



FACULTAD DE CIENCIAS

**Morfogénesis en redes genéticas
acopladas por difusión.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

M A T E M Á T I C O

P R E S E N T A

RAFAEL PEÑA MILLER



TUTOR: PABLO PADILLA LONGORIA

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi abuela.

Índice general

1. Introducción	1
2. Redes Complejas	5
2.1. Introducción	5
2.2. Topología	5
2.2.1. Redes Aleatorias	8
2.2.2. Redes Mundo-Pequeño	9
2.2.3. Redes Libres de Escala	10
2.2.4. Robustez estructural	11
2.2.5. Dinámica evolutiva	12
2.3. Dinámica en redes complejas	13
2.4. Un modelo booleano	14
3. Reacción-Difusión	19
3.1. Introducción	19
3.2. Cinética Química	20
3.2.1. Ley de Acción de Masas	20
3.2.2. Equilibrio	22
3.2.3. Michaelis-Menten	23
3.3. Ecuación de Difusión	24
3.3.1. Caminantes Aleatorios	25

3.3.2.	Leyes de Conservación	26
3.4.	Sistemas de Reacción-Difusión	27
3.4.1.	Bifurcación de Turing	28
3.4.2.	Autocatálisis	30
3.4.3.	Activador-Inhibidor	30
3.4.4.	Activador-Sustrato	33
4.	Modelos de control transcripcional	37
4.1.	Introducción	37
4.2.	Modelos discretos	38
4.2.1.	Redes genéticas	38
4.2.2.	Lógica cinética	39
4.3.	Modelos continuos	40
4.3.1.	Cinética química	40
4.3.2.	Cadenas de Markov de tiempo continuo	41
4.3.3.	La ecuación de Fokker-Planck	42
4.4.	Modelos híbridos	43
4.4.1.	Redes lógicas continuas	43
4.4.2.	Interpolación lineal de un modelo discreto a uno continuo	44
5.	Redes acopladas por difusión	47
5.1.	Introducción	47
5.2.	Modelo discreto	50
5.2.1.	Implementación numérica	53
5.2.2.	Mecanismo generador de patrones	53
5.2.3.	Efectos de la dinámica de la red	55
5.2.4.	Efectos de las condiciones iniciales	60
5.2.5.	Efectos de la geometría del dominio	60
5.3.	Modelo continuo	60

5.3.1. Implementación numérica	62
5.3.2. Mecanismo generador de patrones	62
5.3.3. Efectos de las condiciones iniciales	64
5.3.4. Efectos de la dinámica de la red	67
5.3.5. Efectos de la difusión y producción del activador	68
5.3.6. Efectos de la geometría del dominio	68
6. Conclusiones	73
Appendices	75
A. Método de Crank-Nicholson	75
B. Método de Elemento Finito	79
B.1. Elementos triangulares bidimensionales	80
B.2. Ejemplo	81
C. AcoplaNet	85

Capítulo 1

Introducción

Max Planck fue sin duda uno de los científicos más influyentes del siglo XX, puesto que a partir de sus ideas una generación inigualable revolucionó con la mecánica cuántica el mundo de la física. Sin embargo, es sorprendente pensar que a pesar de ser indispensable en cualquier referencia a la ciencia del siglo veinte, Planck fue un científico del siglo XIX, prueba de ello es que era secretario permanente de la Academia Prusiana de Ciencia, y no hay nada más característico del siglo diecinueve que Prusia.

Cien años después la ciencia se encuentra inmersa en otra revolución paradigmática, en este caso en la biología. El auge de modelos que explican el desarrollo y el funcionamiento de los seres vivos está fundamentado principalmente en la biología matemática y en el aumento en la capacidad de cómputo. Ambas herramientas fueron propuestas por un hombre que a pesar de haber vivido en la primera mitad del siglo XX, ha sentado las bases de la ciencia del siglo XXI: Alan Mathison Turing.

A. M. Turing nació el 23 de junio de 1912 y desde muy joven se interesó en los trabajos de D'Arcy Thompson acerca de las formas y el crecimiento de los seres vivos, así como en encontrar una forma de explicar la naturaleza del espíritu y el funcionamiento del cerebro a partir de la mecánica cuántica planteada por Planck y por el principio que definió como *aquello que es más común en la naturaleza es el menor desperdicio de energía*.

La vida personal y científica de Planck y Turing están llenas de paralelismos; además de haber revolucionado a la ciencia con concepciones novedosas, ambos lucharon activamente desde el ámbito científico en contra del nazismo durante la Segunda Guerra Mundial. Planck permaneció en Alemania a pesar de su repudio público a la guerra y al régimen nazi, sufrió incontables persecuciones políticas y su hijo murió fusilado acusado de organizar el fallido intento de asesinato a Adolf Hitler en 1944. Planck falleció poco tiempo después de presenciar armas nucleares utilizadas en contra de la humanidad. Por su parte A. M. Turing trabajó en Bletchley Park, la agencia secreta inglesa dedicada al criptoanálisis, desarrollando las ideas que había postulado antes de la guerra con la Máquina Universal de Turing, que ofrecen una

definición de computación y computabilidad que utilizó para descifrar el código secreto nazi conocido como Enigma.

En 1940 rompió la pésima implementación de Enigma por parte de la Luftwaffe y en los siguientes años desarrolló la primera computadora electrónica llamada Colossus, con la cual descifró justo antes del Día D el código de los U-Boat alemanes, lo cual fue determinante para que la batalla del Atlántico se resolviera en favor de los aliados.

Las ideas desarrolladas por Turing durante la guerra planteaban que para resolver problemas algorítmicos se podían utilizar programas con funciones específicas que son almacenados y ejecutados dentro de un dispositivo electrónico. Esta estructura lógica postuló los fundamentos matemáticos de las computadoras contemporáneas.

Al término de la guerra el gobierno inglés consideró que no era prioritario invertir en la implementación de la máquina de estados finitos de Turing, mientras que el gobierno estadounidense patrocinó el proyecto de Von Neumann en la Universidad de Manchester, Connecticut, para desarrollar la primera computadora electrónica binaria, la *EDVAC* (Electronic Discrete Variable Automatic Computer) terminada en junio de 1945.

Decepcionado Turing comenzó a estudiar lo que describió como la teoría matemática del crecimiento y las formas de los organismos vivos, y a partir de su trabajo *The chemical basis of morphogenesis* [54] publicado en 1952 se le conoce como morfogénesis. Un par de años más tarde se suicidó con arsénico después de años de sufrir persecución política y un largo tratamiento hormonal que pretendía *curar* su homosexualidad.

La idea central de la morfogénesis es que a partir de condiciones iniciales simétricas es posible generar patrones espaciales asimétricos, mediante la interacción de dos o más sustancias químicas, a las cuales llamó *morfógenos*, que se difunden y reaccionan entre sí generando una distribución heterogénea de la concentración de ambos reactivos. Cabe señalar que para resolver numéricamente el sistema, Turing fue el primero en utilizar una computadora como herramienta de simulación y visualización de un modelo matemático, lo cual sentó las bases del cómputo científico y la cibernética.

Al modelo propuesto por Turing se le conoce como reacción-difusión y es fundamental para la biología matemática, puesto que es de los primeros modelos que describen el desarrollo embrionario de los organismos vivos mediante la interacción entre proteínas que son reguladas por la expresión de los genes. Sin embargo, debido a la falta de evidencia experimental que sustentara su teoría, y a la limitada capacidad de cómputo que le permitiera visualizar los patrones generados, los sistemas de reacción-difusión no han sido plenamente aceptados dentro la biología tradicional, por lo que su estudio se ha enfocado principalmente en el desarrollo de la teoría matemática, lo cual ha dado pie a la caracterización de la bifurcación de Turing y a la generalización de los sistemas de reacción-difusión.

El impresionante desarrollo de la computación y de la biología experimental en los últimos años, han impulsado el estudio de estos sistemas, pues a pesar de que tienden a simplificar e idealizar los complejos fenómenos biológicos, ofrecen una abstracción matemática que

permite reproducir algorítmicamente los patrones espacio-temporales observados en los organismos vivos. Además permite plantear suposiciones y cuestionamientos que son utilizados para proponer nuevos experimentos.

Un dogma central de la biología se basa en que durante el desarrollo embrionario todas las células son idénticas y contienen la información necesaria para llevar a cabo sus funciones codificada en los genes. En particular, la diferenciación celular es un mecanismo asociado a la expresión de los genes, la cual es regulada mediante agentes químicos llamados factores de transcripción. Esta dinámica determinada por la difusión entre células de los factores de transcripción y su reacción con los genes, activando o inhibiendo su expresión, junto con la influencia de la geometría y las propiedades físicas del medio determinan el destino celular.

Stuart A. Kauffman propone en la década de 1960 [25] que los genes pueden representarse por dos estados; expresados y no expresados, y que el estado de activación de cada gen depende del estado de los demás en la unidad de tiempo anterior. Entonces es posible representar la interacción entre los genes por medio una red booleana iterada mediante funciones lógicas entre los nodos. Hay evidencia experimental que demuestra que, como postuló Kauffman, los atractores del sistema corresponden a la configuración de expresión de los genes que definen a cada tipo celular, y por consiguiente inducen un mecanismo de generación de patrones.

Esta idea coincide con la teoría de redes complejas propuesta por los matemáticos húngaros Paul Erdős y Alfred Rényi [18] en 1959 y el reciente aporte de otro húngaro, Albert-László Barabási, que a partir del estudio del internet ha caracterizado a las redes libres de escala [8] y demostrado que dicha topología es consecuencia de un principio de autoorganización basado en el crecimiento de la red y la preferencia de agregación entre los nodos. La descripción topológica del *World Wide Web* y la posibilidad de estudiar su dinámica evolutiva debido a su constante crecimiento, han aportado en la comprensión de la estructura y funcionamiento de diversos tipos de redes complejas; desde redes de transporte y comunicaciones, hasta redes sociales de interacción entre individuos o redes genéticas de control transcripcional que regulan la expresión de los genes.

A partir de las ideas de Turing y Kauffman, esta tesis plantea un modelo de formación de patrones en donde un morfógeno se difunde entre las células, y reacciona con la red genética de cada célula bajo una función de acoplamiento. Estas dinámicas acopladas, la reactiva determinada por la red genética y la difusiva por la influencia del morfógeno, funcionan como un mecanismo de formación de patrones de la distribución espacial de los tipos celulares.

La tesis está dividida en cuatro capítulos, en el primero estudiaré la teoría de redes desde una perspectiva estructural y la dinámica evolutiva que determina dicha topología. Posteriormente plantearé una dinámica booleana entre nodos propuesta por Kauffman.

En el segundo capítulo construiré los sistemas de Reacción-Difusión a partir de la cinética de las reacciones químicas y de la ecuación de difusión en un medio continuo. Plantearé las condiciones necesarias y suficientes para la existencia de la inestabilidad de Turing y revisaré un par de sistemas de Reacción-Difusión planteados por Hans Meinhardt para la modelación de

los patrones espacio-temporales en sistemas biológicos.

En el tercer capítulo haré una revisión de los principales modelos matemáticos de control transcripcional, haciendo énfasis en las ventajas y desventajas de cada uno, así como en sus restricciones y suposiciones. Estos modelos pueden clasificarse como estocásticos o deterministas a partir de la función de actualización, pero también los podemos clasificar en términos de la componente temporal como continuos, discretos e híbridos. Para el propósito de esta tesis utilizaré esta última clasificación, puesto que en el último capítulo presentaré el modelo de redes genéticas de control transcripcional acopladas mediante dos mecanismos difusivos, uno discreto y otro continuo.

El modelo discreto está basado en autómatas celulares y estudia implícitamente la difusión del morfógeno a partir del efecto que tiene sobre la red genética. Mientras que el modelo continuo estudia explícitamente el comportamiento del morfógeno por medio de la distribución de concentraciones, activando o inhibiendo la expresión de un gen a partir de un cierto umbral de activación. El gen de acoplamiento también regula la producción o degradación del morfógeno en dicha célula.

Simularé numéricamente ambos modelos para estudiar los patrones espaciales resultantes y el mecanismo morfogenético que los generó, analizando las condiciones necesarias para la existencia de un patrón heterogéneo en función de la influencia de las condiciones iniciales y la geometría del dominio, así como la dinámica de la red, la cinética del morfógeno y la función de acoplamiento entre ambas.

Capítulo 2

Redes Complejas

2.1. Introducción

Las características de algunos sistemas complejos pueden ser inferidas a partir de las interacciones locales entre sus componentes idénticos. Sin embargo, una gran diversidad de sistemas, como las interacciones sociales entre individuos, o las reacciones químicas que suceden dentro de una célula, están caracterizados por elementos distintos bajo una dinámica compleja. La teoría de redes ofrece la posibilidad de estudiarlos cualitativamente, pero además, debido a su naturaleza discreta son idóneos para simularlos numéricamente. En este capítulo caracterizaré someramente las redes complejas en términos de su estructura, como consecuencia de su dinámica evolutiva y presentaré un modelo booleano de una dinámica subyacente a la red.

Empiezo haciendo una presentación de un problema clásico de la teoría de gráficas que me permitirá introducir conceptos fundamentales para la teoría de redes complejas. La ciudad de Königsberg, perteneciente a Prusia en el siglo XVIII, es atravesada por el río Pregel justo cuando éste se divide en dos vertientes. Antes de 1875 sobre el Pregel existían siete puentes, que comunicaban la ciudad con la isla Kneiphof [fig. 2.1].

En 1736 Leonard Euler demostró que era imposible caminar por los siete puentes cruzándolos una sola vez, con lo cual dió por terminada la búsqueda de los habitantes de Königsberg por dicho paseo. La demostración es muy sencilla y puede encontrarse en [23]. La genialidad de Euler estaba en la forma en que planteó el problema, la cual dió origen a la teoría de gráficas, un área de estudio muy importante en las matemáticas hasta nuestros días.

2.2. Topología

La topología de una red, compuesta de *nodos* y *vínculos* entre ellos, puede ser estudiada como una gráfica. Por lo cual, para el propósito de esta tesis, heredaré de las gráficas su estructura

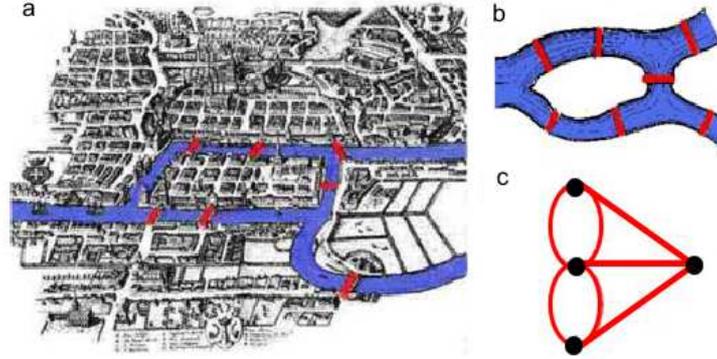


Figura 2.1: Problema de los puentes de Köninsberg. Figura tomada de [7]. a) La ciudad de Köninsberg, ahora Kaliningrado, y sus siete puentes. b) Representación esquemática de la configuración de los puentes. c) El problema planteado como vértices y aristas de una gráfica.

y notación, recomendando [23], [16], [5], [7] como referencias complementarias.

Una *gráfica* G está compuesta por un conjunto finito de vértices o nodos V y otro conjunto de aristas o vínculos E , definidas como parejas no ordenadas de vértices. Por lo que si $e \in E$, entonces $e = (u, v)$ donde $u, v \in V$.

Dos vértices $u, v \in V$ son vecinos o adyacentes si existe una arista $e \in E$ tal que los vincule. El número de vértices de una gráfica se le conoce como el *orden* de la gráfica $|G|$, el cual a menos que se indique lo contrario, consideraré finito.

El *grado* de un vértice es el número de aristas que inciden en él, y definimos $P(k)$ como la probabilidad de que un vértice sea de grado k . Una gráfica regular de grado n es aquella en donde cada nodo está relacionado con exactamente n aristas.

Un *paseo* entre dos vértices [fig. 2.2.a], x_0 y x_n , es una gráfica $\rho = (V, E) \neq \emptyset$ tal que

$$\begin{aligned} V &= \{x_0, x_1, \dots, x_n\} \\ E &= \{x_0x_1, x_1x_2, \dots, x_{n-1}x_n\}, \end{aligned}$$

en donde $x_i \neq x_j \forall i, j \in [x_0, x_n]$.

La *distancia* entre dos vértices de la gráfica se define como el paseo mas corto entre ellos, y la distancia promedio entre cualesquiera dos vértices es el *diámetro* de la gráfica.

Una propiedad importante de la estructura de una gráfica, es la existencia de *árboles* [fig. 2.2.c] y *ciclos* [fig. 2.2.b], siendo los primeros una gráfica conexa con n vértices y $n - 1$ aristas, donde para cualesquiera dos vértices existe un solo paseo entre ellos. Mientras que un ciclo de orden n es una sucesión de n aristas, para las cuales existe un solo vértice entre dos aristas consecutivas.

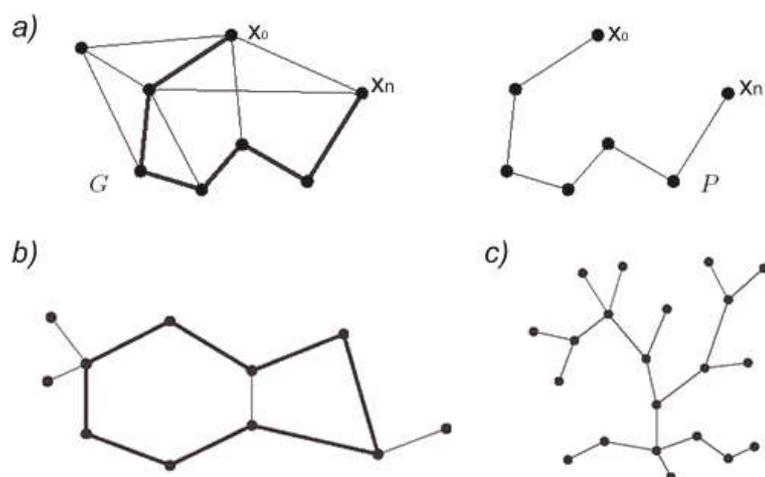


Figura 2.2: a) Un paseo P entre los vértices x_0 y x_n de la gráfica G . b) Un ciclo dentro de una gráfica. c) Un árbol.

Una *gráfica dirigida* o *digráfica* es aquella en donde el sentido de la arista es significativo, es decir, cada arista conecta un vértice inicial con un vértice final. En las digráficas, el sentido de la arista es fundamental.

Dependiendo de la dinámica entre los nodos, las redes también pueden ser dirigidas, como el *World Wide Web* (WWW), compuesto de páginas *HTML* y *hyperlinks* entre ellas, o las redes tróficas en donde un ser vivo se alimenta de otro. Mientras que si no consideramos vínculos dirigidos, es porque la relación entre los nodos es biunívoca, por ejemplo en las redes sociales en donde basta con que un individuo conozca personalmente a otro, para suponer que se conocen mutuamente.

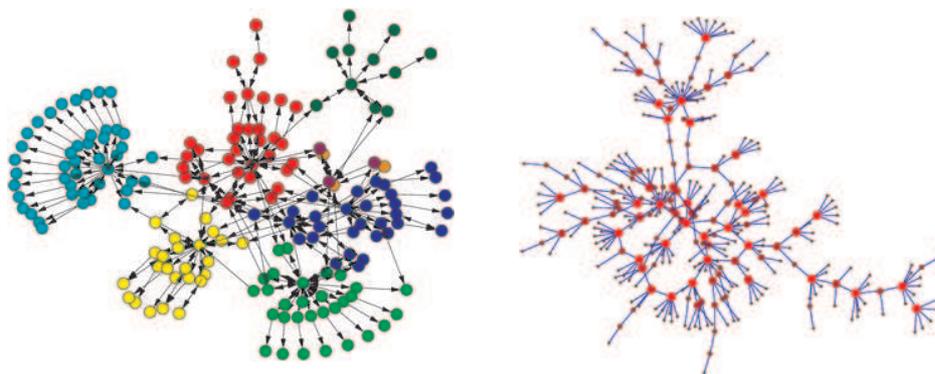


Figura 2.3: a) Red en donde los nodos son páginas dentro de un sitio de Internet, y los vínculos dirigidos son *hyperlinks* entre ellos [41] b) Red de contactos sexuales entre individuos de un bachillerato [40]

Si a y b son dos nodos conectados, y existe una arista que asocia a a con otro vértice c , entonces es probable que b y c también estén vinculados. Esta tendencia de los nodos a agregarse en cúmulos altamente interconectados, se le conoce como acumulación. Por ejemplo, los individuos en sociedad tienden a agruparse en pequeñas comunidades donde casi todos se conocen entre sí.

Definimos el *coeficiente de acumulación* para el nodo x_i en términos de que tan relacionados están entre sí los k_i vecinos a x_i . Es decir,

$$C_i = \frac{2n_i}{k_i(k_i - 1)},$$

donde n_i es el número de aristas entre los k_i vértices vecinos a x_i . $C(k)$ es el promedio de los coeficientes de acumulación de todos los nodos de la red.

El diámetro de la red, así como el grado promedio de los nodos, dependen de la cantidad de vértices y aristas. Mientras que $C(k)$ y $P(k)$ son independientes del tamaño de la gráfica, por lo que las utilizaremos para clasificar estructuralmente a las redes.

2.2.1. Redes Aleatorias

Más de doscientos años después de Euler, los matemáticos húngaros Paul Erdős y Alfred Rényi, comenzaron a estudiar el problema que ahora conocemos como *seis grados de separación*, el cual plantea que cualesquiera dos personas en el mundo están conectadas entre sí por no más de seis vínculos. En el artículo [18] publicado en 1959, plantean que el tamaño de la red no es tan significativo como los vínculos entre los nodos. Es decir, el diámetro de una red no crece en la misma proporción que la cantidad de nodos. Esta observación motivó a Erdős y a Rényi a estudiar las propiedades matemáticas de las redes aleatorias mediante métodos probabilísticos.

En una red con N vértices y n vínculos, la probabilidad de que dos nodos estén conectados por un vínculo está dada por $P_{ER} \in [0, 1]$.

$$P_{ER} = \frac{2n}{N(N - 1)}.$$

Evidentemente, si $P_{ER} = 0$ la red está formada exclusivamente por nodos aislados, mientras que si $P_{ER} = 1$ tenemos una gráfica completa, es decir, cada nodo está conectado con todos los demás. Erdős y Rényi demostraron que si $P_{ER} \sim c/N$ con $c < 1$ entonces casi todos los vértices pertenecen a árboles aislados, pero si $P_{ER} \sim 1/N$ entonces súbitamente aparecen ciclos. A esta transición de fase se le conoce como *percolación*, siendo $P_c \sim 1/N$ el umbral de percolación del sistema.

Erdős y Rényi también demostraron que en las redes aleatorias, la probabilidad de que un nodo tenga k aristas sigue una distribución de Poisson

$$P(k) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^k}{k!},$$

donde

$$\lambda = \binom{N-1}{k} P_{ER}^k (1 - P_{ER})^{N-1-k}.$$

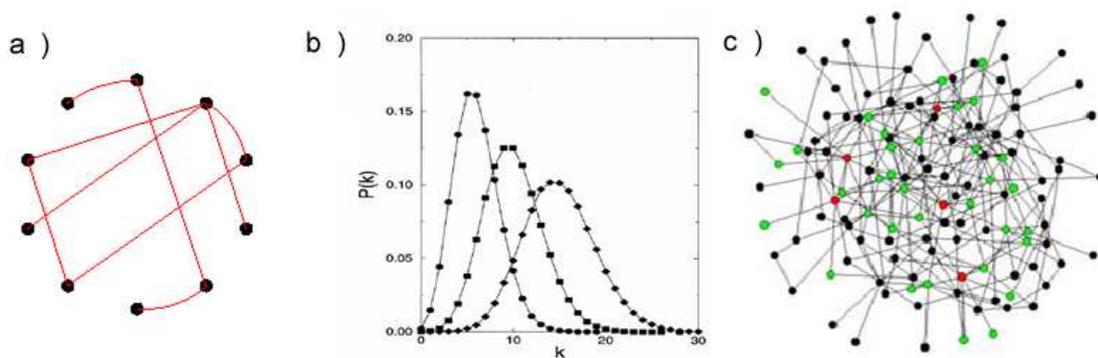


Figura 2.4: a) Construcción de una red aleatoria de Erdős y Rényi con diez nodos y $P_{ER} = 0.2$ b) Gráfica de distribución de probabilidades para distintas k . [8] c) En esta red exponencial de Erdős-Rényi se observa como la mayoría de nodos tienen la misma cantidad de vínculos

2.2.2. Redes Mundo-Pequeño

A pesar de que las redes aleatorias propuestas por Erdős y Rényi tienen propiedades matemáticas muy interesantes, no son modelos muy adecuados para los problemas para los cuales fueron planteadas originalmente. Por ejemplo, la probabilidad de que dos nodos estén conectados es la misma, independientemente de los nodos que escoja. En términos del problema de grados de separación, la probabilidad de que un Lacandón y la Reina de Inglaterra se conozcan es la misma que para cualesquiera dos personas, lo cual evidentemente no tiene sentido.

Una alternativa a las redes aleatorias fue planteada por Duncan Watts y Steven Strogatz en 1998. En su artículo [55] estos autores plantean que en las redes sociales cada individuo está relacionado con un número pequeño de personas, las cuales en general están relacionadas entre sí, pues pertenecen al mismo círculo social. Sin embargo, como cada quien tiene conocidos ajenos al círculo de amistades, estos vínculos son los que acortan considerablemente el diámetro de la red.

Esta observación ofrece una alternativa para conciliar dos argumentos aparentemente incompatibles; el número de vínculos necesarios para encontrar un paseo entre cualesquiera dos nodos sea pequeño, propiedad observada por Erdős y Rényi en las redes aleatorias, y que los nodos tengan más vínculos con sus vecinos, esta acumulación de nodos es una característica de las redes regulares.

El modelo propuesto por Watts y Strogatz se construye a partir de una gráfica regular de N vértices, donde cada uno está vinculado con n vecinos. Posteriormente, cada arista entre dos nodos es reemplazada con una probabilidad P_{WS} por una arista que parte del mismo nodo, pero que lo asocia con otro nodo de la red escogido aleatoriamente.

Si $P_{WS} = 0$ tenemos una red regular con alto grado de acumulación, y la distancia promedio, d , entre dos vértices crece directamente proporcional a N . Mientras que si $P_{WS} = 1$ el sistema se convierte en una red aleatoria, con un bajo nivel de acumulación, y donde d crece logarítmicamente con N .

Watts y Strogatz observaron que si $P_{WS} \in (0, 0.01)$ el modelo presenta ambas características: mundo-pequeño y agregación. Al igual que en el modelo anterior, la distribución de P_{WS} en función de k también obedece a una distribución de Poisson.

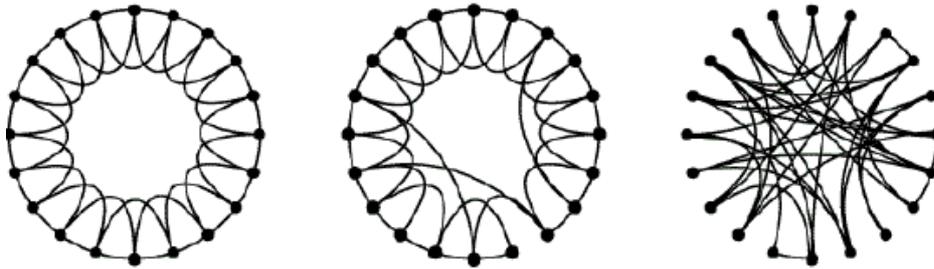


Figura 2.5: Modelo de Watts y Strogatz para construir redes mundo-pequeño. a) Red regular donde cada nodo está conectado con otros cuatro. $P_{WS} = 0$ b) Red mundo-pequeño consecuencia de redefinir $P_{WS} \in (0, 1)$ aristas. c) Red aleatoria de Erdős-Rényi. $P_{WS} = 1$

2.2.3. Redes Libres de Escala

El desarrollo de las computadoras y la invención del internet, han ofrecido la posibilidad de estudiar analíticamente redes de gran tamaño, como las páginas del World Wide Web [4, 9, 60] o las colaboraciones entre científicos en publicaciones arbitradas [11, 39, 10]. Albert-László Barabási y sus estudiantes Réka Albert y Hawoong Jeong, han estudiado desde 1999 estas redes, a partir de que observaron la existencia de nodos altamente conectados, a los cuales llamaron *hubs*.

En las redes aleatorias, la probabilidad de que un vértice tenga un alto grado de conectividad

es muy baja debido a que $P(k)$ decrece exponencialmente; mientras que en las redes libres de escala, la probabilidad, $P(k)$, de que un vértice en la red se conecte con otros k vértices obedece una ley de potencias

$$P(k) \sim k^{-\gamma},$$

donde γ depende de las características intrínsecas de la red. Por ejemplo, la red en donde los actores de una película son los nodos, y están relacionados si han compartido créditos, es libre de escala con $\gamma = 2.3 \pm .01$, al igual que el WWW, en donde $\gamma = 2.1 \pm 0.1$ [5, 8].

Cabe señalar que las redes libres de escala también presentan el fenómeno de mundo pequeño estudiado por Erdős y Rényi, y tienen un alto grado de agregación de nodos.

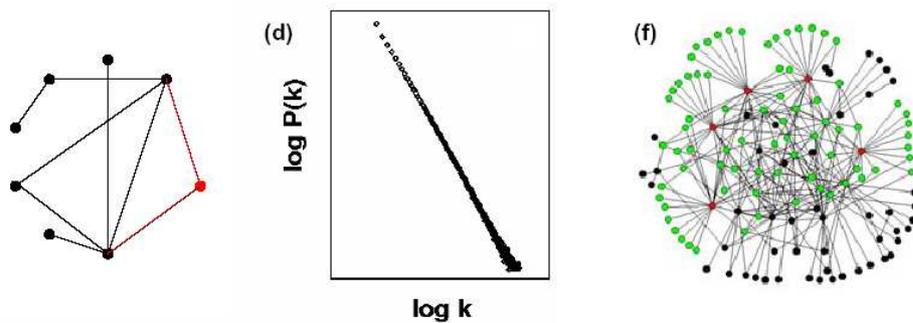


Figura 2.6: a) El modelo libre de escala supone que la red está creciendo monótonamente. Al tiempo $t + 1$ agregamos el nodo rojo, y su conexión con los demás nodos depende del grado de cada vértice. b) Distribución de probabilidades $P(k) \propto k^{-\gamma}$ de una red libre de escala. c) En rojo los nodos más conectados y en verde sus primeros vecinos. A diferencia de las redes exponenciales, el 60 % de los nodos son adyacentes a un hub.

2.2.4. Robustez estructural

A partir de la discusión anterior, se tiene que las redes se pueden clasificar estructuralmente en términos de su distribución de conectividad $P(k)$, es decir, dada la probabilidad de que un nodo de la red se conecte con otros k nodos.

Las redes exponenciales propuestas por Erdős-Rényi y Watts-Strogatz están caracterizadas por una probabilidad $P(k)$ que alcanza su máximo en el valor característico $\langle k \rangle$ y decae exponencialmente mientras k crece. Estas redes tienen una escala característica pues todos los nodos tienen aproximadamente la misma cantidad de aristas $k \simeq \langle k \rangle$.

Por el contrario, las redes libres de escala son mucho más inhomogéneas en la distribución de conectividad de los nodos, debido a que $P(k)$ obedece una ley de potencias.

Estas diferencias topológicas entre ambos tipos de redes, son significativas al estudiar su

robustez estructural, la cual se entiende como la susceptibilidad de la red a fragmentarse en cúmulos disconexos, cuando una pequeña cantidad de nodos es removida.

La conectividad de la red la podemos describir a partir de la distancia promedio entre cualesquiera dos nodos, por lo que medimos la resistencia a errores en la red a partir de como cambia su diámetro d cuando se retiran aleatoriamente ξ nodos.

Como en las redes exponenciales todos los nodos tienen la misma importancia en la estructura de la red, entonces d crece monótonamente en función de ξ .

En las redes libres de escala, el diámetro no cambia sustancialmente inclusive perdiendo hasta el 5% de sus nodos [3]. Esto es debido a que la mayor parte de los nodos en la red tienen pocos vínculos, y la probabilidad de retirar un nodo altamente conectado es baja. Sin embargo, esta resistencia a errores aleatorios contrasta con la alta susceptibilidad a ataques específicos en sus nodos más conectados, lo cual se observa en los ataques al internet, en donde los *hackers* eligen sus objetivos cuidadosamente y ponen en peligro la integridad global de la red al atacar unos cuantos hubs.

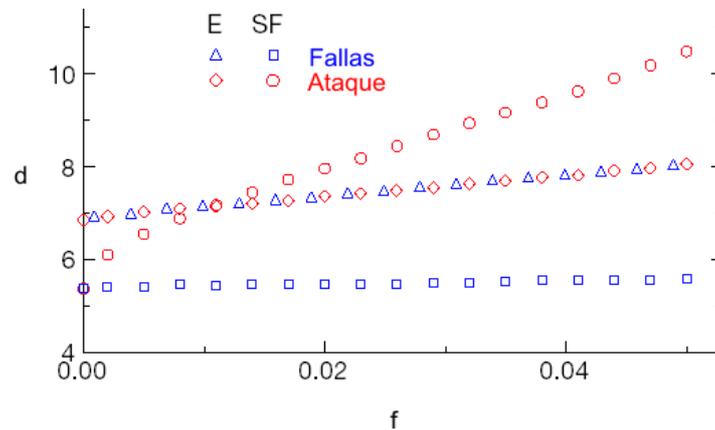


Figura 2.7: Diámetro de la red en función de la fracción de nodos retirados. Comparación entre una red exponencial (E) y una libre de escala (SF), ambas con $N = 10000$ nodos y 20000 vínculos. Los puntos azules (triángulos y cuadrados) corresponden a la resistencia a errores, es decir, a retirar nodos aleatoriamente, mientras que los rojos (diamantes y círculos) representan la resistencia de la red a ataques, removiendo primero los nodos más conectados [3].

2.2.5. Dinámica evolutiva

En tan solo 15 años, el WWW cambió de tener una sola página a tener más de 8×10^8 [27], esta increíble tasa de crecimiento en la cantidad de nodos no es considerada en los modelos propuestos por Erdős-Rényi y Watts-Strogatz, los cuales se construyen considerando un número fijo de nodos, que son conectados o reconectados de manera aleatoria y uniforme.

Por el contrario, si consideramos crecimiento en la red y preferencia de vinculación, lo cual se observa en sistemas tan diversos como redes de transporte o redes sociales, entonces la topología resultante es libre de escala.

Por ejemplo, considera una red con m_0 vértices, cada unidad de tiempo le añadimos otro nodo conectado con $m \leq m_0$ nodos ya existentes en la red. La probabilidad Π de que el nuevo vértice x_j este conectado con el nodo x_i , depende de su conectividad k_i de la siguiente forma

$$\Pi(k_i) = \frac{k_i}{\sum_j k_j}.$$

Al tiempo t , la red consta de $t + m_0$ vértices y mt aristas, y la probabilidad $P(k)$ de que en un vértice incidan k aristas, obedece a una ley de potencias con $\gamma = 2.9 \pm 0.1$ [8].

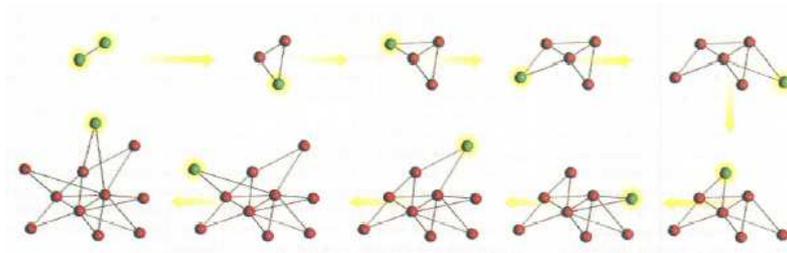


Figura 2.8: Construcción de una red libre de escala que crece de dos a once nodos. La regla de agregación establece que cada nodo nuevo (en verde) se vincula con los nodos ya existentes (en rojo), prefiriendo conectarse con los de mayor grado. Estos dos mecanismos, crecimiento y preferencia de conexión, producen una red libre de escala.

Observa que $P(k)$ es independiente del tiempo, y por consiguiente independiente de la cantidad de nodos, por lo que a pesar de que el orden de la gráfica crece monótonamente, el sistema se autoorganiza en un estado estacionario libre de escala.

Aunque este modelo no contempla reconexión ni desaparición de aristas a través del tiempo, y por construcción beneficia a los nodos que llevan más tiempo en la red, este algoritmo tan simple demuestra que es posible generar una red libre de escala mediante un mecanismo autoorganizativo fundamentado en crecimiento y preferencia de agregación entre nodos.

2.3. Dinámica en redes complejas

Debido a esta autoestructuración en su formación, la topología de la red y su dinámica evolutiva están íntimamente relacionadas. Pero conocer las características estructurales de la red, ofrece poca información acerca de las interacciones dinámicas entre los nodos.

Por ejemplo, el 26 de febrero del 2004 apareció en internet un virus que al momento de

infectar una computadora, se replicaba mandando una copia de sí mismo a todos los contactos registrados en el Microsoft Outlook del huésped. Este virus, *MyDoom*, se propagó tan rápido que en menos de una semana el virus representaba 1 de cada 12 correos electrónicos y había contagiado a más del 20% de las computadoras alrededor del mundo.

Cuando la vacuna comenzó a distribuirse, las computadoras con el antivirus no permitían al virus propagarse a través de ese nodo. A pesar de que la vacuna era distribuida a una tasa mucho menor que la tasa de propagación del virus, éste fue controlado puesto que las primeras computadoras en vacunarse fueron los grandes servidores con miles de conexiones a otras computadoras, es decir, los hubs de la red.

Un fenómeno similar sucedió el 19 de julio del 2001, cuando la segunda versión del gusano *Code Red* se empezó a propagar alrededor de las 4 AM hora de la Ciudad de México entre los servidores Microsoft. Antes de empezar a distribuir el parche de seguridad de Windows, el virus estaba contagiando a más de 2,000 servidores por minuto, cuando el virus fue controlado ya había infectado a 385,000 máquinas en tan solo 14 horas, los cuales eran utilizados para realizar un ataque de negación de servicios en contra del sitio de la Casa Blanca estadounidense [14].

Entonces la forma en que se propagan los virus depende en parte de las características topológicas del internet y como la tasa de propagación del virus es tan alta, podríamos suponer que lo hace sobre una red estructuralmente estática. Sin embargo, las interacciones entre el virus y la vacuna, así como la manera de propagarse de ambas, son dinámicas.

Es importante resaltar esta diferencia de dinámicas, estructural y funcional, a pesar de que están íntimamente relacionadas. Pues aunque existen pocos resultados matemáticos en este sentido, es posible modelar en redes estáticas la dinámica de muchos sistemas complejos a partir de los componentes del sistema, y las interacciones que establecen entre ellos a través del tiempo.

2.4. Un modelo booleano

Este modelo considera una red con N nodos, cuyos nodos x^i , con $i \in [0, N - 1]$, están caracterizados por una variable booleana, es decir $x^i = 0$ o $x^i = 1$.

Definimos el estado de la red al tiempo t en función del estado de activación de cada nodo en ese instante t

$$X_t = (x_t^0, x_t^1, \dots, x_t^{N-1}) \in \mathbb{B}^N.$$

Supongamos que el valor booleano de cada nodo para cada unidad de tiempo t depende del estado en $t - 1$ de otros K_i vértices, aquellos con los cuales esta relacionado por un vínculo en la red.

Entonces el estado de activación del nodo x_i para cada unidad de tiempo, es el resultado de

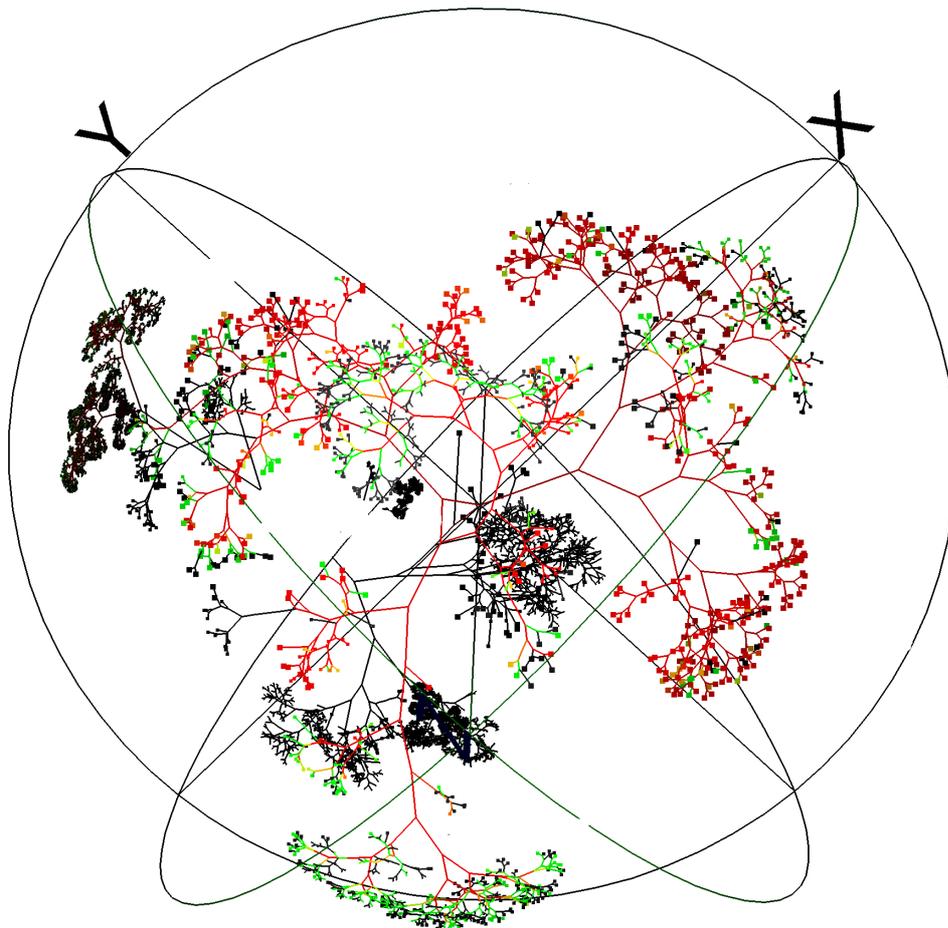


Figura 2.9: Segmentos del internet y la cantidad de servidores contagiados por el virus Code Red en cada segmento durante las primeras veinticuatro horas a partir de que se empezó a propagar el 19 de julio del 2001 [14].

iterar el estado de todos los nodos de la red bajo una función booleana

$$B_i : \mathbb{B}^N \rightarrow \mathbb{B}^N,$$

es decir

$$x_{t+1}^i = B_i(x_t^0, x_t^1, \dots, x_t^{N-1}).$$

Si las condiciones iniciales de la red son $X_0 = (x_0^0, x_0^1, \dots, x_0^{n-1})$, entonces el estado de la red al tiempo $t + 1$ es consecuencia de iterar el estado de la red en t bajo la función $B(X_t) = (B_0(X_t), B_1(X_t), \dots, B_{N-1}(X_t))$.

Por lo tanto,

$$\begin{aligned} X_1 &= B(X_0) \\ X_2 &= B(X_1) = B(B(X_0)) = B^2(X_0) \\ &\vdots \\ X_t &= B(X_{t-1}) = B^t(X_0). \end{aligned}$$

Decimos que X_0 es un punto fijo si $B^t(X_0) = X_0 \quad \forall t$. Mientras que si $\exists \tau > 0$ tal que $B^\tau(X_0) = X_0$ y para cada $j \in (0, \tau)$ tenemos que $B^j(X_0) \neq X_0$, entonces X_0 es un punto periódico de periodo τ .

El sistema dinámico discreto converge a un estado estacionario o punto fijo X^* , si $\exists \tau \geq 0$ tal que $\forall t > \tau$ se cumple $B^t(X_0) = X^*$. En este caso X^* es un atractor.

Por ejemplo, considera una red con dos nodos u y v , en donde el estado de activación de u al tiempo $t + 1$ está dado por ambos nodos al tiempo t , mientras que v siempre se apaga.

Entonces

$$B(u_t, v_t) = (u_{t+1}, v_{t+1}),$$

donde u_{t+1} y v_{t+1} están determinadas por las siguientes reglas lógicas

$$\begin{aligned} u_{t+1} &= u_t \wedge \neg v_t \\ v_{t+1} &= 0. \end{aligned}$$

Ahora, si consideramos todas las posibles configuraciones de estados de la red al tiempo t , las reglas lógicas que determinan el estado en $t + 1$ se pueden representar en una tabla como la siguiente

t		$t + 1$	
u	v	u	v
0	0	0	0
0	1	0	0
1	0	1	0
1	1	0	0

En este ejemplo se observa que este sistema dinámico discreto es biestable con $(0, 0)$ y $(0, 1)$ como puntos fijos, a los cuales converge después de tan solo una iteración.

A pesar de la dinámica tan simple que subyace a esta red, presenta características muy interesantes, por lo cual la estudiaré a lo largo de esta tesis. A continuación presentaré el sistema planteado por A.M. Turing para describir los patrones heterogéneos en la distribución de concentraciones de dos sustancias químicas que se difunden y reaccionan entre sí.

Capítulo 3

Reacción-Difusión

3.1. Introducción

A.M. Turing propuso en 1952 en *The chemical basis of morphogenesis* [54], que si dos sustancias químicas se difunden y reaccionan entre sí, sus concentraciones pueden distribuirse heterogéneamente en el dominio y producir patrones estables. Además propuso que dichos patrones podían ser responsables de la diferenciación celular en embriones y que su dinámica estaba acoplada con la de los genes.

El propósito de esta tesis es plantear y simular un modelo discreto de formación de patrones cuyo mecanismo es análogo a un sistema de Turing, por lo que en este capítulo discutiré brevemente este sistema, deduciré las condiciones necesarias para la existencia de la bifurcación de Turing y plantearé un par de ejemplos para estudiar el mecanismo de formación de patrones subyacente. Los sistemas de reacción-difusión han sido ampliamente estudiados en morfogénesis de organismos vivos por J. D. Murray y H. Meinhardt, por lo que [35],[31] y [32] serán las referencias generales para este capítulo.

Los procesos en donde uno de los componentes del sistema tiene una tendencia inherente a crecer, son llamados autocatalíticos. Pueden ser de una naturaleza muy diversa, desde una avalancha de nieve o la formación de estrellas, hasta bebés llorando en una guardería, y en general tienen la característica de iniciar su crecimiento a una razón muy grande y disminuirla conforme se acercan a un cierto umbral debido a una reacción antagónica o alguna forma de saturación.

Por ejemplo, en un incendio el fuego se propaga rápidamente consumiendo combustible, conform éste se termina el fuego comienza a apagarse lentamente hasta que eventualmente se consume. O un virus que infecta rápidamente a un organismo hasta que éste produce la suficiente cantidad de anticuerpos para combatir la enfermedad.

Este tipo de dinámica en donde un proceso autocatalítico es compensado por otro es muy

común, y si la razón de crecimiento del primer proceso es mayor que la de su antagonista, es posible bajo ciertas circunstancias, generar patrones heterogéneos estables. A este comportamiento se le conoce como activación local e inhibición lateral, y bajo este principio A. M. Turing propone que los genes funcionan como reguladores de sustancias químicas, a los cuales llama morfógenos, que bajo ciertas condiciones, al difundirse en el tejido y reaccionar entre sí, forman patrones espaciales estables no homogéneos.

El sistema propuesto por A.M. Turing es conocido como reacción-difusión, puesto que está fundamentado en la ecuación de difusión y en leyes de cinética química explicadas brevemente a continuación.

3.2. Cinética Química

Una reacción química es aquella en donde dos o más sustancias químicas llamadas *reactivos* interactúan entre sí, generando otras sustancias químicas las cuales llamaremos el *producto* de la reacción. El estudio de las reacciones químicas se puede efectuar desde dos enfoques; el estequiométrico basado en la ley de conservación de la materia y el cinético, el cual estudia los factores que influyen en la velocidad con la que se llevan a cabo dichas reacciones [46].

Para el propósito de esta tesis, estudiaremos las reacciones químicas desde la perspectiva cinética y es conveniente remarcar que consideraremos la presión y la temperatura constantes, pues no son tan relevantes en este proceso como las concentraciones de los reactivos y la presencia de catalizadores.

3.2.1. Ley de Acción de Masas

La ley de acción de masas establece que la velocidad con la que se lleva a cabo una reacción química, es proporcional a las concentraciones de las sustancias que participan activamente en la reacción. Es decir, si en la reacción participan n reactivos a los cuales denotaremos R_i con $i \in [1, n]$ cuyas concentraciones al tiempo t son $r_i(t)$.

Entonces la velocidad de la reacción en términos del reactivo R_j , está dada por:

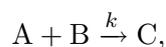
$$\frac{dr_j(t)}{dt} \propto (r_1(t))^{m_1} (r_2(t))^{m_2} \dots (r_n(t))^{m_n}.$$

donde m_i es el orden de la reacción referido al reactivo R_i . El orden neto de la reacción es la suma de los ordenes parciales.

Por ejemplo, en el caso de una reacción simple de orden pequeño m , donde participa un solo reactivo A de concentración a , la ley de acción de masas implica

$$\frac{da(t)}{dt} = -k(a(t))^m \text{ con } k > 0.$$

Mientras que la ecuación química de reacción irreversible donde participan dos reactivos, es



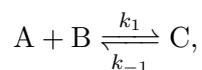
donde a , b y c son las concentraciones de los reactivos A , B y C respectivamente, entonces por la ley de acción de masas

$$\frac{da}{dt} \propto ab = -kab, \text{ con } k > 0.$$

El principio de independencia establece que si en un sistema transcurren simultáneamente varias reacciones, entonces cada una se lleva a cabo de manera independiente, por lo tanto también es válido

$$\begin{aligned} \frac{db}{dt} &= -kab \\ \frac{dc}{dt} &= kab. \end{aligned}$$

Mientras que para reacciones reversibles del tipo



la ley de acción de masas establece que

$$\begin{aligned} \frac{da}{dt} &= -k_1ab + k_{-1}c \\ \frac{db}{dt} &= -k_1ab + k_{-1}c \\ \frac{dc}{dt} &= k_1ab - k_{-1}c. \end{aligned}$$

Como

$$\frac{d(a+c)}{dt} = \frac{da}{dt} + \frac{dc}{dt} = 0,$$

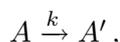
por lo tanto

$$a + c = cte, \quad \forall t$$

entonces la suma de las concentraciones de A y de C se conservan a lo largo de toda la reacción, y es posible determinar la constante a partir de las concentraciones iniciales, lo cual es consistente con las leyes de conservación.

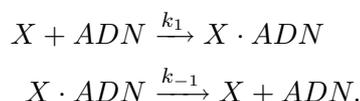
3.2.2. Equilibrio

Un sistema se encuentra en equilibrio cuando la concentración de los reactivos no cambia. Por ejemplo en la reacción



mientras la concentración de A sea mayor que cero, se producirá A' a una razón constante k , pero si A se agota, entonces el sistema entra en equilibrio.

También es posible que una reacción química se encuentre en equilibrio sin que se agote alguno de los reactivos, por ejemplo una proteína X que liga y desliga ADN de la siguiente forma:



Del planteamiento estequiométrico podemos deducir que el equilibrio ocurre cuando la tasa a la cual X y ADN son convertidos en $X \cdot ADN$, es igual a la tasa a la cual $X \cdot ADN$ se convierte en X y ADN . Cabe señalar que este equilibrio no implica que la reacción deje de llevarse a cabo, pues ambas reacciones ocurren constantemente, pero no cambia el estado del sistema, caracterizado por las concentraciones de los reactivos.

La cinética de esta reacción química la podemos representar mediante un sistema de tres ecuaciones diferenciales, una para cada reactivo. La ecuación que describe la velocidad a la que reacciona $X \cdot ADN$ es

$$\frac{d[X \cdot ADN]}{dt} = k_1[X][ADN] - k_{-1}[X \cdot ADN],$$

donde $[X]$, $[ADN]$ y $[X \cdot ADN]$ son las concentraciones de X , ADN y $X \cdot ADN$ respectivamente.

A partir de las concentraciones iniciales de los reactivos, podemos obtener $[X \cdot ADN]$ en función del tiempo. Y si suponemos que se encuentra en equilibrio, entonces

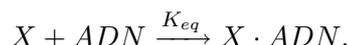
$$0 = \frac{d[X \cdot ADN]}{dt} = k_1[X][ADN] - k_{-1}[X \cdot ADN], \quad \forall t$$

por lo que

$$\frac{[X \cdot ADN]}{[X][ADN]} = \frac{k_1}{k_{-1}} \equiv K_{eq}$$

K_{eq} es llamada la constante de equilibrio de la reacción, y permite resolver el sistema como un problema algebraico sin considerar la componente temporal.

Los sistemas físicos tienden al equilibrio excepto si se les agrega continuamente energía, por lo que el estado de equilibrio también lo podemos entender como el estado del sistema cuando el tiempo $t \rightarrow \infty$ en ausencia de fuentes de energía externas. Por lo que el sistema en equilibrio puede ser representado como

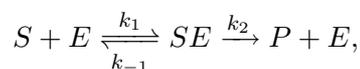


En general podemos describir cualquier reacción química de manera cinética mediante la ley de acción de masas, obteniendo un sistema con tantas ecuaciones diferenciales ordinarias como reactivos participantes, y aunque en la mayoría de las reacciones no es posible determinar analíticamente la solución del sistema, un análisis cualitativo de la cinética de las reacciones químicas es importante en el estudio de algunos fenómenos bioquímicos como veremos a continuación.

3.2.3. Michaelis-Menten

En los organismos vivos se llevan a cabo constantemente reacciones químicas increíblemente complicadas entre sustancias orgánicas con un elevado peso molecular, como proteínas. Debido a la complejidad de estas reacciones, en general participan otras proteínas que aunque no pertenezcan al producto final, son indispensables porque su función es la de activar o inhibir la reacción. A estas *proteínas catalizadoras* se les conoce como *enzimas* y actúan sobre compuestos específicos llamados *sustratos*.

La reacción enzimática mas sencilla observada en los organismos vivos fue descrita por Michaelis y Menten en 1913 y es aquella donde una enzima y un sustrato reaccionan de una manera reversible, formando un complejo que a su vez se descompone de manera irreversible en el producto de la reacción y en la misma enzima. La ecuación química es



donde E es la enzima, S el sustrato, SE el complejo y P el producto, con concentraciones e , s , c y p , respectivamente.

Entonces por la ley de acción de masas, obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones difer-

enciales

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -k_1se + k_{-1}c \\ \frac{de}{dt} &= -k_1se + (k_{-1} + k_2)c \\ \frac{dc}{dt} &= k_1se - (k_{-1} + k_2)c \\ \frac{dp}{dt} &= k_2c\end{aligned}$$

cuyas condiciones iniciales son

$$\begin{aligned}s(0) &= s_0 > 0 & c(0) &= 0 \\ e(0) &= e_0 > 0 & p(0) &= 0.\end{aligned}$$

Como la última ecuación está desacoplada

$$p(t) = k_2 \int_0^t c(\tau) d\tau,$$

además ya vimos que

$$\frac{de}{dt} + \frac{dc}{dt} = 0,$$

por lo tanto

$$e(t) = e_0 - c(t) \quad \forall t$$

sólo faltaría resolver el sistema de dos ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -k_1s(e_0 - c) + k_{-1}c = -k_1se_0 + c(k_1s + k_{-1}) \\ \frac{dc}{dt} &= -k_1s(e_0 - c) - (k_{-1} + k_2)c = k_1se_0 - c(k_1s + k_{-1} + k_2).\end{aligned}$$

3.3. Ecuación de Difusión

La ecuación de difusión de calor fue planteada por Joseph Louis Fourier para modelar la difusión de calor en una barra unidimensional, aunque también describe de manera determinista una sustancia difundiéndose en un medio continuo. Sin embargo, estas sustancias están compuestas por partículas cuyo comportamiento individual está determinado por la interacción entre ellas y el medio, y en muchas ocasiones ésta se da de manera aleatoria, por lo que es muy complicado modelar el comportamiento de cada partícula individualmente.

Por ejemplo, en una gota de tinta difundiéndose en un recipiente con agua no es sencillo describir el comportamiento de cada molécula de tinta y su interacción con las de agua, pero si estudiamos el comportamiento de todas las moléculas de tinta y su interacción con el

medio desde una perspectiva macroscópica, lo podemos hacer mediante un modelo continuo y determinista.

Debido a la trascendencia de esta dualidad, deduciré la ecuación de difusión de ambas maneras: el probabilístico, basado en caminantes aleatorios y el determinista fundamentado en leyes de conservación.

3.3.1. Caminantes Aleatorios

Considera una discretización espacial de la recta real \mathbb{R} de tamaño Δx y temporal en intervalos Δt .

Sea $p(x, t)$ la probabilidad de que una partícula que partió en $t = 0$ de $x = 0$ esté en (x, t) , entonces en $t + \Delta t$ puede saltar a la izquierda L con probabilidad l o hacia la derecha R con probabilidad r , es decir, estamos suponiendo que cada Δt tiene que dar un salto de longitud Δx .

Considera $p_l(x, t)$ la probabilidad de que la partícula haya estado en $x + \Delta x$ al tiempo $t - \Delta t$ y saltó a la izquierda, análogamente sea $p_r(x, t)$ la probabilidad de que haya estado en $x - \Delta x$ al tiempo $t - \Delta t$ y saltó a la derecha. Entonces, como los sucesos son independientes,

$$\begin{aligned} p_l &= l[p(x + \Delta x, t - \Delta t)] \\ p_r &= r[p(x - \Delta x, t - \Delta t)]. \end{aligned}$$

como estamos suponiendo que no puede quedarse quieto y R, L son eventos mutuamente excluyentes

$$\begin{aligned} p(x, t) &= p_l(x, t) + p_r(x, t) \\ &= l[p(x + \Delta x, t - \Delta t)] + r[p(x - \Delta x, t - \Delta t)], \end{aligned}$$

expandiendo a $p(x - \Delta x, t - \Delta t)$ y $p(x + \Delta x, t - \Delta t)$ en serie de Taylor alrededor de (x, t)

$$\begin{aligned} p(x - \Delta x, t - \Delta t) &= p(x, t) - \Delta x \frac{\partial p}{\partial x} - \Delta t \frac{\partial p}{\partial t} + \frac{(\Delta x)^2}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \dots \\ p(x + \Delta x, t - \Delta t) &= p(x, t) + \Delta x \frac{\partial p}{\partial x} - \Delta t \frac{\partial p}{\partial t} + \frac{(\Delta x)^2}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \dots, \end{aligned}$$

por lo tanto

$$p(x, t) = l \left(p(x, t) - \Delta x \frac{\partial p}{\partial x} - \Delta t \frac{\partial p}{\partial t} + \frac{(\Delta x)^2}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} \right) + r \left(p(x, t) + \Delta x \frac{\partial p}{\partial x} - \Delta t \frac{\partial p}{\partial t} + \frac{(\Delta x)^2}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} \right) + \dots$$

Como $l + r = 1$ y si denotamos $\beta = r - l$ entonces

$$p(x, t) = p(x, t) - \beta \Delta x \frac{\partial p}{\partial x} - \Delta t \frac{\partial p}{\partial t} + \frac{(\Delta x)^2}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + O(\Delta t^2, \Delta x^3),$$

como $\Delta t > 0$

$$\frac{\partial p}{\partial t} = - \left(\frac{\beta \Delta x}{\Delta t} \right) \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{(\Delta x)^2}{2\Delta t} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2}.$$

Si los límites presentados a continuación son finitos, definimos

$$v = \lim_{\Delta x, \Delta t \rightarrow 0} \frac{-\beta \Delta x}{\Delta t}$$

$$D = \lim_{\Delta x, \Delta t \rightarrow 0} \frac{(\Delta x)^2}{2\Delta t}$$

entonces

$$\frac{\partial p}{\partial t} = v \frac{\partial p}{\partial x} + D \frac{\partial^2 p}{\partial x^2},$$

donde v es el coeficiente de *advección* y D el de difusión.

Observa que si el medio es homogéneo, es decir, $l = r = \frac{1}{2}$ entonces $\beta = 0 \Rightarrow v = 0$ por lo que la ecuación anterior se reduce a

$$\frac{\partial p}{\partial t} = D \frac{\partial^2 p}{\partial x^2}$$

Si el medio no es homogéneo, las probabilidades R y L no son constantes, pues dependen de las características físicas de cada punto. Por ejemplo, si las partículas tienen un comportamiento gregario y tienen preferencia para moverse hacia sitios de alta concentración, entonces R y L pueden depender de la densidad local.

Esta construcción se puede extender de manera análoga a un dominio bidimensional.

3.3.2. Leyes de Conservación

Sea $\Omega \in \mathbb{R}^3$. Por la ley de conservación sabemos que la razón de cambio de una sustancia contenida en Ω , es igual al flujo de ésta a través de la $\delta\Omega$.

Si $C(\bar{r}, t)$ es la concentración de la sustancia en \bar{r} al tiempo t , entonces la cantidad total de sustancia contenida en Ω al tiempo t es

$$\int_{\Omega} C(\bar{r}, t),$$

por otro lado, si \bar{J} es el flujo de dicha sustancia a través de un área unitaria de $\delta\Omega$, entonces el flujo total a través de la superficie es

$$\int_{\delta\Omega} \bar{J} \cdot \bar{n} ds,$$

donde \bar{n} es un vector exterior a la frontera de Ω , por lo tanto

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} C(\bar{r}, t) dv = - \int_{\delta\Omega} \bar{J} \cdot \bar{n} ds,$$

si \bar{J} es suficientemente suave, por el teorema de la divergencia

$$\int_{\partial\Omega} \bar{J} \cdot \bar{n} ds = \int_{\Omega} \operatorname{div} \bar{J} dv,$$

por lo tanto

$$\int_{\Omega} \left(\frac{\partial C}{\partial t} + \operatorname{div} \bar{J} \right) dv = 0.$$

como Ω es arbitrario

$$\frac{\partial C}{\partial t} - \operatorname{div} \bar{J} = 0.$$

Nótese que dependiendo de la forma explícita del flujo \bar{J} se puede dar origen a diferentes ecuaciones de difusión. Una de ellas proviene de suponer la ley de Fick, que establece que el flujo se difunde de regiones de alta concentración a regiones de baja concentración,

$$\bar{J} = -D\nabla C(\bar{r}, t), \quad \forall(\bar{r}, t)$$

donde D es el coeficiente de difusión de la sustancia. Entonces esta ecuación de difusión se expresa

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\operatorname{div}(-D\nabla C(\bar{r}, t)) = D\Delta C.$$

3.4. Sistemas de Reacción-Difusión

Considera dos sustancias químicas U y V , cuyas concentraciones son u y v respectivamente, si estas reaccionan entre sí y se difunden en un medio, entonces el sistema de reacción-difusión que describe su comportamiento es del tipo

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \Delta u + f(u, v) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= D_v \Delta v + g(u, v), \end{aligned}$$

donde f y g son funciones no lineales definidas por la cinética química de ambas sustancias, mientras que D_u y D_v son los coeficientes de difusión de U y V , respectivamente.

La idea del mecanismo de Turing es muy simple, en ausencia de difusión $D_u = 0 = D_v$, las concentraciones de ambos morfógenos tienden a un estado homogéneo linealmente estable, mientras que si consideramos la componente espacial con difusión $D_u, D_v \neq 0$, entonces bajo ciertas condiciones es posible generar patrones heterogéneos asintóticamente estables. A esta inestabilidad inducida por difusión, se le conoce como *inestabilidad de Turing*, y es sorprendente si consideramos que tanto la difusión como la reacción por sí solos son fenómenos homogeneizadores.

El sistema supone que tanto la difusión como la reacción se llevan a cabo en una escala de tiempo equivalente, y mucho más rápida que el mecanismo que interpreta la información espacial.

A continuación deduciré las condiciones necesarias para la existencia de la inestabilidad de Turing, así como un análisis cualitativo del sistema. También plantearé y simularé numéricamente un par de ejemplos de sistemas de reacción-difusión estudiados ampliamente por Hans Meinhardt [31, 32] para modelar los patrones observados en las conchas de algunos moluscos.

3.4.1. Bifurcación de Turing

Considera el sistema de reacción-difusión adimensionalizado

$$\begin{aligned}u_t &= \Delta u + \gamma f(u, v) \\v_t &= d\Delta v + \gamma g(u, v),\end{aligned}$$

el estado estacionario y homogéneo del sistema (u_0, v_0) es solución de

$$f(u_0, v_0) = 0 = g(u_0, v_0)$$

y como queremos que dicha solución sea linealmente estable en ausencia de difusión, primero estudiaremos el comportamiento del sistema linealizado alrededor del punto de equilibrio (u_0, v_0) , es decir, la parte reactiva del sistema.

$$\begin{aligned}\dot{u} &= \gamma f(u, v) \\ \dot{v} &= \gamma g(u, v).\end{aligned}$$

Sea $w = \begin{pmatrix} u - u_0 \\ v - v_0 \end{pmatrix}$, y si $|w| \ll 1$ entonces el sistema linealizado en forma matricial es

$$w_t = \gamma A w$$

donde $A = \begin{pmatrix} f_u & f_v \\ g_u & g_v \end{pmatrix} \Big|_{(u_0, v_0)}$ es la matriz de linealización. Las derivadas parciales que en ella aparecen están evaluadas en el punto (u_0, v_0) . Por lo que si λ es un eigenvalor, entonces el análisis cualitativo del sistema linealizado alrededor de (u_0, v_0) , depende del polinomio característico

$$\begin{aligned}\det(\gamma A - \lambda I) &= \det \begin{pmatrix} \gamma f_u - \lambda & \gamma f_v \\ \gamma g_u & \gamma g_v - \lambda \end{pmatrix} \\ &= \lambda^2 - \lambda \gamma (f_u + g_v) + \gamma^2 (f_u g_v - f_v g_u).\end{aligned}$$

Es decir,

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left[-\gamma \operatorname{tr} A \pm \sqrt{\gamma^2 (\operatorname{tr} A)^2 - 4\gamma^2 \det A} \right],$$

y queremos que $\operatorname{Re}(\lambda_{1,2}) < 0$ para que (u_0, v_0) sea un punto de equilibrio asintóticamente estable, entonces

$$f_u + g_v < 0 \quad y \quad (3.1)$$

$$f_u g_v - f_v g_u > 0. \quad (3.2)$$

Ahora deduciremos las condiciones necesarias para la existencia de la inestabilidad de Turing para el sistema con difusión. El análisis local usa el sistema lineal

$$w_t = \gamma A w + D \Delta w,$$

donde $D = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & d \end{pmatrix}$ es la matriz adimensionalizada de los coeficientes de difusión.

Si el dominio Ω es acotado, entonces la solución $(u(x, y, t), v(x, y, t)) = (u(\bar{r}, t), v(\bar{r}, t))$ al problema de valores propios

$$\Delta w + k^2 w = 0$$

con $\frac{\partial w}{\partial n} = 0$ en $\partial\Omega$, se puede descomponer como una superposición de ondas planas para cada número de onda k , es decir

$$w(r, t) = \sum_k c_k e^{\lambda t} W_k(r),$$

donde c_k son constantes y $W_k(r)$ es la función propia correspondiente a cada valor propio k . Entonces tenemos para cada k

$$\lambda W_k = \gamma A W_k - D k^2 W_k.$$

La solución no trivial $W_k \neq 0$ a este problema está determinado por las raíces del polinomio característico

$$\begin{aligned} \det(\gamma A - D k^2 - \lambda I) &= \det \begin{pmatrix} \gamma f_u - k^2 - \lambda & \gamma f_v \\ \gamma g_u & \gamma g_v - d k^2 - \lambda \end{pmatrix} \\ &= \lambda^2 + \lambda(k^2(1+d) - \gamma(f_u + g_v)) + h(k^2), \end{aligned}$$

donde

$$h(k^2) = d k^4 - k^2 \gamma (d f_u + g_v) + \gamma^2 \det(A)$$

es conocida como la *relación de dispersión*.

Como queremos que en ausencia de perturbaciones espaciales el sistema sea asintóticamente estable ante perturbaciones temporales, buscamos que si $k^2 = 0$ entonces $\operatorname{Re}(\lambda) < 0$, pero en presencia de difusión queremos inestabilidad espaciotemporal, es decir, queremos que $h(k^2) < 0$ para alguna k_*

Por lo tanto, otra condición necesaria para la existencia de inestabilidad espacial es

$$df_u + g_v > 0, \quad (3.3)$$

y como $d \neq 1$ concluimos que los coeficientes de difusión de ambos morfógenos tienen que ser diferentes, ie. $D_u \neq D_v$.

Ahora, para que $h(k^2) < 0$ para algún valor crítico k_* , necesitamos que $h(k^2)$ tenga un mínimo $h_{min} < 0$.

Derivando respecto a k^2

$$\frac{dh}{d(k^2)} = 2dk^2 - \gamma(df_u + g_v) = 0,$$

entonces el mínimo se alcanza en $k_*^2 = \frac{\gamma}{2d}(df_u + g_v)$, entonces

$$h_{min} = -\frac{\gamma^2}{4d}(df_u + g_v)^2 + \gamma^2 \det A$$

y como queremos que $h_{min} < 0$ entonces es una condición necesaria para la existencia de la bifurcación de Turing

$$(f_u g_v - f_v g_u) - \frac{(df_u + g_v)^2}{4d} < 0, \quad (3.4)$$

teniendo como número de onda crítico k_*^2 .

3.4.2. Autocatálisis

Una reacción química autocatalítica es aquella en donde un reactivo se produce a sí mismo, es decir, es su propio catalizador. Las explosiones y la propagación de enfermedades son ejemplos de este tipo de reacciones.

Un ejemplo de una función autocatalítica es la siguiente,

$$f(x) = \frac{x^2}{1 + \kappa x^2},$$

donde f es estrictamente creciente y si $x \geq 0$ entonces, como podemos observar en la gráfica de la figura 3.1, para x pequeñas la razón de crecimiento de f es proporcional a x^2 y conforme x crece f' disminuye hasta tender asintóticamente a 0, mientras que f se aproxima a $\frac{1}{\kappa}$. Entonces esta función describe un comportamiento autocatalítico con coeficiente de saturación κ .

3.4.3. Activador-Inhibidor

Sean A y H dos morfógenos con concentraciones a y h , estas sustancias se difunden y reaccionan entre sí bajo el siguiente esquema. El activador A es una sustancia que se produce de

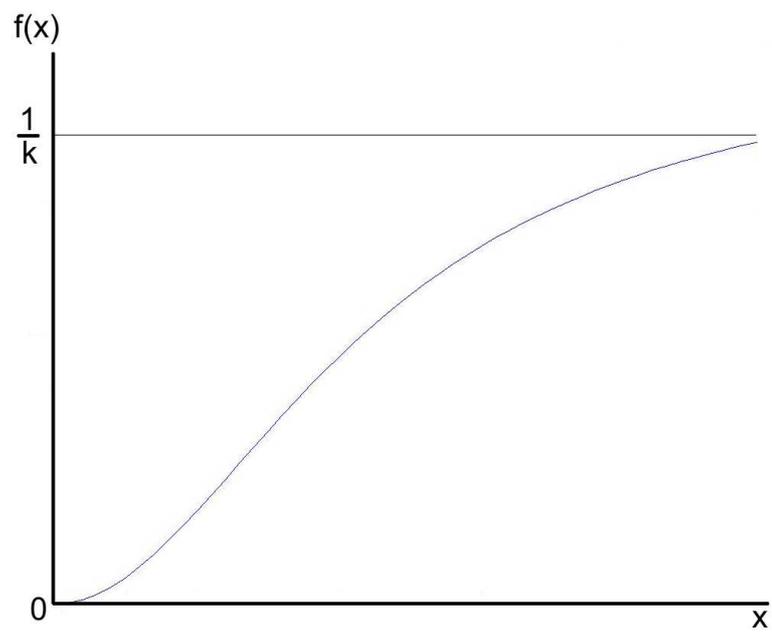


Figura 3.1: Función autocatalítica con coeficiente de saturación $\frac{1}{\kappa}$.

manera autocatalítica y que promueve a su vez la producción del inhibidor H , el cual se difunde mucho más rápidamente que el activador, por lo que eventualmente inhibe la producción de A , el cual al disminuir su concentración disminuye a su vez la del inhibidor.

Un ejemplo de un sistema activador-inhibidor que describe la dinámica espacio-temporal de las concentraciones de ambas sustancias en un espacio de dimensión uno, es

$$\begin{aligned}\frac{\partial a}{\partial t} &= D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} + \rho \left(\frac{a^2}{h} + \rho_0 \right) - \mu a \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= D_h \frac{\partial^2 h}{\partial x^2} + \rho a^2 - \nu h + \sigma,\end{aligned}$$

donde D_a y D_h son los coeficientes de difusión de A y H .

El activador se produce de manera no lineal con un parámetro ρ ; autocatalíticamente e inversamente proporcional a la concentración del inhibidor, es decir,

$$\frac{\rho a^2}{h}.$$

También se produce activador a razón constante ρ_0 , el cual es necesario para iniciar el proceso de autocatálisis. El inhibidor se produce a una tasa constante σ .

Tanto el activador como el inhibidor decaen de manera proporcional a su concentración, con distintos coeficientes de degradación μ y ν .

Esta dinámica entre ambos morfógenos la podemos esquematizar como una red [fig. 3.2].



Figura 3.2: Representación en una red de un sistema activador-inhibidor

3.4.4. Activador-Sustrato

Otro esquema de un sistema de reacción-difusión es el activador-sustrato, el cual es el resultado de la interacción entre dos morfógenos A y S con concentraciones a y s .

Para producir autocatalíticamente el activador A , es necesaria la presencia del sustrato S , el cual es consumido en el proceso de producción de A . Es decir, al aumentar la concentración del activador, disminuye proporcionalmente la concentración del sustrato, lo cual ocasiona una disminución en la tasa de producción del activador.

El sustrato se produce independientemente de las concentraciones de A y S , por lo que al disminuir a permite la acumulación de sustrato hasta que ésta detona la producción autocatalítica de activador.

Por ejemplo

$$\begin{aligned}\frac{\partial a}{\partial t} &= D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} + \rho s \left(\frac{a^2}{1 + \kappa a^2} + \rho_0 \right) - \mu a \\ \frac{\partial s}{\partial t} &= D_s \frac{\partial^2 s}{\partial x^2} + \sigma - \rho s \left(\frac{a^2}{1 + \kappa a^2} + \rho_0 \right) - \nu s,\end{aligned}$$

donde D_a y D_s son los coeficientes de difusión de A y S , μ el parámetro de decaimiento del activador y ν el del sustrato.

El término

$$\frac{a^2}{1 + \kappa a^2}$$

corresponde a la producción autocatalítica de A , mientras que ρ_0 representa la producción constante de activador necesaria para llevar a cabo autocatálisis, teniendo como coeficiente de saturación κ .

El sustrato se produce a razón constante σ .

simulaciones numericas ... FlexPDE

espacio de Turing

condiciones iniciales

Interpretación

La interacción no lineal entre las sustancias químicas puede ser representada por una red, en donde los nodos son los reactivos y los vínculos se definen a partir de la reacción entre ellos. De esta forma es posible describir la dinámica temporal de los morfógenos, mediante un sistema dinámico discreto construido sobre la red [fig. 3.5].

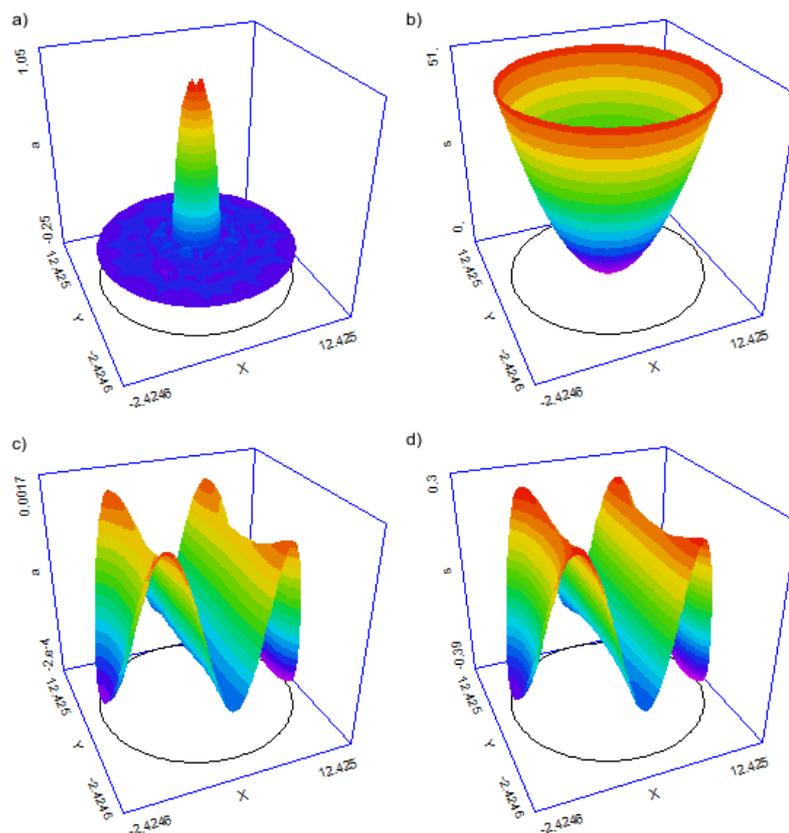


Figura 3.3: Simulaciones numéricas realizadas con FlexPDE [63] de un sistema activador-sustrato en un dominio circular. Las distribuciones de concentraciones iniciales del activador y el sustrato son a) y b) respectivamente. Después de $t = 100$ los patrones espaciales generados por la distribución de concentraciones del activador c) y el sustrato d) [13].

$D_a = 0.1$, $D_s = 0.5$, $\rho = 0.1$, $\kappa = 0.5$, $\rho_0 = 0.0025$, $\mu = 0.1$, $\nu = 0.002$, $\sigma = 0.011 \cdot \sin(x)$

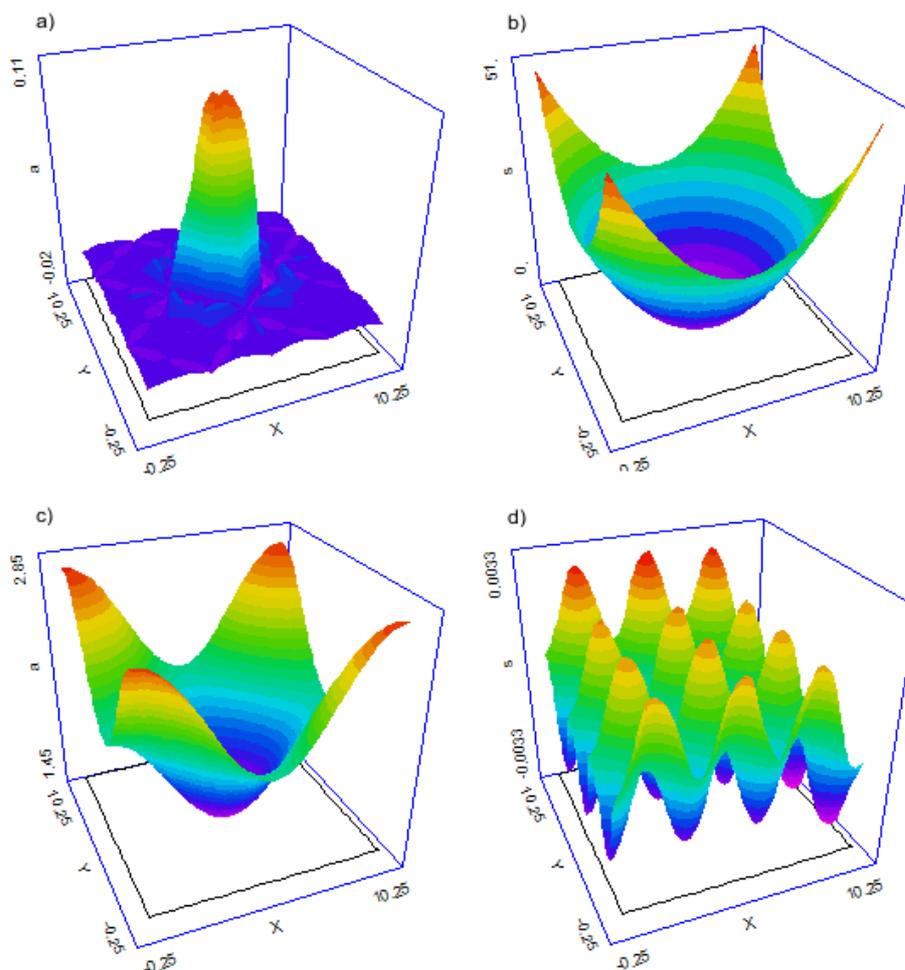


Figura 3.4: Simulaciones numéricas de un sistema activador-sustrato en un dominio rectangular [13].
 $D_a = 0.2$, $D_s = 0.8$, $\rho = 0.9$, $\kappa = 0.5$, $\rho_0 = 0.005$, $\mu = 0.1$, $\nu = 0.025$, $\sigma = 0.012 \cdot \sin(x - y) \cdot \sin(x + y)$

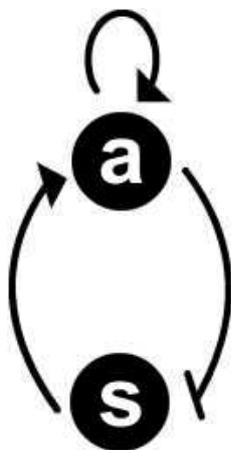


Figura 3.5: Representación en red de un sistema activador-sustrato

Capítulo 4

Modelos de control transcripcional

4.1. Introducción

La modelación matemática a partir de datos experimentales es indispensable para comprender la compleja arquitectura bioquímica de los sistemas biológicos durante el desarrollo embrionario, la cual es directamente responsable de la diferenciación celular y, por consiguiente, determinante en la formación de patrones biológicos.

En este capítulo presentaré muy brevemente una revisión de los modelos matemáticos de regulación genética, con el propósito de ofrecer un panorama general de las distintas estrategias de modelación, así como las fortalezas y debilidades de cada enfoque. La referencia general a este capítulo es [21].

A mediados del siglo veinte, se descubrió que la información genética de las células está codificada dentro del ADN y es replicada íntegramente a sus hijas durante la división celular. Sin embargo, a pesar de los impresionantes avances de la biología en los últimos cincuenta años, se conoce muy poco acerca del mecanismo que controla la expresión de los genes y sus implicaciones durante el desarrollo embrionario del organismo.

Todas las células de los organismos multicelulares contienen la misma información genética, por lo que el destino celular depende más bien de un mecanismo bioquímico de interacción entre los genes, que de la información codificada en ellos. Dicha interacción se lleva a cabo a través de proteínas conocidas como factores de transcripción.

La transcripción consiste en una serie de eventos complicados que traducen la información genética codificada en el ADN en ARN mensajero, que a su vez se transcriben en proteínas que llevan a cabo funciones específicas durante el desarrollo de la célula y su ciclo celular. Entre las funciones que realizan estas proteínas se encuentra la regulación genética, puesto que pueden ser activadores o inhibidores de ciertos genes. Es por esto que a pesar de la complejidad del proceso, en términos muy generales podemos suponer que la expresión de los genes es regulada

por los mismos genes, bajo una dinámica compleja.

Los modelos matemáticos de control transcripcional [21, 22, 49] los podemos clasificar en tres tipos, los discretos basados en teoría de redes, los continuos que utilizan ecuaciones diferenciales, y los híbridos que a partir de un modelo discreto determinan los parámetros del sistema continuo. También es posible clasificar estos modelos como deterministas o estocásticos.

Los modelos discretos se caracterizan por la facilidad de simularlos numéricamente y porque requieren menos información para estimar los parámetros, pero en ocasiones tienden a simplificar demasiado el fenómeno observado.

En cambio, los modelos continuos permiten un análisis más robusto de la dinámica del sistema, pero es muy difícil estimar sus parámetros por medio de datos experimentales y en general son difíciles de resolver analíticamente.

4.2. Modelos discretos

4.2.1. Redes genéticas

Las células de todos los organismos multicelulares contienen a los mismos genes, y su expresión está regulada mediante los mismos estímulos, ya sean internos definidos a partir de la interacción entre los genes o externos como la influencia de agentes químicos.

Las redes genéticas fueron propuestas por Kauffman en 1969 [25, 26] como un modelo de control transcripcional basado en redes booleanas¹, puesto que consideran que el estado de cada gen se caracteriza por una variable booleana que corresponde a *expresado* o *no expresado*.

A pesar de su simplicidad, las redes genéticas ofrecen la posibilidad de modelar adecuadamente la regulación genética, a través del sistema dinámico inherente a la red compleja construida a partir de las interacciones entre los genes y el medio.

El estado de la red genética en el tiempo t se define como el conjunto de los estados de activación de los genes de la red en t . Además, el estado de cada gen depende del estado de la red en la unidad de tiempo anterior. La transición de un estado a otro determina una función determinista, la cual, en algunos casos, es posible construir a partir de resultados de la biología experimental [6, 33, 19].

En general, todos los modelos de redes genéticas consideran que la red es actualizada sincrónicamente, por lo que todos los genes son actualizados simultáneamente. Esto se justifica biológicamente puesto que la escala de tiempo de interacción entre genes es mucho menor que sus implicaciones morfogénicas, sin embargo, existen resultados experimentales que sugieren que la actualización de genes no se lleva a cabo de manera simultánea.

Kauffman postula que los atractores del sistema corresponden a la combinación de genes

¹ Véase la sección 1.4

activados que caracteriza a cada tipo celular, por lo que las redes genéticas de control transcripcional son uno de los primeros modelos de diferenciación celular y que ha impulsado el estudio de la teoría de redes.

La fortaleza de este modelo se basa precisamente en su simplicidad, entre otras razones por que si la red está compuesta de N genes, el espacio de estados es finito con 2^N elementos, lo que permite simular exhaustivamente las órbitas de todas las posibles condiciones iniciales y de esta manera, caracterizar cuantitativamente la dinámica del sistema.

Además, los avances en la biología genética ofrecen información detallada que permite construir redes genéticas *reales* a partir de datos experimentales [fig. 4.1].

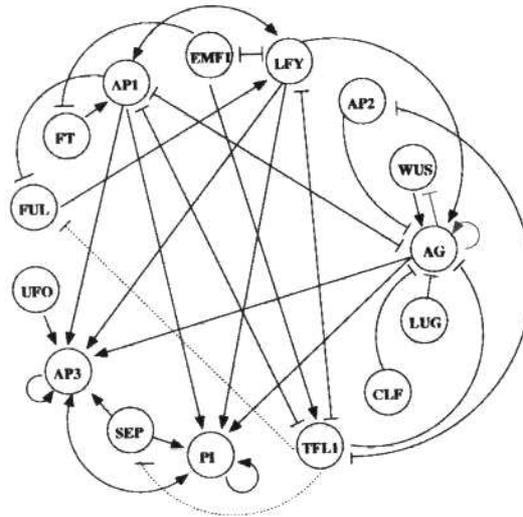


Figura 4.1: El control transcripcional de cada gen está determinado por los demás genes la red, por lo que es posible modelar la relación entre los genes mediante una red, en donde los genes son los nodos, y la relación entre ellos se representa en las aristas. Esta red genética representa las interacciones entre los genes responsables de la diferenciación celular en los órganos de floración de *Arabidopsis Thaliana* [19]

4.2.2. Lógica cinética

Las redes genéticas booleanas como la postulada por Kauffman, suponen que la expresión de los genes se caracteriza mediante dos estados: encendido o apagado. Sin embargo, esta simplificación no siempre es consistente con la transcripción genética observada experimentalmente, en donde los genes pueden tener distintos grados de expresión.

Thomas y D'Ari [51, 52] formalizaron la lógica cinética como una generalización de las redes booleanas; también consideran una red discreta, pero en donde la expresión de cada gen no se representa exclusivamente por dos estados sino que depende del nivel de activación. Es decir,

a diferencia de las redes booleanas, en este modelo el estado de cada gen de la red puede tomar valores 0, 1, 2, etcétera.

Es importante enfatizar que no todos los genes tienen la misma cantidad de estados, la expresión de algunos puede ser simplemente *expresado* o *no expresado*, mientras que otros tienen distintos grados de expresión.

Al igual que en las redes booleanas, el estado de activación de cada gen está determinado por el estado de la red en la unidad de tiempo anterior, iterada bajo una función lógica construida a partir de la interacción entre los genes.

En general los genes son iterados sincrónicamente, es decir, todos al mismo tiempo. Sin embargo, en algunos casos se actualizan asincrónicamente, para ser consistentes con un principio de continuidad; si el estado de un gen *no expresado* en la siguiente iteración resulta como *totalmente expresado*, entonces en algún momento debió de haber estado *parcialmente expresado*.

Los distintos niveles de expresión permiten definir la relación entre los genes dependiendo de un cierto umbral de activación. Por ejemplo, si la red genética está formada por dos genes x y y , y su estado de activación se puede expresar mediante tres variables discretas 0, 1 o 2. La regla de actualización para el gen x puede estar dada en función del grado de activación de y .

$$x_{\tau+1} = \begin{cases} 0 & \text{si } y_{\tau} \geq 1 \\ 2 & \text{si } y_{\tau} = 0 \end{cases}$$

4.3. Modelos continuos

4.3.1. Cinética química

La cinética química² estudia los factores que influyen en la velocidad a la que se llevan a cabo las reacciones químicas por medio de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, una para cada reactivo participante en la reacción. De manera análoga podemos modelar la expresión de los genes y su control transcripcional, en donde el estado de un gen depende del grado de activación caracterizado por una variable continua. El estado del sistema consiste en un vector v cuyas entradas son el estado de activación de cada gen del sistema.

La transición de un estado a otro, está dada por una función no lineal f

$$\frac{dx}{dt} = f(x).$$

Las condiciones iniciales son las expresiones de los genes en $t = 0$, y es posible encontrar los

²Véase la sección 2.2

equilibrios del sistema resolviendo el problema algebraico

$$0 = f(v).$$

La desventaja de modelar mediante un sistema de ecuaciones diferenciales el control transcripcional radica en la dificultad para resolverlo analíticamente, así como para simularlo numéricamente. Sin embargo, los modelos continuos ofrecen en principio una representación más precisa de las propiedades físicas del sistema, al considerar intervalos de tiempo y grados de activación continuos.

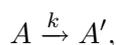
4.3.2. Cadenas de Markov de tiempo continuo

Todos los modelos presentados hasta ahora son deterministas, pero en algunos casos es razonable pensar que la regulación genética se lleva a cabo de manera probabilística.

Los modelos estocásticos de control transcripcional, al igual que los basados en leyes de cinética química, consideran a los genes y su interacción con agentes externos como reactivos de una reacción química. En este caso, el estado del sistema está dado por la cantidad de moléculas de cada tipo que se encuentran presentes para cada unidad de tiempo.

La transición de un estado del sistema a otro, así como el momento en que se lleva a cabo, son eventos probabilísticos. Por lo tanto, podemos caracterizar el sistema por la probabilidad de que en cada unidad de tiempo se lleve a cabo dicho evento discreto. A este modelo se le conoce como una *cadena de Markov de tiempo continuo*, puesto que la probabilidad de transición de un estado del sistema a otro depende exclusivamente del estado actual, y no de la historia de los eventos.

Por ejemplo, la reacción simple en donde una molécula de A es transformada en una de A' a razón constante k , cuya representación esquemática es



la probabilidad de que este evento suceda en el intervalo de tiempo Δt está dada por $k\Delta t$. Es decir, si la cantidad de moléculas de A presentes en el sistema al tiempo t es $\{A\}$, la probabilidad de que una molécula de A se transforme en una de A' es $k\{A\}$. Para reacciones con más de un reactivo, la probabilidad para cada unidad de tiempo, está dada por la razón de cambio por la cantidad de moléculas de cada reactivo participante.

A partir de una condición inicial dada, en ocasiones es posible resolver el sistema de ecuaciones diferenciales si la cantidad de reactivos es pequeña. Pero como este modelo no es determinista, entonces de una misma condición inicial es posible que el sistema converja a distintos estados estacionarios, o que no converja. Para estudiarlos se utilizan simulaciones de Monte Carlo, en

donde mediante un generador de números aleatorios, se calculan las órbitas de cada condición inicial a través del espacio de estados y se estudian desde una perspectiva estadística.

En el enfoque cinético y determinista de las reacciones químicas estudiadas previamente, el sistema se encontraba en equilibrio cuando la cantidad de moléculas de los reactivos participantes no cambiaba a través del tiempo, aunque la reacción química se siguiera llevando a cabo. En el enfoque estocástico, definimos el equilibrio del sistema no en términos del número de moléculas, sino en función de la distribución de probabilidades. Es decir, el sistema se encontrará en equilibrio cuando la probabilidad de que el número de moléculas de cada reactivo se encuentre estable, aunque el número de estas cambie constantemente.

Por ejemplo, si el sistema está compuesto por un gen que puede expresarse como 0,1,2 o 3, e interactúa con dos sustancias P y Q con $\{\#P\}$ y $\{\#Q\}$ moléculas respectivamente, la probabilidad de que el gen se encuentre en el estado x al tiempo t está dada por $\mathbf{P}(x, t)$.

Por lo tanto, la probabilidad de que el gen se encuentre en cada estado al tiempo $t + \Delta t$ está caracterizada por la matriz de transición Γ

$$\mathbf{P}(t + \Delta t) = \begin{bmatrix} P(0, t + \Delta t) \\ P(1, t + \Delta t) \\ P(2, t + \Delta t) \\ P(3, t + \Delta t) \end{bmatrix} = \Gamma \mathbf{P}(t),$$

donde si $\Delta t \rightarrow 0$ tenemos la ecuación diferencial con términos probabilísticos

$$\frac{d\mathbf{P}}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\mathbf{P}(t + \Delta t) - \mathbf{P}(t)}{\Delta t} = B\mathbf{P}(t).$$

La condición de equilibrio en la distribución de probabilidades del sistema está dada por el vector propio normalizado B asociado al eigenvalor 0.

$$0 = \frac{d\mathbf{P}}{dt} = B\mathbf{P}(t).$$

4.3.3. La ecuación de Fokker-Planck

Los modelos matemáticos de transcripción genética presentados hasta este momento son totalmente deterministas o totalmente estocásticos. Sin embargo, algunos modelos describen el sistema mediante un sistema de ecuaciones diferenciales deterministas con un término de ruido estocástico, o mediante una ecuación diferencial determinista para la dinámica de una distribución de probabilidades. Este último enfoque está fundamentado en la *ecuación de Fokker-Planck* [28], descrita brevemente a continuación.

En los modelos estocásticos la distribución de probabilidades $\mathbf{P}(x, t)$ es una función que depende de la variable continua t y de la variable discreta x , dada en términos del número de moléculas. La ecuación de Fokker-Planck es estocástica en función de la distribución de probabilidades, pero considera al número de moléculas por medio de una variable continua v .

La ecuación de Fokker-Planck para $\mathbf{P}(v, t)$ es

$$\frac{\partial \mathbf{P}(v, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial v} A(v) \mathbf{P} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial v^2} B(v) \mathbf{P}.$$

Los coeficientes $A(v)$ y $B(v)$ son funciones reales diferenciables con la restricción de que $B(v) > 0$. Al primer término de la ecuación se le conoce como de transporte o convección y al segundo de difusión o fluctuación.

La ecuación de Fokker-Planck se puede escribir como una ecuación de continuidad para la densidad de probabilidad

$$\frac{\partial \mathbf{P}(v, t)}{\partial t} = -\frac{\partial J(v, t)}{\partial v},$$

donde $J(v, t)$ es el flujo de probabilidad dado por

$$J(v, t) = A(v) \mathbf{P} - \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial v^2} B(v) \mathbf{P}.$$

La solución estacionaria de la ecuación de Fokker-Planck está dada por

$$\mathbf{P}^*(v) = \frac{K}{B(v)} \exp \left(2 \int_0^v \frac{A(v')}{B(v')} dy' \right).$$

4.4. Modelos híbridos

4.4.1. Redes lógicas continuas

Mestl et al. [34] postularon un formalismo entre un sistema discreto booleano y uno continuo basado en ecuaciones diferenciales. Al igual que en los modelos fundamentados en cinética química, el estado del sistema consiste en concentraciones continuas de los reactivos participantes en la reacción, pero en este caso la transición entre un estado y otro está determinado mediante reglas más simples.

La dinámica de las redes lógicas continuas está definida a partir de las interacciones entre los genes, en donde el grado de expresión del gen se considera como una concentración continua de un reactivo participante en una reacción química, a la cual llamaremos *grado de activación*,

por lo que su cinética puede ser modelada mediante un sistema de ecuaciones lineales de producción de cada reactivo. Por ejemplo, para el gen X con grado de activación x tenemos

$$\frac{dx}{dt} = k_1 - k_2x,$$

en donde k_1 y k_2 son funciones que dependen de las concentraciones de los reactivos presentes en el sistema al tiempo t . Estas funciones son constantes por intervalos dependiendo de la concentración discreta de cada reactivo. Es decir, en función del estado en el que se encuentre el sistema, k_1 y k_2 son coeficientes constantes que permiten resolver de manera mucho más sencilla el sistema lineal de ecuaciones diferenciales. Si consideramos todos los posibles estados y sus correspondientes funciones k_1 y k_2 , entonces podemos caracterizar por pedazos el comportamiento completo del sistema.

Este modelo híbrido ofrece más información acerca de las órbitas de cada condición inicial que los sistemas discretos, y es más sencillo de resolver que los continuos basados en la velocidad de cambio del estado en la activación de cada gen. Sin embargo, para determinar los coeficientes de la ecuación, se requiere de información que no siempre es posible conocer experimentalmente.

4.4.2. Interpolación lineal de un modelo discreto a uno continuo

A pesar de que existe evidencia experimental de la cual se infiere la posibilidad de que la activación genética sea un proceso continuo, es muy difícil obtener experimentalmente los datos suficientes para determinar los parámetros necesarios para modelar la transcripción genética mediante un sistema dinámico continuo.

En este contexto, Espinosa et al. [19] plantean un mecanismo para extender un sistema discreto construido a partir de datos experimentales, a uno continuo en donde sea posible hacer un análisis formal de la dinámica del sistema, asociando la red genética con la secuencia temporal de los estados estacionarios con los correspondientes tipos celulares, por medio de un sistema estocástico de ecuaciones diferenciales parciales.

Para ejemplificar el mecanismo de interpolación entre el sistema discreto y el continuo, referiré a la red activador-inhibidor presentada a lo largo de esta tesis, en donde la red está compuesta por dos genes y la interacción entre ellos está dada por las siguientes reglas lógicas.

t		$t + 1$	
u	v	u	v
0	0	0	0
0	1	0	0
1	0	1	0
1	1	0	0

Aunque en este ejemplo es sencillo escribir explícitamente las ecuaciones diferenciales que caracterizan al sistema, en las que aparecen sus parámetros de activación e inhibición, en general los datos experimentales de las redes genéticas reales ofrecen información más limitada, que en el mejor de los casos sólo permiten construir las relaciones lógicas de interacción entre genes.

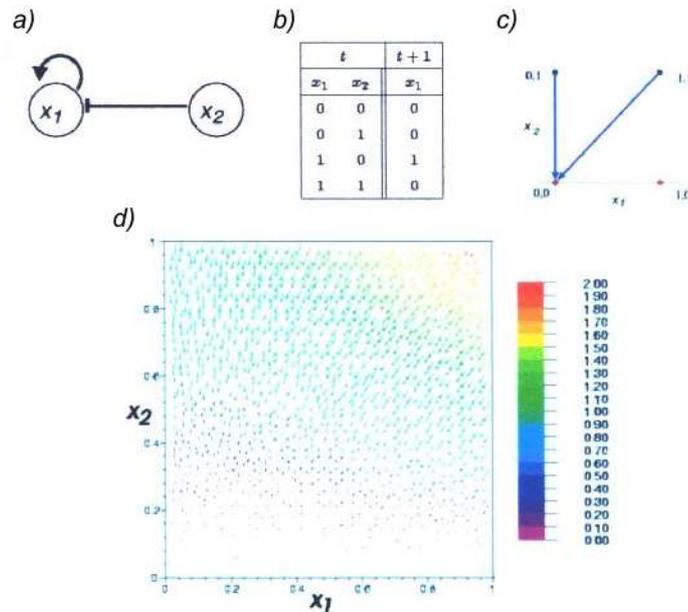


Figura 4.2: a) Máquina de estados finitos. b) c) Plano fase del sistema discreto. d) Extensión continua del sistema discreto.

La dinámica de este ejemplo la podemos representar mediante una máquina de estados finitos, así como graficarla en el plano fase [fig. 4.2]. Entonces mediante interpolación lineal podemos extender la dinámica discreta del sistema a una continua, por medio del campo vectorial que subyace a dicha interpolación.

La dinámica del sistema discreto está contenida en la extensión al sistema continuo, así que ambos sistemas presentan un comportamiento cualitativo equivalente, con los mismos ciclos y atractores.

Aunque la versión continua permite hacer un análisis cualitativo de estabilidad y bifurcaciones, para redes complicadas el número de ecuaciones en el sistema hacen necesario reducir el número de dimensiones para poderlo estudiar. Esto se consigue, por ejemplo, proyectando el campo vectorial a planos de menores demenciones.

Capítulo 5

Redes acopladas por difusión

*This model will be a simplification and an idealization,
and consequently a falsification.*

A.M. Turing, 1952

5.1. Introducción

En los sistemas de reacción-difusión propuestos por Turing en 1952, los genes operan como reguladores de sustancias químicas, que al difundirse entre las células funcionan como un mecanismo de señalización local y se distribuyen espacialmente en patrones heterogéneos asintóticamente estables.

La publicación de *The chemical basis of morphogenesis* hace poco más de cincuenta años, coincide con el inicio del desarrollo de las ciencias de la computación, en gran parte debido al aporte del mismo Turing. Esta revolución tecnológica ha permitido el desarrollo de una capacidad de cómputo y visualización inconcebible en la década de los cincuenta. Además, el desarrollo de la biología experimental en los últimos años nos ofrece información específica que permite construir con detalle un mapa genético y bioquímico del desarrollo embrionario.

La diferenciación celular es un proceso muy complejo y diverso, pero que subyace un mecanismo general basado en la relación entre la dinámica química y genética de las células embrionarias. Es decir, se puede esquematizar este proceso como un mecanismo morfogenético similar a un sistema de reacción-difusión. En donde el estado del sistema depende de la dinámica subyacente a la red genética y su reacción con un morfógeno que se difunde entre las células. Es decir, la parte reactiva de este modelo está determinada por la dinámica booleana de la red genética en cada célula, mientras que la difusiva dependerá de una o más sustancias químicas que se difunden entre las células y reaccionan con algún gen, y el resultado es activar o inhibir su expresión.

Aunque es posible extender la dinámica discreta de la red genética a una dinámica continua para estudiar las propiedades cualitativas del sistema [19], el modelo propuesto en esta tesis la considera como una red booleana y funciones lógicas entre los genes, pues es más consistente con la evidencia experimental y no hay pérdida de información al discretizarlo con el objeto de simularlo numéricamente. Sin embargo, para acoplar las redes genéticas mediante un proceso difusivo, en este capítulo voy a proponer y simular dos modelos de procesos difusivos: uno discreto basado en autómatas celulares y otro continuo construido a partir la ecuación de difusión.

Debido a la flexibilidad y modularidad propia de los lenguajes orientados a objetos, las simulaciones numéricas están implementadas en *Java* [61]. Las especificaciones técnicas del programa pueden ser consultadas en el apéndice de esta tesis. El código es abierto y se puede descargar de [62].

Sea $D \subset \mathbb{R}^2$ un dominio acotado, el cual es teselado por n celdas regulares a las cuales llamaremos células. Este modelo no considera cambios en la configuración espacial de las células, por lo que éstas no crecen, no se dividen y no se mueven a través del tiempo.

La forma de las células y su distribución espacial, véase la [fig. 5.1], establecen la simetría de la teselación, por lo que determinan el número de vecinos inmediatos de cada célula. Debido a esta regularidad, todas las células tienen la misma cantidad de vecinos, salvo aquellas que se encuentran en la frontera del dominio.

Supongamos que cada célula contiene una red genética compuesta de m genes, que están caracterizados por s posibles estados. En este caso consideraré una red booleana, i.e. $s = 2$, por lo que cada gen de la red puede estar encendido o apagado. Es posible construir un modelo análogo para $s > 2$.

La topología de la red es la misma para todas las células, la cual subyace una dinámica discreta representada mediante reglas lógicas entre los genes. Sin embargo, el estado de activación de cada gen en cada iteración, no está determinado exclusivamente por el estado de la red en la unidad de tiempo anterior, sino también dependerá de la concentración, u , de un morfógeno U que se difunde entre las células y reacciona con la red genética.

Por lo que si \mathbb{X}_i es el estado de la red genética de la célula i , x_i^γ representa el estado de activación del γ -ésimo gen de la red, entonces

$$\mathbb{X}_i(t) = (x_i^1(t), x_i^2(t), \dots, x_i^m(t)),$$

de donde se sigue

$$\mathbb{X}_i(t+1) = \mathbf{F}(\mathbb{X}_i(t), u_i(t)),$$

donde $u_i(t)$ es la concentración de U al tiempo t dentro de la i -ésima célula, la función, \mathbf{F} , de acoplamiento entre células, está dada por la interacción entre el morfógeno y la red

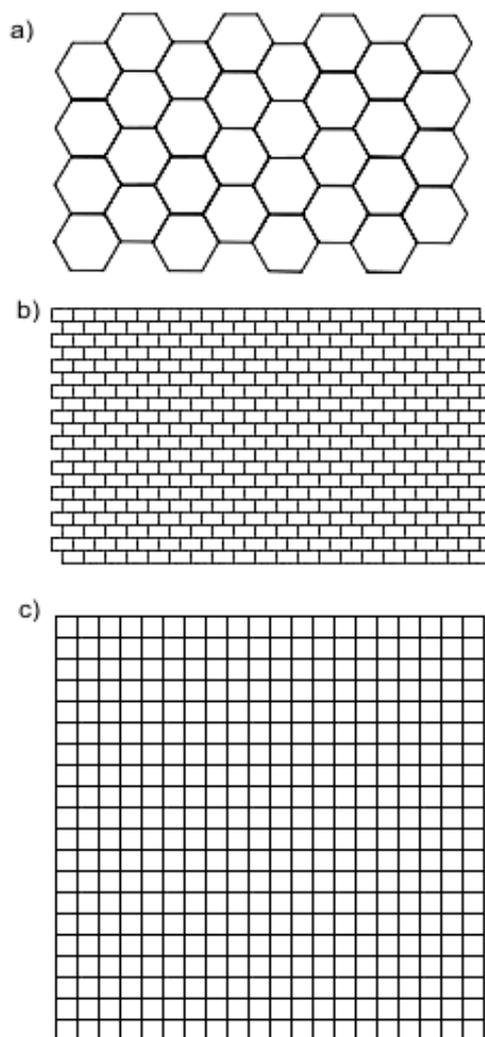


Figura 5.1: El dominio es teselado con células hexágonoales o rectángulares, las cuales dependiendo de su distribución espacial, pueden ser de simetría seis las hexágonoales (a), o de simetrías cuatro y seis las rectángulares (b y c).

genética, por lo que puede ser descompuesta en dos partes: la *reactiva*, resultado de iterar la red bajo una función booleana entre los nodos y la *difusiva*, que depende de la concentración del morfógeno y su difusión a través de las células.

A continuación plantearé dos posibles modelos difusivos, uno discreto y otro continuo, y propondré su consecuente función de acoplamiento. Posteriormente discutiré y ejemplificaré con simulaciones numéricas, el mecanismo generador de patrones de ambos modelos.

5.2. Modelo discreto

Además de sus aportaciones en la construcción de la bomba de hidrógeno, el científico polaco-estadounidense Stanislaw Ulam, junto con John von Neumann, propusieron los autómatas celulares en la década de los cincuenta, como posibles idealizaciones de sistemas biológicos. Los autómatas celulares han sido ampliamente estudiados y caracterizados por Stephen Wolfram [56, 57, 58, 59].

Los autómatas celulares son un sistema dinámico discreto en el tiempo y en el espacio. A partir de un estado inicial, describen la evolución de un sistema espacialmente explícito en función de un conjunto de reglas evolutivas, que determinan el cambio de estado de cada célula en función de su propio estado y el de sus células vecinas. En la fig. 5.2 podemos observar la evolución de un autómata celular bajo una regla de actualización conocida como *regla 30*.

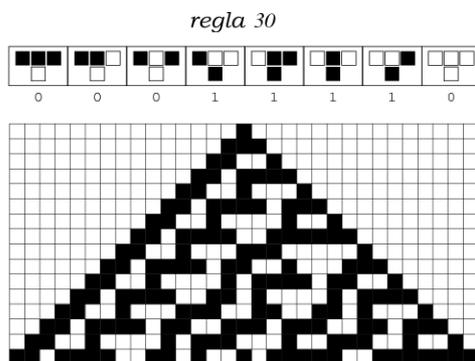


Figura 5.2: El autómata celular unidimensional no trivial más sencillo es aquel en donde cada célula puede tomar dos valores (0 y 1) y la regla de evolución depende del valor de los vecinos inmediatos. Como hay 2^3 posibles estados para los vecinos de una célula, entonces podemos construir $2^8 = 256$ reglas evolutivas, a la regla presentada en este ejemplo se le conoce como *regla 30* puesto que $30 = 00011110_2$ [56].

Debido a que en etapas tempranas del desarrollo embrionario los organismos todavía no han desarrollado un sistema de señalización global, algunos procesos biológicos como la formación de patrones, se llevan a cabo bajo interacciones locales entre células adyacentes. Por esta razón, los modelos computacionales basados en autómatas celulares han sido ampliamente utilizados para modelar mecanismos morfogénicos [29, 24, 53].

Entonces, es posible modelar la difusión de un morfógeno a través de las células bajo una dinámica análoga a la que presentan los autómatas celulares. Es decir, para cada iteración consideramos que aumenta o disminuye la concentración de la sustancia en cada célula, si la suma de las concentraciones en las células vecinas sobrepasa o no, un cierto umbral u_0 . Por ejemplo, en la fig. 5.3 es simulada la distribución espacial de células embrionarias en la retina de pollo mediante autómatas celulares [1].

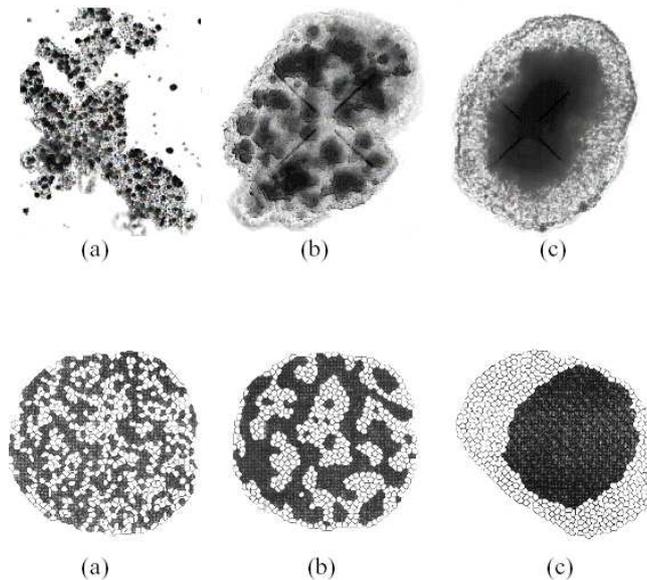


Figura 5.3: Simulaciones de un modelo basado en autómatas celulares para la distribución espacial de células embrionarias en la retina de pollos. Arriba fotografías de cultivos y abajo las simulaciones numéricas. a) Distribución inicial aleatoria de dos tipos de células. b) Después de 10 horas. c) Después de 72 horas [1].

Esta simplificación de un proceso difusivo no considera muchas propiedades de la difusión continua de una sustancia en un medio homogéneo. Por ejemplo, supone que la difusión se lleva a cabo de una célula que posee mayor concentración a una de menor, pero no considera disminución en la concentración de la primera. Sin embargo, esta abstracción reproduce características interesantes propias de los autómatas celulares observadas en sistemas biológicos, como la comunicación intracelular o, a otra escala espacial, la propagación de enfermedades [48, 15, 1].

Es importante enfatizar que este mecanismo difusivo no se refiere explícitamente a la difusión de una sustancia en el medio, sino que lo hace de manera implícita por medio del efecto que tiene sobre la célula, en este caso, sobre el estado de la red genética.

Al igual que un autómata celular, definimos la difusión discreta para cada célula como una función booleana que depende del estado de activación de un gen $\gamma_0 \in [1, m]$ de cada una de las células vecinas, y la representamos sobre el estado del mismo gen en dicha célula. Al gen

γ_0 lo llamaremos *gen de acoplamiento*.

Por lo que si la célula \mathbb{X}_i tiene v vecinos

$$V_i = \{\mathbb{X}_{i,1}, \mathbb{X}_{i,2}, \dots, \mathbb{X}_{i,v}\},$$

definimos

$$\mathbf{D}(x_i^{\gamma_0}) : V_i^{\gamma_0} \longrightarrow \{0, 1\},$$

donde $\mathbf{D}(x_i^{\gamma_0}) = 0$ en ausencia de difusión, mientras que $\mathbf{D}(x_i^{\gamma_0}) = 1$ si el activador se difundió a \mathbb{X}_i , y por lo tanto, activa el gen $x_i^{\gamma_0}$, es decir,

$$\mathbf{D}(x_i^{\gamma_0}) = \left\lfloor \frac{1}{v} \sum_{k=1}^v p_k x_{i,k}^{\gamma_0} + u_0 \right\rfloor,$$

donde $u_0 \in [0, 1)$ es el umbral de activación y $p_k \in [0, 1]$ un parámetro aleatorio que representa que tan significativo es el vecino k en el proceso difusivo. Este modelo probabilístico permite modelar saturación, el coeficiente de difusión y la preferencia de dirección en la difusión. Por ejemplo, si p_k depende de la concentración del morfógeno en la célula $\mathbb{X}_{i,k}$ entonces la dirección del proceso difusivo lo determina el gradiente de concentración.

Si $p_k \equiv 1 \forall k$, la difusión es determinista y obedece a una regla de mayoría de activación de γ_0 en las células vecinas. Es decir, si $x^{\gamma_0} = 1$ en la mayor parte de los vecinos de \mathbb{X}_i , entonces en la siguiente iteración, $x_i^{\gamma_0}$ se activa.

Para la función de acoplamiento de células de este modelo, voy a considerar la difusión determinista por mayoría de primeros vecinos, por lo que para que un gen se active, necesita haber difusión y que la correspondiente regla lógica, producto de iterar la red genética, resulte en que el gen se encienda. Mientras que para que se inhiba, es necesario que no haya difusión, y que al iterar la red, el gen se encuentre apagado. Es decir, el estado de la red genética para cada iteración dependerá de la parte reactiva \mathbf{R} definida en términos de los nodos de la red en la unidad de tiempo anterior, y de la parte difusiva \mathbf{D} dependiente del estado de activación del gen de acoplamiento γ_0 en las células vecinas. Matemáticamente podemos expresarlo así

$$\mathbb{X}_i(\tau + 1) = \mathbf{F}_d(\mathbb{X}(\tau), V_i^{\gamma_0}(\tau)),$$

donde la función de acoplamiento para $\gamma = \gamma_0$ está dada por

$$x_i^{\gamma_0}(\tau + 1) = \begin{cases} 0 & \text{si } \mathbf{D}(x_i^{\gamma_0}(\tau)) = 0 \wedge \mathbf{R}(x_i^{\gamma_0}(\tau)) = 0 \\ 1 & \text{si } \mathbf{D}(x_i^{\gamma_0}(\tau)) = 1 \wedge \mathbf{R}(x_i^{\gamma_0}(\tau)) = 1 \\ \mathbf{R}(x_i^{\gamma_0}(\tau)) & \text{en cualquier otro caso} \end{cases}$$

y si $\gamma \neq \gamma_0$ entonces

$$x_i^\gamma(\tau + 1) = \mathbf{R}(x_i^\gamma(\tau)).$$

5.2.1. Implementación numérica

Para simular el modelo discreto, consideraré que el dominio es teselado con células hexágonoales o rectángulares las cuales, dependiendo de su distribución espacial, pueden ser de simetría seis las hexágonoales, o de simetrías cuatro y seis las rectángulares. Véase la fig. 5.1.

En general, los modelos de autómatas celulares consideran una actualización sincrónica, por lo que todas las células son iteradas simultáneamente bajo la misma regla evolutiva. Sin embargo, es posible considerar que las células se actualizan asincrónicamente [36, 38, 37], es decir, en cada unidad de tiempo son iteradas sólo un subconjunto de células, ya sea escogidas aleatoriamente o bajo algún orden predefinido.

Puesto que los patrones resultantes y el mecanismo que los genera son cualitativamente diferentes, en la implementación de este modelo simularé numéricamente ambos tipos de actualización. En el sincrónico se producen patrones heterogéneos asintóticamente estables, debido a que por efectos de la difusión, la red genética de las células convergen a un estado estacionario. Mientras que en la actualización asincrónica, la dinámica de la red de cada célula converge a un *ciclo límite*, por lo que el patrón espacial también es periódico.

Para la actualización asincrónica considero que la función de acoplamiento es aplicada a una célula a la vez, pero siempre en el mismo orden, por ejemplo el presentado en la fig. 5.4. De esta forma, el estado de la red en $\tau + 1$ de cada célula, dependerá del estado en τ de la célula vecina si ésta no ha sido actualizada o del estado en $\tau + 1$, si ya fue actualizada.

Es decir, el orden de actualización induce una cierta desviación que tiene implicaciones cualitativas respecto al patrón espacial resultante. Stephen Wolfram propone en [59] unos autómatas celulares asimétricos como un mecanismo de formación de patrones biológicos, considerando que cada célula se actualiza en función del estado de sus vecinos en primero, segundo y tercer orden. El modelo presentado en esta tesis genera patrones espaciales equivalentes tomando en consideración sólo los primeros vecinos, pero con una dinámica interna un poco más compleja y una asimetría inducida por la asincronía en el orden de actualización.

5.2.2. Mecanismo generador de patrones

Para ejemplificar el mecanismo generador de patrones del modelo discreto, voy a simular un caso en el que la parte reactiva está definida a partir de las siguientes reglas lógicas entre los

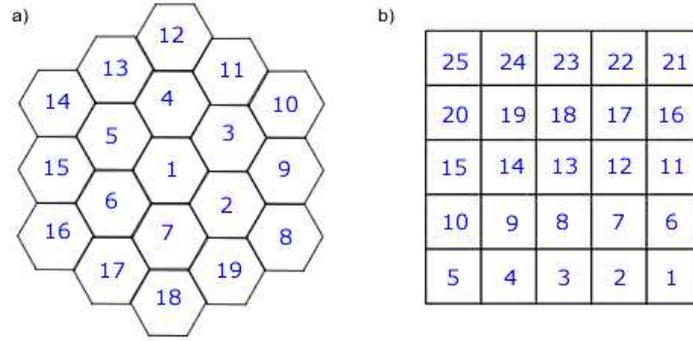


Figura 5.4: Orden de actualización del autómata celular cuando es iterado asincrónicamente.

genes:

$$x_{\tau+1} = \neg x_{\tau}$$

$$y_{\tau+1} = (x_{\tau} \wedge \neg y_{\tau}) \vee (\neg x_{\tau} \wedge y_{\tau})$$

es decir, $\mathbf{R}(\mathbb{X}_i(\tau)) \forall i$ está dada por la tabla siguiente:

τ		$\tau + 1$	
x_i	y_i	x_i	y_i
0	0	1	0
0	1	1	1
1	0	0	1
1	1	0	0

Sin considerar la componente difusiva, el estado de activación de la red genética de cada célula depende exclusivamente de su dinámica, la cual es un ciclo de periodo cuatro.

$$(x, y) : (0, 0) \rightarrow (1, 0) \rightarrow (0, 1) \rightarrow (1, 1) \rightarrow (0, 0) \rightarrow \dots$$

Por el contrario, si sólo consideramos el efecto de la parte difusiva, el estado del gen x converge a un estado homogéneo estacionario en todas las células, de activación o inhibición, dependiendo de las condiciones iniciales.

Si el estado de la red genética de las células en cada iteración, está dado por un sistema de reacción-difusión determinado por la función de acoplamiento descrita en el modelo, entonces el estado de activación del gen $x_i(\tau + 1)$ de la célula i dependerá de $\mathbf{R}(\mathbb{X}_i(\tau))$ y de $x_{i,k}(\tau)$ de las células vecinas, bajo una regla de mayoría simple.

A partir de condiciones iniciales aleatorias de activación en ambos genes, y considerando actualización sincrónica, la distribución espacial de activación del gen x tiende a agregarse formando manchas asintóticamente estables como las que presentadas en la fig. 5.5, esto es debido a que las zonas en donde hay mayor densidad de células con $x = 1$, activan ese gen en las demás células de esa vecindad; mientras que aquellas que tienen el gen encendido, y en la mayor parte de sus vecinas $x = 0$, tienden a apagarse.

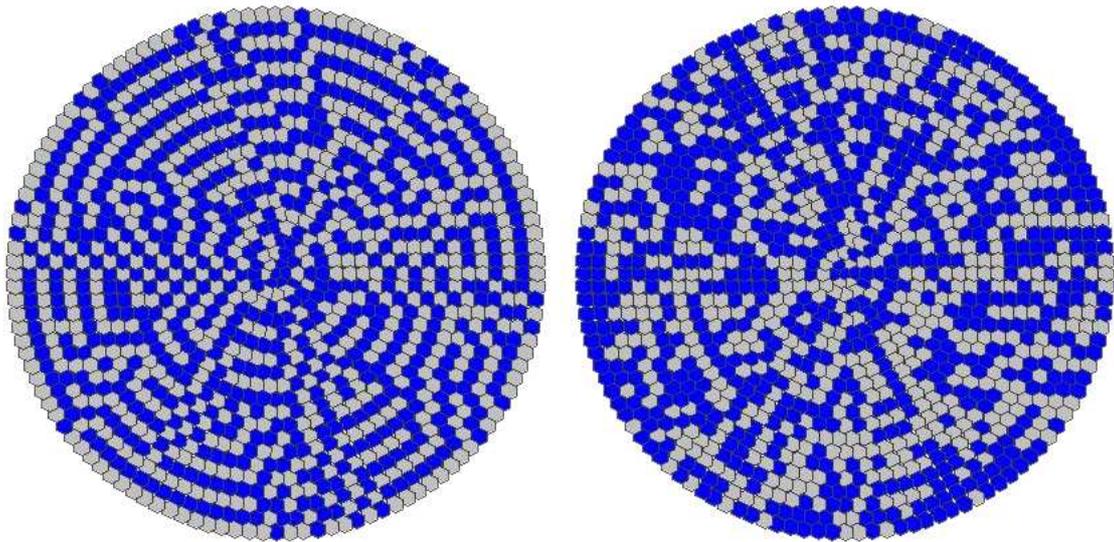


Figura 5.5: Patrón generado al actualizar sincrónicamente el autómata celular.

En la actualización asincrónica, el mecanismo se basa en el mismo principio, salvo que el morfógeno se difunde a través de las células en el sentido en que estas son actualizadas. Estos frentes de onda se propagan activando el gen x de las células que se encuentran a su paso, hasta que una zona en donde la mayor parte de las células tienen el gen de acoplamiento apagado, no permiten que el morfógeno siga difundiéndose y activando x en más células.

En este ejemplo, dependiendo de la configuración espacial de las células, los patrones generados son franjas [fig. 5.6-5.7] o espirales [fig. 5.8-5.9]. La orientación y el sentido están determinados por la parte difusiva, la cual depende de la regla de actualización.

5.2.3. Efectos de la dinámica de la red

El mecanismo de generación de patrones considera que el estado de activación de la red genética se encuentra dentro de un ciclo. El patrón espacial resultante depende de cómo se sincroniza el ciclo con el de sus células vecinas.

Si la dinámica de la red converge asintóticamente a un estado estacionario, eventualmente

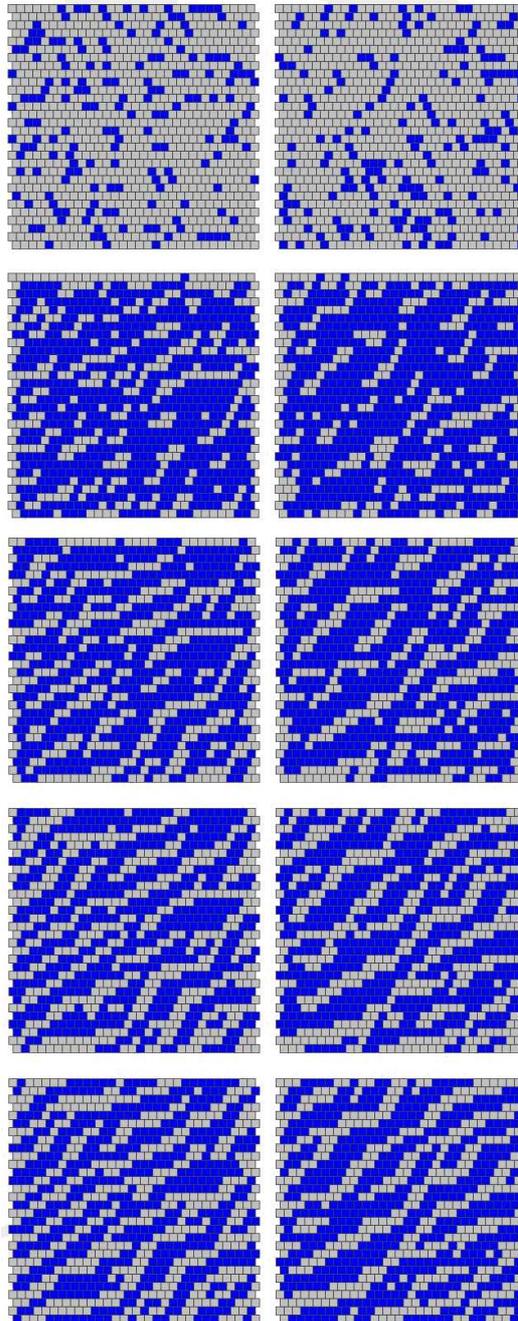


Figura 5.6:

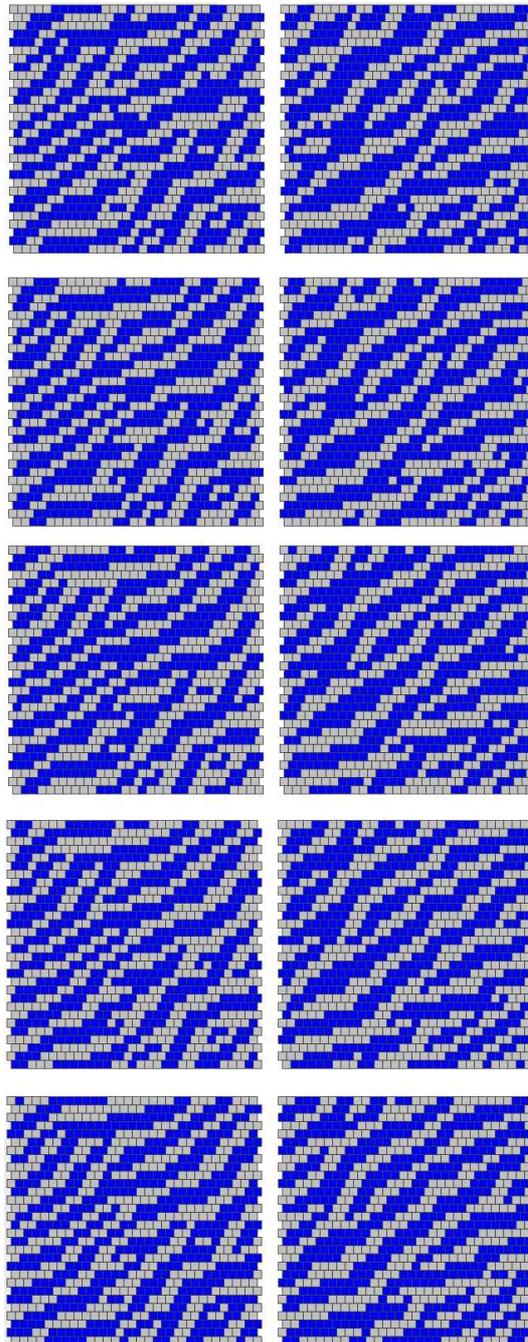


Figura 5.7:

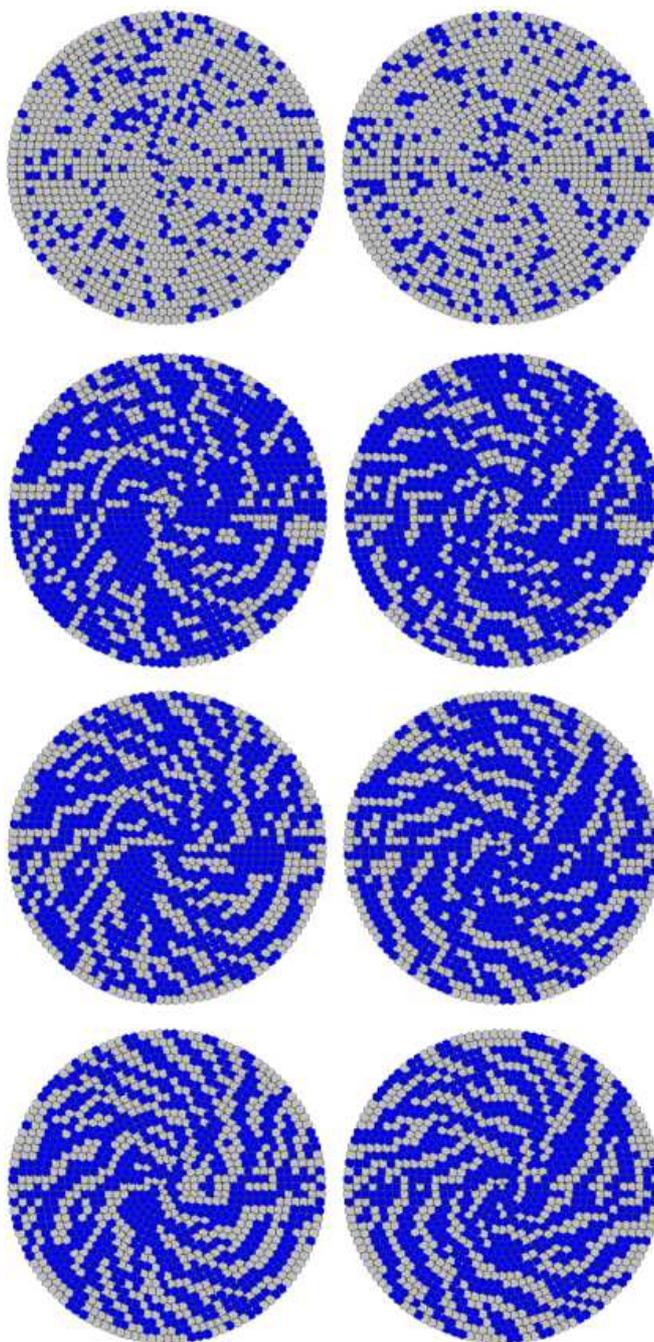


Figura 5.8:

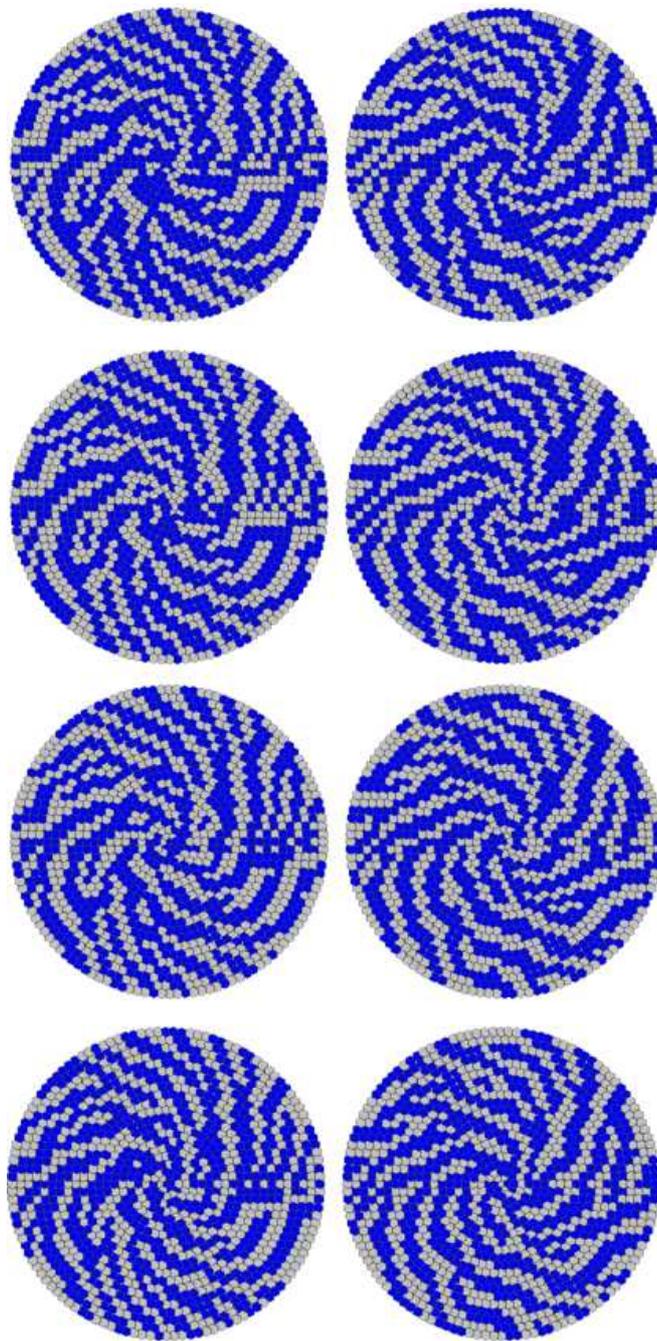


Figura 5.9:

todas las células convergerán a ese estado estable y no se producirán patrones espaciales heterogéneos.

En el ejemplo anterior, como el estado del gen y está determinado exclusivamente por la parte reactiva del sistema, entonces el patrón generado por y está relacionado mediante una función lógica con el de x . Es por esto que la distribución espacial de activación de y también puede formar patrones como bandas o espirales, pero dependiendo de la dinámica de la red, también puede no producir patrones heterogéneos.

5.2.4. Efectos de las condiciones iniciales

Como el gen de acoplamiento se enciende en función de la dinámica de la red genética y la concentración del activador, representada implícitamente mediante el estado de activación del mismo gen en las células vecinas, es necesario que una cierta cantidad de células tengan el gen x encendido para iniciar el proceso difusivo. Sin embargo, las simulaciones numéricas muestran que el mecanismo de formación de patrones es robusto ante variaciones en las condiciones iniciales de activación de los genes de la red, tanto en la actualización sincrónica como en la asincrónica.

5.2.5. Efectos de la geometría del dominio

En los modelos basados en autómatas celulares, el estado de la red se actualizan solamente en función de su estado y el de sus vecinas, por lo que no son significativas las propiedades métricas del dominio, como el tamaño de las células o el área de contacto entre adyacentes.

Entonces el efecto de la geometría en los patrones que se forman, sólo dependen de la forma y la simetría de las células, así como de su distribución espacial, puesto que éstas determinan el número de vecinos de cada célula.

Aún así, las simulaciones numéricas no muestran que haya cambios significativos en el comportamiento cualitativo del sistema en términos de la geometría del dominio. Los patrones generados son más bien resultado de la dinámica de la red, la función de acoplamiento y la regla de actualización.

5.3. Modelo continuo

El interés matemático y computacional en el estudio de los autómatas celulares se fundamenta en el principio de que es posible generar una dinámica compleja a partir de un sistema muy simple, además de que son idóneos para implementarlos numéricamente puesto que desde su plantamiento son modelos discretos, tanto en el tiempo como en el espacio. Pero esta abstracción en ocasiones no refleja la complejidad de los sistemas biológicos, por ejemplo,

en este modelo no es posible estudiar explícitamente por medio de autómatas celulares el comportamiento difusivo del morfógeno.

Otra posibilidad es considerar que el morfógeno U con concentración u se difunde en un medio continuo y homogéneo, por lo que podemos modelarlo mediante la ecuación de difusión deducida en el segundo capítulo. Es decir, ahora la parte difusiva del modelo está dada por

$$\frac{\partial u}{\partial x} = D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2},$$

donde D_u es el coeficiente de difusión de U .

Mientras que la parte reactiva del sistema está definida a partir de la interacción entre el morfógeno y la red genética, la cual se lleva a cabo bajo una dinámica análoga al activador-sustrato o activador-inhibidor.

Si el gen de acoplamiento γ_0 se encuentra apagado, y la concentración del activador U sobrepasa un umbral u_0 , entonces el gen γ_0 se enciende, i.e. $x_i^{\gamma_0} = 1$.

Además, el gen de acoplamiento funciona como sustrato para la producción de activador, puesto que si $x_i^{\gamma_0} = 1$, entonces U se produce autocatalíticamente con un coeficiente de saturación κ .

Por el contrario, si el gen de acoplamiento se encuentra apagado, $x_i^{\gamma_0} = 0$, el morfógeno U se degrada exponencialmente.

Entonces la dinámica espacial y temporal de la concentración de U , está dada por la ecuación de reacción-difusión

$$\frac{\partial u}{\partial x} = D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + x_i^{\gamma_0} \rho \left(\frac{u^2}{1 + \kappa u^2} \right) - (1 - x_i^{\gamma_0}) \mu u,$$

donde ρ es el coeficiente de producción y μ el de degradación.

El estado de la red genética de la célula i en $t + 1$, está definida por la función de acoplamiento \mathbf{F}_c , que depende del estado de activación de los genes en t y de la concentración de U en ese instante dentro de la célula, a la cual llamaremos $u_i(t)$.

Es decir,

$$\mathbb{X}_i(t + 1) = \mathbf{F}_c(\mathbb{X}_i(t), u_i(t + 1)).$$

Si $\mathbf{R}(x_i^\gamma(t))$ es el estado del gen γ después de iterar la red bajo las reglas lógicas, la función de acoplamiento para el gen $\gamma = \gamma_0$, está dada por

$$x_i^{\gamma_0}(t+1) = \begin{cases} 0 & \text{si } \mathbf{R}(x_i^{\gamma_0}(t)) = 0 \quad \wedge \quad u_i(t+1) < u_0 \\ 1 & \text{si } (\mathbf{R}(x_i^{\gamma_0}(t)) = 0 \quad \wedge \quad u_i(t+1) \geq u_0) \quad \vee \quad \mathbf{R}(x_i^{\gamma_0}(t)) = 1, \end{cases}$$

mientras que el estado de activación para los demás genes de la red, $\gamma \neq \gamma_0$, está determinada exclusivamente por la dinámica de la red genética,

$$x_i^\gamma(t+1) = \mathbf{R}(x_i^\gamma(t)).$$

5.3.1. Implementación numérica

La dinámica de cada célula está caracterizada por la parte reactiva y su interacción con la componente difusiva, determinada por un morfógeno que se difunde en el dominio de manera continua. La componente reactiva del sistema es discreta, por lo que se puede resolver numéricamente de la misma forma que en el modelo propuesto en la sección anterior. Mientras que para simular la parte difusiva es necesario utilizar un método numérico que aproxime a la solución.

Para las simulaciones numéricas de este modelo voy a implementar la difusión del morfógeno bajo el esquema de Crank-Nicholson [30], el cual está descrito en el apéndice.

Cabe señalar que la malla utilizada para resolver la parte difusiva es más fina que la discretización espacial definida por las células, por lo que la concentración del morfógeno en cada célula está dada por el promedio de las concentraciones en cada punto de la malla.

5.3.2. Mecanismo generador de patrones

El modelo está construido como un sistema de reacción difusión, por lo que el mecanismo de formación de patrones también consiste en activación local, debido a la relación entre el morfógeno y el gen de acoplamiento e inhibición lateral, consecuencia de la difusión de la sustancia química.

A continuación presentaré un ejemplo para discutir el mecanismo generador de patrones, así como los efectos de la dinámica de la red, la geometría del dominio y las condiciones iniciales.

Sea \mathbb{X} una red genética con dos genes x y y , donde x es el gen de acoplamiento de la red con el morfógeno U .

La dinámica de \mathbb{X} está dada por

$$\begin{aligned} x_{t+1} &= \neg x_t \wedge y_t \\ y_{t+1} &= (x_t \wedge \neg y_t) \vee (\neg x_t \wedge y_t), \end{aligned}$$

por lo que la parte reactiva del sistema es posible representarla mediante la siguiente tabla

t		$t + 1$	
x	y	x	y
0	0	0	0
0	1	1	1
1	0	0	1
1	1	0	0

En ausencia de difusión $\mathbb{X} = (0, 0)$ es un estado estacionario de la red genética, pero considerando los efectos del acoplamiento de x con el morfógeno U , si el promedio de la concentración de éste dentro de la célula se encuentra por encima del umbral de activación, entonces la dinámica de la red genética cambia a un ciclo de periodo cuatro.

Es decir, si $u \geq u_0$, al iterar $(0, 0)$ bajo la función de acoplamiento \mathbf{F}_c , tenemos que

$$\mathbf{F}_c(0, 0) = (1, 0).$$

Por lo que sin considerar perturbaciones espaciales, el estado de la red genética depende exclusivamente de la parte reactiva \mathbf{R} , y al igual que un sistema de reacción-difusión clásico, el estado de todas las células convergen a un estado homogéneo linealmente estable.

Pero si consideramos efectos espaciales inducidos por la producción y la difusión de U , la dinámica de la red genética cambia y es posible generar patrones espaciales heterogéneos, puesto que si la concentración del morfógeno en alguna de las células supera el umbral de activación, entonces es activado el gen x de esa célula que a su vez, inicia el proceso de producción autocatalítica de U , el cual se difunde a sus células vecinas.

Si la relación entre u_0 y los coeficientes de producción y difusión no permiten que el morfógeno se acumule en la célula vecina, por lo que u se encuentra por debajo del umbral de activación, entonces en la siguiente iteración $x = 0$ y por consiguiente, no se produce más morfógeno. Eventualmente, debido a la degradación propia del activador, su concentración disminuye y cuando se encuentre por debajo de u_0 , la red genética convergerá de nuevo a su estado estacionario.

De igual manera, si el coeficiente de degradación es demasiado alto, entonces no permite la suficiente acumulación del morfógeno y no se inicia el ciclo de la red genética en las células vecinas. Esto se ilustra en la figura 5.10.

Por el contrario, si al producirse y difundirse el morfógeno, la concentración de éste en la célula vecina es mayor que u_0 , entonces activa el gen x e inicia el ciclo de la red genética, así como la producción y difusión del morfógeno a otras células. Este mecanismo recursivo de producción, difusión y activación, produce la inestabilidad en la dinámica de la red e inicia el ciclo de

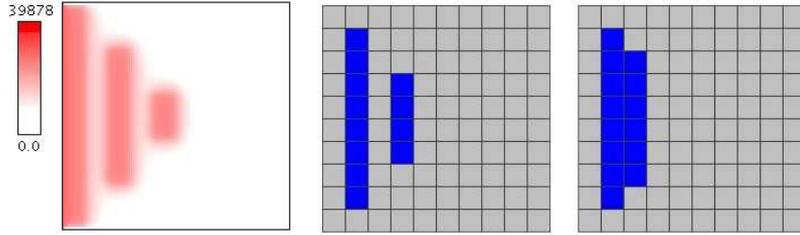


Figura 5.10: $\delta = 50$, $u_0 = 600$, $\rho = 250$ y $\mu = 0.04$, $\kappa = 1$. En el primer cuadro podemos ver la distribución espacial de la concentración del morfógeno, mientras que los siguientes corresponden al estado de activación del gen x y y respectivamente. Las células son dibujadas en azul si el gen se encuentra activado y en gris si no está expresado.

activación e inhibición de los genes, lo que produce los patrones espaciales heterogéneos en el estado de la red genética de las células como los observados en la figura 5.11.

Análogamente, la concentración de U está relacionada al estado de activación de x . Si el gen se encuentra encendido, el activador se produce autocatalíticamente; mientras que decae exponencialmente si se encuentra apagado. Como el estado de activación de x es cíclico, entonces también es posible observar que la concentración del morfógeno oscila periódicamente como lo ilustra la figura 5.12.

5.3.3. Efectos de las condiciones iniciales

Puesto que el mecanismo de generación de patrones, consiste en la inestabilidad inducida por la parte difusiva, consideraré que en $t = 0$ la red genética de todas las células se encuentran en su estado estacionario, i.e. $\mathbb{X}_i(0) = (0, 0) \forall i$.

Las simulaciones numéricas muestran que la existencia y el tipo de patrones dependen de las condiciones iniciales del morfógeno, el cual se difunde en un dominio acotado y homogéneo con flujo cero en la frontera.

Por ejemplo, si considero $u(0) = 0$ en todo el dominio, excepto en un disco pequeño en el centro, donde la concentración está por encima del umbral de activación, entonces el activador se difundirá radialmente alejándose del centro como se muestra en la figura 5.13. De esta manera, el cambio cualitativo en la dinámica de la red genética se llevará a cabo primero en las células que se encuentran más cerca del centro, y se propagará radialmente. Por esto, y debido a otros factores que discutiré más adelante, el patrón espacial resultante en este ejemplo son anillos concéntricos.

Ahora, consideremos un dominio rectangular, donde en todo el dominio $u(0) = 0$, excepto en un lado l del rectángulo, en donde la concentración de activador se encuentra por encima del umbral de activación, $u(t) > u_0$ fijo $\forall t \geq 0$.

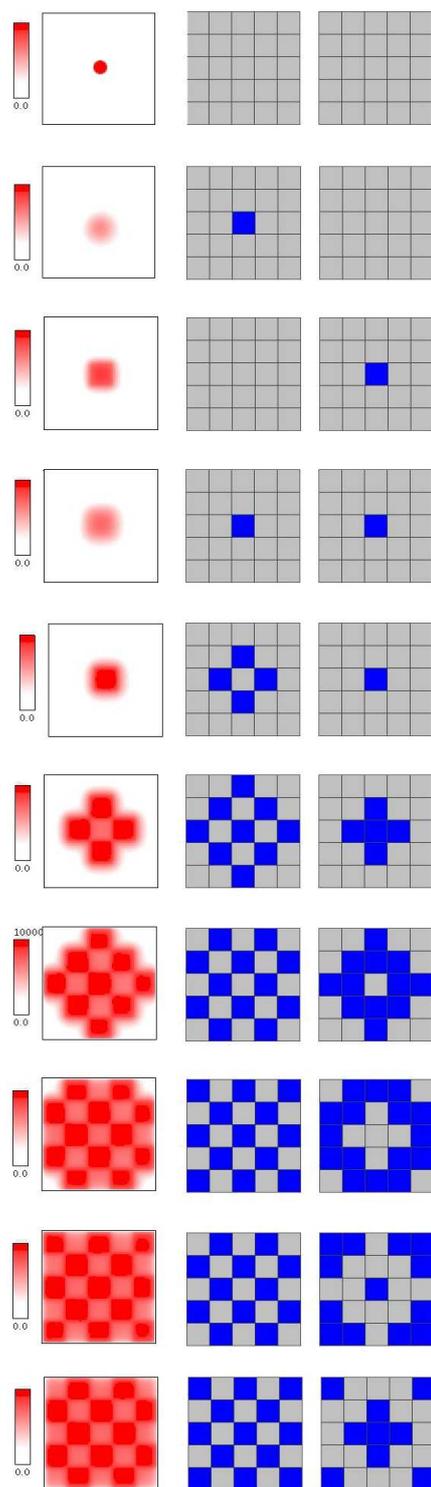


Figura 5.11: Iteraciones del sistema desde $t = 0$ hasta $t = 9$. $\delta = 40$, $u_0 = 250$, $\rho = 150$ y $\mu = 0.02$.

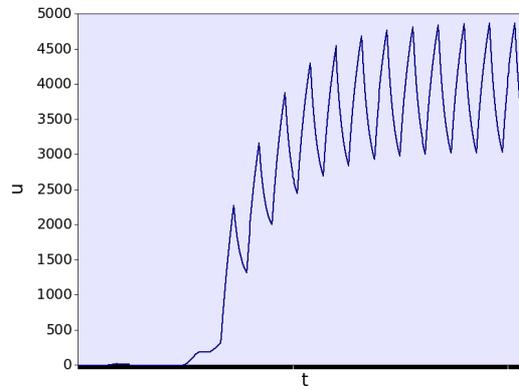


Figura 5.12: Cambio en la concentración de u dentro de una célula dada, como función de t . Nótese que la concentración oscila puesto que el estado de activación del gen de acoplamiento también oscila.

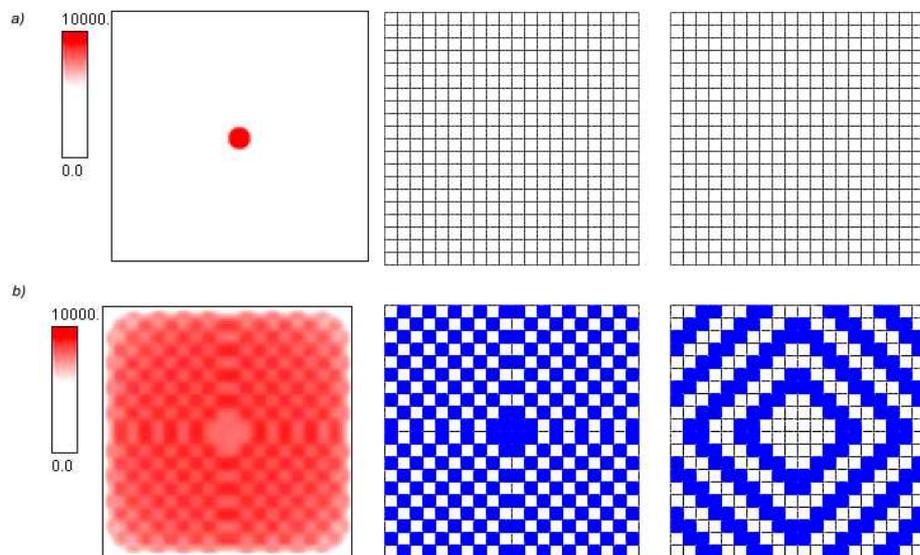


Figura 5.13: a) $t=0$ b) $t=18$ ($\delta = 20$, $u_0 = 250$, $\rho = 75$ y $\mu = 0.02$).

Bajo estas condiciones iniciales en la distribución de u , la iteración para la cual el punto fijo $(0,0)$ se convertirá en un punto inestable, dependerá de su distancia a l [fig. 5.14]. Entonces los patrones generados son bandas paralelas al lado l .

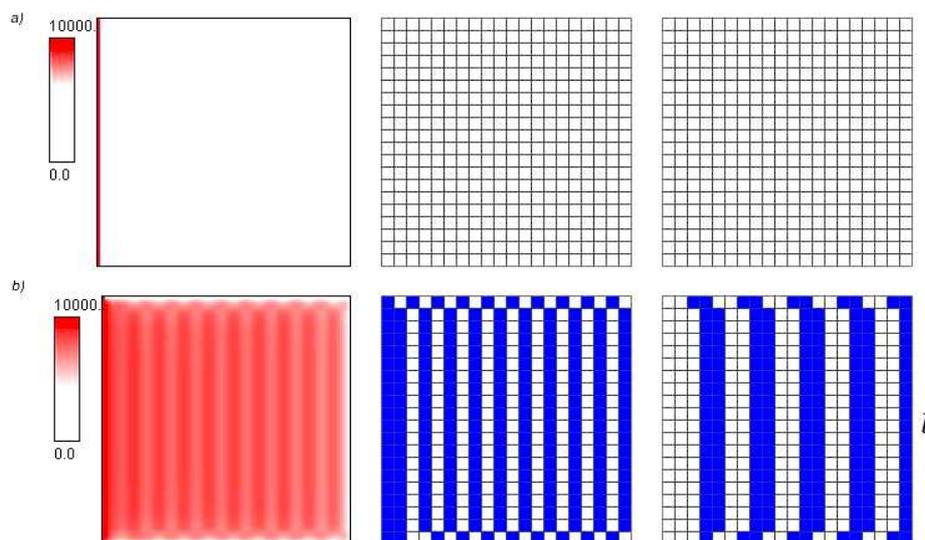


Figura 5.14: a) $t=0$ b) $t=22$ ($\delta = 20$, $u_0 = 250$, $\rho = 0.75$, $\kappa = 10000$ y $\mu = 0.02$).

5.3.4. Efectos de la dinámica de la red

Una vez que cambia cualitativamente la dinámica de la red, debido a la inestabilidad producida por la producción y difusión de U , entonces el estado de activación de los genes de las células estará determinado por el periodo de cada gen en el ciclo. Es decir, la dinámica discreta de la red es un ciclo de periodo cuatro:

$$(x, y) : (0, 0) \rightarrow (1, 0) \rightarrow (0, 1) \rightarrow (1, 1) \rightarrow (0, 0) \rightarrow \dots$$

Pero el ciclo de activación de cada gen es distinto, puesto que x oscila en un ciclo de periodo uno, mientras que y en uno de periodo dos.

$$\begin{aligned} x : & 0 \rightarrow 1 \rightarrow 0 \rightarrow 1 \rightarrow 0 \rightarrow \dots \\ y : & 0 \rightarrow 0 \rightarrow 1 \rightarrow 1 \rightarrow 0 \rightarrow \dots \end{aligned}$$

Entonces el ancho de las bandas y los anillos en los patrones espaciales resultantes, está dado por el ciclo de activación de cada gen. Por lo tanto, en este ejemplo el ancho de las bandas del gen y es del doble que las de x como puede observarse en la figura 5.15.

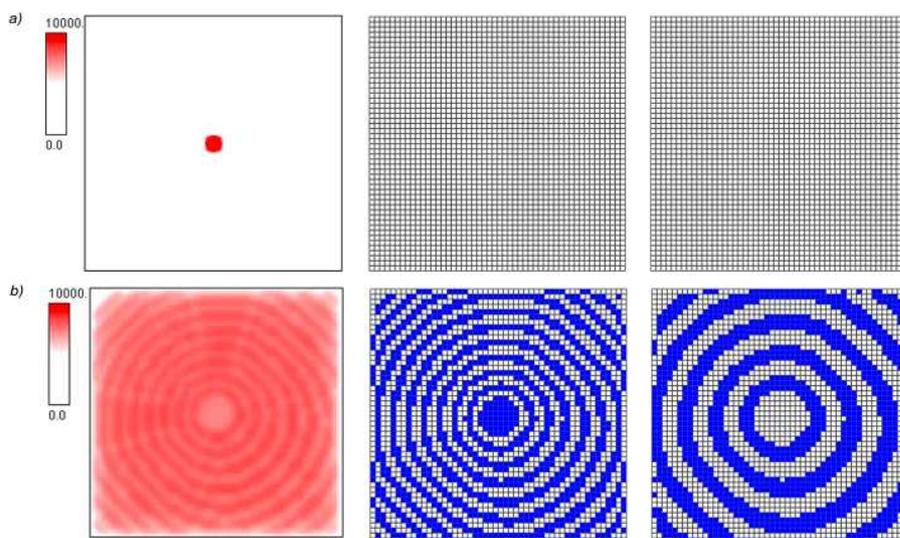


Figura 5.15: a) $t=0$ b) $t=22$ ($\delta = 10$, $u_0 = 250$, $\rho = 0.4$, $\kappa = 10000$ y $\mu = 0.02$).

5.3.5. Efectos de la difusión y producción del activador

Los parámetros de difusión, producción y degradación de U , además del umbral de activación, son en gran medida los responsables de la generación de un patrón heterogéneo, pero también pueden implicar cambios cualitativos en el tipo del patrón espacial resultante.

Esto es porque el patrón no depende exclusivamente de la dinámica propia de la red genética, sino también de su interacción con el activador, puesto que éste determina el momento en que se da la inestabilidad y sucede el cambio cualitativo de dinámica de la red.

Como la topología de la red genética es la misma para todas las células, entonces una vez que la concentración del morfógeno supera el umbral de activación, todas presentan una dinámica análoga. Pero el patrón espacial depende de cómo está sincronizada la dinámica de cada célula con las demás, puesto que de esto depende la distribución de concentración del morfógeno, y por consiguiente, cómo está acoplada la red genética de cada célula con la de sus vecinas [fig. 5.16].

5.3.6. Efectos de la geometría del dominio

En los sistemas de reacción-difusión la curvatura y la geometría del dominio son muy significativos en el patrón espacial resultante. Esta relación está dada por el número de onda k y su relación con la forma y el tamaño del dominio.

Por esta razón, a diferencia del modelo discreto, las simulaciones numéricas del modelo con-

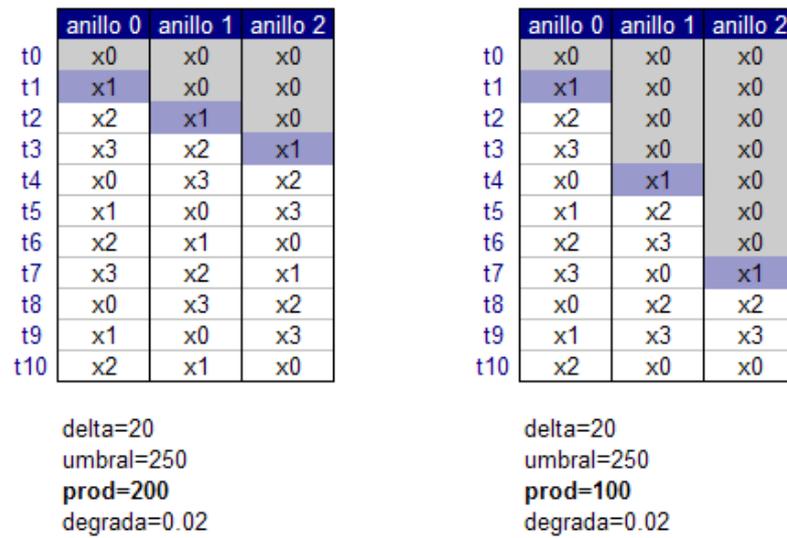


Figura 5.16: El parámetro de producción ρ determina el momento en que se da la inestabilidad en cada célula. Los patrones generados son resultado del acoplamiento de la dinámica de cada célula con respecto de las demás.

tinuo muestran que el sistema es sensible a la geometría del dominio como puede observarse en las figuras 5.17-5.18. Sin embargo, el patrón espacio-temporal generado también es producto de la discretización de la malla definida para resolver numéricamente la componente difusiva y su relación con la discretización propia del autómata celular, tanto en tamaño como en la distribución espacial de células.

La influencia de la geometría del dominio en este modelo de redes genéticas acopladas por un mecanismo difusivo continuo, está fuera del alcance de esta tesis y será objeto de un estudio posterior.

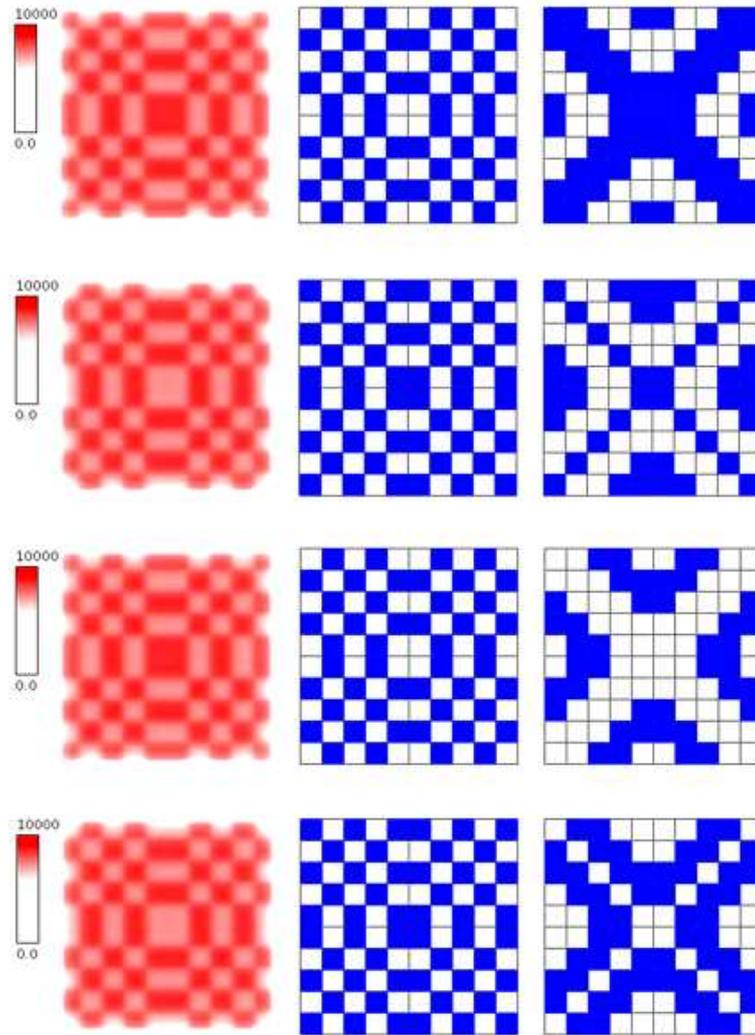


Figura 5.17: El dominio es discretizado en 10 filas y 10 columnas. ($\delta = 10$, $u_0 = 100$, $\rho = 0.4$, $\kappa = 10000$ y $\mu = 0.02$).

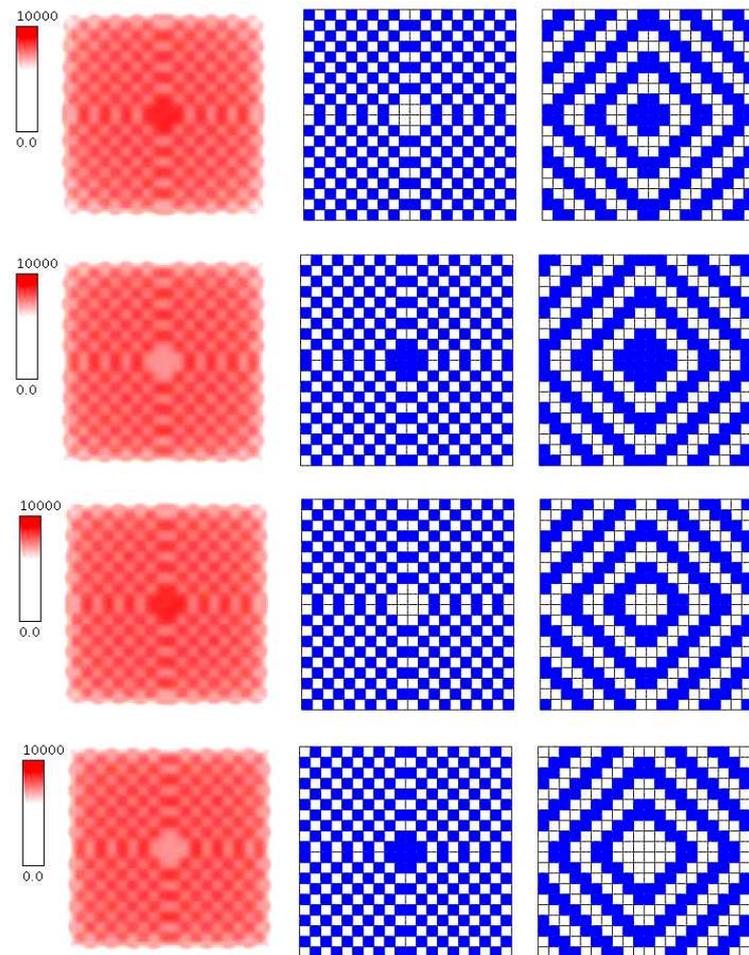


Figura 5.18: El dominio es discretizado en 20 filas y 20 columnas. ($\delta = 10$, $u_0 = 100$, $\rho = 0.4$, $\kappa = 10000$ y $\mu = 0.02$).

Capítulo 6

Conclusiones

La interacción entre las redes genéticas reales y los factores de transcripción es parte de una maquinaria química muy compleja, cuyo entendimiento presenta uno de los problemas centrales de la biología en este siglo. En esta tesis propuse un modelo cuyo objetivo es la de generar patrones espaciales heterogéneos a partir de una dinámica muy simple, basada en la interacción de inhibición y activación de genes por medio de un morfógeno que se difunde entre las células. Este modelo es una abstracción de una idealización, y como escribió Turing en *The chemical basis of morphogenesis*, es por consiguiente una falsificación, pero muestra que mediante un mecanismo simple es posible generar patrones espaciales heterogéneos de la distribución de configuraciones de los estados de las redes. La similitud de los patrones con los observados en sistemas biológicos permiten explorar diversas hipótesis de comunicación celular y dinámica genética.

En esta tesis sólo consideré que la red estaba compuesta por dos nodos cuyas expresiones se representaban mediante una variable booleana, pero es fácil extender este sistema a más nodos con niveles de expresión representados con una variable discreta que puede tomar más de dos valores. Sin embargo, al implementar estas posibilidades, recordé la paradoja del inventor del ajedrez, en donde por cada cuadro del tablero quería como recompensa una potencia de dos granos, siendo imposible para el rey pagar dicha cantidad. Para modelar las redes reales con una cantidad grande N de nodos, con σ niveles de expresión, hay que considerar que el espacio de estados, al igual que la cantidad de granos, crece a una tasa σ^N .

Por esta razón, la implementación numérica utilizando una estructura de datos matricial es impráctica si aumenta la cantidad de nodos en la red, para este propósito estoy desarrollando una versión de *iteraNet*, que por medio de una base de datos *SQL* itera la red y resuelve exhaustivamente la dinámica del sistema.

La decisión entre modelar el tiempo de manera continua o discreta, al igual que la discusión sobre si la expresión de los genes es una propiedad discreta o continua, depende del enfoque que se quiera dar. El esquema continuo en principio es más consistente con el fenómeno

biológico, pero es difícil calibrar los parámetros mediante datos experimentales. Además, para resolverlos numéricamente, de todas formas es necesario discretizarlos. Por el contrario, los modelos discretos son fáciles de implementar numéricamente y los datos experimentales ofrecen información discreta. Es por esto, que a pesar de reconocer las virtudes del modelo continuo, a mi en lo personal me parece más parsimonioso el modelo discreto.

El resultado más significativo que presento en esta tesis es referente al orden de sincronización entre los autómatas celulares y la dinámica de la red en el modelo discreto. Es claro que el patrón espacial resultante está directamente relacionado al orden de actualización, pero es necesario hacer un estudio sistemático más exhaustivo para estudiar distintos mecanismos de actualización asincrónica, para entender el efecto que tiene sobre el autómata. Esta discusión es importante desde una perspectiva matemática, pero además, el estudio de la sincronización entre células es biológicamente relevante.

Como conclusión a esta tesis me gustaría mencionar las limitaciones de mi modelo para identificar las estrategias a seguir en trabajos posteriores.

Considerar la expresión de los genes de manera discreta es una buena aproximación, pero considerarlos booleanos puede ser una sobresimplificación, puesto que existe evidencia experimental que infiere distintos niveles de activación. Aunque en esta tesis sólo estudié el modelo booleano, *iteraNet* está diseñado para considerar el estado de activación de cada gen con una variable con valores en los naturales.

En todos los modelos de morfogénesis, la influencia de la geometría del dominio es determinante en el patrón resultante. Este modelo considera una distribución regular de células ordenadas simétricamente en un dominio bidimensional, por lo que no considera curvatura ni una distribución tridimensional de células. Además, un elemento clave en el desarrollo embrionario es el crecimiento del organismo debido a la división celular, este modelo se restringe a escalas de tiempo muy reducidas por lo que considero una cantidad fija de células que no se mueven, no crecen y no se dividen.

Los factores de transcripción no sólo reaccionan con los genes sino que también reaccionan entre sí, por lo que sería conveniente modelar un sistema de reacción-difusión entre varias sustancias químicas, que a su vez están acopladas con la red genética, activando o inhibiendo la expresión de diversos genes.

El modelo está construido a partir de evidencia experimental, por lo que sería interesante implementarlo en una red genética real. En particular para estudiar la distribución espacial de órganos de floración durante el desarrollo embrionario en *Arabidopsis Thaliana* [19], así como la expresión del gen responsable de la formación de pelos en la raíz, trabajo en el cual estoy colaborando con Mariana Benítez y Carlos Espinosa.

El principio de este modelo, fundamentado en una dinámica interna de la célula acoplada con las demás por medio de un morfógeno que se difunde entre ellas, fue utilizado por Enrique Escalante Martínez como parte de su tesis de maestría para modelar la animación suspendida del embrión del pez zebra en condiciones de anoxia [17, 44, 45].

Apéndice A

Método de Crank-Nicholson

Como la computadora digital toma sólo valores racionales, no es posible implementar el concepto de límite de la definición de derivada de una función de una variable

$$\frac{dy}{dx} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{y(x+h) - y(x)}{h}.$$

Si consideramos valores de h pequeños, podemos escribir la derivada en la dirección de x como una ecuación en diferencias. La serie de Taylor para $u(x, y_0)$ con respecto a (x_0, y_0) es

$$u(x, y_0) = u(x_0, y_0) + (x - x_0)u_x(x_0, y_0) + \frac{(x - x_0)^2}{2}u_{xx}(\xi, y_0),$$

donde $\xi \in [x, x_0]$. Si $x = x_0 + h$ tenemos

$$u_x(x_0, y_0) - \frac{u(x_0 + h, y_0) - u(x_0, y_0)}{h} = -\frac{h}{2}u_{xx}(\xi, y_0),$$

por lo que si aproximamos u_x mediante

$$u_x(x_0, y_0) = \frac{u(x_0 + h, y_0) - u(x_0, y_0)}{h}$$

el error de truncamiento es

$$E = -\frac{h}{2}u_{xx}(\xi, y_0),$$

con $x_0 \leq \xi \leq x_0 + h$. Este método se conoce como diferencias hacia adelante, pero es posible obtener una aproximación en diferencias hacia atrás si consideramos $x = x_0 - h$

$$u_x(x_0, y_0) = \frac{u(x_0, y_0) - u(x_0 - h, y_0)}{h}.$$

Ahora, si escribimos una ecuación en diferencias hacia adelante para u_{xx} en términos de u_x

$$u_{xx}(x_0, y_0) = \frac{u_x(x_0 + h, y_0) - u_x(x_0, y_0)}{h},$$

sustituyendo u_x tenemos que

$$u_{xx}(x_0, y_0) = \frac{u(x_0 + h, y_0) - 2u(x_0, y_0) + u(x_0 - h, y_0)}{h^2},$$

en donde $x_0 - h \leq \xi \leq x_0 + h$ y el error de truncamiento es $E = -\frac{h^2}{12}u_{xxxx}(\xi, y_0)$.

Análogamente podemos obtener una ecuación en diferencias para u_{yy} , considerando como k el tamaño del intervalo de la discretización espacial en la dirección y ,

$$u_{yy}(x_0, y_0) = \frac{u(x_0, y_0 + k) - 2u(x_0, y_0) + u(x_0, y_0 - k)}{k^2}.$$

Por ejemplo, considera que el morfógeno U se difunde en una barra unidimensional, en cuyos extremos $x = 0$ y $x = L$ la concentración es constante con valores u_0 y u_L respectivamente. Si $u(x, t)$ es la concentración en el punto x al tiempo t , entonces u está dada por la solución de

$$u_{xx} = au_t.$$

La constante a depende de las propiedades físicas del morfógeno y el medio, por simplicidad en este ejemplo consideraré que $a = 1$.

Las condiciones de frontera son $u(0, t) = u_0$ y $u(L, t) = u_L$ y la condición inicial es $u(x, 0) = f(x)$, por lo que si discretizamos el dominio como una malla regular [fig. A.1] con espaciamento h en la dirección x y k en la dirección de t , tenemos para cada punto i, j

$$u_{xx}(i, j) \simeq \frac{u_{i+1,j} - 2u_{i,j} + u_{i-1,j}}{h^2},$$

mientras que para el punto $i, j + 1$

$$u_{xx}(i, j + 1) \simeq \frac{u_{i+1,j+1} - 2u_{i,j+1} + u_{i-1,j+1}}{h^2}.$$

Promediando ambas aproximaciones obtenemos

$$u_{xx} \simeq \frac{1}{2h^2}(u_{i+1,j+1} - 2u_{i,j+1} + u_{i-1,j+1} + u_{i+1,j} - 2u_{i,j} + u_{i-1,j}),$$

utilizando diferencias hacia adelante para u_t

$$u_t \simeq \frac{1}{k}(u_{i,j+1} - u_{i,j}).$$

Por lo que la ecuación en diferencias está dada por

$$\frac{\lambda}{2}u_{i-1,j+1} - (\lambda + 1)u_{i,j+1} + \frac{\lambda}{2}u_{i+1,j+1} = -\frac{\lambda}{2}u_{i-1,j} + (\lambda - 1)u_{i,j} - \frac{\lambda}{2}u_{i-1,j+1},$$

en donde $\lambda = \frac{k}{h^2}$.

A este método implícito se le conoce como *Crank-Nicholson* y es estable para todo valor de λ . El error por truncamiento está acotado por

$$|E_{i,j}| \leq \frac{\lambda}{12} M h^4,$$

donde

$$|u_{xxxx}| < M.$$

Es posible construir de la misma manera el método de Crank-Nicholson para resolver la ecuación de difusión en un dominio bidimensional

$$u_{xx} + u_{yy} = au_t.$$

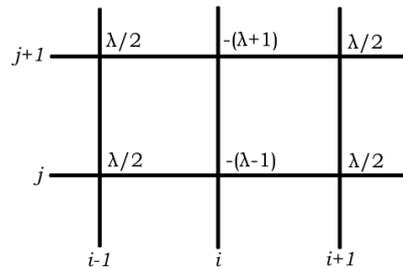


Figura A.1: Malla utilizada para aproximar numéricamente la parte difusiva del sistema.

Apéndice B

Método de Elemento Finito

Un problema clásico estudiado por los egipcios alrededor del 1800 a.C. se refiere a calcular el perímetro L de una circunferencia cuyo diámetro es d . Como $L = \pi d$, entonces el problema es equivalente a encontrar el valor numérico de π . En [fig. ??] vemos como es posible inscribir un polígono de n lados en la circunferencia. A las aristas del polígono les llamaremos *elementos* y a los vértices *nodos*. El elemento genérico $i - j$ [fig. ?? d)] tiene por longitud $L_{ij} = 2r \sin(\pi/n)$. En este caso el polígono es regular y todos los elementos tienen la misma longitud, por lo que el perímetro del polígono es $L_n = nL_{ij}$. Entonces podemos aproximar $\pi \sim \pi_n = \frac{L_n}{d} = n \sin(\pi/n)$. Por ejemplo, si consideramos $n = 8$ la aproximación correspondiente es $\pi_8 = 3.061467458920718$, mientras que si consideramos $n = 256$ es $\pi_{256} = 3.141513801144301$.

El método de elemento finito es una técnica numérica muy eficiente para resolver problemas expresados como ecuaciones diferenciales parciales. En particular presenta dos características interesantes; la solución es aproximada inclusive utilizando un número pequeño de elementos, pero podemos obtener tanta precisión como queramos aumentando el número de elementos. Además la aproximación es local, por lo que el problema discretizado lo podemos resolver aún desconociendo el valor de algunos nodos.

Demostrar la existencia y la unicidad de la solución del método de elemento finito, así como determinar su error, supera los propósitos de este apéndice, por lo que en vez de estudiar los detalles técnicos de su implementación, delinearé de manera muy superficial las características de dicho método numérico, recomendando [42, 50] como lecturas complementarias.

En términos generales encontrar la solución numérica de un sistema de ecuaciones diferenciales parciales mediante elementos finitos consiste en los siguientes pasos:

1) Discretización. El primer paso consiste en dividir la región de solución en elementos finitos. Esta malla está compuesta por las coordenadas de los nodos y la conectividad entre elementos. En algunos problemas, como los que se presentan en mecánica estructural, los componentes de la estructura ya son una discretización en elementos finitos.

2) Funciones de interpolación. Los valores del campo se interpolan mediante estas funciones a cada uno de los elementos. En general se utilizan polinomios como funciones de interpolación, en donde el grado del polinomio depende del número de nodos asignados al elemento.

3) Propiedades de los elementos. La matriz de la ecuación para el elemento finito debe ser establecida a partir de la relación entre los valores en los nodos de la función con los parámetros conocidos. Para esto existen principalmente dos métodos; uno construido a partir del peso de los residuos, como el desarrollado por Boris Grigoryevich Galerkin, o mediante métodos variacionales [42, 50].

4) Ensamblar las ecuaciones de los elementos. Para encontrar la solución global del sistema de ecuaciones debemos ensamblar las ecuaciones obtenidas para cada elemento bajo la conectividad definida en la malla.

5) Resolver el sistema global. Las ecuaciones globales obtenidas a partir del elemento finito son en general simétricas y positivas, por lo que es posible resolverlas utilizando métodos iterativos que simplifican el cálculo y el tiempo de cómputo.

B.1. Elementos triangulares bidimensionales

El primer método propuesto para resolver problemas continuos consiste en teselar el dominio en elementos con tres nodos. Estos triángulos permiten aproximar linealmente los valores de u y v :

$$\begin{aligned} u(x, y) &= N_1 u_1 + N_2 u_2 + N_3 u_3 \\ v(x, y) &= N_1 v_1 + N_2 v_2 + N_3 v_3, \end{aligned}$$

donde $N_i = \alpha_i + \beta_i x + \gamma_i y$ se le conoce como la función de forma.

Si consideramos elementos triangulares [fig. B.1], podemos expresar la función de forma como $N_i = \frac{1}{2\Delta}(a_i + b_i x + c_i y)$, donde

$$\begin{aligned} a_i &= x_{i+1}y_{i+2} - x_{i+2}y_{i+1} \\ b_i &= y_{i+1} - y_{i+2} \\ c_i &= x_{i+2} - x_{i+1} \\ \Delta &= \frac{1}{2}(x_2y_3 + x_3y_1 + x_1y_2 - x_2y_1 - x_3y_2 - x_1y_3). \end{aligned}$$

La matriz $[B]$ para interpolar el sistema utilizando desplazamiento nodal es

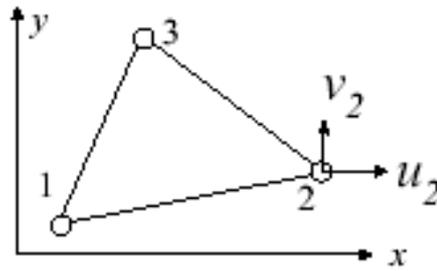


Figura B.1: Elemento triangular bidimensional.

$$[B] = \frac{1}{2\Delta} \begin{bmatrix} b_1 & 0 & b_2 & 0 & b_3 & 0 \\ 0 & c_1 & 0 & c_2 & 0 & c_3 \\ c_1 & b_1 & c_2 & b_2 & c_3 & b_3 \end{bmatrix}$$

mientras que la matriz de elasticidad $[E]$ es

$$[E] = \begin{bmatrix} \lambda + 2\mu & \lambda & 0 \\ \lambda & \lambda + 2\mu & 0 \\ 0 & 0 & \mu \end{bmatrix}$$

donde λ y μ se les conoce como las constantes de Lamé.

$$\lambda = \frac{\nu E}{(1 + \nu)(1 - 2\nu)}$$

$$\mu = \frac{E}{2(1 + \nu)}$$

B.2. Ejemplo

Si consideramos un cilindro circular de radio 1cm , y un corte transversal del cilindro tiene área A y perímetro P como el que se muestra en la figura, con una conductividad térmica $k_x = 70\text{Wcm}^{-1}\text{K}^{-1}$, un coeficiente de convección de $h = 5\text{Wcm}^{-1}\text{K}^{-1}$. La temperatura alrededor del cilindro es de 40°C . Utilizaremos el método de elemento finito en dos elementos lineales, para estimar la temperatura u en $x = 2.5\text{cm}$ y en el extremo izquierdo del cilindro $x = 5\text{cm}$.

En términos del problema de valores de frontera, estamos resolviendo

$$k_x A \frac{d^2 u}{dx^2} + hP(u_x - u) = 0,$$

con $u(0) = 140$ y $u'(5) = 0$.

El problema lo podemos representar mediante dos elementos finitos como en la [fig. B.2], en donde $l^{[e]} = 2.5$.

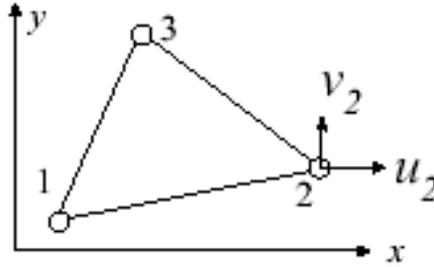


Figura B.2: Representación del problema como dos elementos finitos

La matriz de elasticidad es

$$[K] = [K^D] - [K^G],$$

entonces si $D = k_x A$

$$[K^D] = \frac{k_x A}{l^{[e]}} \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ -1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} + \frac{k_x A}{l^{[e]}} \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 \\ 0 & -1 & 1 \end{bmatrix},$$

sustituyendo los valores numéricos, $A = \pi(1^2)cm^2$, $k_x \frac{A}{l^{[e]}} = 87.96$, tenemos

$$[K^D] = -\frac{hPl^{[e]}}{6} \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ -1 & 2 & -1 \\ 0 & -1 & 1 \end{bmatrix}.$$

Análogamente, con $G = -hP$

$$[K^G] = -\frac{hPl^{[e]}}{6} \begin{bmatrix} 2 & 1 & 0 \\ 1 & 2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} - \frac{hPl^{[e]}}{6} \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 2 & 1 \\ 0 & 1 & 2 \end{bmatrix},$$

como $\frac{hPl^{[e]}}{6} = 13.08$, entonces

$$[K^G] = -13.18 \begin{bmatrix} 2 & 1 & 0 \\ 1 & 4 & 1 \\ 0 & 1 & 2 \end{bmatrix},$$

por lo tanto

$$\begin{aligned}
 [K] &= 87.96 \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ -1 & 2 & -1 \\ 0 & -1 & 1 \end{bmatrix} + 13.08 \begin{bmatrix} 2 & 1 & 0 \\ 1 & 4 & 1 \\ 0 & 1 & 2 \end{bmatrix} \\
 &= \begin{bmatrix} 114.14 & -74.88 & 0 \\ -74.88 & 228.28 & -74.88 \\ 0 & -74.88 & 114.14 \end{bmatrix}.
 \end{aligned}$$

Podemos escribir el sistema en su forma matricial $[K]u = F + B$, en donde el vector F se conoce como el vector de fuerza global y para este problema está dado por

$$\begin{aligned}
 \{F\} &= \frac{hPu_s}{2} \begin{Bmatrix} 1 \\ 2 \\ 1 \end{Bmatrix} \\
 &= 1570.8 \begin{Bmatrix} 1 \\ 2 \\ 1 \end{Bmatrix},
 \end{aligned}$$

mientras que

$$\{B\} = \begin{Bmatrix} 0 \\ 0 \\ k_x A \frac{du}{dx} \Big|_{x=5} \end{Bmatrix}.$$

Entonces podemos el problema en su forma matricial,

$$[K]\{u\} = \{F\} + \{B\}$$

donde

$$\{u\} = \begin{Bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \end{Bmatrix},$$

y a partir de las condiciones iniciales $\frac{du}{dx} \Big|_{x=5} = 0$ y la condición de frontera $u_1 = 140$, obtenemos el sistema reducido

$$\begin{bmatrix} 228.28 & -74.88 \\ -74.88 & 114.14 \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} u_2 \\ u_3 \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} 13624.8 \\ 1570.8 \end{Bmatrix}$$

Por lo que la solución al problema es

$$u_2 = 81.8^\circ C$$

$$u_3 = 67.4^\circ C$$

Apéndice C

AcoplaNet

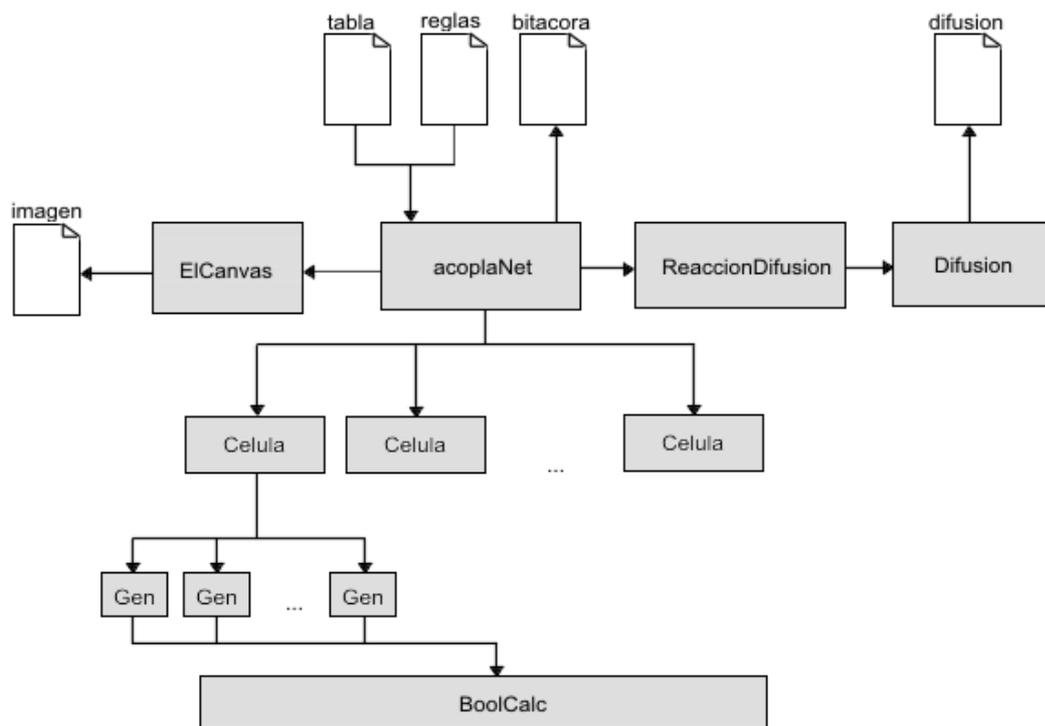


Figura C.1: Diagrama de la estructura e interacción entre objetos en AcoplaNet.

Bibliografía

- [1] **M. Alber, M. Kiskowski, J. Glazier, Y. Jiang** *On cellular automaton approaches to modelling biological cells*. IMA 134: Mathematical systems theory in biology, communication, and finance. Springer-Verlag, New York. pp. 12, (2002)
- [2] **R. Albert, A.-L. Barabási** Dynamics of complex systems: Scaling laws for the period of Boolean Networks, *Phy. Rev. Lett.* 84, 5660-5663 (2000).
- [3] **R. Albert, H. Jeong, and A.-L. Barabási** Error and attack tolerance in complex networks, *Nature* 406 , 378 (2000).
- [4] **R. Albert, A.-L. Barabási, H. Jeong, and G. Bianconi** Power-law distribution of the World Wide Web, *Science* 287 2115a (2000).
- [5] **R. Albert, A.-L. Barabási** Statistical mechanics of complex networks, *Rev. Mod. Phys.* 74, 47-97 (2002).
- [6] **R. Albert, H. Othmer** The topology of the regulatory interactions predicts the expression pattern of the segment polarity genes in *Drosophila melanogaster*. *J. Theor. Biol.* 223 1-18 (2003).
- [7] **L. A. N. Amaral, J. M. Ottino** Complex Networks, *Eur. Phys. J. B* 38, 147-162 (2004).
- [8] **A.-L. Barabási, R. Albert, and H. Jeong** Mean-field theory for scale-free random networks, *Physica A* 272, 173-187 (1999).
- [9] **A.-L. Barabási, R. Albert, and H. Jeong** Scale-free characteristics of random networks: The topology of the World Wide Web, *Physica A* 281, 69-77 (2000).
- [10] **A.-L. Barabási, H. Jeong, R. Ravasz, Z. Nda, T. Vicsek, and A. Schubert** On the topology of the scientific collaboration networks, *Physica A* 311, 590-614 (2002).
- [11] **A. -L. Barabási, H. Jeong, Z. Néda, E. Ravasz, A. Schubert, T. Vicsek** Evolution of the social network of scientific collaborations, *Physica A* 311, (3-4) pp. 590-614, (2002).

- [12] **A. -L. Barabási, and E. Bonabeau** Scale-Free Networks, *Sci. Am.* 288, 60-69 (2003).
- [13] **V. Breña, R. Peña.** Morfogénesis: Activador-Sustrato. V Escuela de Otoño en Biología Matemática, Zacatecas, *Zac. Nov.* 24-28 (2003).
- [14] **C. Changchun-Zou, W. Gong, D. Towsley** Code Red Worm Propagation Modeling and Analysis, 9th ACM Conference on Computer and Communication Security, Nov. 18-22, Washington DC, USA, (2002).
- [15] **G. Bard Ermentrout, L. Edelsteing-Keshet** Cellular automata approaches to biological modeling. *J. Theo. Bio.* Volume 160, Issue 1. pp 97-133, (1993).
- [16] **R. Diestel** *Graph Theory*, Springer-Verlag (2000).
- [17] **E. Escalante** (2005)
- [18] **P. Erdos, A. Renyi** *Publ. Math. Debrecen* 6, 290 (1959)
- [19] **C. Espinosa-Soto, P. Padilla-Longoria, E.R. Alvarez-Buylla** A gene regulatory network model for cell-fate determination during *Arabidopsis thaliana* flower development that is robust and recovers experimental gene expression profiles, *Plant Cell.* Nov 2923-39 (2004).
- [20] **D. Fowler, H. Meinhardt, P. Prusinkiewicz** Modelling seashells. *ACM SIGGRAPH*, New York, pp. 379-387. (1992).
- [21] **M. Gibson, E. Mjolsness** *Modelling the activity of single genes. Computational modeling of genetic and biochemical networks*, MIT Press (2001)
- [22] **J. Goutsias, K. Seungchan** A nonlinear discrete dynamical model for transcriptional regulation: construction and properties, *Biophysical Journal.* April 1922-1945 (2004).
- [23] **F. Harary** *Graph Theory*, Perseus Books Publishing (1969).
- [24] **R. Hu, X. Ruan X.** A logistic cellular automaton for simulating tumor growth, *Mar* 20(1), pp. 79-82 (2003).
- [25] **M. Kauffman** Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets. *J. Theor. Biol.* 22: 437-467 (1969).
- [26] **M. A. Kauffman** *The Origins of Order: Self-Organization and Selection in Evolution*, Oxford University Press (1993).
- [27] **S. Lawrence, C.L. Giles** *Science* 280 (1998).
- [28] **A. J. Lichtenbert, M. A. Liebermann** Regular and stochastic motion, Springer-Verlag. 286-288 (1983).

- [29] **M. Markus, D. Bohm, M. Schmick** Simulation of vessel morphogenesis using cellular automata. *Math Biosci.* Mar 1;156(1-2):191-206 (1999).
- [30] **D. D. McCracken, W. S. Dorn** *Métodos numéricos y programación*. Ed. Limusa, Méxicio. pp. 383-409, (2002)
- [31] **H. Meinhardt** *Models of biological pattern formation*. Academic Press, London, (1982).
- [32] **H. Meinhardt** *The algorithmic beauty of sea shells*. Springer, (1995).
- [33] **L. Mendoza, E. Alvarez-Buylla** Dynamics of the genetic regulatory network of *Arabidopsis thaliana* flower morphogenesis. *J. Theor. Biol.* 193: 307-319 (1998). (1990).
- [34] **T. Mestl, E. Plohte, S. Omholt** A mathematical framework for describing and analyzing gene regulatory networks. *J. Theor. Biol.* 176 291-300 (1995).
- [35] **J. D Murray** *Mathematical Biology*. Springer, New York, (1989).
- [36] **C.L. Nehaniv** Evolution in asynchronous cellular automata. Proceedings of the eighth international conference on artificial life. pp. 65 - 73 (2002).
- [37] **C.L. Nehaniv** Self-Reproduction in Asynchronous Cellular Automata. Proceedings of the 2002 NASA/DoD Conference on Evolvable Hardware (EH'02), pp. 201, (2002).
- [38] **C.L. Nehaniv** Asynchronous Automata Networks Can Emulate Any Synchronous Automata Network, *International Journal of Algebra and Computation*, Vol. 14. Nos. 5 and 6, pp. 719-739, (2004).
- [39] **M. E. J. Newman** The structure of scientific collaboration networks, *PNAS* vol. 98, no. 2, 404-409 (2001).
- [40] **M. E. J. Newman** The structure and function of complex networks, *SIAM Review* 45, 167-256 (2003). collaboration networks, *PNAS* vol. 98, no. 2, 404-409 (2001).
- [41] **M. E. J. Newman and M. Girvan** Finding and evaluating community structure in networks, *Physical Review E* 69, 026113 (2004).
- [42] **G.P.Nikishkov** Introduction to the Finite Element Method, Lecture Notes, University of Aizu (2005).
- [43] **L. Olivares-Quiroz, R. Barrio** Sobre los sistemas de reacción-difusión como un mecanismo de generación de patrones en sistemas biológicos. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 3(1) pp. 5-13, (2000).
- [44] **P. Padilla, M. Roth** Oxygen deprivation causes suspended animation in the zebrafish embryo. *PNAS* vol. 98 no. 13 7331-7335 (2001).
- [45] **M. Roth, T. Nystul** Buying time in suspended animation. *Sci. Am.*, Jun 48-55 (1995).

- [46] **F. Sánchez** Cinética química.
- [47] **F. Sánchez, P. Padilla** Emergencia y formación de patrones en biología: un enfoque matemático. *Biología matemática*. La prensa de ciencias. pp. 125-163. (2002).
- [48] **H. Situngkir** Epidemiology through cellular automata: case of study avian influenza in indonesia.
- [49] **P. Smoen, D. Baxter, J. Byrne** Modeling transcriptional control in gene networks: methods, recent results, and future directions, *Bull. Math. Biol.* 62, 247-292 (2000).
- [50] **Strang, G. and Fix, G. J.**, *An Analysis of the Finite Element Method*. Prentice-Hall, Inc. (1973).
- [51] **R. Thomas, R. D'Ari** *Biological feedback*. CRC press, Boca Raton, Fla. (1990).
- [52] **R. Thomas, D. Thieffry, M. Kauffman** Dynamical behaviour of biological regulatory networks. *Bull. Math. Biol.* 57(2): 257-276 (1995).
- [53] **M. Tulsiani** Cellular automata models for embryogenesis. *Special Topics in Computer Science*. (2004).
- [54] **A. M. Turing** The chemical basis of morphogenesis, *Phil. Trans. B.* 237, 37-72, (1952).
- [55] **D. J. Watts, S. H. Strogatz** Collective dynamics of small-world networks. *Nature* 393:440-42 (1998).
- [56] **Wolfram, S.** *Statistical Mechanics of Cellular Automata*. *Rev. Mod. Phys.* 55, 601-644, (1983).
- [57] **Wolfram, S.** (Ed.). *Theory and Application of Cellular Automata*. Reading, MA: Addison-Wesley, (1986).
- [58] **Wolfram, S.** *Cellular Automata and Complexity: Collected Papers*. Reading, MA: Addison-Wesley, (1994).
- [59] **Wolfram, S.** *A New Kind of Science*. Champaign, IL: Wolfram Media, (2002).
- [60] **S-H Yook, H. Jeong, A. -L Barabási.** Modeling the Internet's Large Scale Topology, *PNAS* 99 13382-13386, (2002).
- [61] **SUN Java** <http://www.java.org/>
- [62] <http://cibernetica.fciencias.unam.mx/rafael>
- [63] **Flex PDE** <http://www.pdesolutions.com/>