

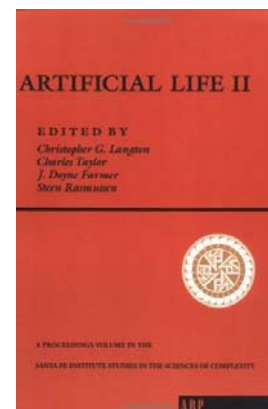
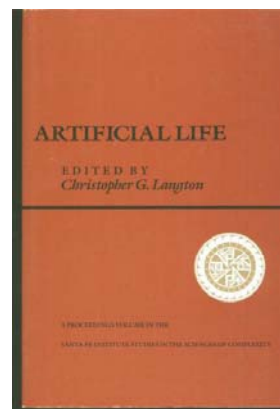
# Vida Artificial

**José Santos**  
**Universidad de A Coruña**  
jose.santos@udc.es

## Vida Artificial. Definición

En Septiembre de 1987 se reúnen 160 científicos en informática, física, biología y otras disciplinas en el Laboratorio Nacional de los Álamos, en el estado de Nuevo México, para celebrar la primera conferencia internacional sobre vida artificial, organizada por Chris Langton, en aquel entonces reciente investigador en el Instituto de Santa Fe (Nuevo México) en el que se concentrará un importante grupo de investigadores de la nueva disciplina.

[www.santafe.edu](http://www.santafe.edu)



# Vida Artificial. Definición

- Definición de la revista *Artificial Life*:  
“La VA investiga los aspectos científicos, ingenieriles, filosóficos y sociales de nuestra habilidad tecnológica para sintetizar, partiendo de cero, comportamientos similares a la vida en ordenadores, máquinas, moléculas u otros medios alternativos. Y, como aspectos relevantes de estudio en esta disciplina se encuentran la jerarquía de la organización biológica, incluyendo estudios sobre el origen de la vida, auto-ensamblaje, crecimiento y desarrollo, dinámica ecológica y evolucionista, comportamiento de robots y animales, organización social y evolución cultural”.
- Definición de Langton:  
“... el estudio de sistemas realizados por el hombre que exhiben características de los sistemas vivos naturales. Ésta complementa a las ciencias biológicas tradicionales, centradas en el análisis de los organismos vivos, intentando sintetizar comportamientos vivos en ordenadores u otros medios artificiales. ..., la vida artificial puede contribuir a la biología teórica situando la vida, tal como la conocemos, en la panorámica más amplia de la vida tal como podría ser.”

## Vida Artificial

- <http://www.jcvi.org/>

GENÉTICA | Hallazgo histórico publicado en 'Science'  
**El padre del genoma humano, Craig Venter, crea por primera vez una célula artificial**



Craig Venter fotografiado durante una visita a Madrid. | Quip

### Científicos en EE UU anuncian la creación de la primera vida artificial

- Craig Venter diseña una primera versión de célula y presagia un futuro Silicon Valley del diseño de organismos vivos

JAVIER SAMPEDRO | Madrid | 20 MAY 2010 - 19:47 CET

Archivado en: Genoma Laboratorios Centros investigación Genética Investigación científica Biología Ciencias naturales Ciencia

Recomendar 0  
Twitter 0  
Enviar  
Compartir

La bacteria que acaba de salir de los laboratorios de Craig Venter es casi pura química: su genoma ha sido sintetizado en el tubo de ensayo de la primera a la última letra. La primera "célula sintética" se llama *Mycoplasma mycoides JCVI-syn1.0*, para distinguirla del *Mycoplasma mycoides* a secas, que es la bacteria natural en quien se inspira. El uno punto cero lleva el sello Venter: denota que la célula es solo una primera versión y connota, o presagia, un futuro Silicon Valley del diseño de organismos vivos.

### Craig Venter, el hombre del proyecto de vida artificial

BBC Ciencia

Sus seguidores dicen que es "uno de los más importantes científicos del siglo por sus numerosas e invaluables contribuciones a la investigación genómica".

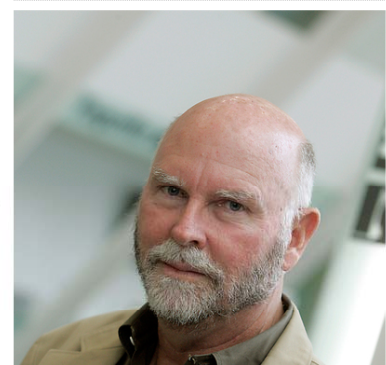
Sus críticos lo han vilipendiado por los grandes intereses económicos que siempre han impulsado a su investigación.

Lo cierto es que Craig Venter, el biólogo y empresario estadounidense que ocupa ahora los titulares por haber creado lo que dice es una "célula artificial" siempre ha estado rodeado de controversia.

La primera vez que el mundo escuchó hablar de él fue cuando en los años 80 Venter decidió renunciar al proyecto del genoma humano financiado por fondos públicos para establecer un programa financiado de forma privada que competiría directamente con la iniciativa del gobierno



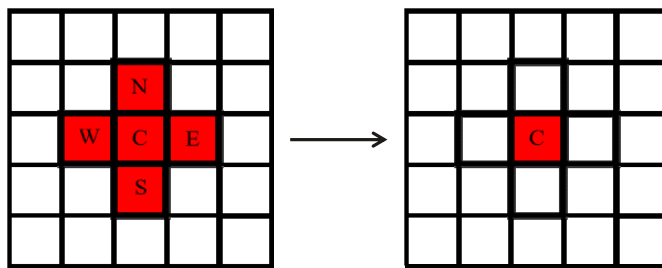
El proyecto de vida artificial de Craig Venter ha costado unos US\$40 millones.



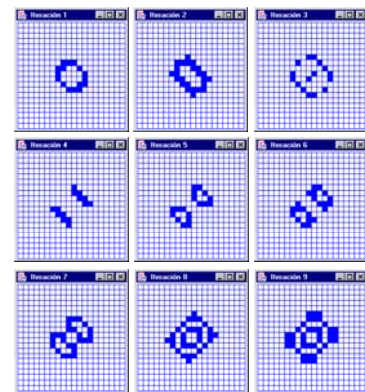
# Vida Artificial. Propiedades de la vida “tal como la conocemos”



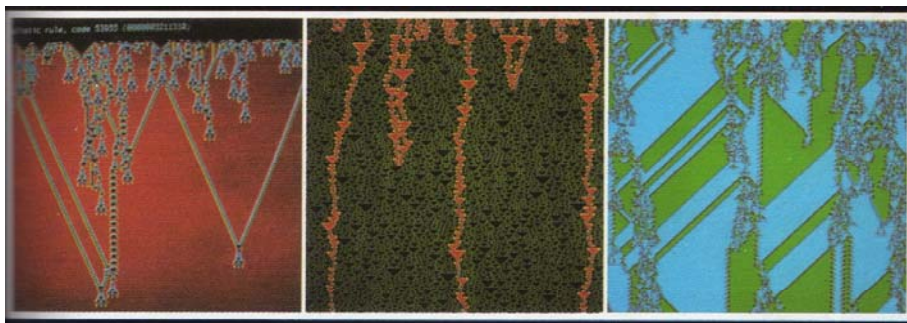
## Autómatas celulares. Complejidad comportamiento



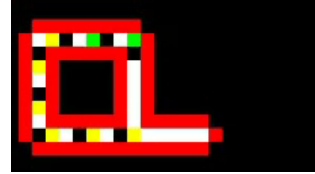
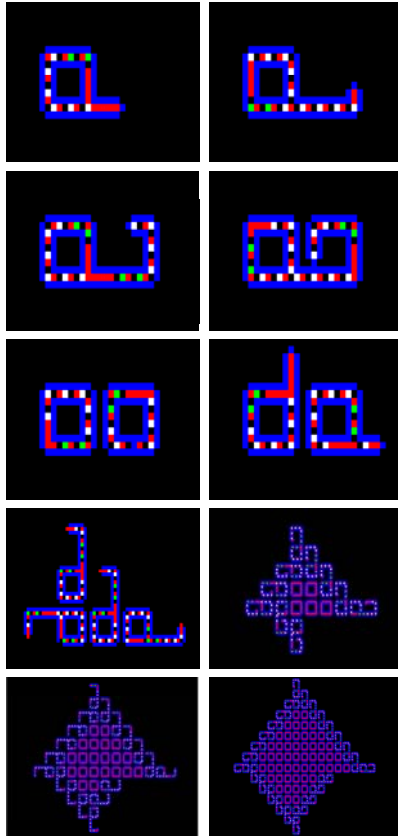
Vecindad von Neumann en un AC en A



“Juego de la Vida” de Conway.

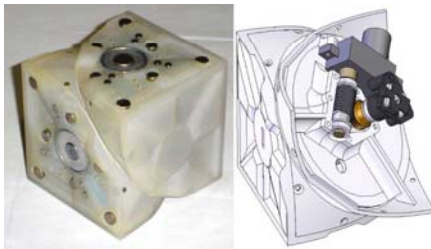


## Autómatas celulares. Auto-replicación



“Bucles auto-replicantes de Langton”.

## Autómatas celulares. Molecubes



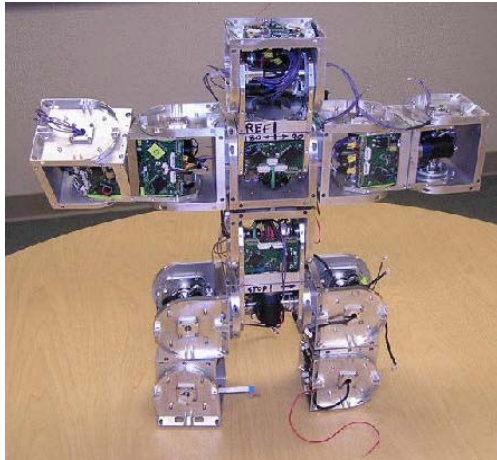
Esquema módulo de un **molecube**  
- Universidad de Cornell

Desarrollo reciente



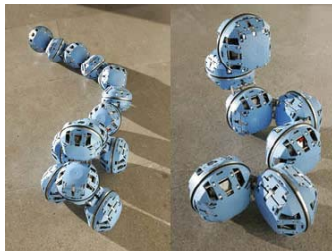


## Autómatas celulares. SuperBots



Superbot - University of  
Southern California

[www.isi.edu/robots/superbot/](http://www.isi.edu/robots/superbot/)



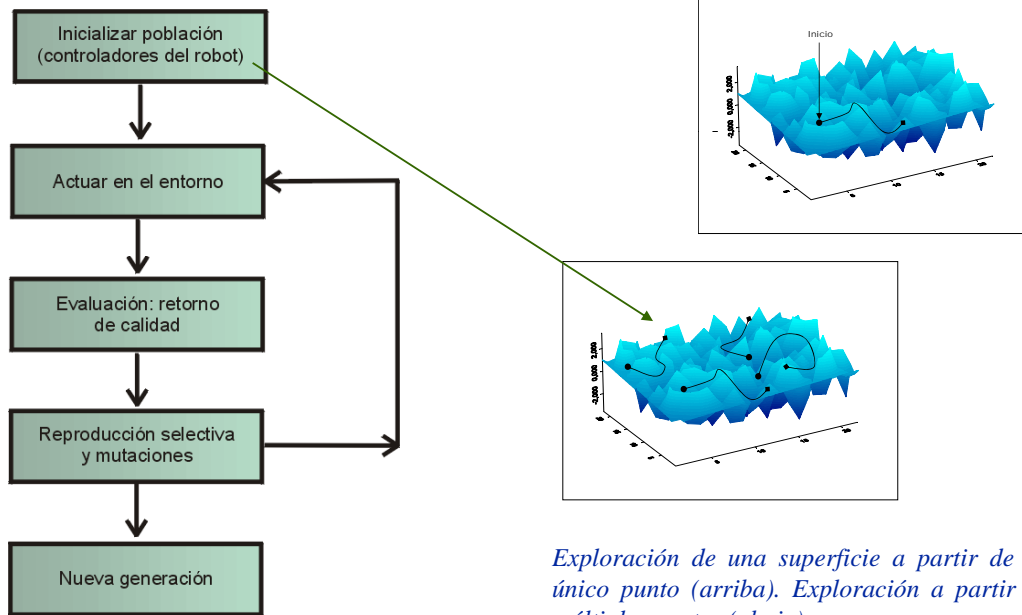
## Autómatas celulares. Atron



<http://www.youtube.com/watch?v=It-iEwJkMlw&feature=related>

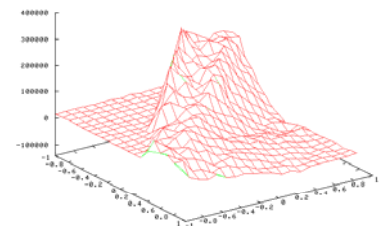
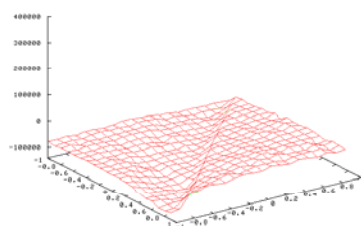
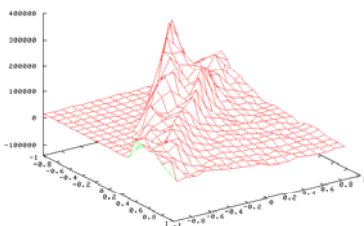
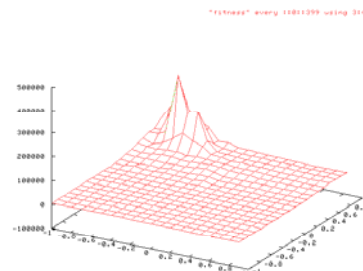
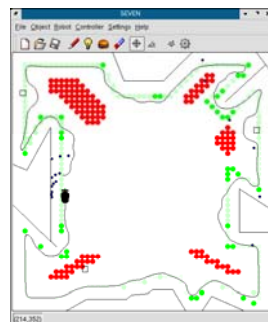
[http://www.youtube.com/watch?v=C13n\\_hB0mNY&feature=related](http://www.youtube.com/watch?v=C13n_hB0mNY&feature=related)

# Diseño evolutivo de comportamientos: robótica evolutiva

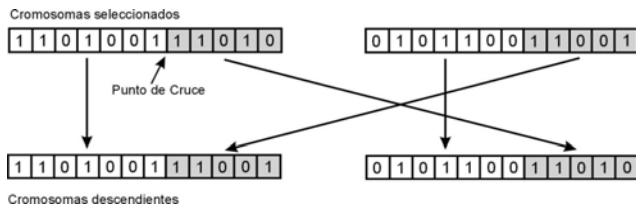


*Exploración de una superficie a partir de un único punto (arriba). Exploración a partir de múltiples puntos (abajo).*

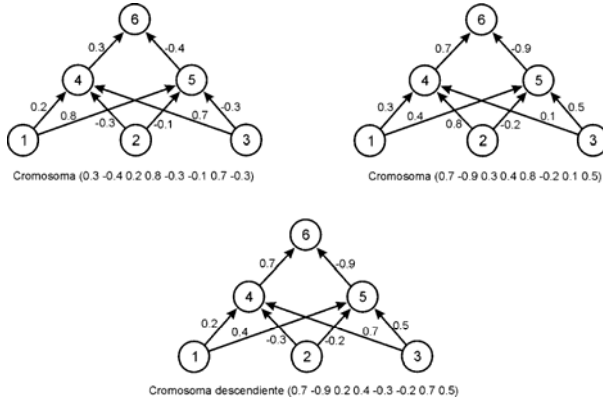
## Espacio de búsqueda o calidad



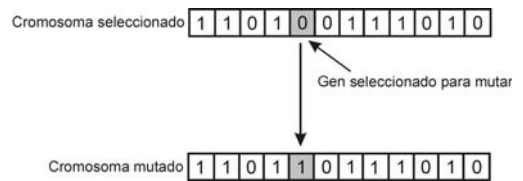
# Algoritmos Genéticos



Operadores de cruce



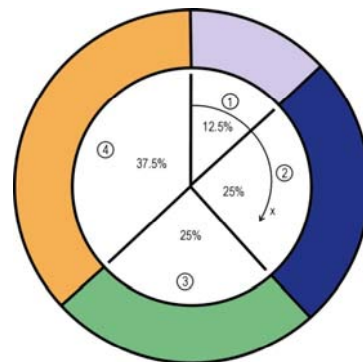
Operador de mutación



# Algoritmos Genéticos

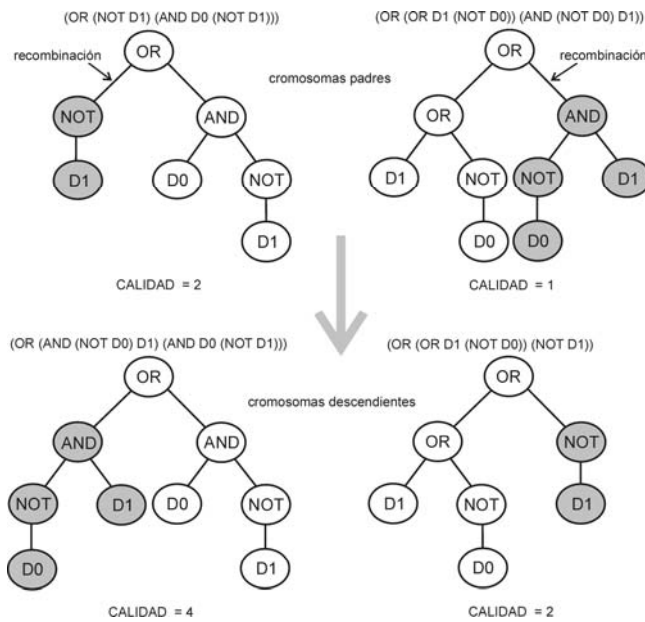
cc	cromosoma	calidad	% del total
A	0000011100	3	12.5
B	1000011111	6	25
C	0110101011	6	25
D	1111111011	9	37.5
suma		24	100.0

	cromosoma	calidad
B'	1000011011	5
C	0110101011	6
D	1111111011	9
D'	1111111111	10



Selección por ruleta.

# Programación genética y programación evolutiva



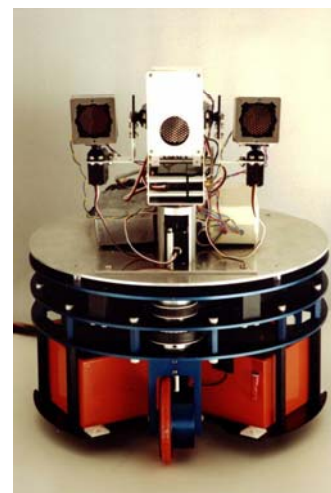
Operador cruce en programación genética

## Coevolución cooperativa

Coevolución **cooperativa**: dos o más cromosomas que representan diferentes facetas evolucionan al mismo tiempo y la calidad depende de ambos.



*Khepera con “oídos” que simula un grillo hembra (Lund y col., 1997). Universidad de Edimburgo.*

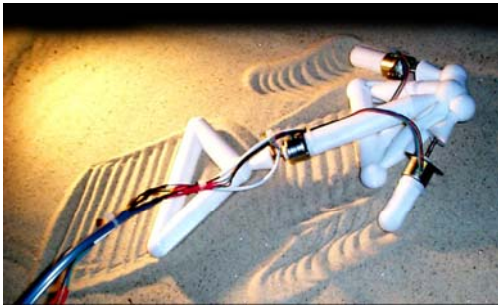


*La imagen de la derecha corresponde a RoBot, una simulación de la morfología de recepción de los ecos de sonido emitidos por un murciélago (Carmena y col., 2001). Universidad de Edimburgo.*

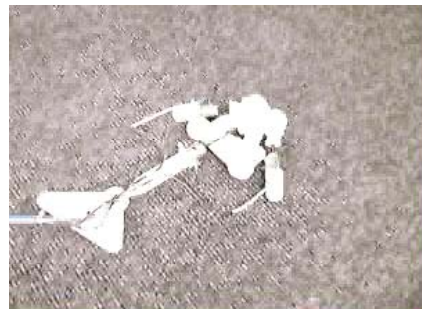


## Coevolución cooperativa

“Proyecto Golem” : <http://golem03.cs-i.brandeis.edu/fabrication.html>

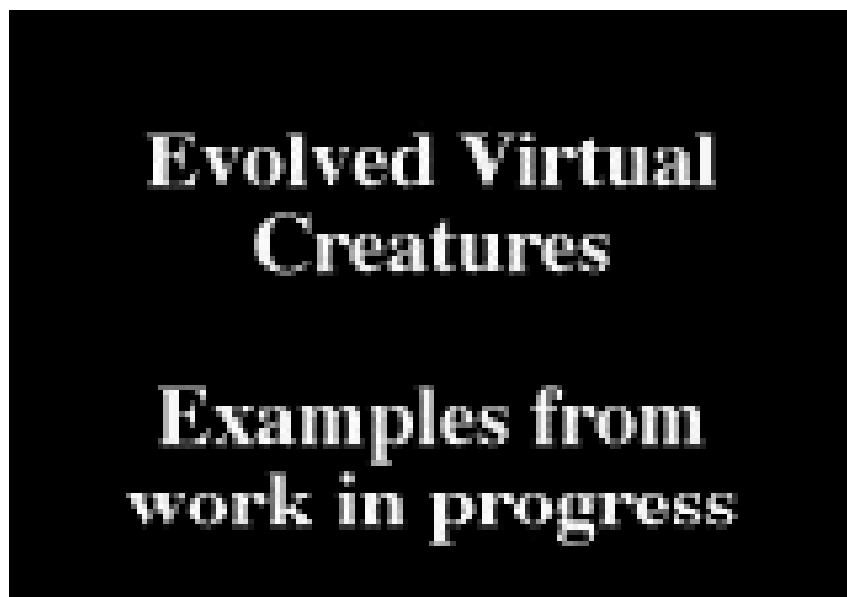


*Ejemplo de estructura final en el trabajo de Lipson y Pollack (2000).*

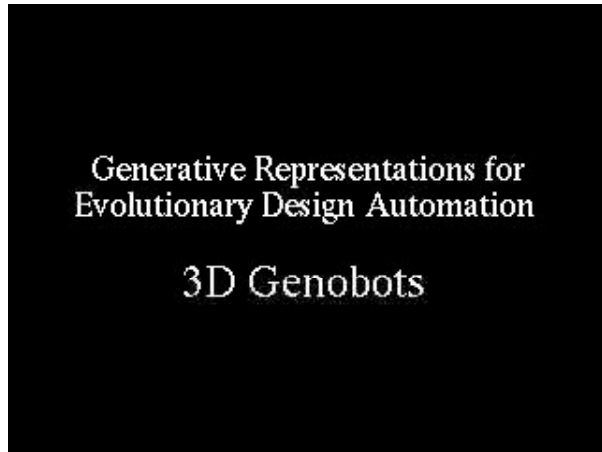
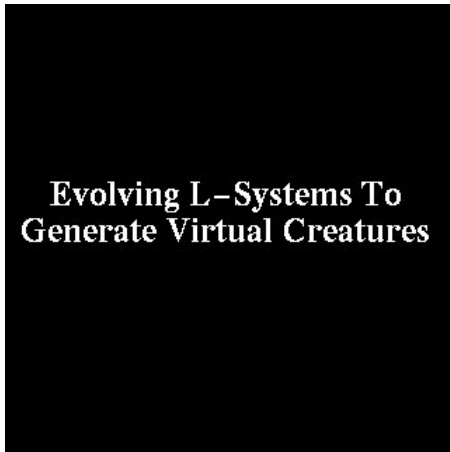


## Coevolución cooperativa

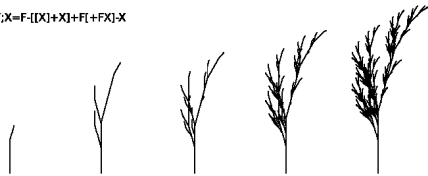
“Criaturas Virtuales de Sims”:



# Coevolución cooperativa



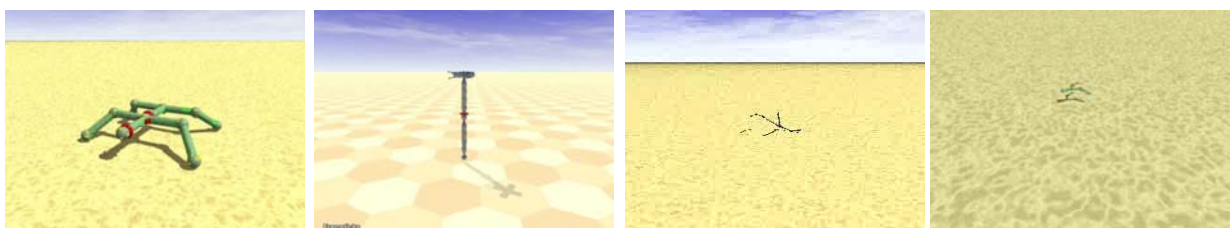
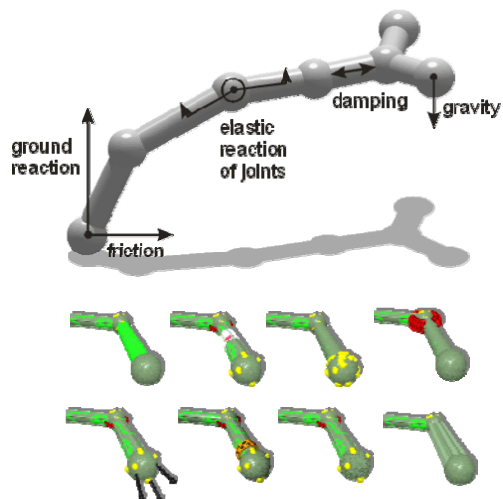
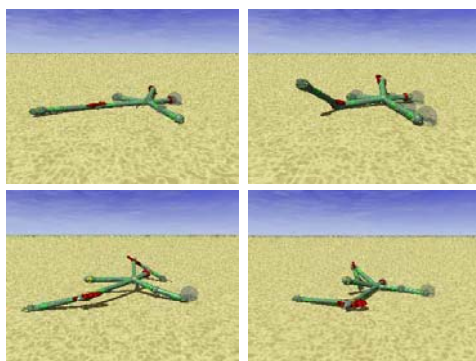
Axiom: X  
Rule: F=FF;X=F-[X]+X]+F+[FX]-X



Evolución de Sistemas de Lindenmayer para generación de morfologías.

# Coevolución cooperativa

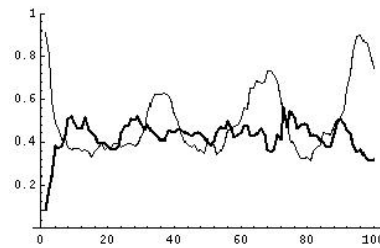
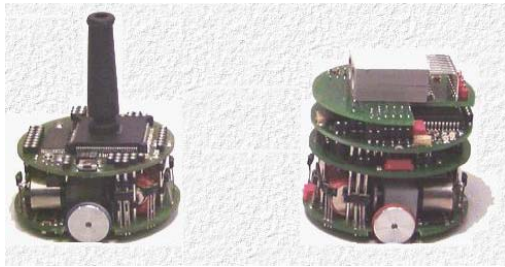
“Fransticks”:



# Coevolución competitiva

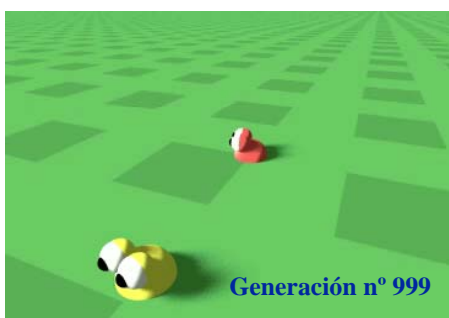
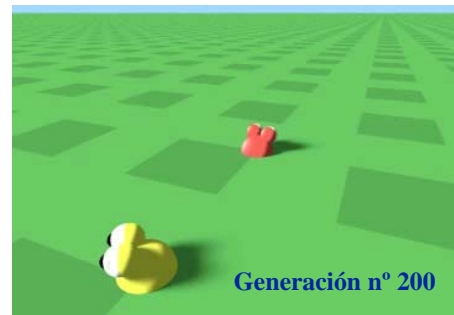
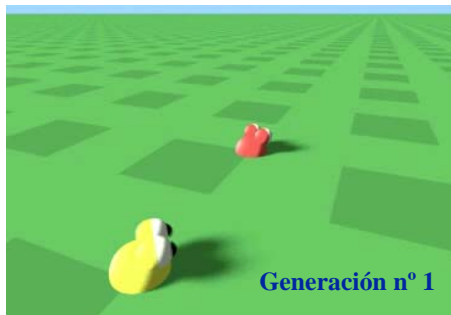
Coevolución **competitiva**: la calidad de un cromosoma (controlador) se mide en función de cómo realiza su tarea respecto a la tarea contraria o competitiva del cromosoma oponente.

Ejemplo de **predador-presa** (Floreano y Nolfi).



**Problema de la “Reina Roja”**: el espacio de calidad es ahora dinámico.

# Coevolución competitiva



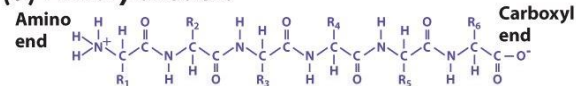
Diferentes instantáneas de una simulación gráfica de persecución-evasión realizada por Cliff y Miller.

# Simulación del proceso de plegado de proteínas mediante autómatas celulares

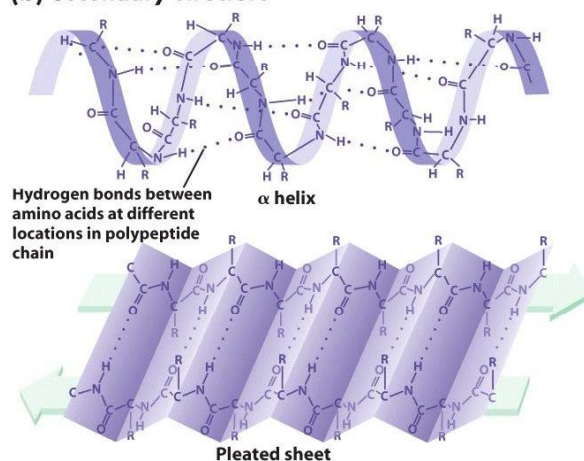
Proteínas

Predicción  
“ab initio”

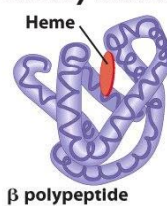
(a) Primary structure



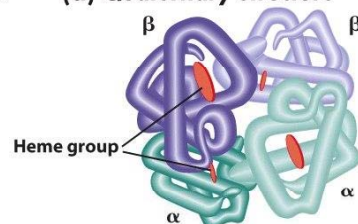
(b) Secondary structure



(c) Tertiary structure



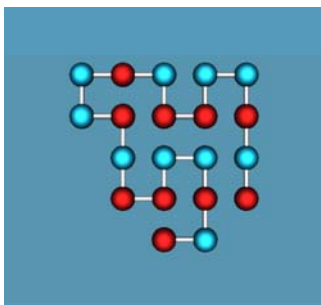
(d) Quaternary structure



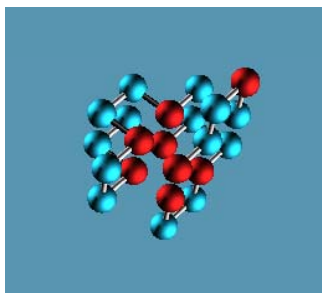
# Proteínas. Modelo HP

	NONPOLAR, HYDROPHOBIC	R GROUPS	POLAR, UNCHARGED	
Alanine Ala A MW = 89	$\begin{array}{c} \text{OOC}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_3 \end{array}$		$\text{H} - \text{CH} - \text{COO}^-$   $\text{N H}_3^+$	Glycine Gly G MW = 75
Valine Val V MW = 117	$\begin{array}{c} \text{OOC}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$		$\text{HO} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^-$   $\text{N H}_3^+$	Serine Ser S MW = 105
Leucine Leu L MW = 131	$\begin{array}{c} \text{OOC}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$		$\text{OH} - \text{CH} - \text{CH} - \text{COO}^-$   $\text{CH}_3$   $\text{N H}_3^+$	Threonine Thr T MW = 119
Isoleucine Ile I MW = 131	$\begin{array}{c} \text{OOC}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \end{array}$		$\text{HS} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^-$   $\text{N H}_3^+$	Cysteine Cys C MW = 121
Phenylalanine Phe F MW = 131	$\begin{array}{c} \text{OOC}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$		$\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^-$   $\text{N H}_3^+$	Tyrosine Tyr Y MW = 181
Tryptophan Trp W MW = 204	$\begin{array}{c} \text{OOC}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2 \end{array}$		$\text{NH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^-$   $\text{N H}_3^+$	Asparagine Asn N MW = 132
Methionine Met M MW = 149	$\begin{array}{c} \text{OOC}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{S} - \text{CH}_3 \end{array}$		$\text{NH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^-$   $\text{N H}_3^+$	Glutamine Gln Q MW = 146
Proline Pro P MW = 115	$\begin{array}{c} \text{OOC}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2 \\   \quad \quad   \\ \text{HN} - \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$		<b>POLAR BASIC</b> $\text{NH}_3^+ - \text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH} - \text{COO}^-$   $\text{N H}_3^+$	Lysine Lys K MW = 146
Aspartic acid Asp D MW = 133	<b>POLAR ACIDIC</b> $\begin{array}{c} \text{OOC}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O})\text{O}^- \end{array}$		$\text{NH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH} - \text{COO}^-$   $\text{N H}_3^+$	Arginine Arg R MW = 174
Glutamine acid Glu E MW = 147	$\begin{array}{c} \text{OOC}^- \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O})\text{O}^- \end{array}$		$\text{HN} = \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^-$   $\text{N H}_3^+$	Histidine His H MW = 155

## Modelo HP



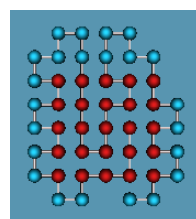
Grid 2D



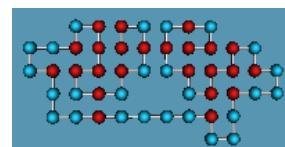
Grid 3D

- Los aminoácidos se clasifican en:
  - H (hidrofóbicos):** tienden a formar un núcleo en el interior de la proteína
  - P (polares):** tienden a concentrarse en el exterior de la proteína
- Cada proteína se representa mediante una cadena:

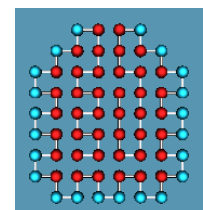
HPHPPHHPHPPHPHHPHPH



Opt - 23



Opt - 21



Opt - 42

### Benchmarks



# Modelo HP

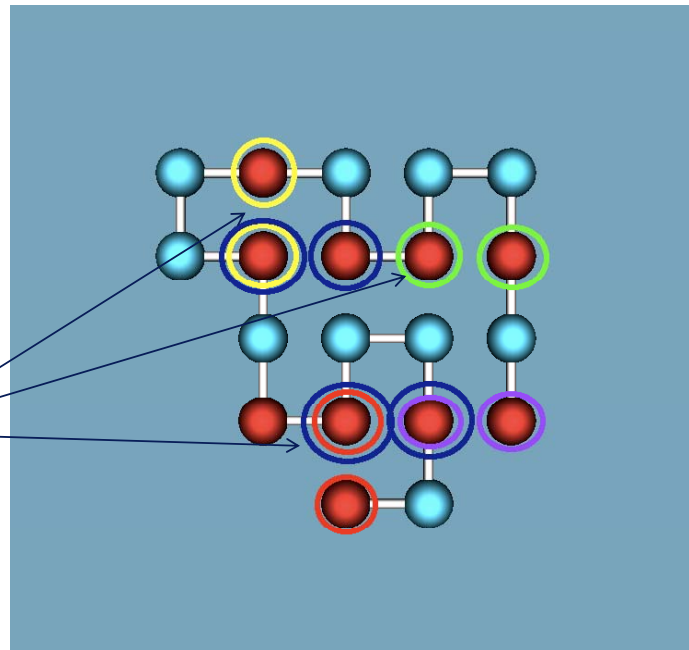
Matriz energética en HP

$$E = \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

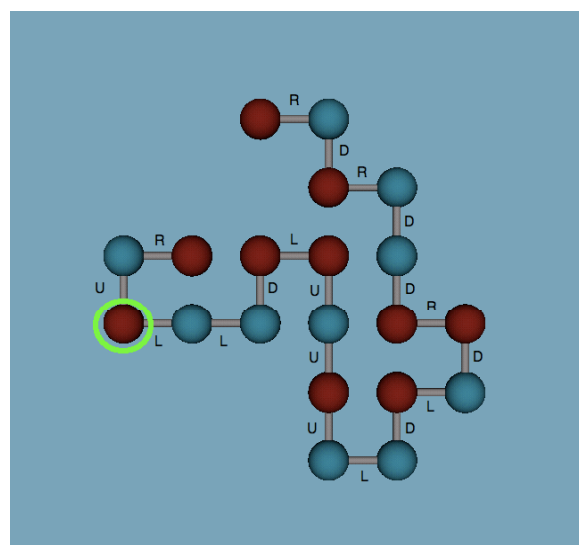
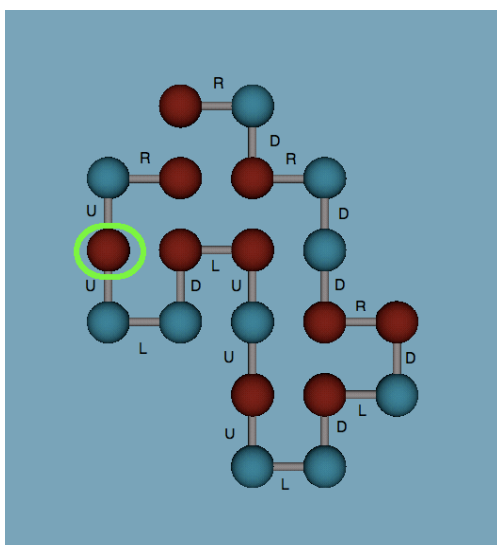
Contatos HH

Contatos HH

La energía refleja el hecho de que los aminoácidos hidrofóbicos tienen propensión a formar un núcleo hidrofóbico.

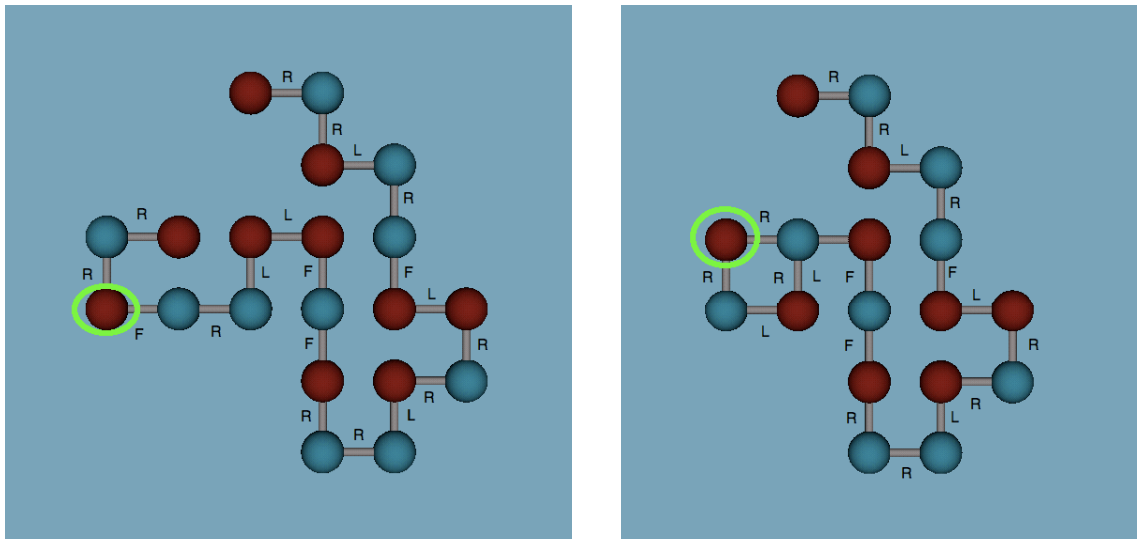


## Representación: movimientos absolutos



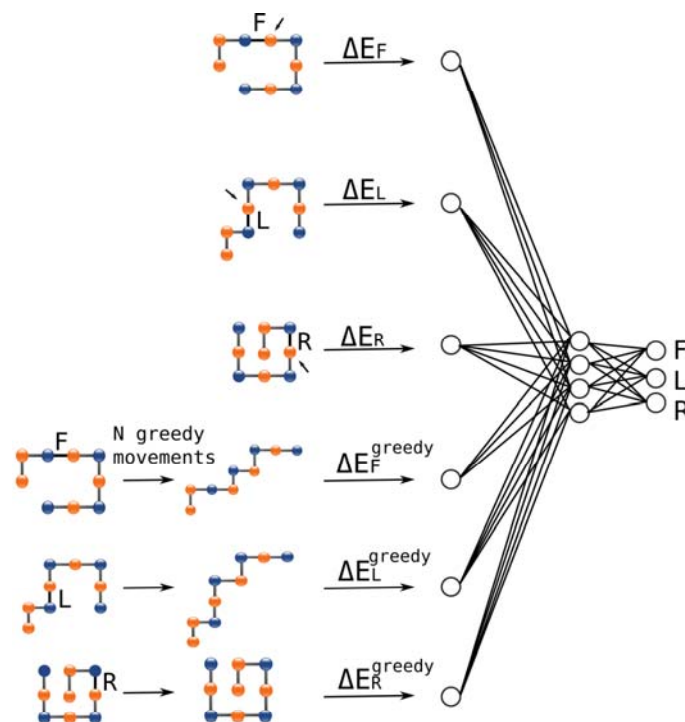
Movimientos absolutos: U, D, L, R (Grid 2D)

# Representación: movimientos relativos

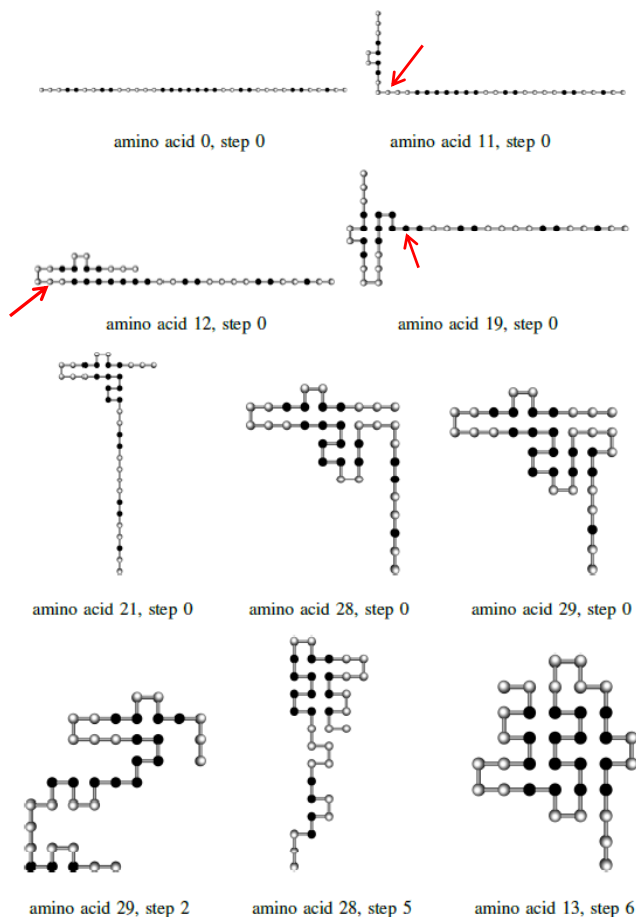


Movimientos relativos: F, L, R (Grid 2D)

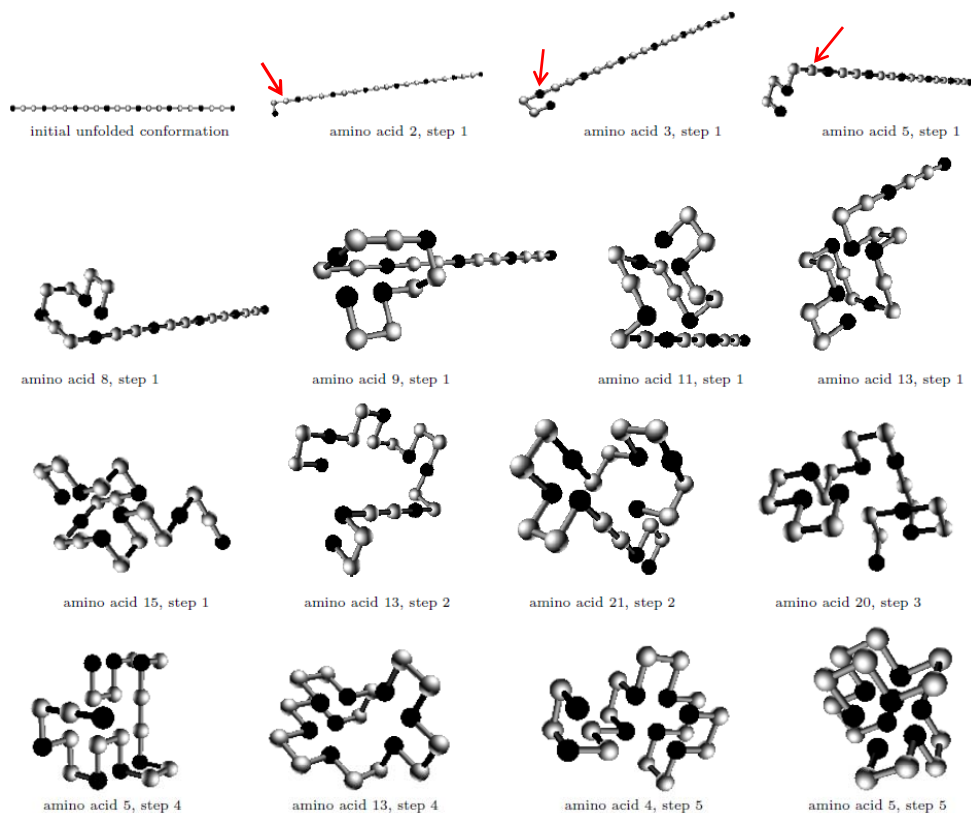
# Plegamiento de proteínas con “Neural Cellular Automata”



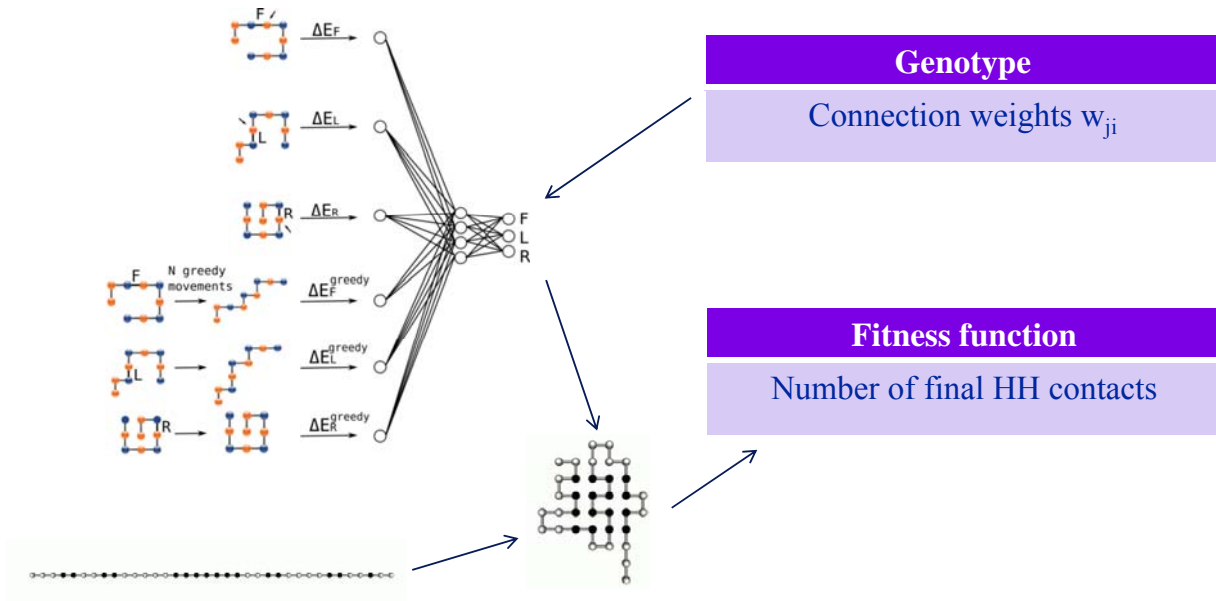
# Plegamiento de proteínas. Ejemplo en 2D



# Plegamiento de proteínas. Ejemplo en 3D



# Evolucionando “Neural Cellular Automata”. Evolución Diferencial



## Evolución Diferencial

### Algorithm 1 Differential Evolution Algorithm.

```

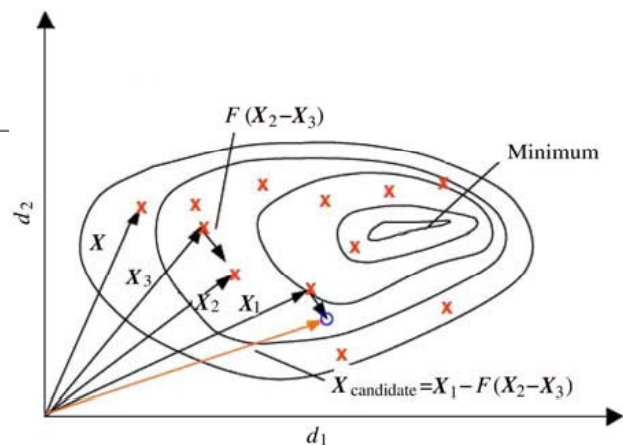
1: Initialize the population randomly
2: repeat
3:   for all individual  $x$  in the population do
4:     Let  $x_1, x_2, x_3 \in$  population, randomly obtained  $\{x_1, x_2, x_3, x$  different from each other. $\}$ 
5:     Let  $R \in \{1, \dots, n\}$ , randomly obtained  $\{n$  is the length of the chain. $\}$ 
6:     for  $i = 1$  to  $n$  do
7:       Pick  $r_i \in U(0, 1)$  uniformly from the open range  $(0, 1)$ .
8:       if  $(i = R) \vee (r_i < CR)$  then
9:          $y_i \leftarrow x_{1i} + F(x_{2i} - x_{3i})$ 
10:      else
11:         $y_i = x_i$ 
12:      end if
13:    end for  $\{y = [y_1, y_2, \dots, y_n]$  is a new generated candidate individual $\}$ 
14:    if  $f(y) < f(x)$  then
15:      Replace individual  $x$  by  $y$ 
16:    end if
17:  end for
18: until termination criterion is met
19: return  $z \in$  population  $\setminus \forall t \in$  population,  $f(z) \leq f(t)$ 

```

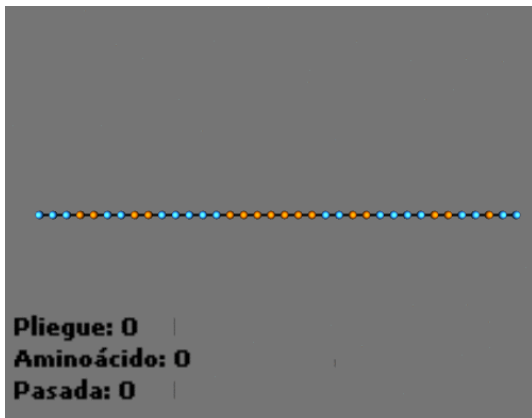
In our application:  $F:0.9$

$CR:0.9$

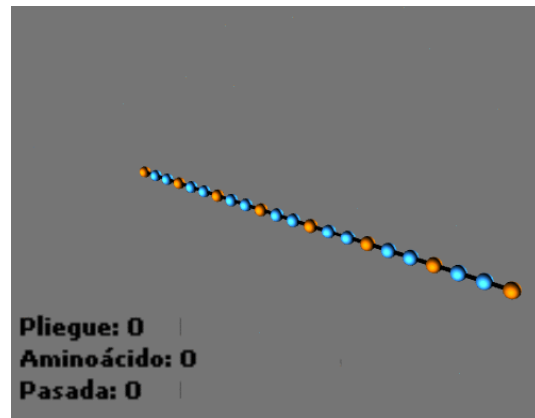
$X_1$  selected with tournament



# Modelado del proceso de plegado de proteínas



2D sequence – Optimum: 14 HH contacts

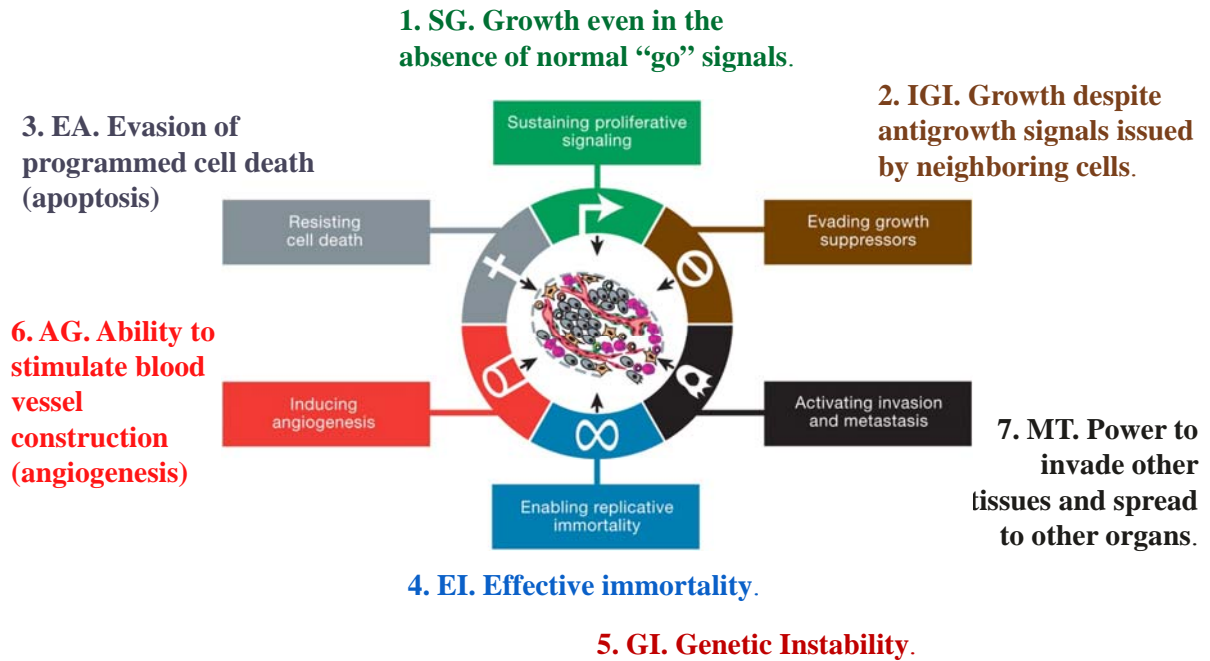


3D sequence – Optimum: 12 HH contacts

## Simulación de crecimiento tumoral mediante autómatas celulares

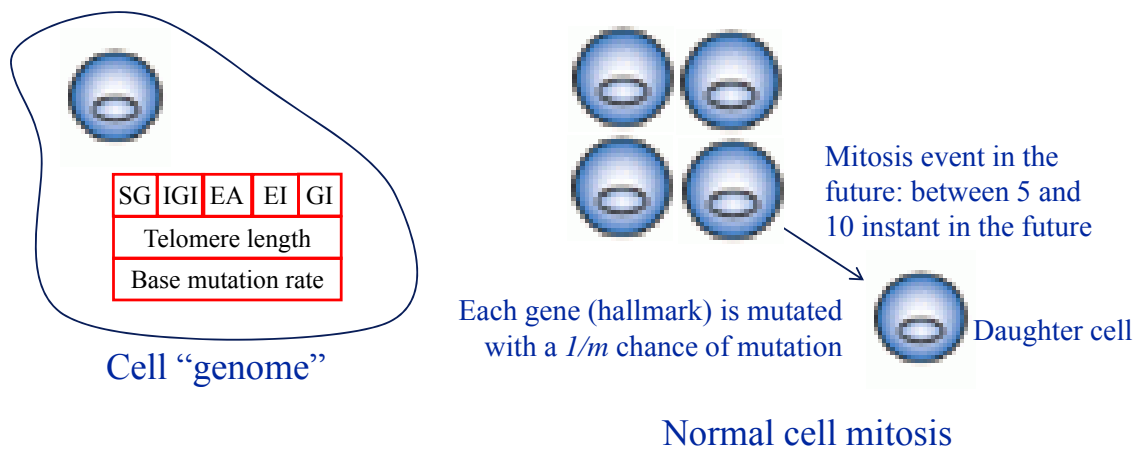


# Cancer hallmarks



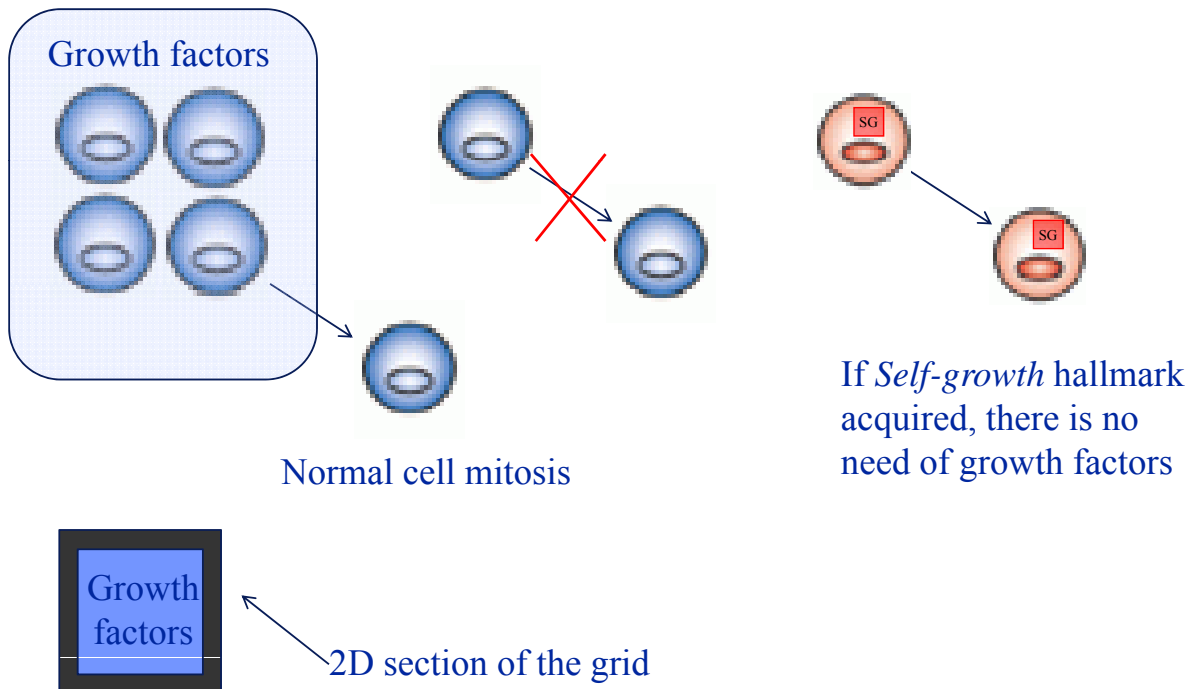
Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2000) The hallmarks of cancer, *Cell*, 100, 57-70.

## AC Cell growth simulation

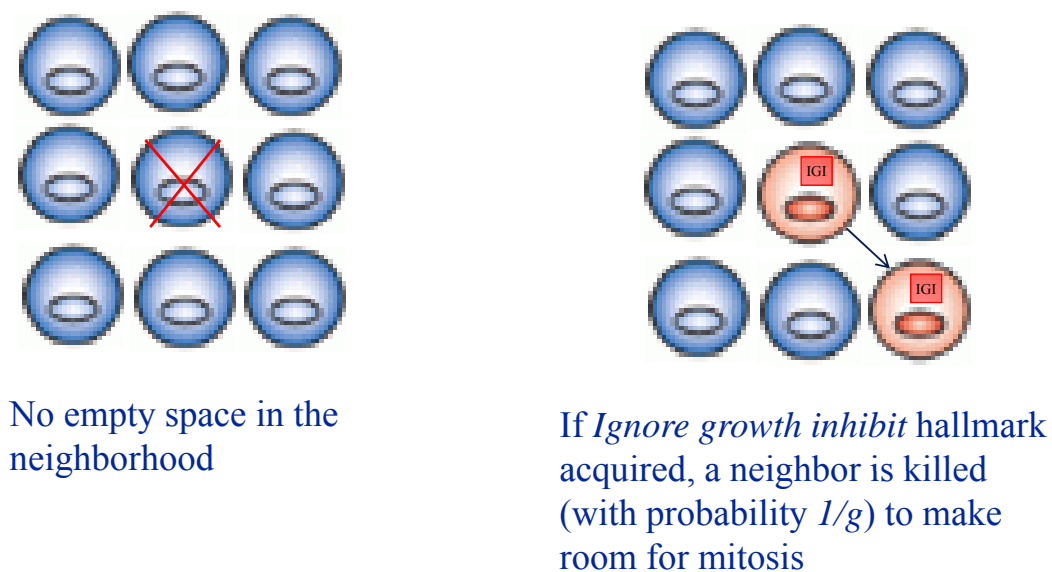


1 iteration = 2.6 hours  
5000 iterations = 75 weeks

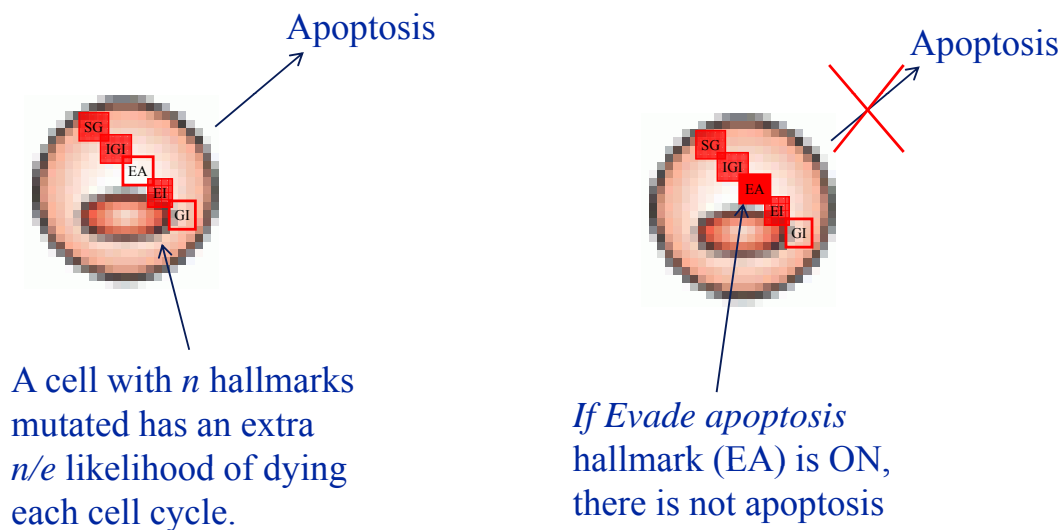
## AC Cell growth simulation. Self-growth hallmark (SG)



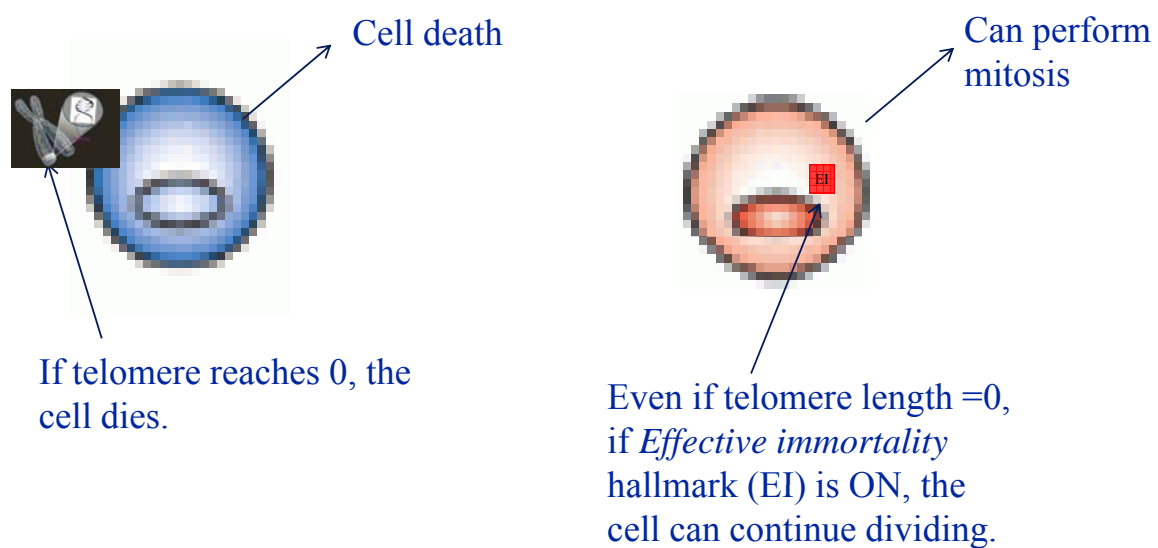
## AC Cell growth simulation. Ignore growth inhibit hallmark (IGI)



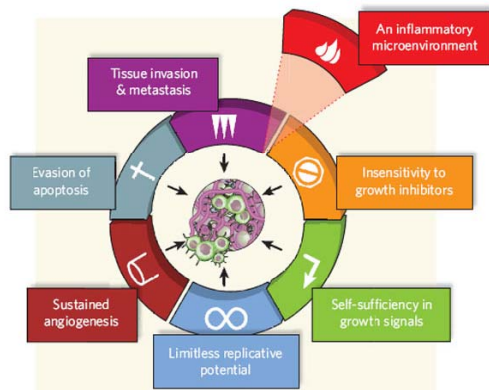
## AC Cell growth simulation. Evade apoptosis hallmark (EA)



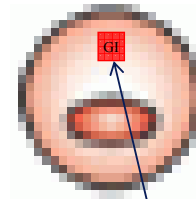
## AC Cell growth simulation. Effective immortality hallmark (EI)



# AC Cell growth simulation. Genetic instability (GI)



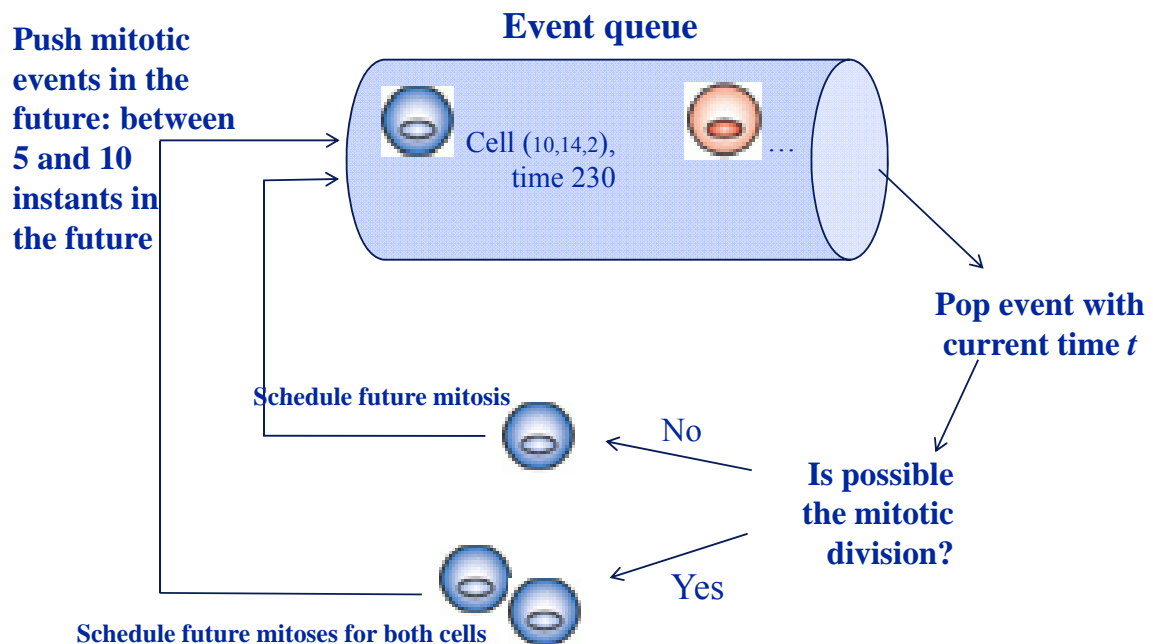
Hanahan and Weinberg (2011), "Hallmarks of Cancer: The Next Generation", *Cell*.



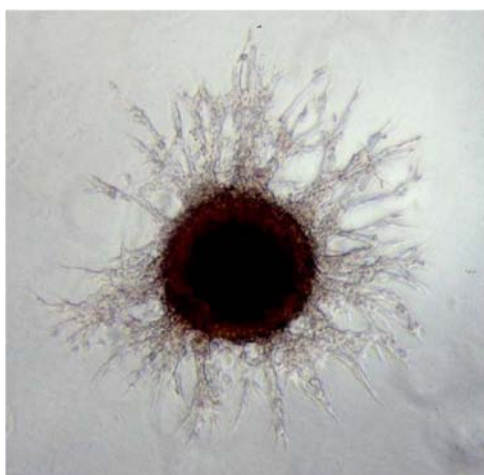
If Genetic instability factor (GI) is ON

Increment the cell base mutation rate by a factor ( $i$ )

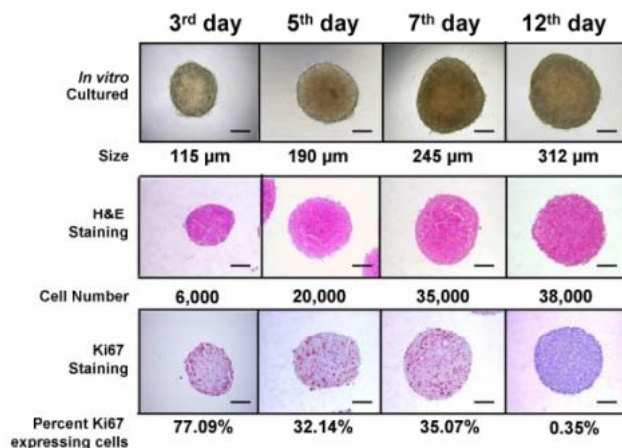
## Event model



# Simulating cancer cell cultures: Multicellular spheroids



Microscopy image of a multicellular tumor spheroid, exhibiting an extensive branching system that rapidly expands into the surrounding extracellular matrix gel. These branches consist of multiple invasive cells. Guiot *et al. Theoretical Biology and Medical Modelling* 2007 4:4 doi:10.1186/1742-4682-4-4

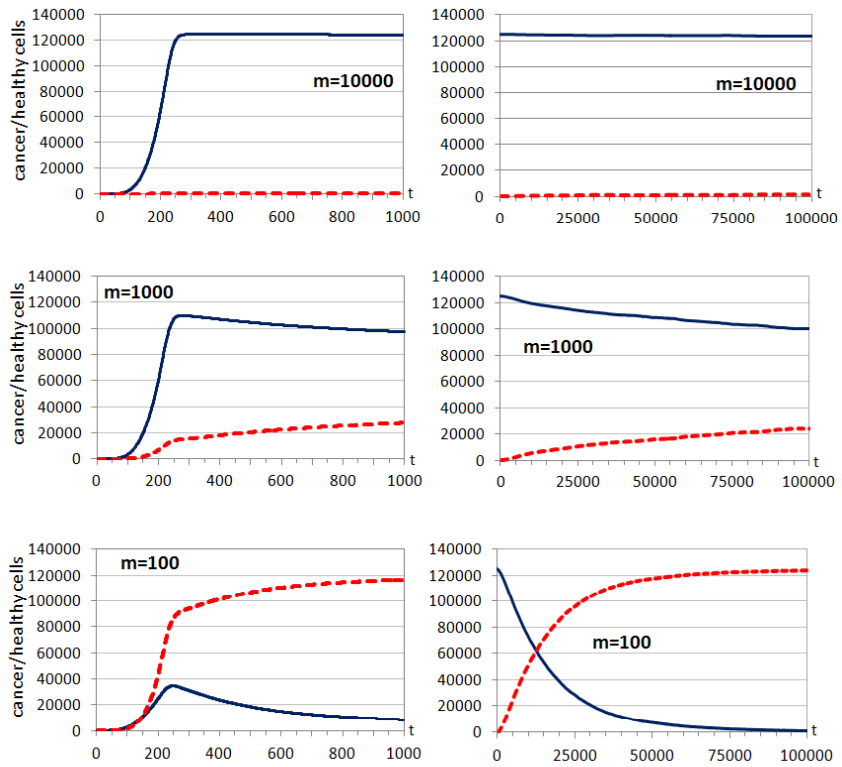


Growth stages of 3D-cultured CT26 colon cancer spheroid. Five hundred suspension cancer cells were dispensed into each well of a 48-well culture tray. Trays were then inverted and incubated during 12 days. Spheroids were collected on days 3, 5, 7 and 12 and processed for cell counting, spheroid diameter determination and immunohistochemical detection of Ki67-expressing cells. Scale bar: 100  $\mu\text{m}$ . Valcárcel M, et al.- *J Transl Med* (2008)

## Algunas simulaciones y resultados

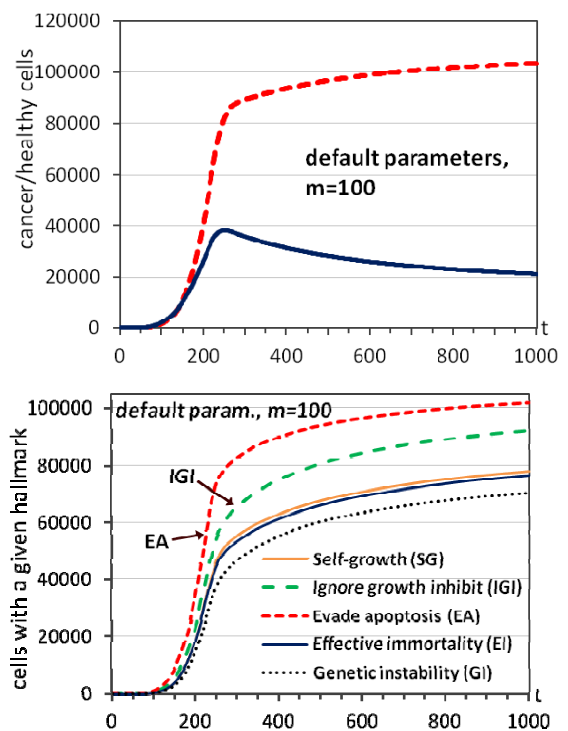


# Dependence on hallmark parameters



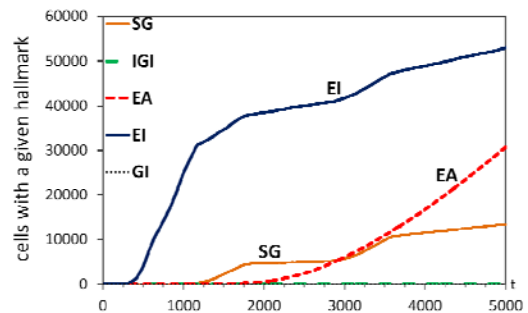
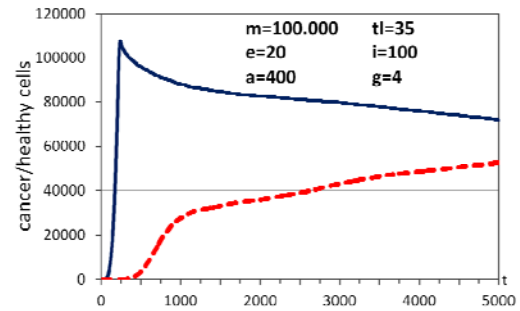
Evolution through time iterations of the number of healthy cells (continuous lines) and cancer cells (dashed lines) for different base mutation rates ( $1/m$ )

## Simulation run with default parameters and m=100



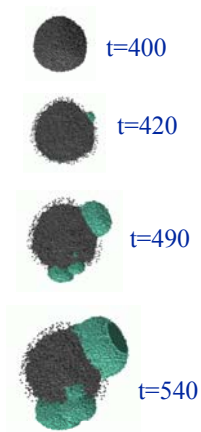
Grid size=125000, mutation rate=0.01

## Simulation run with parameters that facilitates cancer appearance



Grid size=125000, mutation rate= $10^{-5}$

## Simulation run with parameters that facilitates cancer appearance

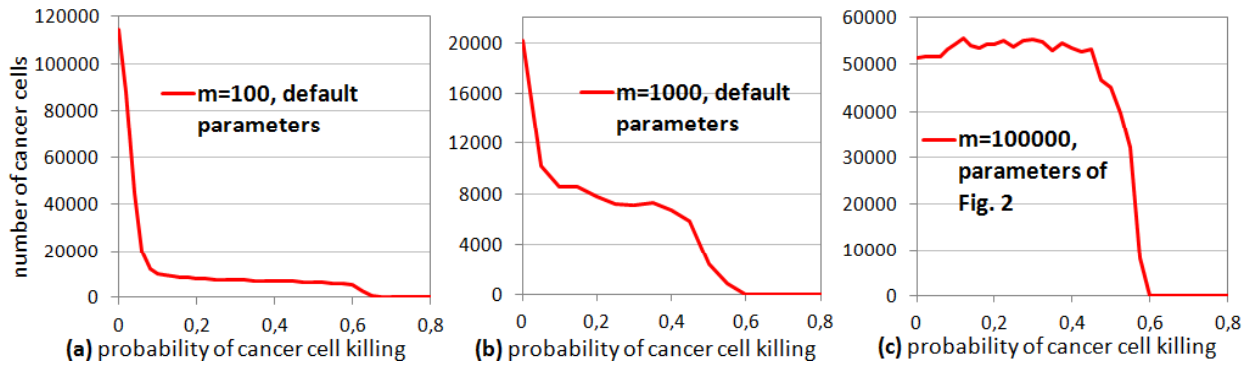


Snapshots of the cellular system at different time steps

Grid size= $10^6$ , mutation rate= $10^{-5}$

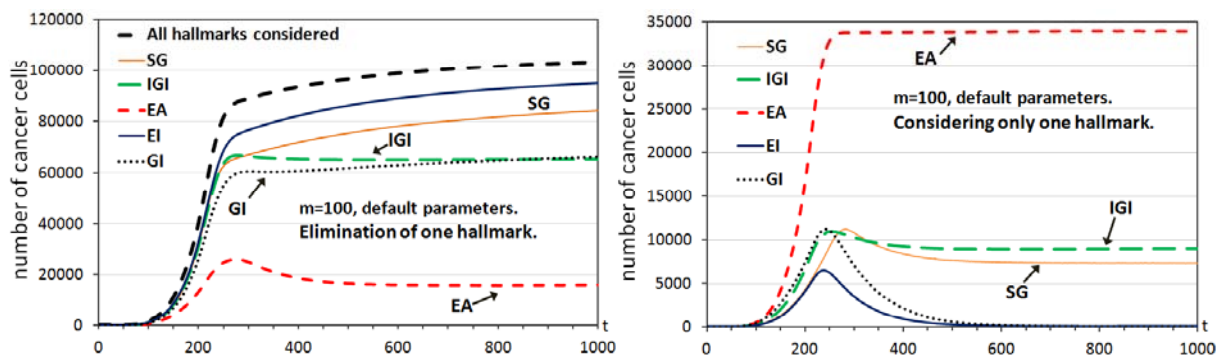
0

# Behavior transitions when killing cancer cells



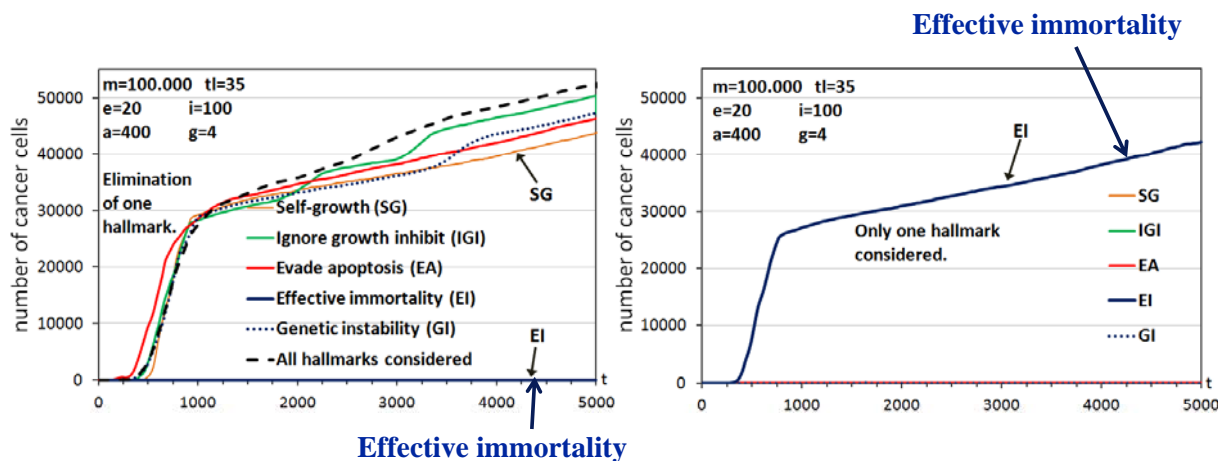
Effect of killing cancer cells during tumor growth for different killing probabilities and using three parameter sets.

# Relevance of hallmarks



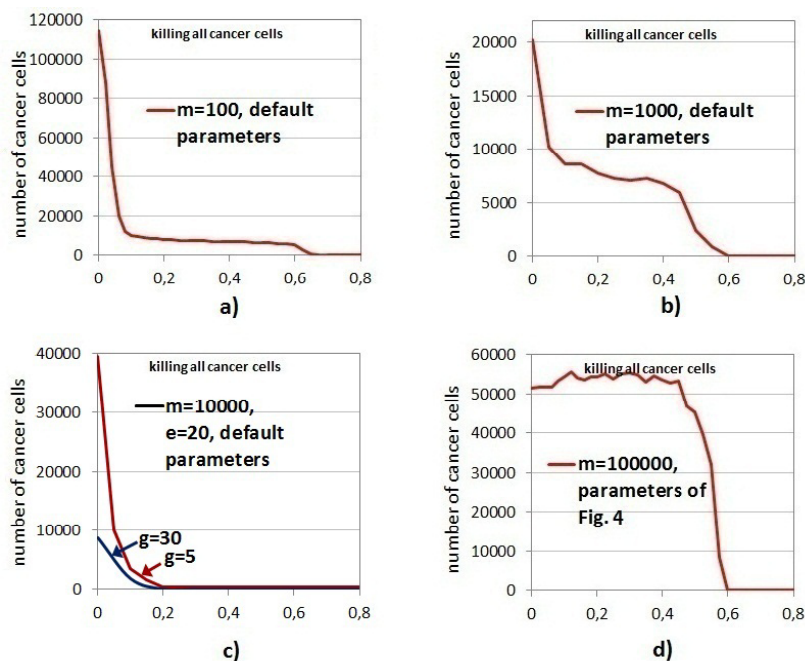
Effect of elimination of individual cancer hallmarks. Default parameters.

# Relevance of hallmarks

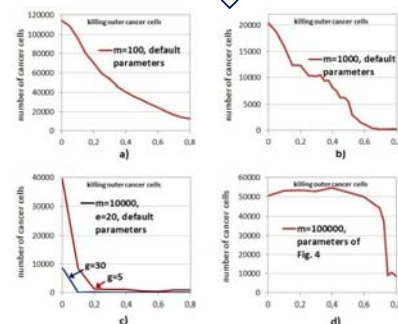


Effect of elimination of individual cancer hallmarks. Special parameters

# Behavior transitions

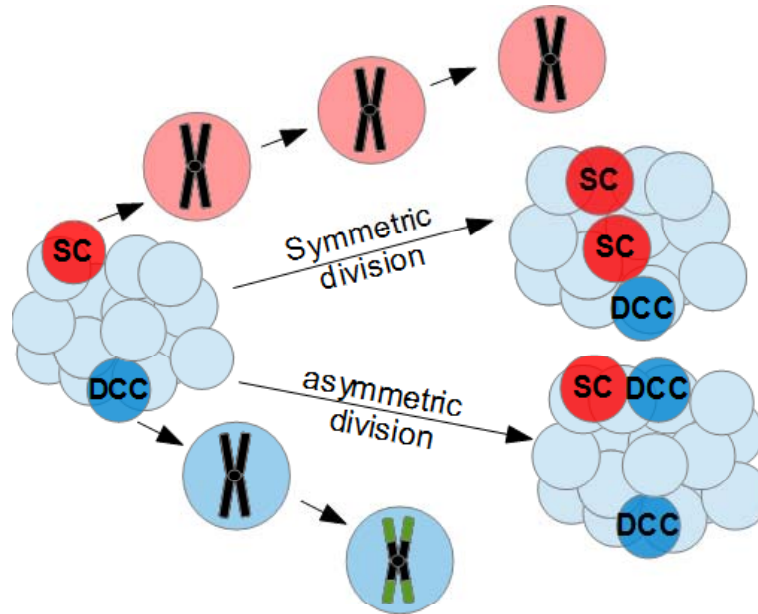


Killing only outer cancer cells



Effect of killing cancer cells during tumor growth for different killing probabilities and using four parameter sets.

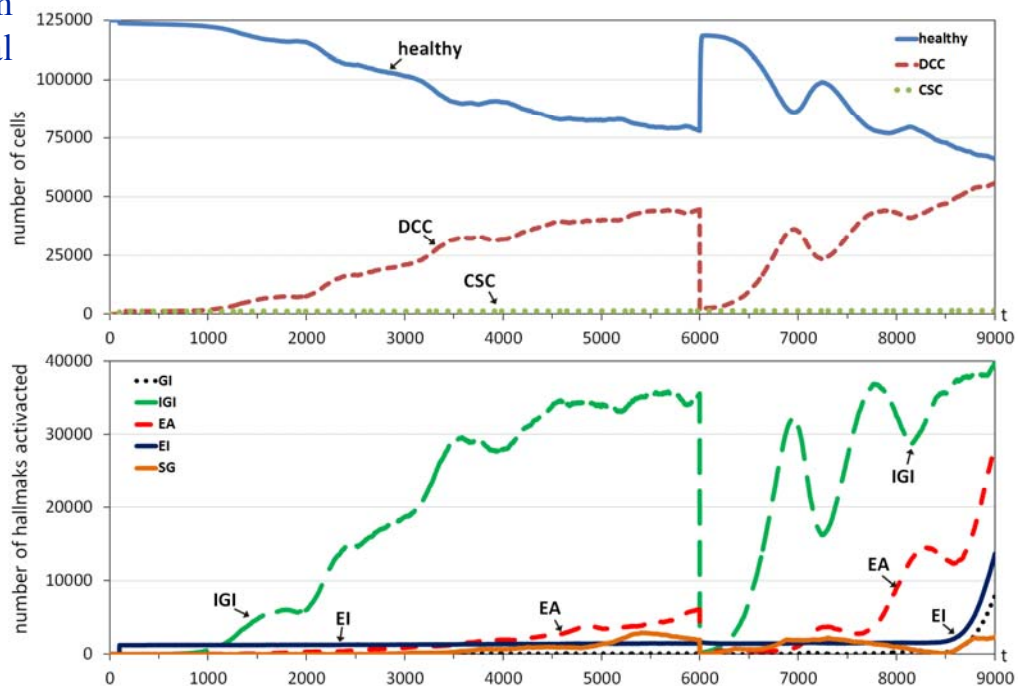
# Cancer Stem Cells



CSCs can divide symmetrically or asymmetrically to produce Differentiated Cancer Cells (DCCs) with limited proliferative capability.

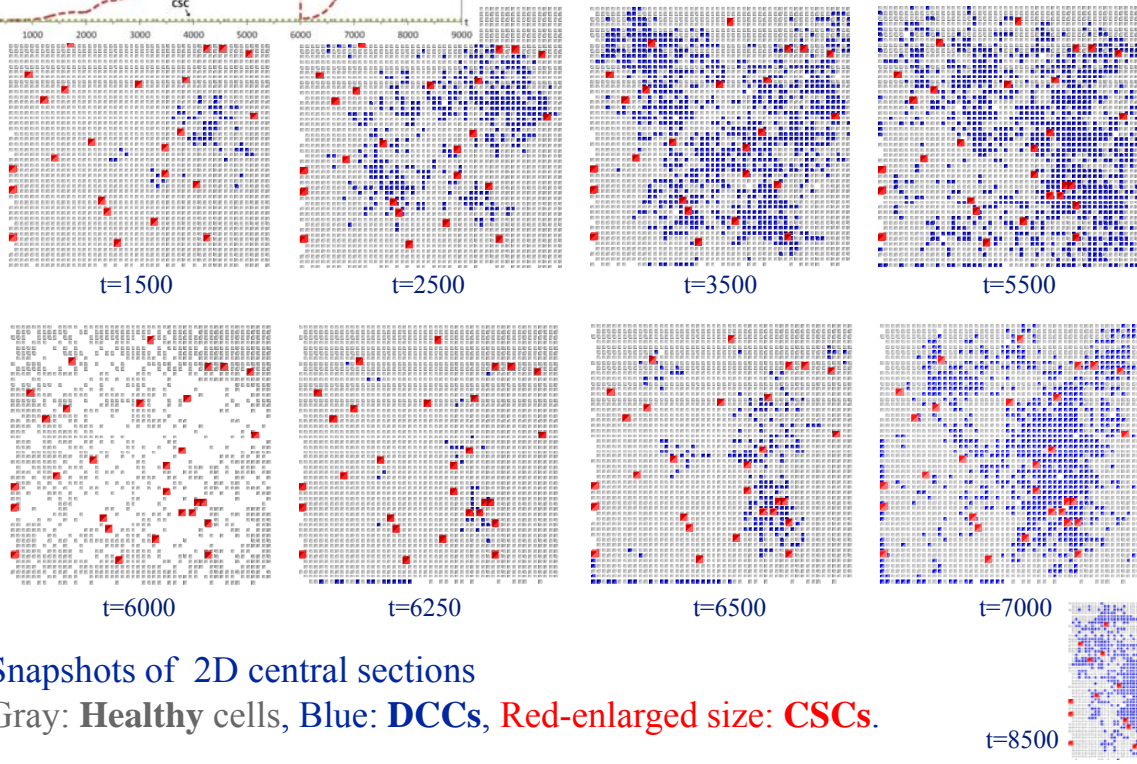
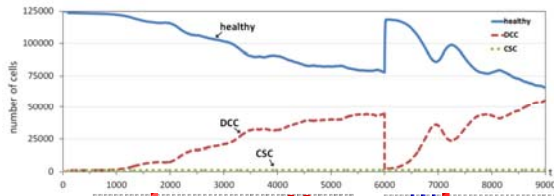
Example with high invasion potential

## Simulating Cancer Stem Cells



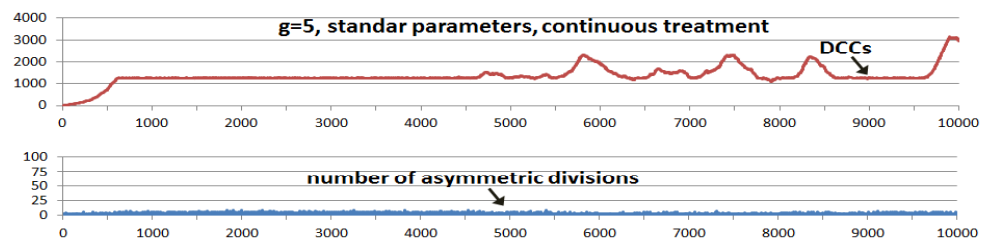
Introduction of Cancer Stem Cells (CSCs) in the multicellular system evolution. Standard parameters and  $g=5$ .

# Simulating Cancer Stem Cells

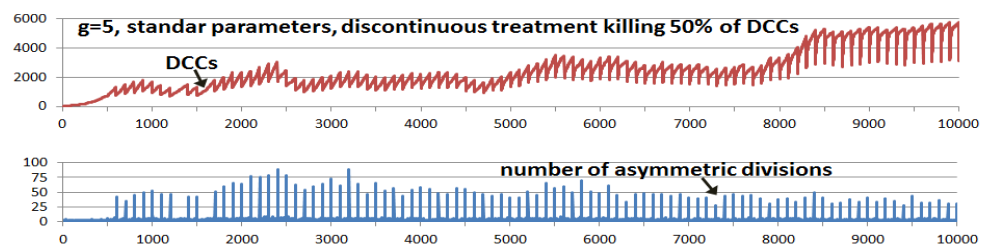


Snapshots of 2D central sections  
 Gray: **Healthy** cells, Blue: **DCCs**, Red-enlarged size: **CSCs**.

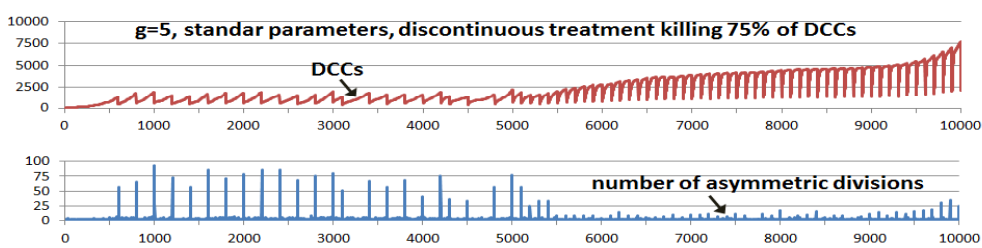
## Simulating treatments



(a)



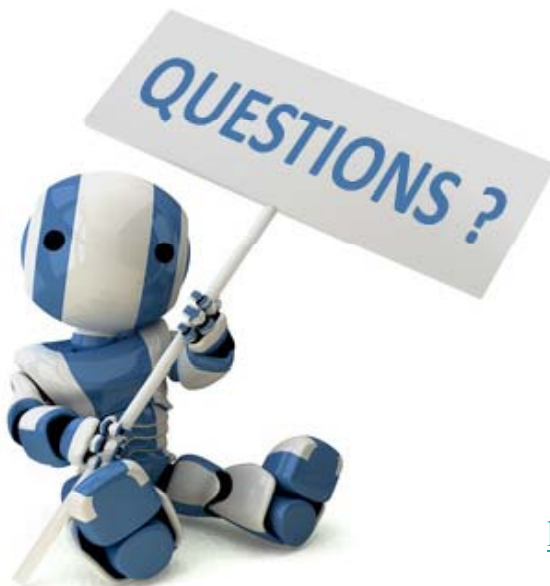
(b)



(c)



- Adami, C. (1998), *Introduction to artificial life*, Telos-Springer Verlag.
- Floreano, D. and Mattiussi, C. (2008), *Bio-Inspired Artificial Intelligence*, MIT Press.
- Ilachinski, A. (2001), *Cellular automata. A discrete universe*. World Scientific.
- Langton, C.G. (1989), “Artificial life”, *Artificial Life, SFI Studies in the Sciences of Complexity*, Vol. VI, C.G. Langton (Eds.), 1-47, Addison-Wesley.
- Monteagudo, A. and Santos, J. (2014), “Studying the capability of different cancer hallmarks to initiate tumor growth using a cellular automaton simulation. Application in a cancer stem cell context”, *Biosystems* 115: 46-58.
- Nolfi, S., Floreano, D. (2000), *Evolutionary Robotics*, MIT Press.
- Santos, J. (2007), *Vida Artificial. Realizaciones Computacionales*, Servicio de Publicaciones de la Universidad de A Coruña.
- Santos, J., Duro, R.J. (2005), *Evolución Artificial y Robótica Autónoma*, Ra-Ma.
- Santos, J. and Monteagudo, A. (2014), “Analysis of behaviour transitions in tumour growth using a cellular automaton simulation”, *IET Systems Biology*, doi: 10.1049/iet-syb.2014.0015.
- Santos, J., Villot, P., Diéguez, M. (2014), “Emergent protein folding modeled with evolved neural cellular automata using the 3D HP model”, *Journal of Computational Biology* .



<http://www.dc.fi.udc.es/ai/~santos/>