:06 PM

Para: Angeles Aranza Montano Morales

CC: Jorge Luis Rosas Trigueros; Alfredo Tonatiuh Diaz Gomez

Estimados Estudiantes,

Acuso de recibido y apruebo el protocolo para registro.

Saludos cordiales

...

Firmado por Dra. Rosaura Palma Laboratorio Transdisciplinario de Investigación en Sistemas Evolutivos LaTrISE-SEPI-ESCOM-IPN



Alfredo Tonatiuh Diaz Gomez

Jue 03/06/2021 06:05 PM

Para: Angeles Aranza Montano Morales; Jorge Luis Rosas Trigueros; recweb2

Buenas tardes.

Acuso de recibido.

Díaz Gómez Alfredo Tonatiuh.

...