

Alineación dosis-respuesta y transmisión de información en sistemas de señalización celular

David Gordillo Alaniz

XIV Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Biología Matemática
5 al 9 de octubre de 2026



DOCTORADO
en
CIENCIAS
BIOMÉDICAS



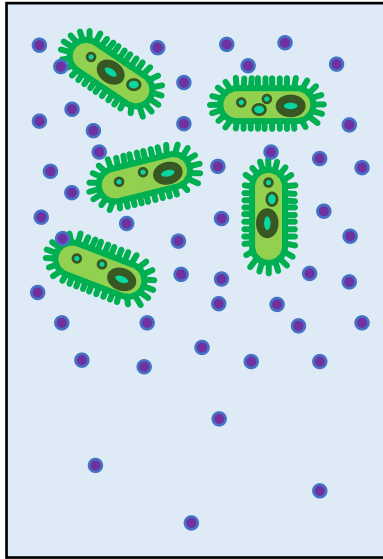
CENTRO DE CIENCIAS
MATEMÁTICAS



La información regula respuestas en los seres vivos

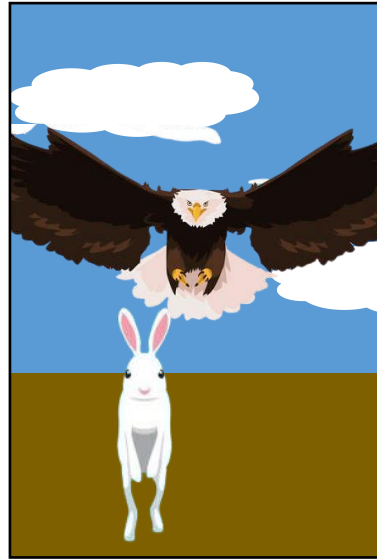
1

Microorganismos



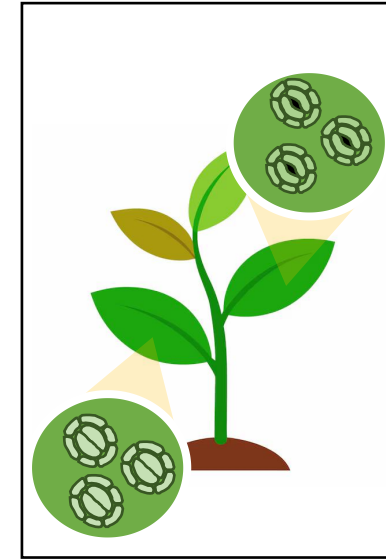
Detectan nutrientes
y responden
moviéndose a áreas
de mayor
concentración

Animales



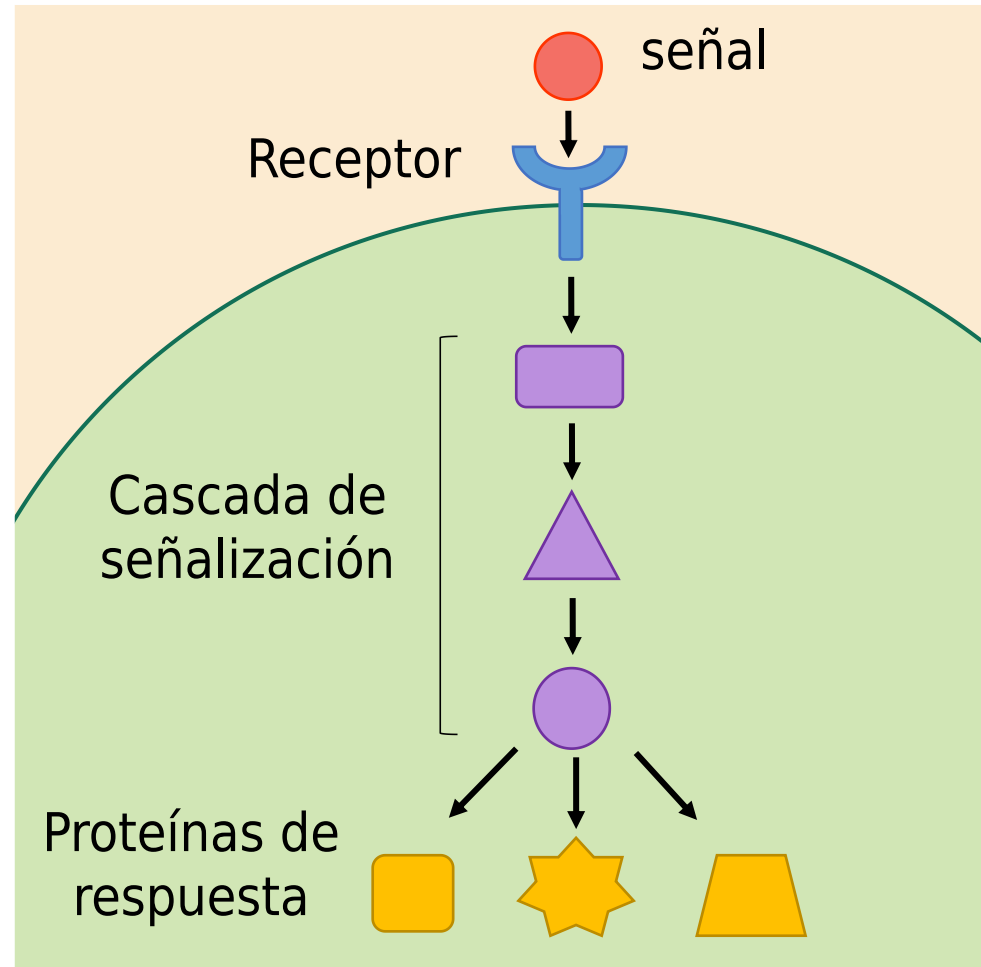
Detectan
depredadores y
responden
huyendo

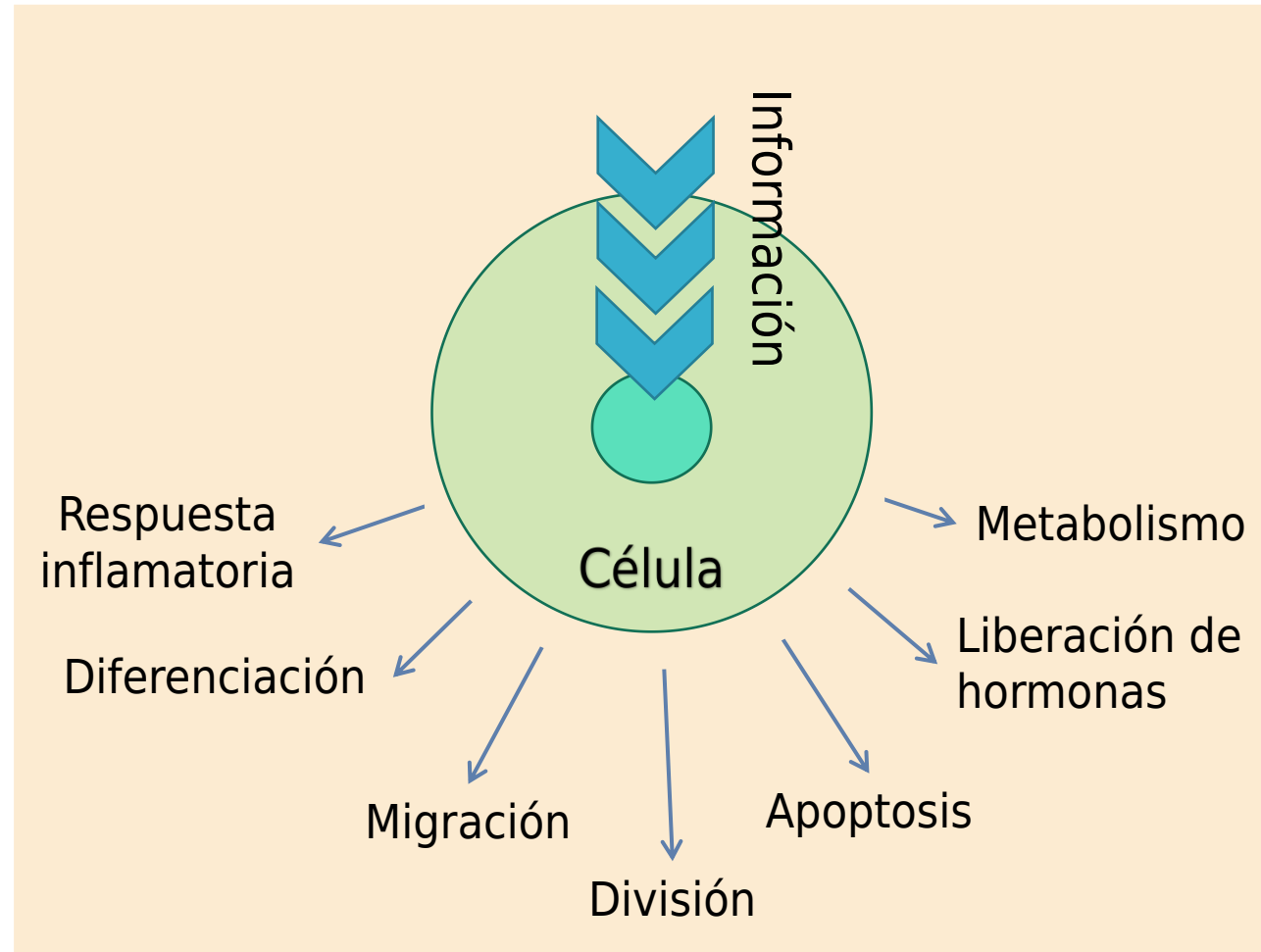
Plantas

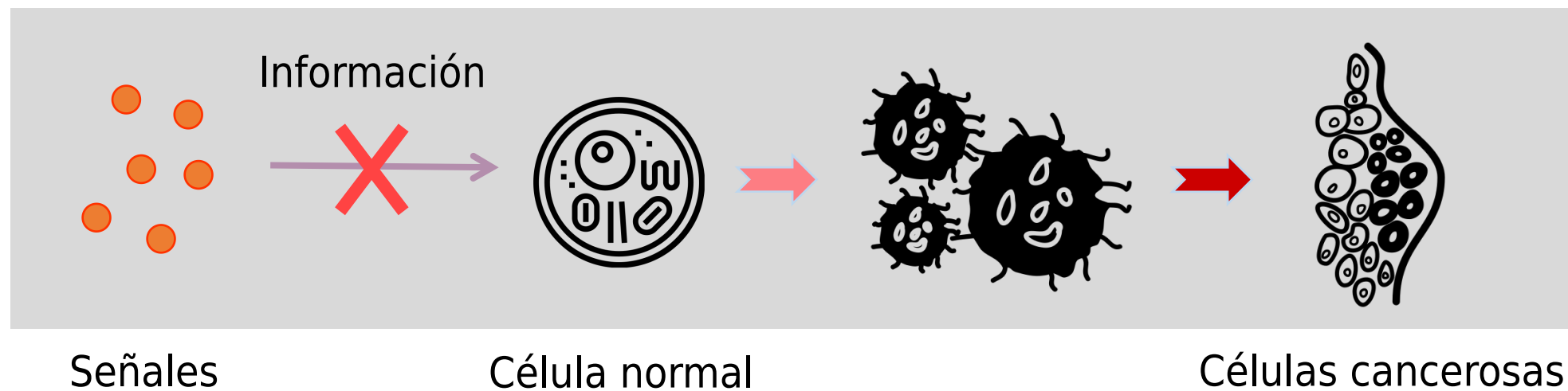


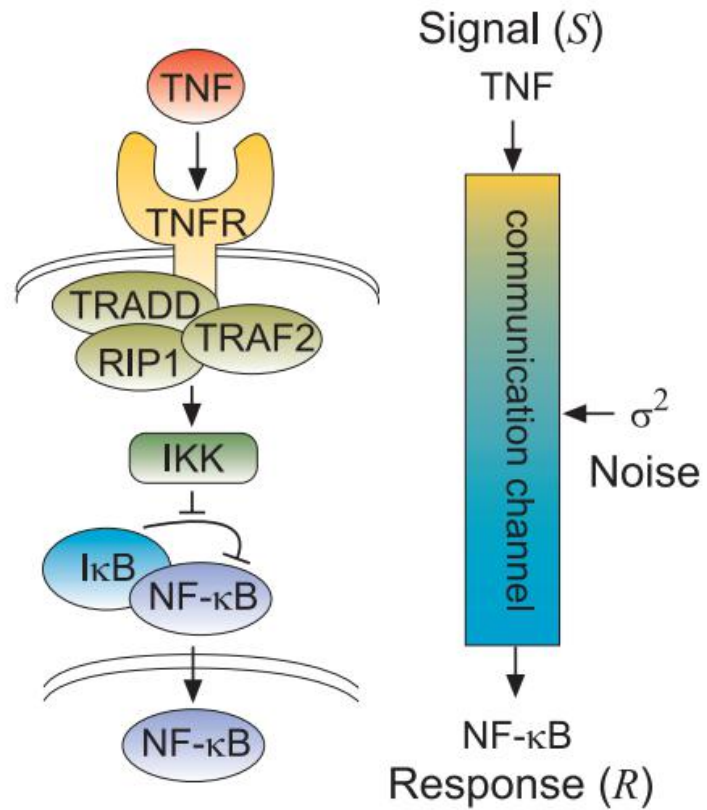
Detectan sequía y
responden
cerrando sus
estomas

Información se obtiene a través sistemas de señalización celular 2

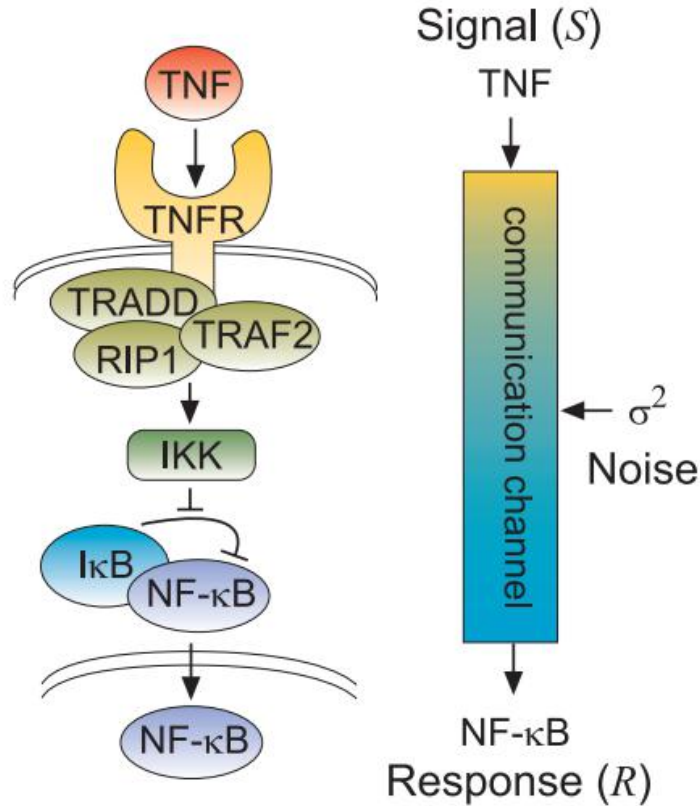








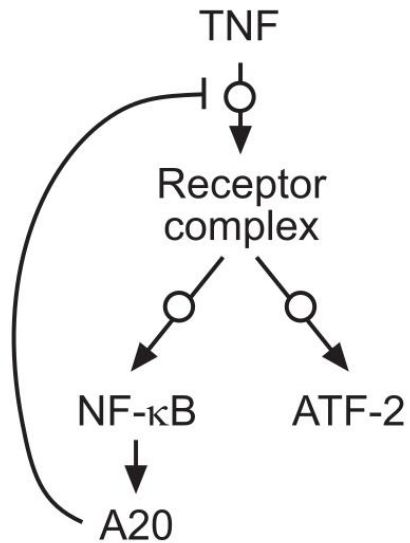
Cheong et. al., (2011). *Science*.



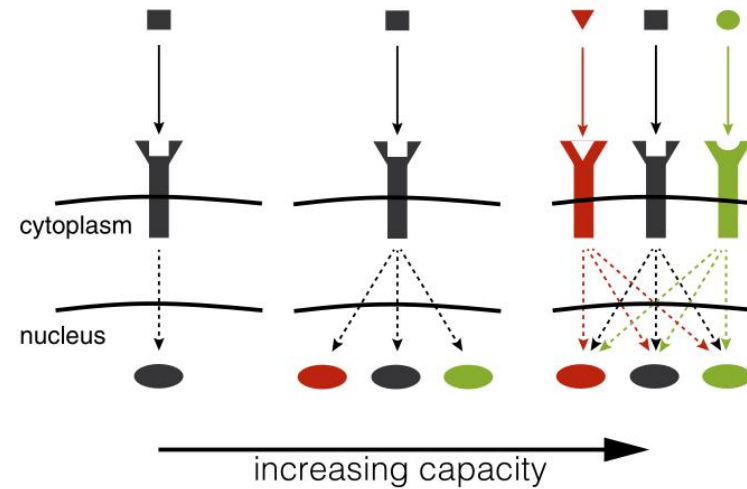
Cheong *et al.*, (2011). *Science*.

Signal	Response	$\hat{C}_{S,P}$ (bits)
1. TNF	NF- κ B	0.92 ± 0.01
1.1. TNF	ATF-2	0.85 ± 0.02
1.2. TNF	NF- κ B & ATF-2	1.05 ± 0.02
2. PDGF	NF- κ B	0.67 ± 0.01
2.1. PDGF	ATF-2	0.74 ± 0.01
2.2. PDGF	NF- κ B & ATF-2	0.81 ± 0.02
3. EGF	Erk (fold-change)	0.60 ± 0.03
4. UDP	Peak Ca ²⁺	1.22 ± 0.03
4.1. UDP	Integrated Ca ²⁺	1.07 ± 0.02
5. TNF	A20 transcripts	0.84 ± 0.10
6. TRAIL	Casp-8 activity	1.01 ± 0.01
7. TRAIL	Casp-8 activity (live cells)	1.01 ± 0.01
8. TRAIL	Casp-3 activity	0.56 ± 0.01
9. Casp-8 activity	Casp-3 activity	$1.23 \pm 0.01^*$
10. Casp-8 activity	Cell decision	0.63 ± 0.01
11. α -Factor	<i>pFUS1</i> -GFP	2.26 ± 0.04

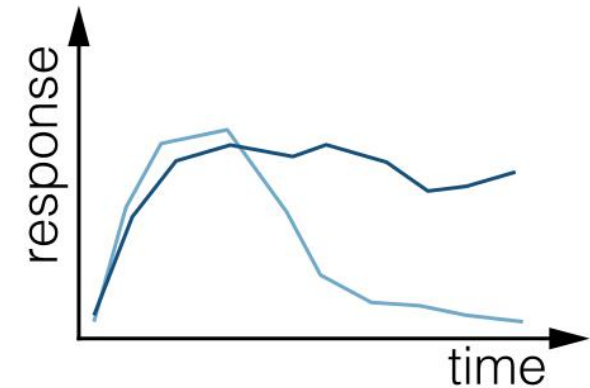
Suderman *et al.* (2017). PNAS.



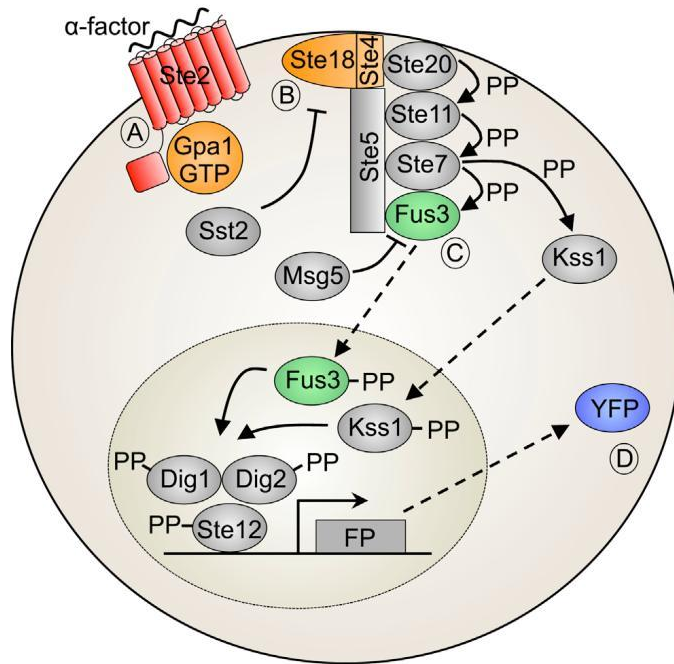
Retroalimentación
negativa



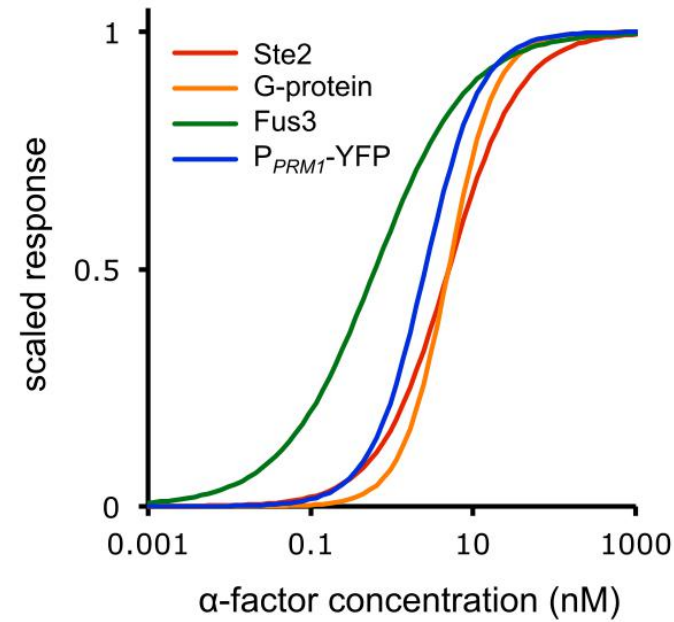
Integración de
múltiples respuestas

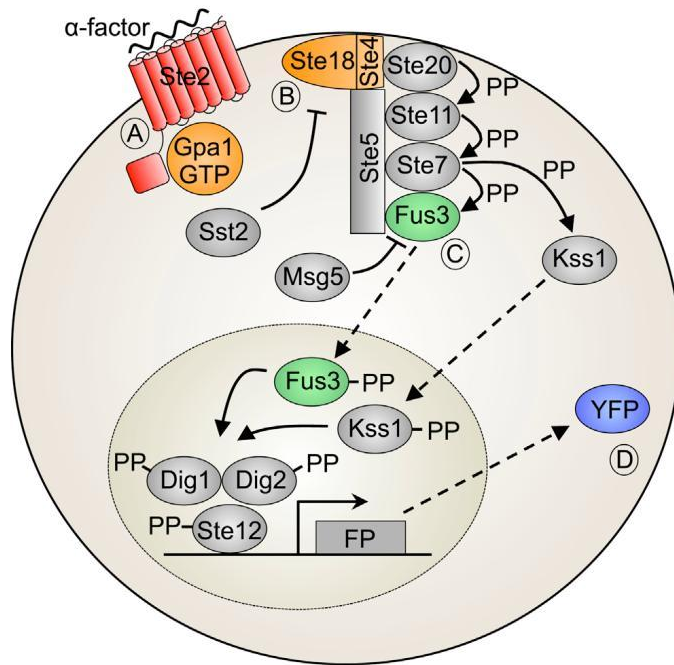


Señales y respuestas
dinámicas

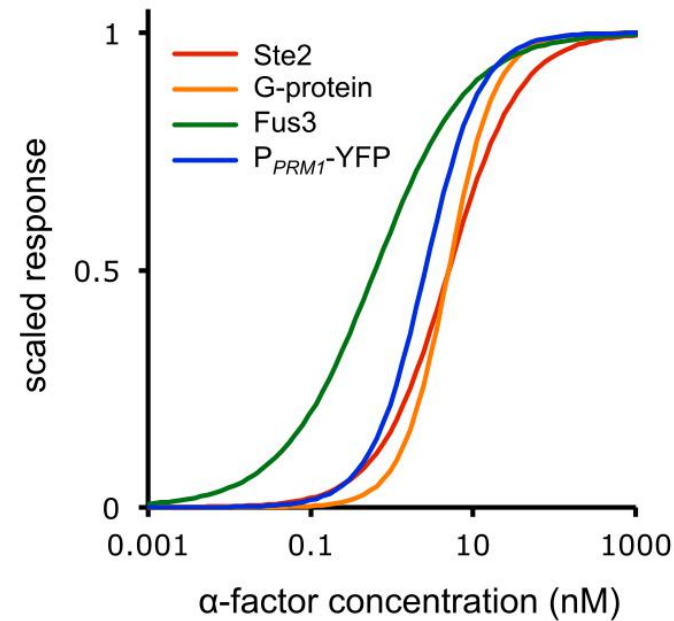


Curvas de dosis-respuesta



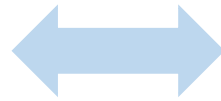
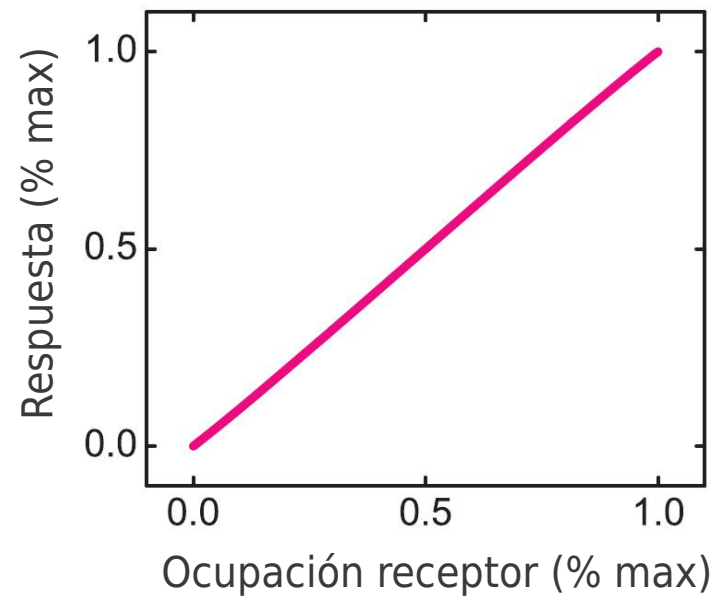


Curvas de dosis-respuesta

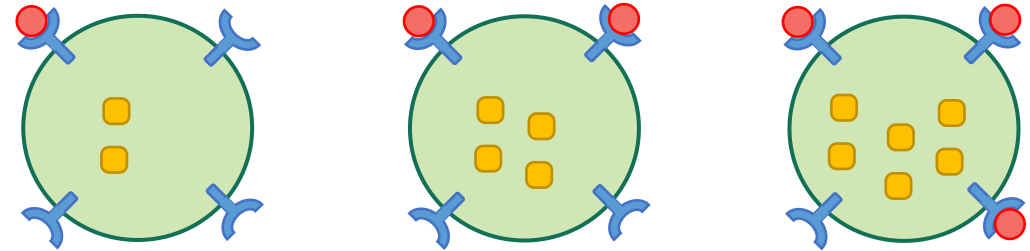


DoRA

(**D**ose **R**esponse-**A**lignment)



Respuestas proporcionales a la ocupación



Mayor transmisión de la información

- No se ha estudiado formalmente la relación entre DoRA, linealidad ocupación-respuesta y la transmisión de la información.

- No se ha estudiado formalmente la relación entre DoRA, linealidad ocupación-respuesta y la transmisión de la información.
- Resultados contrastantes sobre mecanismos que producen DoRA.

Cell Systems
Article

Push-Pull and Feedback Mechanisms Can Align Signaling System Outputs with Inputs

Steven S. Andrews,^{1,2} William J. Peria,¹ Richard C. Yu,^{2,4} Alejandro Colman-Lerner,³ and Roger Brent^{1,2,5,*}

¹Division of Basic Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1100 Fairview Avenue North, Seattle, WA 98109, USA
²The Molecular Sciences Institute, Berkeley, CA 94704, USA
³Institute for Cellular and Molecular Medicine, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA
⁴Present address: Department of Biology, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA
⁵Correspondence: rbrent@fredhutch.org

OPEN ACCESS Freely available online

Dose-Response Aligned Circuits in Signaling Systems

Long Yan¹, Qi Ouyang^{1,2,3}, Hongli Wang^{1,2,*}

¹State Key Laboratory for Mesoscopic Physics and School of Physics, Peking University, Beijing, China, ²Center for Theoretical Biology, Peking University, Beijing, China, ³The Peking-Tsinghua Center for Life Sciences at School of Physics, Beijing, China

Abstract

Cells use biological signaling to respond to external stimuli. It was previously shown that the dose-response curves of signaling motifs can be characterized by a single parameter, the Hill function. Here, we investigate several model formulations of an experimentally validated circuit that couples two molecular switches—mGTPase (monomeric GTPase) and tGTPase (heterotrimeric GTPase)—with negative feedback loops. In the absence of feedback, the low and intermediate mGTPase activation levels benefit DoRA in mass action and Hill-function models, respectively. Adding negative feedback has versatile roles on DoRA: it may impair DoRA in the mass action model with low mGTPase activation level and Hill-function model with intermediate mGTPase activation level; in other cases, i.e., the mass action model with a high mGTPase activation level or the Hill-function model with a non-intermediate mGTPase activation level, it improves DoRA. Furthermore, we found that DoRA in a longer cascade (i.e., tGTPase) can be obtained using Hill-function kinetics under certain conditions. In summary, we show how ranges of activity of mGTPase, reaction kinetics, the negative feedback, and the cascade length affect DoRA. This work provides a framework for improving the DoRA performance in signaling motifs with negative feedback.

Introduction

Cells use signal processing to respond to external stimuli. By subsequent intracellular signaling, the information is transmitted to the nucleus, where it is selected during the evolution of regulatory systems. Furthermore, the disruption of DoRA usually occurs when signaling pathways are perturbed: mutating the Wnt pathway by adding the inhibitor of GSK3 β kinase interrupts the linear relation between β -catenin vs. phospho-LRP5/6 receptor, thus causing a far distance of the dose-response curves between β -catenin and phospho-LRP5/6 receptor^{1,2}; the ERK pathway in the H1299 cell line expressing the mutated Raf-1 shows the nonlinear relation between EGF and ERK, which may lead to the misalign-

Citation: Yan L, Ouyang Q, Wang H (2023) Dose-Response Aligned Circuits in Signaling Systems. *NPJ Systems Biology and Applications* 3(1):1–10. doi:10.1038/s41540-023-00266-9

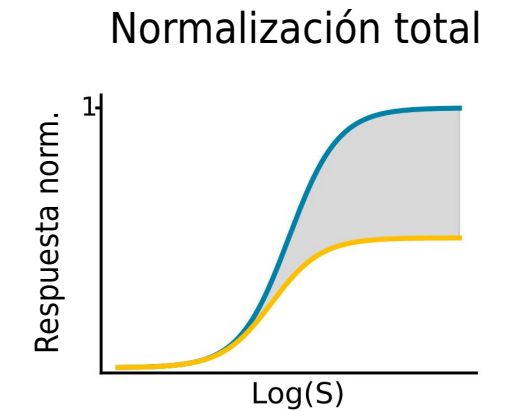
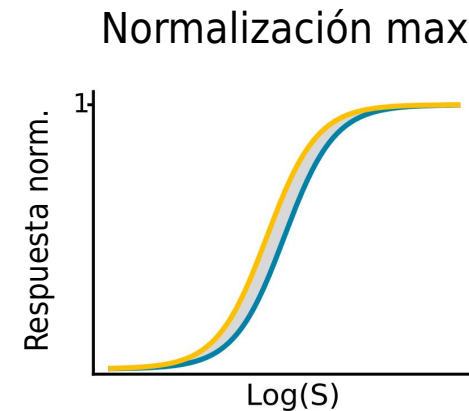
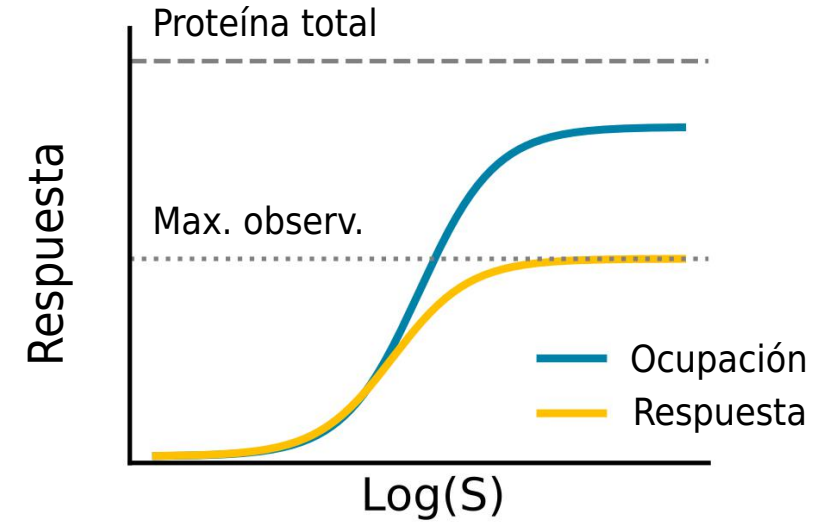
Editor: Matjaz Perc, University of Primorska, SLOVENIA

Received: January 10, 2023

Copyright: © 2023 Yan, Ouyang, and Wang. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (grant numbers 81873001, 81873002, 81873003, 81873004, 81873005, 81873006, 81873007, 81873008, 81873009, 81873010, 81873011, 81873012, 81873013, 81873014, 81873015, 81873016, 81873017, 81873018, 81873019, 81873020, 81873021, 81873022, 81873023, 81873024, 81873025, 81873026, 81873027, 81873028, 81873029, 81873030, 81873031, 81873032, 81873033, 81873034, 81873035, 81873036, 81873037, 81873038, 81873039, 81873040, 81873041, 81873042, 81873043, 81873044, 81873045, 81873046, 81873047, 81873048, 81873049, 81873050, 81873051, 81873052, 81873053, 81873054, 81873055, 81873056, 81873057, 81873058, 81873059, 81873060, 81873061, 81873062, 81873063, 81873064, 81873065, 81873066, 81873067, 81873068, 81873069, 81873070, 81873071, 81873072, 81873073, 81873074, 81873075, 81873076, 81873077, 81873078, 81873079, 81873080, 81873081, 81873082, 81873083, 81873084, 81873085, 81873086, 81873087, 81873088, 81873089, 81873090, 81873091, 81873092, 81873093, 81873094, 81873095, 81873096, 81873097, 81873098, 81873099, 81873100, 81873101, 81873102, 81873103, 81873104, 81873105, 81873106, 81873107, 81873108, 81873109, 81873110, 81873111, 81873112, 81873113, 81873114, 81873115, 81873116, 81873117, 81873118, 81873119, 81873120, 81873121, 81873122, 81873123, 81873124, 81873125, 81873126, 81873127, 81873128, 81873129, 81873130, 81873131, 81873132, 81873133, 81873134, 81873135, 81873136, 81873137, 81873138, 81873139, 81873140, 81873141, 81873142, 81873143, 81873144, 81873145, 81873146, 81873147, 81873148, 81873149, 81873150, 81873151, 81873152, 81873153, 81873154, 81873155, 81873156, 81873157, 81873158, 81873159, 81873160, 81873161, 81873162, 81873163, 81873164, 81873165, 81873166, 81873167, 81873168, 81873169, 81873170, 81873171, 81873172, 81873173, 81873174, 81873175, 81873176, 81873177, 81873178, 81873179, 81873180, 81873181, 81873182, 81873183, 81873184, 81873185, 81873186, 81873187, 81873188, 81873189, 81873190, 81873191, 81873192, 81873193, 81873194, 81873195, 81873196, 81873197, 81873198, 81873199, 81873200, 81873201, 81873202, 81873203, 81873204, 81873205, 81873206, 81873207, 81873208, 81873209, 81873210, 81873211, 81873212, 81873213, 81873214, 81873215, 81873216, 81873217, 81873218, 81873219, 81873220, 81873221, 81873222, 81873223, 81873224, 81873225, 81873226, 81873227, 81873228, 81873229, 81873230, 81873231, 81873232, 81873233, 81873234, 81873235, 81873236, 81873237, 81873238, 81873239, 81873240, 81873241, 81873242, 81873243, 81873244, 81873245, 81873246, 81873247, 81873248, 81873249, 81873250, 81873251, 81873252, 81873253, 81873254, 81873255, 81873256, 81873257, 81873258, 81873259, 81873260, 81873261, 81873262, 81873263, 81873264, 81873265, 81873266, 81873267, 81873268, 81873269, 81873270, 81873271, 81873272, 81873273, 81873274, 81873275, 81873276, 81873277, 81873278, 81873279, 81873280, 81873281, 81873282, 81873283, 81873284, 81873285, 81873286, 81873287, 81873288, 81873289, 81873290, 81873291, 81873292, 81873293, 81873294, 81873295, 81873296, 81873297, 81873298, 81873299, 81873300, 81873301, 81873302, 81873303, 81873304, 81873305, 81873306, 81873307, 81873308, 81873309, 81873310, 81873311, 81873312, 81873313, 81873314, 81873315, 81873316, 81873317, 81873318, 81873319, 81873320, 81873321, 81873322, 81873323, 81873324, 81873325, 81873326, 81873327, 81873328, 81873329, 81873330, 81873331, 81873332, 81873333, 81873334, 81873335, 81873336, 81873337, 81873338, 81873339, 81873340, 81873341, 81873342, 81873343, 81873344, 81873345, 81873346, 81873347, 81873348, 81873349, 81873350, 81873351, 81873352, 81873353, 81873354, 81873355, 81873356, 81873357, 81873358, 81873359, 81873360, 81873361, 81873362, 81873363, 81873364, 81873365, 81873366, 81873367, 81873368, 81873369, 81873370, 81873371, 81873372, 81873373, 81873374, 81873375, 81873376, 81873377, 81873378, 81873379, 81873380, 81873381, 81873382, 81873383, 81873384, 81873385, 81873386, 81873387, 81873388, 81873389, 81873390, 81873391, 81873392, 81873393, 81873394, 81873395, 81873396, 81873397, 81873398, 81873399, 81873400, 81873401, 81873402, 81873403, 81873404, 81873405, 81873406, 81873407, 81873408, 81873409, 81873410, 81873411, 81873412, 81873413, 81873414, 81873415, 81873416, 81873417, 81873418, 81873419, 81873420, 81873421, 81873422, 81873423, 81873424, 81873425, 81873426, 81873427, 81873428, 81873429, 81873430, 81873431, 81873432, 81873433, 81873434, 81873435, 81873436, 81873437, 81873438, 81873439, 81873440, 81873441, 81873442, 81873443, 81873444, 81873445, 81873446, 81873447, 81873448, 81873449, 81873450, 81873451, 81873452, 81873453, 81873454, 81873455, 81873456, 81873457, 81873458, 81873459, 81873460, 81873461, 81873462, 81873463, 81873464, 81873465, 81873466, 81873467, 81873468, 81873469, 81873470, 81873471, 81873472, 81873473, 81873474, 81873475, 81873476, 81873477, 81873478, 81873479, 81873480, 81873481, 81873482, 81873483, 81873484, 81873485, 81873486, 81873487, 81873488, 81873489, 81873490, 81873491, 81873492, 81873493, 81873494, 81873495, 81873496, 81873497, 81873498, 81873499, 81873500, 81873501, 81873502, 81873503, 81873504, 81873505, 81873506, 81873507, 81873508, 81873509, 81873510, 81873511, 81873512, 81873513, 81873514, 81873515, 81873516, 81873517, 81873518, 81873519, 81873520, 81873521, 81873522, 81873523, 81873524, 81873525, 81873526, 81873527, 81873528, 81873529, 81873530, 81873531, 81873532, 81873533, 81873534, 81873535, 81873536, 81873537, 81873538, 81873539, 81873540, 81873541, 81873542, 81873543, 81873544, 81873545, 81873546, 81873547, 81873548, 81873549, 81873550, 81873551, 81873552, 81873553, 81873554, 81873555, 81873556, 81873557, 81873558, 81873559, 81873560, 81873561, 81873562, 81873563, 81873564, 81873565, 81873566, 81873567, 81873568, 81873569, 81873570, 81873571, 81873572, 81873573, 81873574, 81873575, 81873576, 81873577, 81873578, 81873579, 81873580, 81873581, 81873582, 81873583, 81873584, 81873585, 81873586, 81873587, 81873588, 81873589, 81873590, 81873591, 81873592, 81873593, 81873594, 81873595, 81873596, 81873597, 81873598, 81873599, 81873600, 81873601, 81873602, 81873603, 81873604, 81873605, 81873606, 81873607, 81873608, 81873609, 81873610, 81873611, 81873612, 81873613, 81873614, 81873615, 81873616, 81873617, 81873618, 81873619, 81873620, 81873621, 81873622, 81873623, 81873624, 81873625, 81873626, 81873627, 81873628, 81873629, 81873630, 81873631, 81873632, 81873633, 81873634, 81873635, 81873636, 81873637, 81873638, 81873639, 81873640, 81873641, 81873642, 81873643, 81873644, 81873645, 81873646, 81873647, 81873648, 81873649, 81873650, 81873651, 81873652, 81873653, 81873654, 81873655, 81873656, 81873657, 81873658, 81873659, 81873660, 81873661, 81873662, 81873663, 81873664, 81873665, 81873666, 81873667, 81873668, 81873669, 81873670, 81873671, 81873672, 81873673, 81873674, 81873675, 81873676, 81873677, 81873678, 81873679, 81873680, 81873681, 81873682, 81873683, 81873684, 81873685, 81873686, 81873687, 81873688, 81873689, 81873690, 81873691, 81873692, 81873693, 81873694, 81873695, 81873696, 81873697, 81873698, 81873699, 81873700, 81873701, 81873702, 81873703, 81873704, 81873705, 81873706, 81873707, 81873708, 81873709, 81873710, 81873711, 81873712, 81873713, 81873714, 81873715, 81873716, 81873717, 81873718, 81873719, 81873720, 81873721, 81873722, 81873723, 81873724, 81873725, 81873726, 81873727, 81873728, 81873729, 81873730, 81873731, 81873732, 81873733, 81873734, 81873735, 81873736, 81873737, 81873738, 81873739, 81873740, 81873741, 81873742, 81873743, 81873744, 81873745, 81873746, 81873747, 81873748, 81873749, 81873750, 81873751, 81873752, 81873753, 81873754, 81873755, 81873756, 81873757, 81873758, 81873759, 81873760, 81873761, 81873762, 81873763, 81873764, 81873765, 81873766, 81873767, 81873768, 81873769, 81873770, 81873771, 81873772, 81873773, 81873774, 81873775, 81873776, 81873777, 81873778, 81873779, 81873780, 81873781, 81873782, 81873783, 81873784, 81873785, 81873786, 81873787, 81873788, 81873789, 81873790, 81873791, 81873792, 81873793, 81873794, 81873795, 81873796, 81873797, 81873798, 81873799, 81873800, 81873801, 81873802, 81873803, 81873804, 81873805, 81873806, 81873807, 81873808, 81873809, 81873810, 81873811, 81873812, 81873813, 81873814, 81873815, 81873816, 81873817, 81873818, 81873819, 81873820, 81873821, 81873822, 81873823, 81873824, 81873825, 81873826, 81873827, 81873828, 81873829, 81873830, 81873831, 81873832, 81873833, 81873834, 81873835, 81873836, 81873837, 81873838, 81873839, 81873840, 81873841, 81873842, 81873843, 81873844, 81873845, 81873846, 81873847, 81873848, 81873849, 81873850, 81873851, 81873852, 81873853, 81873854, 81873855, 81873856, 81873857, 81873858, 81873859, 81873860, 81873861, 81873862, 81873863, 81873864, 81873865, 81873866, 81873867, 81873868, 81873869, 81873870, 81873871, 81873872, 81873873, 81873874, 81873875, 81873876, 81873877, 81873878, 81873879, 81873880, 81873881, 81873882, 81873883, 81873884, 81873885, 81873886, 81873887, 81873888, 81873889, 81873890, 81873891, 81873892, 81873893, 81873894, 81873895, 81873896, 81873897, 81873898, 81873899, 81873900, 81873901, 81873902, 81873903, 81873904, 81873905, 81873906, 81873907, 81873908, 81873909, 81873910, 81873911, 81873912, 81873913, 81873914, 81873915, 81873916, 81873917, 81873918, 81873919, 81873920, 81873921, 81873922, 81873923, 81873924, 81873925, 81873926, 81873927, 81873928, 81873929, 81873930, 81873931, 81873932, 81873933, 81873934, 81873935, 81873936, 81873937, 81873938, 81873939, 81873940, 81873941, 81873942, 81873943, 81873944, 81873945, 81873946, 81873947, 81873948, 81873949, 81873950, 81873951, 81873952, 81873953, 81873954, 81873955, 81873956, 81873957, 81873958, 81873959, 81873960, 81873961, 81873962, 81873963, 81873964, 81873965, 81873966, 81873967, 81873968, 81873969, 81873970, 81873971, 81873972, 81873973, 81873974, 81873975, 81873976, 81873977, 81873978, 81873979, 81873980, 81873981, 81873982, 81873983, 81873984, 81873985, 81873986, 81873987, 81873988, 81873989, 81873990, 81873991, 81873992, 81873993, 81873994, 81873995, 81873996, 81873997, 81873998, 81873999, 81874000, 81874001, 81874002, 81874003, 81874004, 81874005, 81874006, 81874007, 81874008, 81874009, 81874010, 81874011, 81874012, 81874013, 81874014, 81874015, 81874016, 81874017, 81874018, 81874019, 81874020, 81874021, 81874022, 81874023, 81874024, 81874025, 81874026, 81874027, 81874028, 81874029, 81874030, 81874031, 81874032, 81874033, 81874034, 81874035, 81874036, 81874037, 81874038, 81874039, 81874040, 81874041, 81874042, 81874043, 81874044, 81874045, 81874046, 81874047, 81874048, 81874049, 81874050, 81874051, 81874052, 81874053, 81874054, 81874055, 81874056, 81874057, 81874058, 81874059, 81874060, 81874061, 81874062, 81874063, 81874064, 81874065, 81874066, 81874067, 81874068, 81874069, 81874070, 81874071, 81874072, 81874073, 81874074, 81874075, 81874076, 81874077, 81874078, 81874079, 81874080, 81874081, 81874082, 81874083, 81874084, 81874085, 81874086, 81874087, 81874088, 81874089, 81874090, 81874091, 81874092, 81874093, 81874094, 81874095, 81874096, 81874097, 81874098

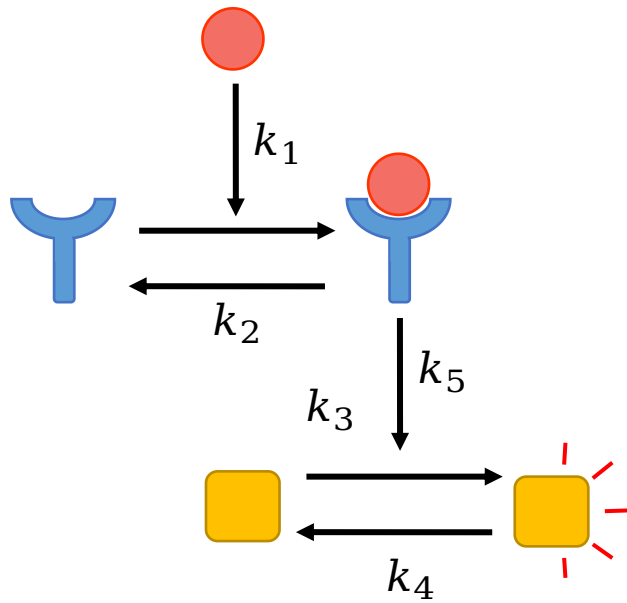
- No se ha estudiado formalmente la relación entre DoRA, linealidad ocupación-respuesta y la transmisión de la información.
- Resultados contrastantes sobre mecanismos que producen DoRA.
- DoRA se estima a partir de curvas de dosis-respuesta normalizadas.



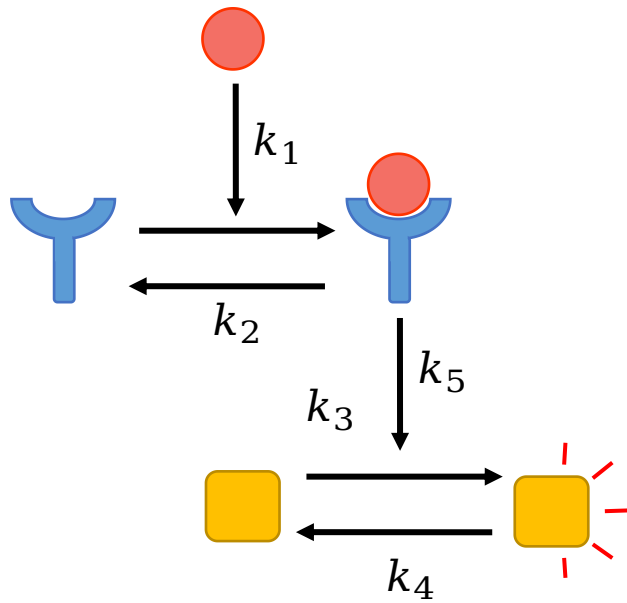
Analizar la relación entre:

- Alineación Dosis-Respuesta (DoRA)
- Linealidad ocupación-respuesta
- Transmisión de la información
- Efecto de distintos esquemas de normalización

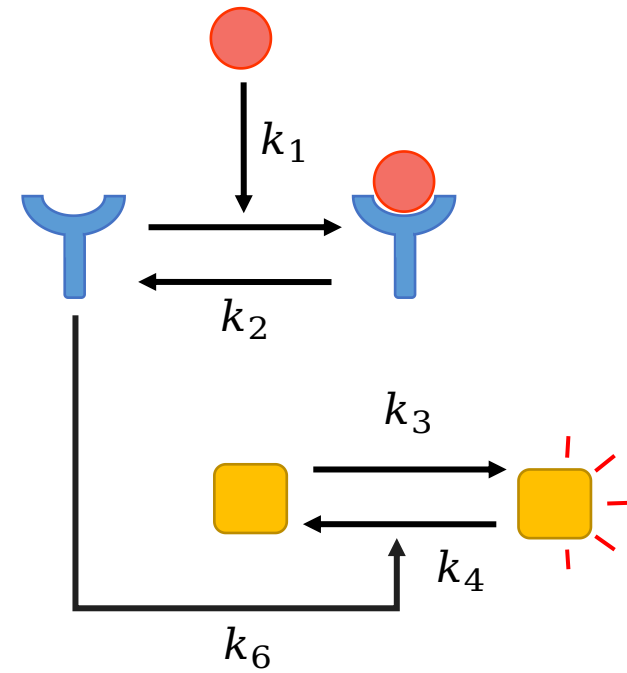
Mediante modelado matemático y computacional.



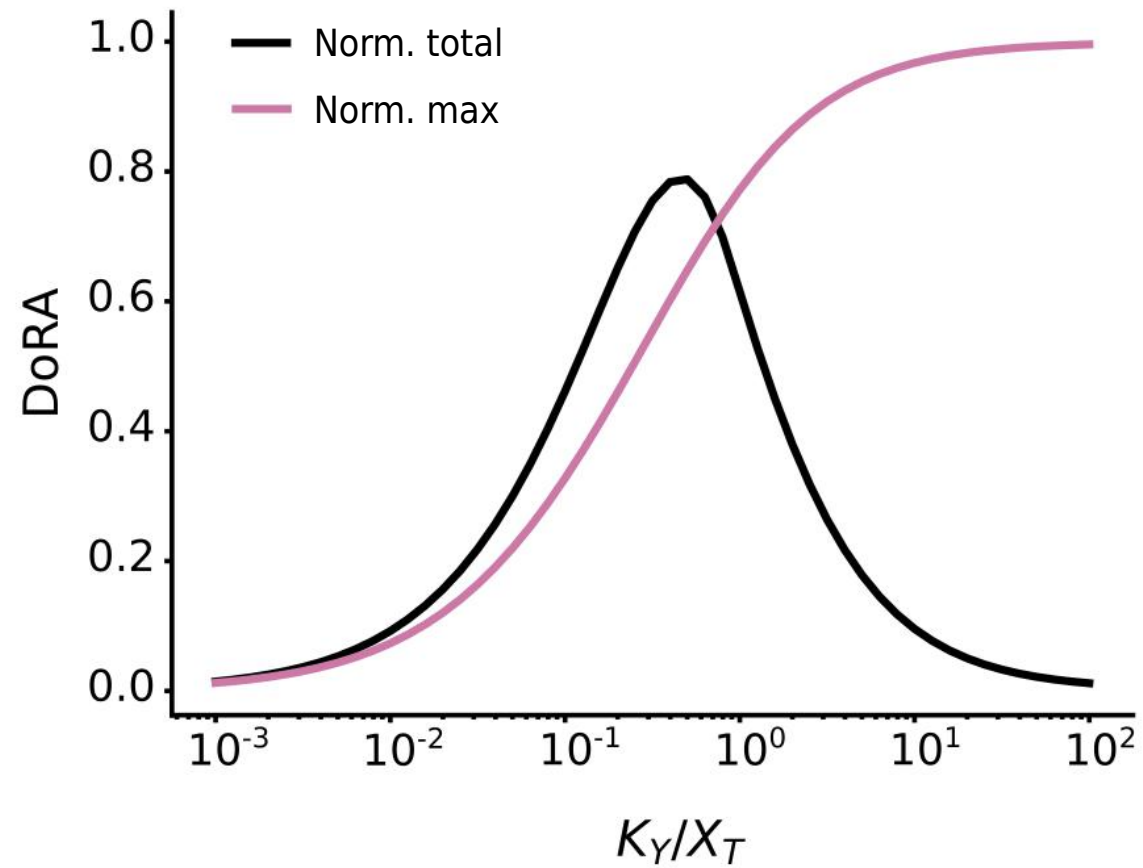
Activación

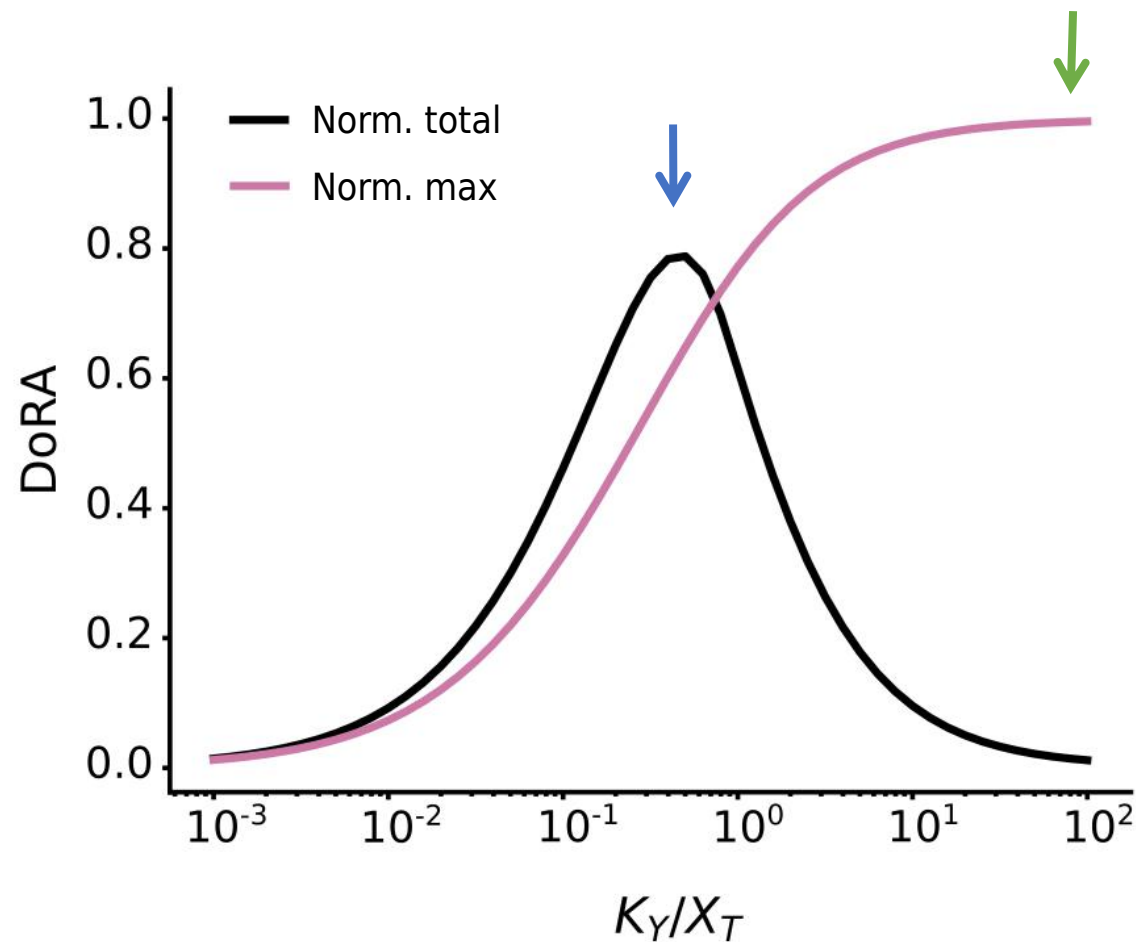


Activación

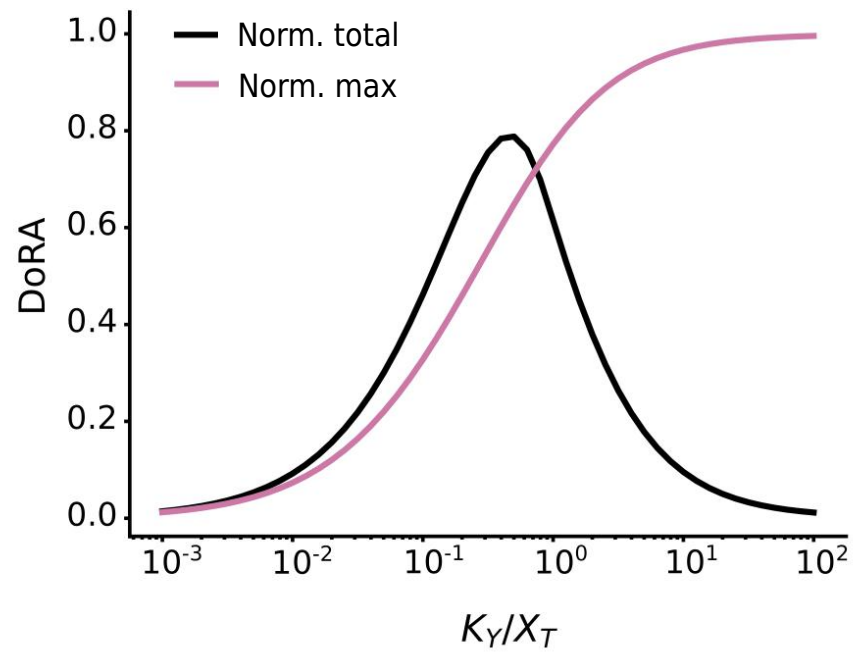


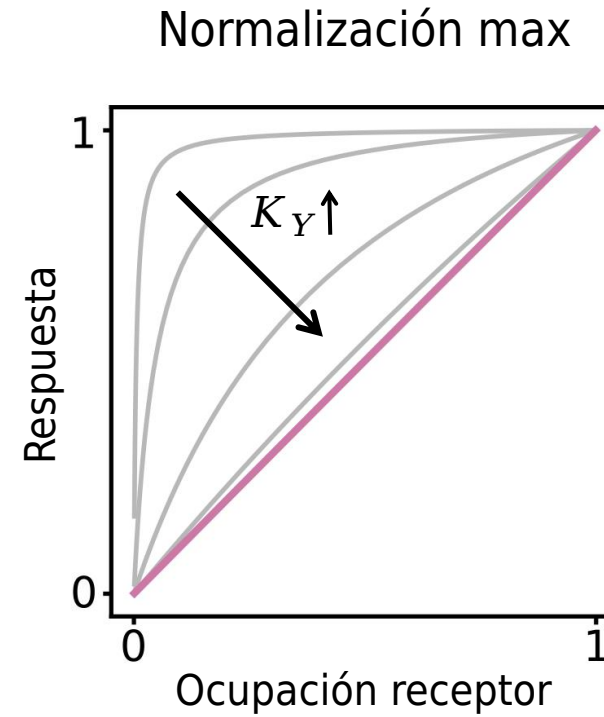
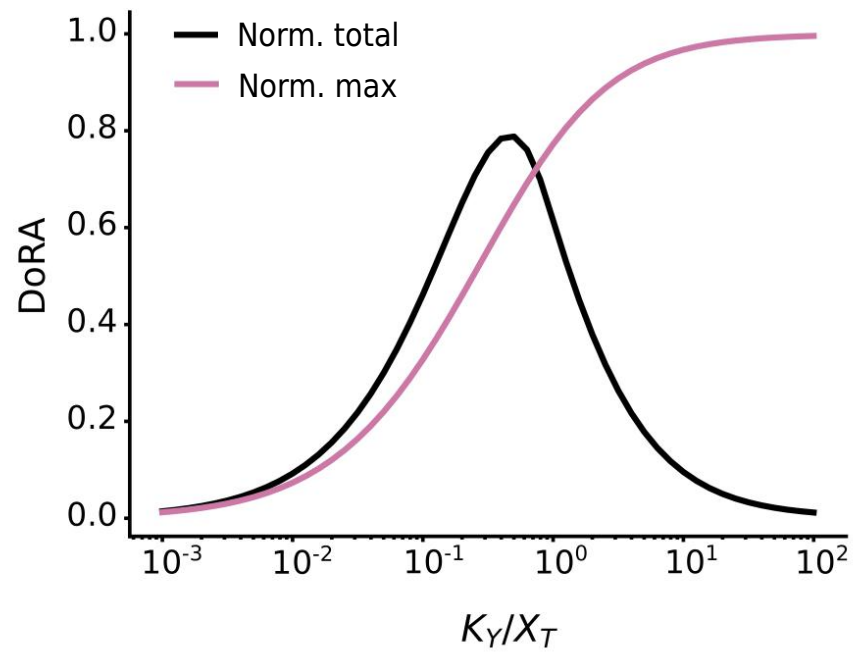
Desrepresión

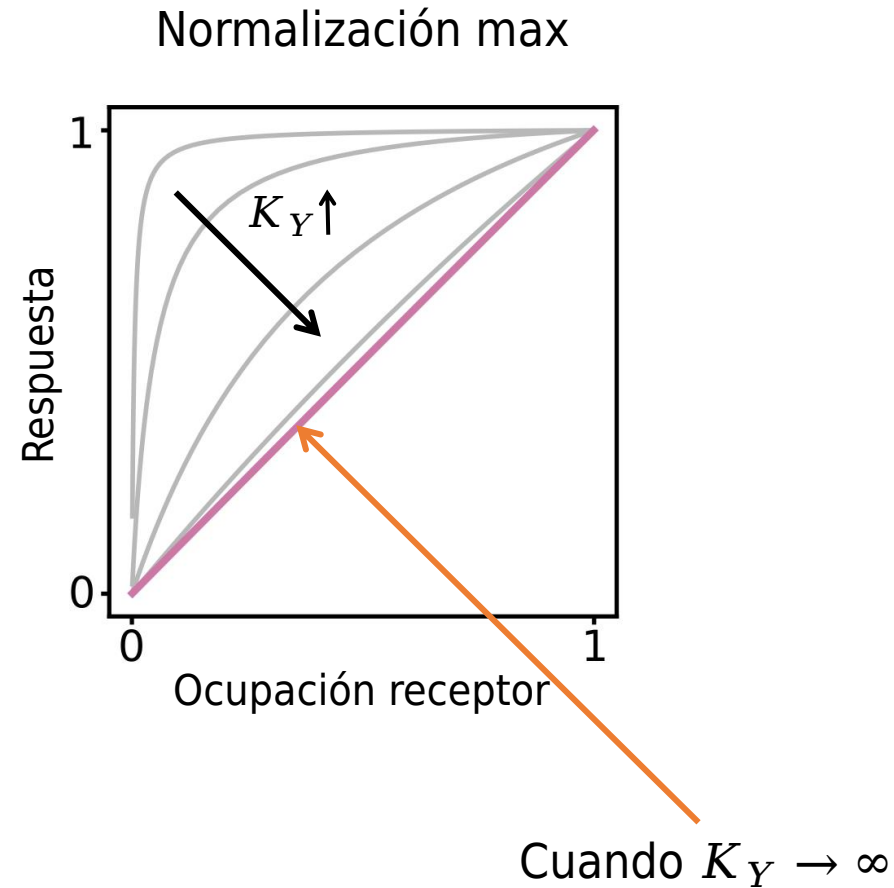
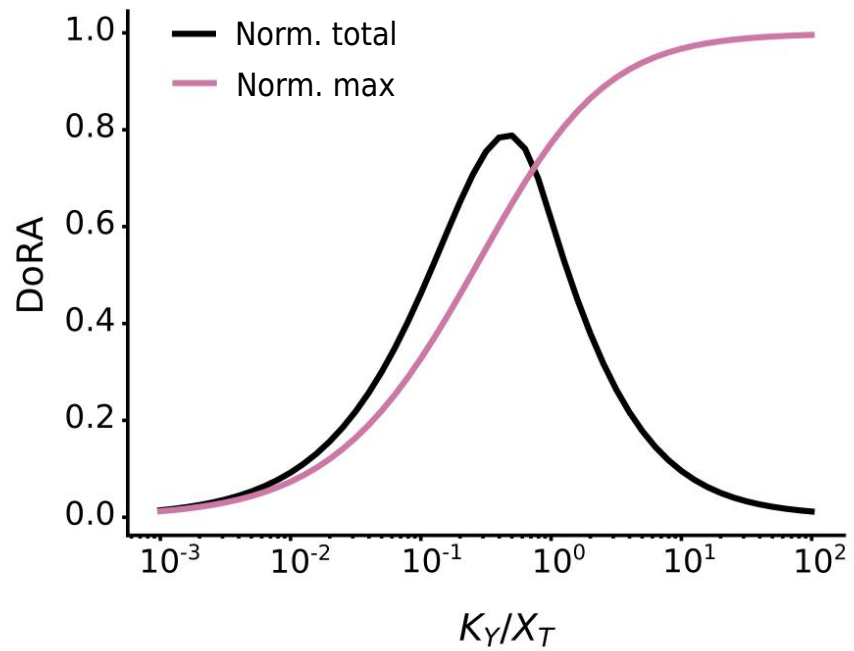


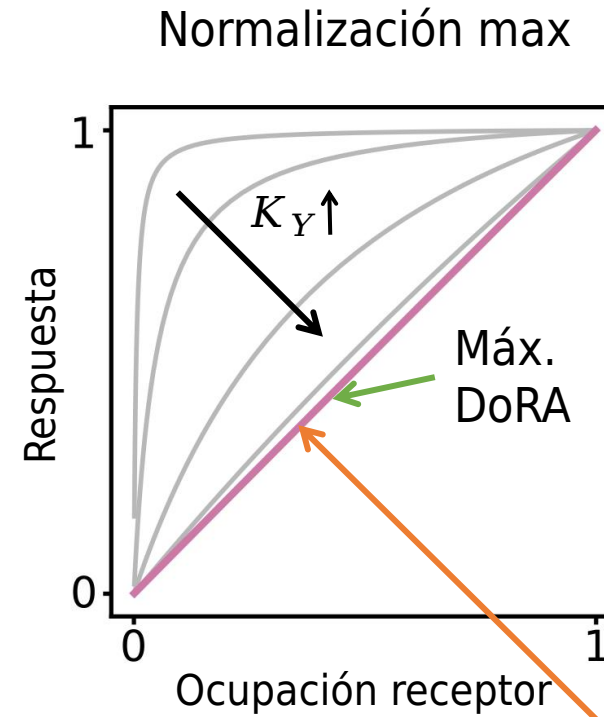
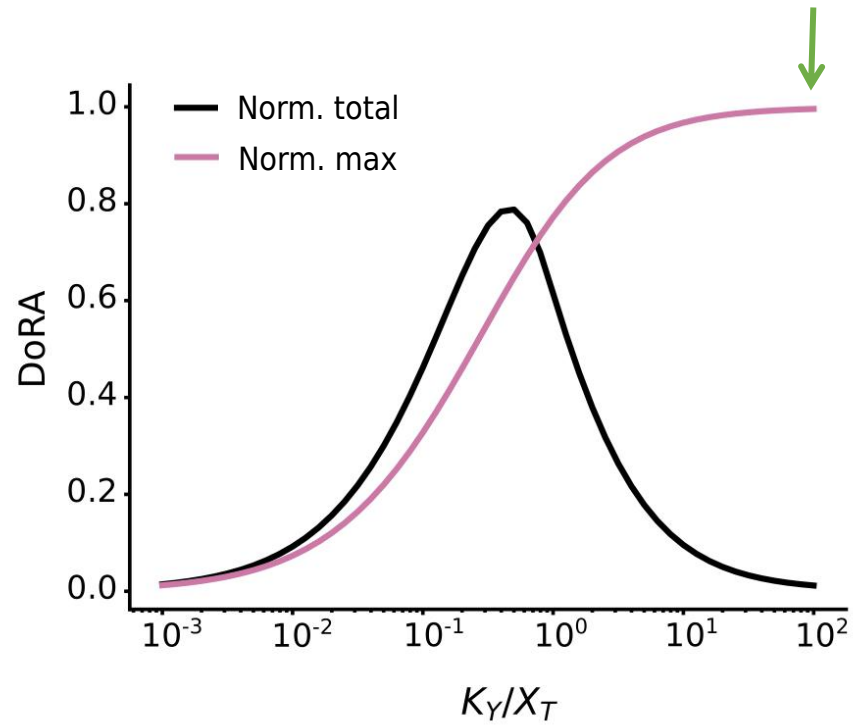


La normalización cambia tanto el grado de alineación estimado como la ubicación de sus máximos.

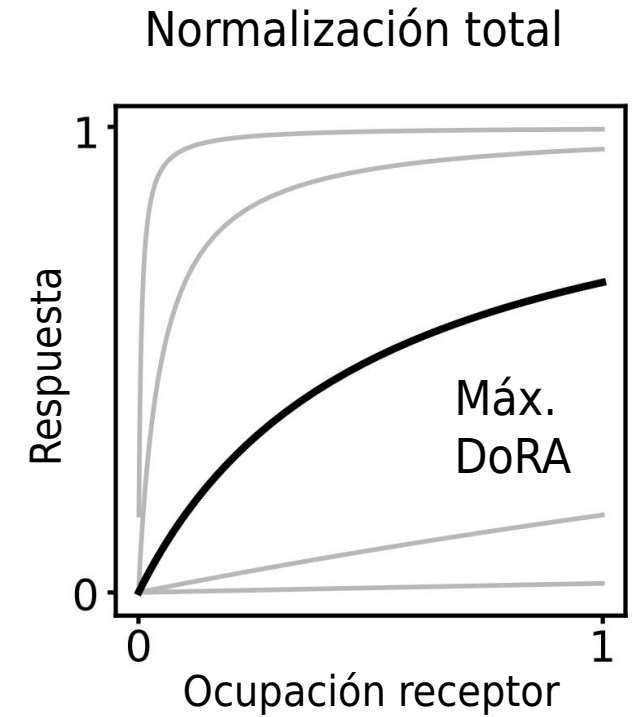
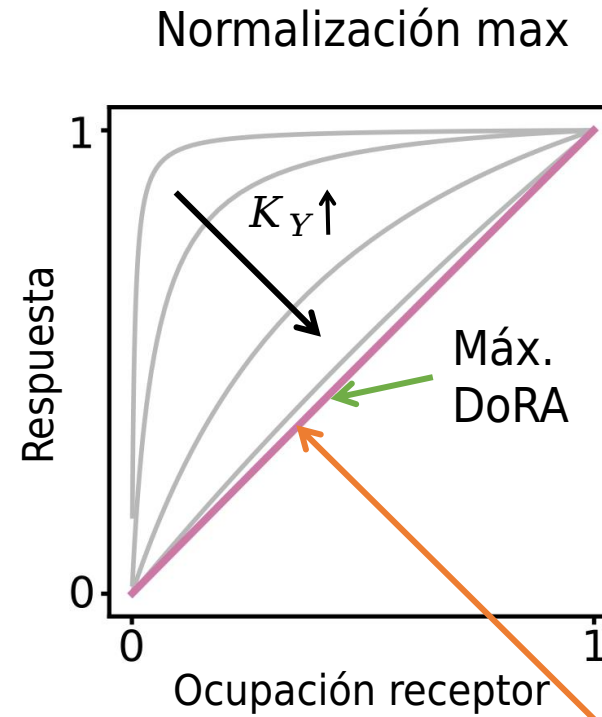
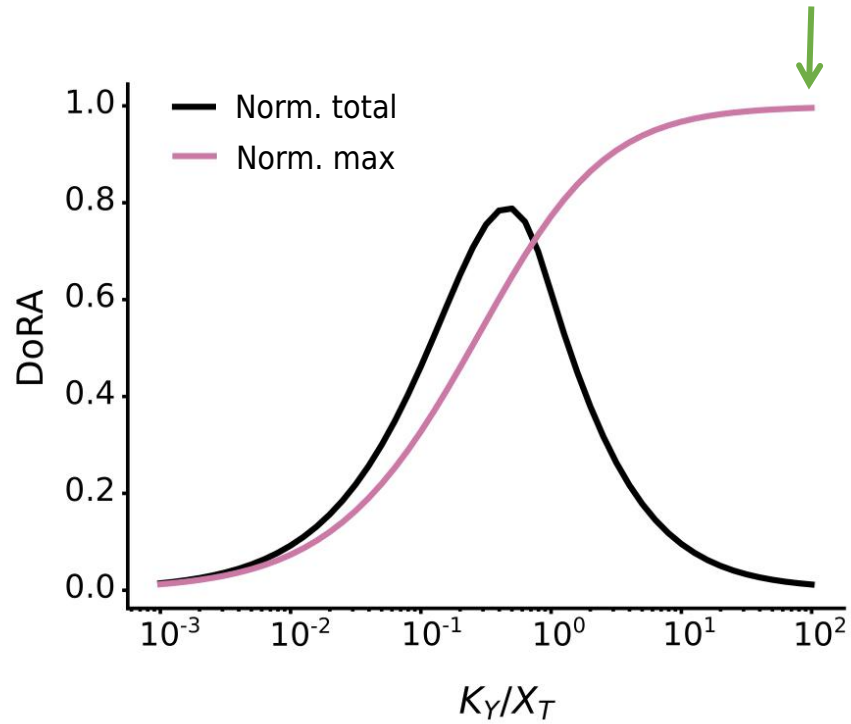




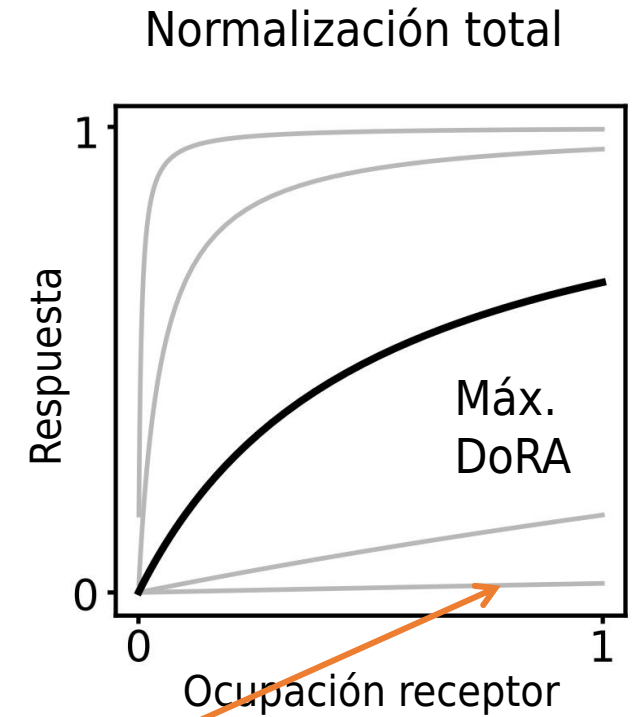
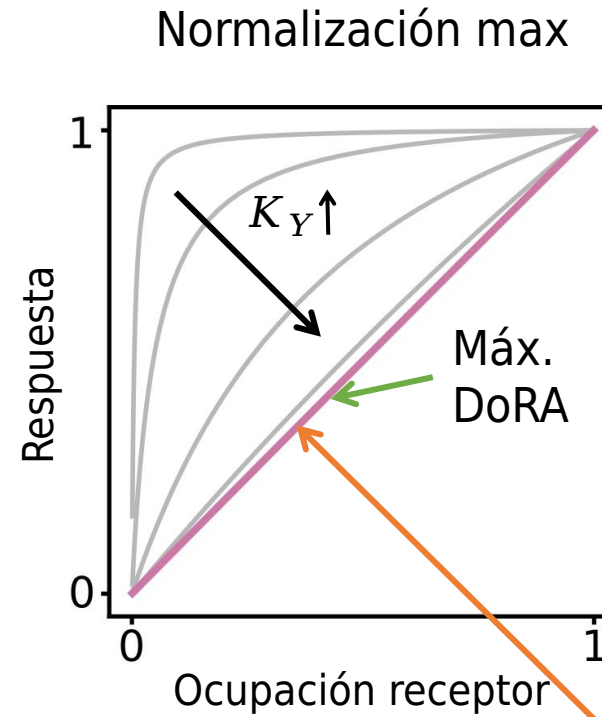
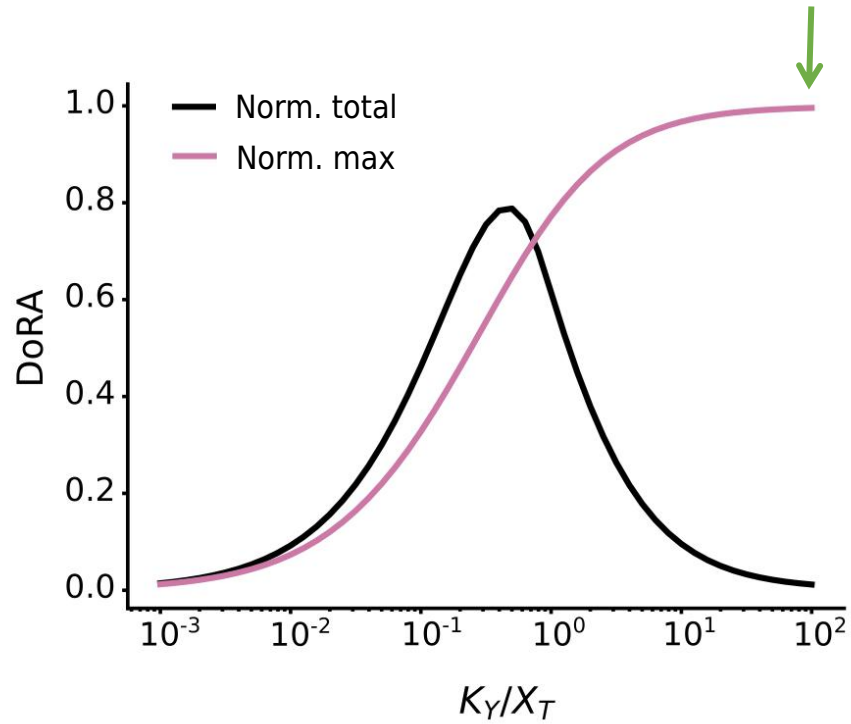




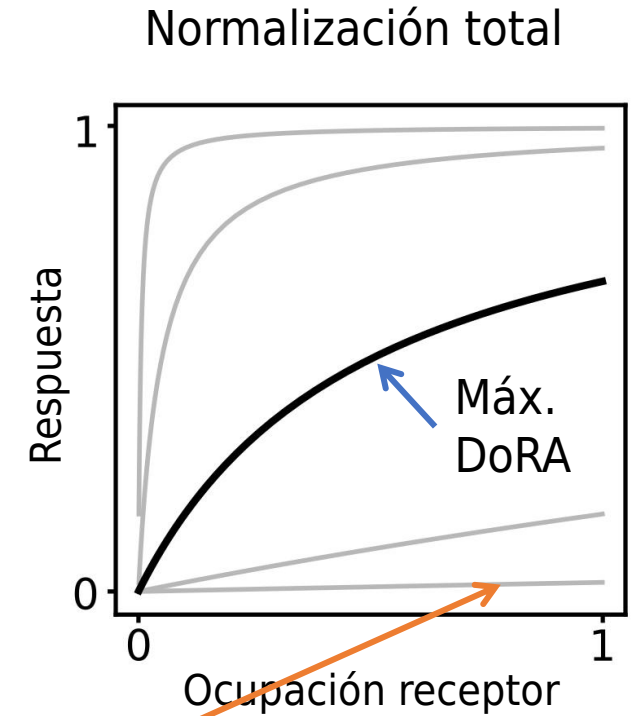
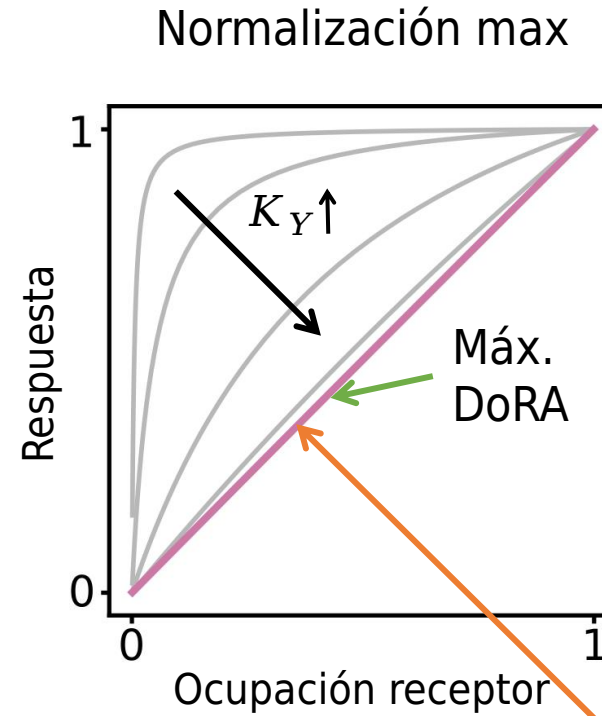
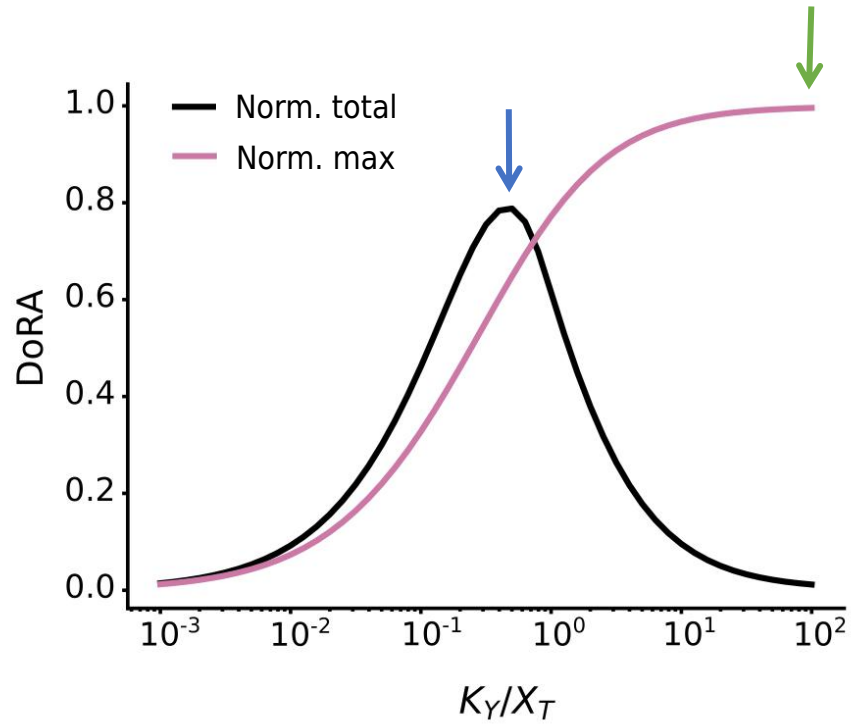
Cuando $K_Y \rightarrow \infty$



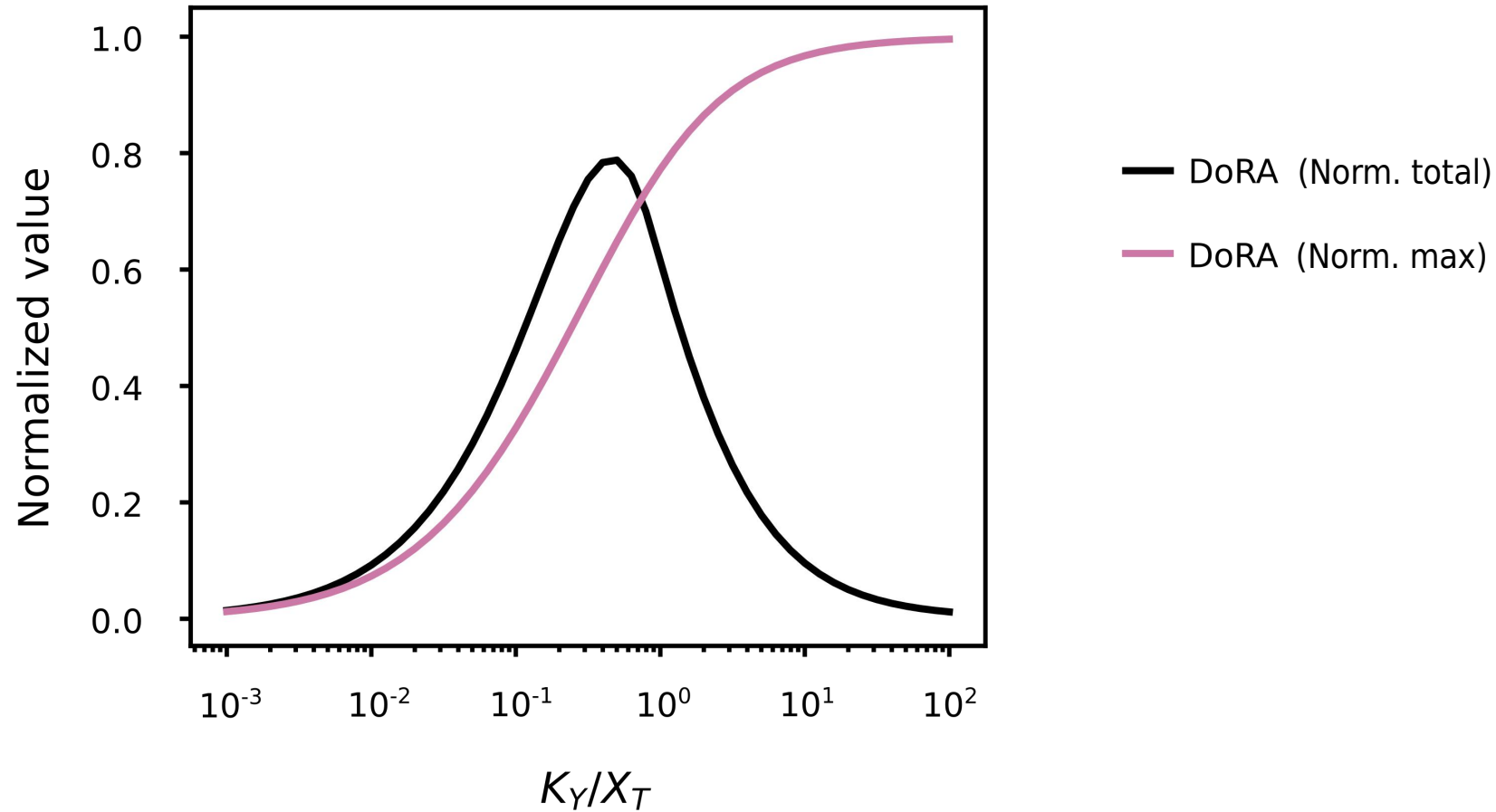
Cuando $K_Y \rightarrow \infty$

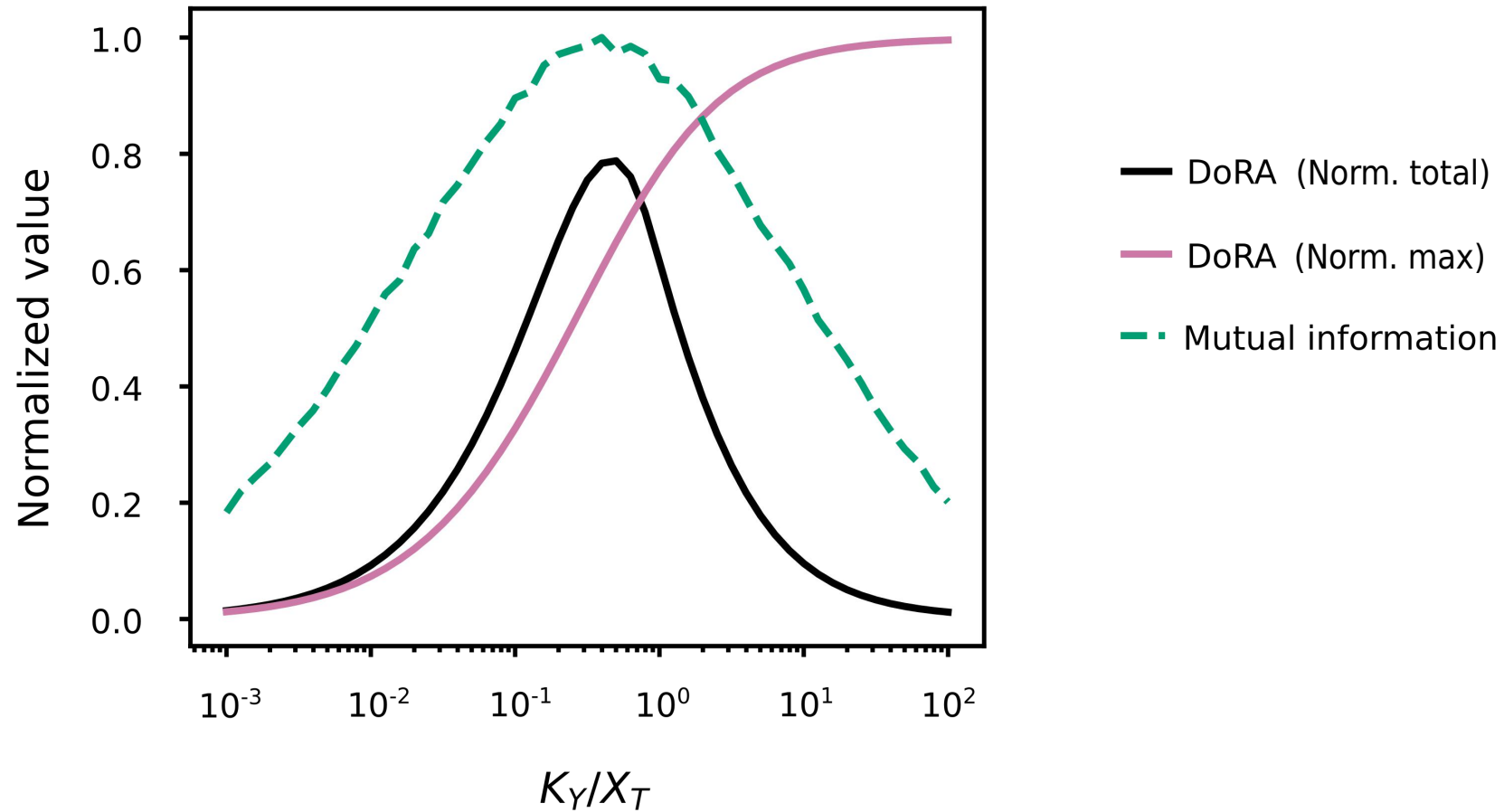


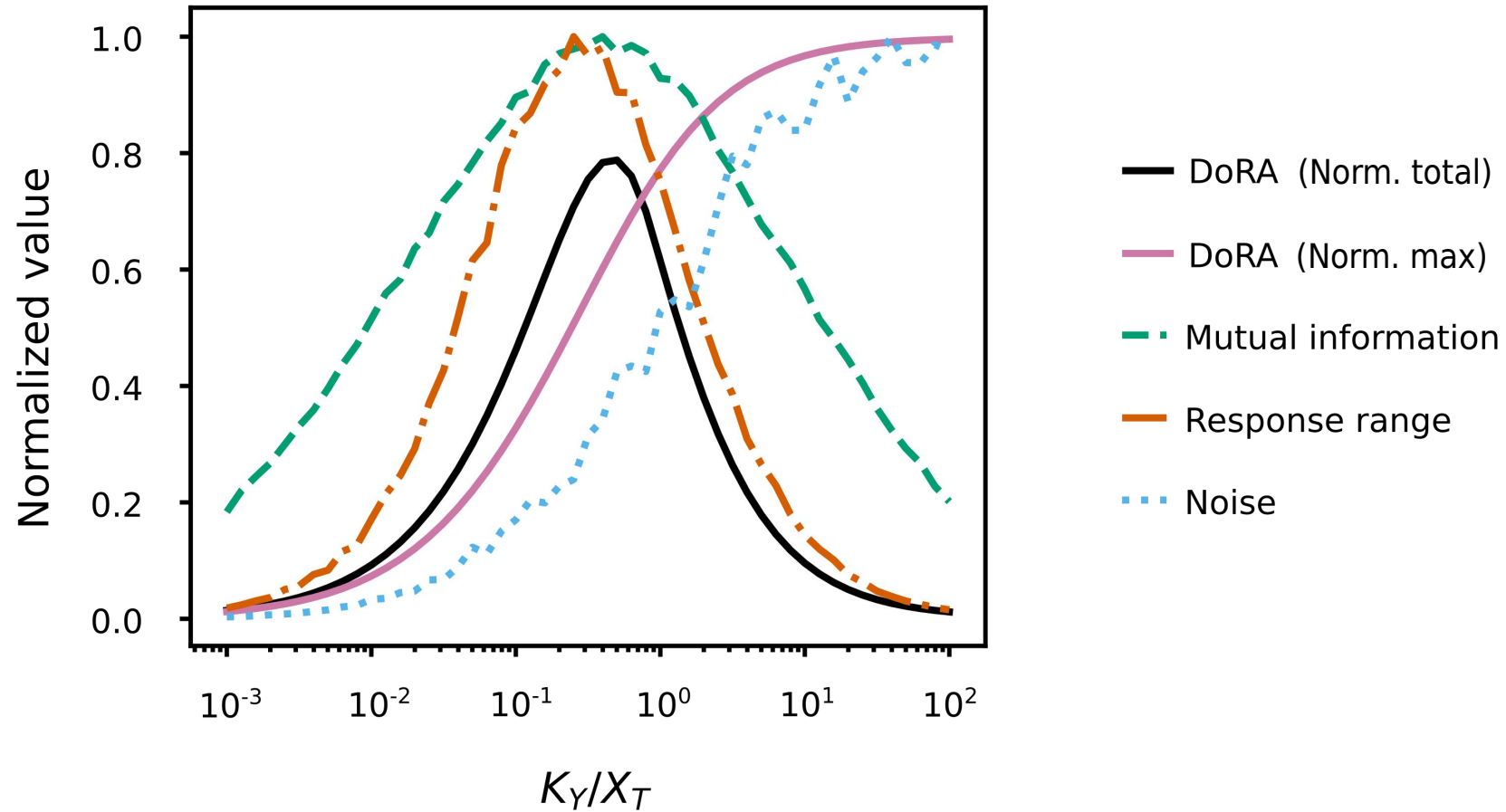
Cuando $K_Y \rightarrow \infty$



Cuando $K_Y \rightarrow \infty$



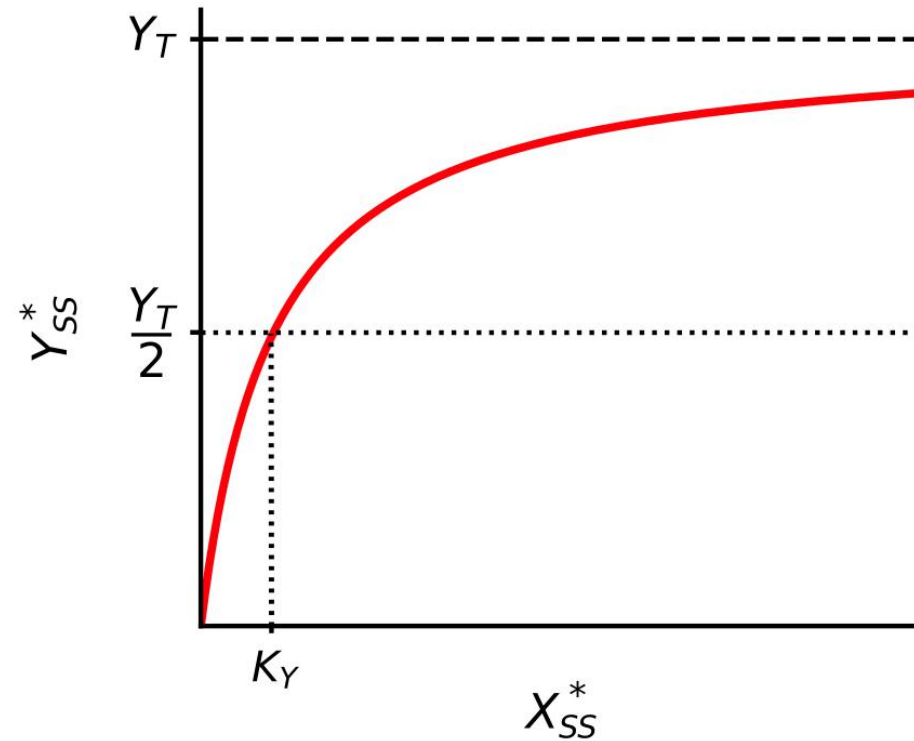




Estado estacionario de la respuesta

$$Y_{SS}^* = \frac{Y_T X_{SS}^*}{K_Y + X_{SS}^*}$$

Determina la relación entre ocupación y respuesta.

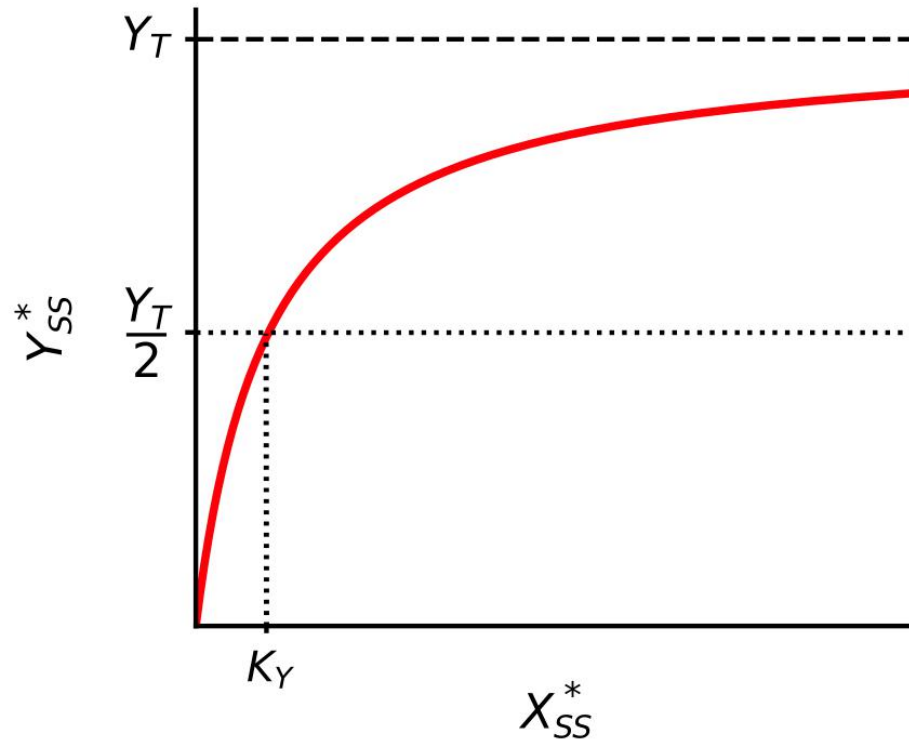


Estado estacionario de la respuesta

$$Y_{SS}^* = \frac{Y_T X_{SS}^*}{K_Y + X_{SS}^*}$$

Cuando $K_Y \rightarrow \infty$ esta relación se vuelve proporcional

$$Y_{SS}^* = \left(\frac{Y_T}{K_Y} \right) X_{SS}^*$$

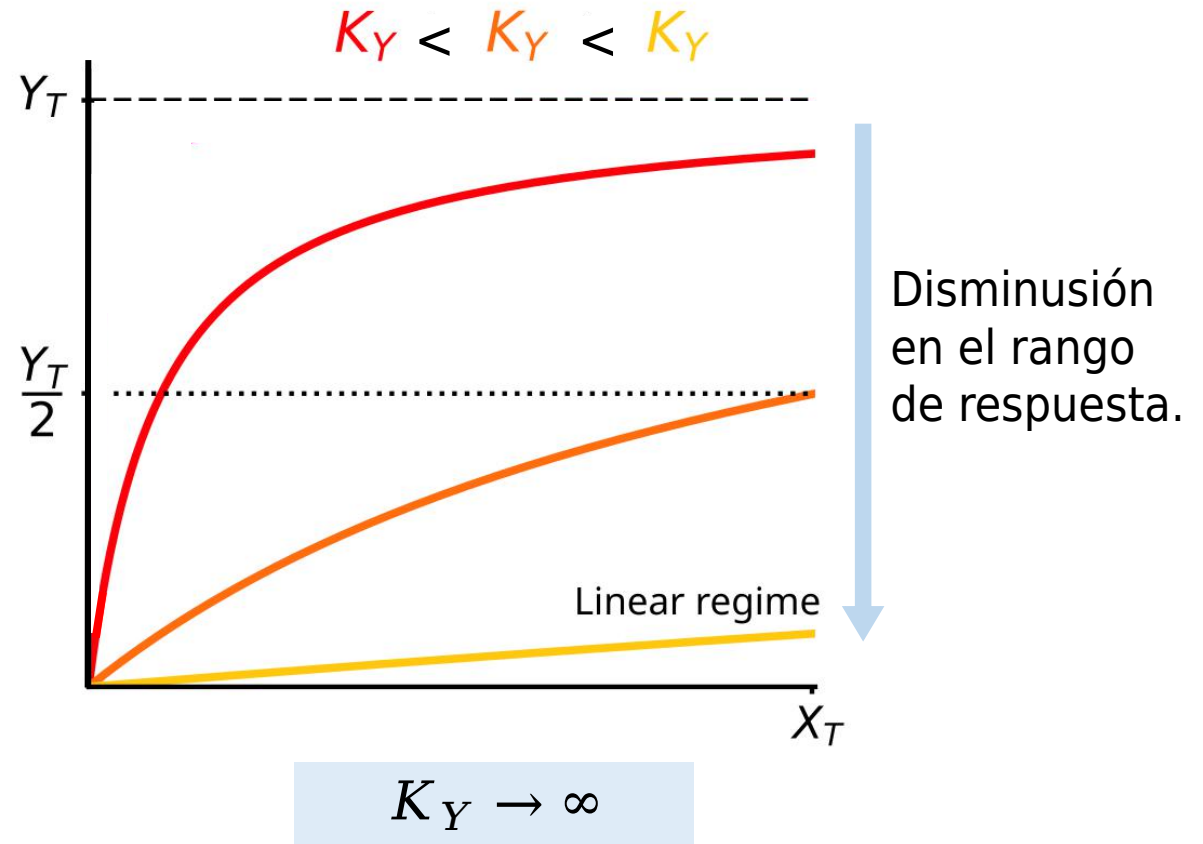


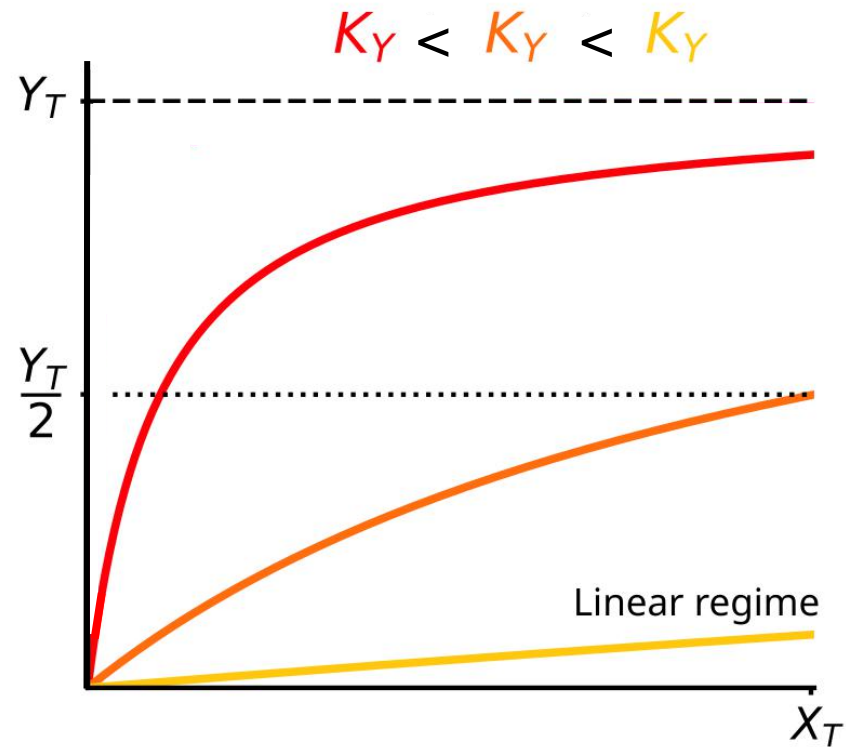
Estado estacionario de la respuesta

$$Y_{SS}^* = \frac{Y_T X_{SS}^*}{K_Y + X_{SS}^*}$$

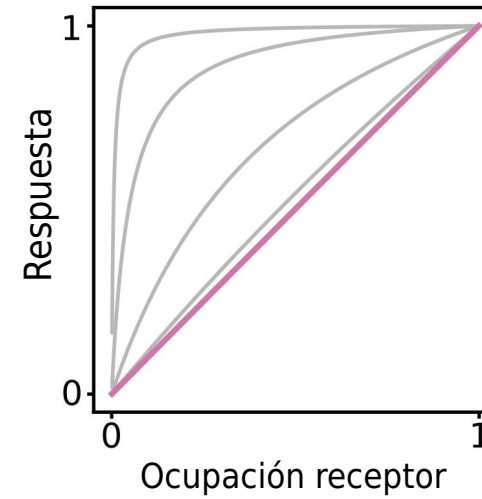
Cuando $K_Y \rightarrow \infty$ esta relación se vuelve proporcional

$$Y_{SS}^* = \left(\frac{Y_T}{K_Y} \right) X_{SS}^*$$

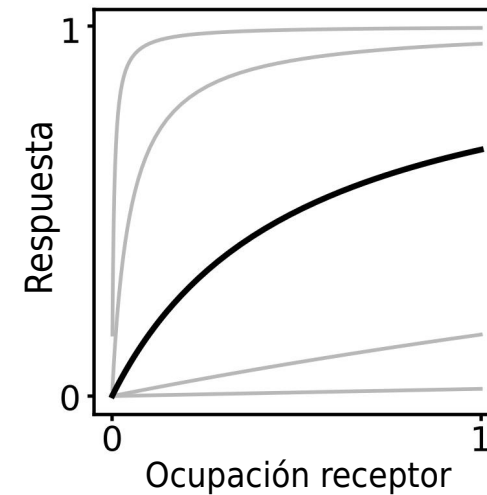


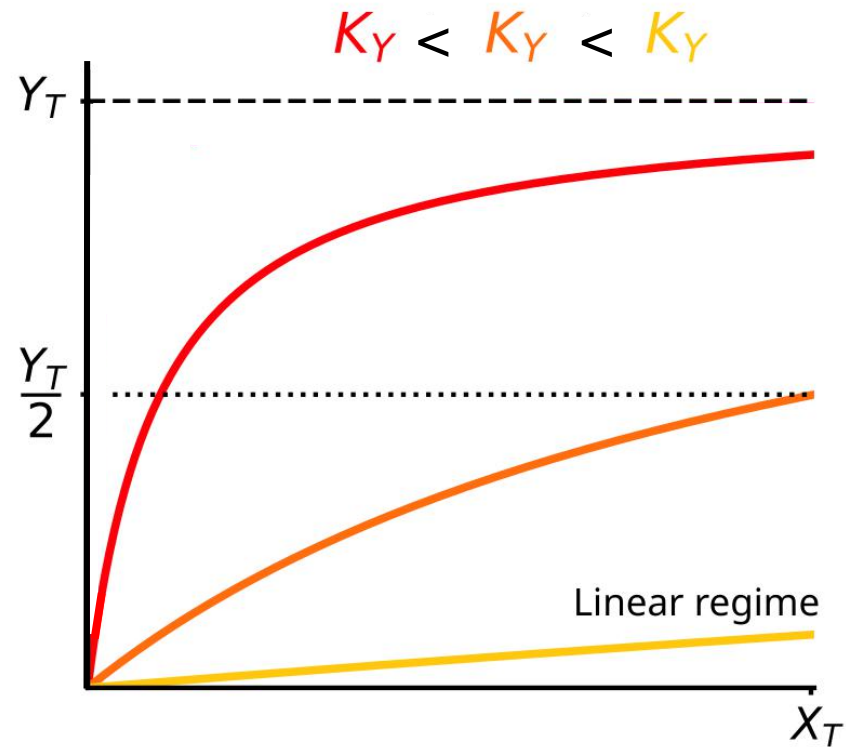


Normalización max

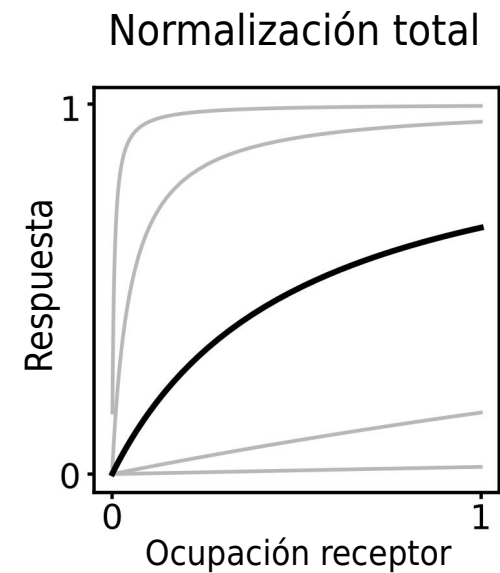
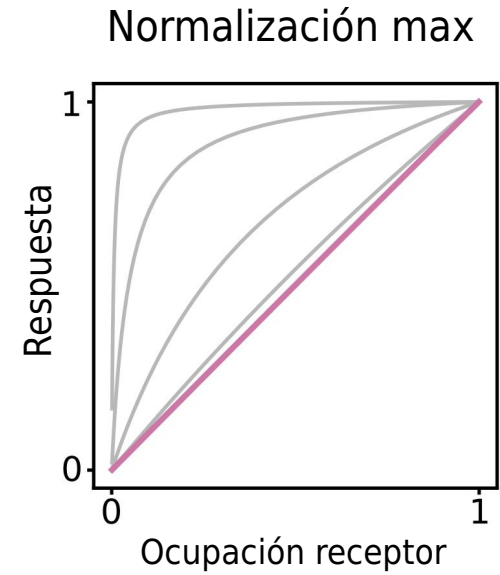


Normalización total





Efecto del reescalamiento



- DoRA, linealidad e información pueden analizarse conjuntamente mediante la teoría de la información.
- La normalización afecta la estimación de DoRA y su interpretación.
- Una alta DoRA no implica mayor linealidad ni mayor transmisión de información.
- Su interpretación requiere considerar normalización, rango y ruido.

Gracias



Adrian du Buisson (2019). Para Quanta Magazine