



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE CIENCIAS
BIOLOGÍA EVOLUTIVA

**Procesos morfogénicos en sistemas multicelulares: perspectivas de modelación
basados en agentes**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

Susana Areli Avila Zúñiga

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: Dr. Pablo Padilla Longoria
Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas, UNAM
COMITÉ TUTOR: Dra. Mariana Benitez Keinrad
Instituto de Ecología, UNAM
COMITÉ TUTOR: Dr. Alessio Franci
Facultad de Ciencias, UNAM

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2021



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE CIENCIAS
BIOLOGÍA EVOLUTIVA

**Procesos morfogénicos en sistemas multicelulares: perspectivas de modelación
basados en agentes**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

Susana Areli Avila Zúñiga

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: Dr. Pablo Padilla Longoria
Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas, UNAM
COMITÉ TUTOR: Dra. Mariana Benitez Keinrad
Instituto de Ecología, UNAM
COMITÉ TUTOR: Dr. Alessio Franci
Facultad de Ciencias, UNAM

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

2021

COORDINACIÓN DEL POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE CIENCIAS

OFICIO CPCB/128/2021

ASUNTO: Oficio de Jurado

M. en C. Ivonne Ramírez Wence
Directora General de Administración Escolar, UNAM
P r e s e n t e

Me permito informar a usted que en la reunión virtual del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día **23 de marzo de 2020** se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS** en el campo de conocimiento de **BIOLOGÍA EVOLUTIVA** de la estudiante **AVILA ZÚÑIGA SUSANA ARELI** con número de cuenta **308058671** con la tesis titulada **“PROCESOS MORFOGENÉTICOS EN SISTEMAS MULTICELULARES: PERSPECTIVAS DE MODELACIÓN BASADOS EN AGENTES”**, realizada bajo la dirección del **DR. PABLO PADILLA LONGORIA**, quedando integrado de la siguiente manera:

Presidente: DR. CARLOS GERSHENSON GARCÍA
Vocal: DR. DENIS PIERRE BOYER
Secretario: DRA. MARIANA BENÍTEZ KEINRAD
Suplente: DRA. ELISA DOMÍNGUEZ HÜTTINGER
Suplente: DR. CHRISTOPHER RHODES STEPHENS

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
Cd. Universitaria, Cd. Mx., a 18 de febrero de 2021

COORDINADOR DEL PROGRAMA



DR. ADOLFO GERARDO NAVARRO SIGÜENZA



COORDINACIÓN DEL POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

Unidad de Posgrado, Edificio D, 1º Piso. Circuito de Posgrados, Ciudad Universitaria
Alcaldía Coyoacán. C. P. 04510 CDMX Tel. (+5255)5623 7002 <http://pbiol.posgrado.unam.mx/>

Agradecimientos institucionales:

Agradezco al Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM por brindarme todas las herramientas para mi formación como científica. Además, por permitirme participar en el convenio de doble titulación de la UNAM y la Universidad de Sevilla.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca otorgada durante mis estudios de maestría.

Agradezco los apoyos brindados por el Programa de Apoyo a los Estudiantes de Posgrado (PAEP) que recibí durante mi estancia en Sevilla.

Agradezco a mi tutor, el Dr. Pablo Padilla Longoria por su dirección y apoyo para este proyecto. También al Dr. José María Romero Rodríguez que fue mi tutor en la Universidad de Sevilla.

Finalmente agradezco a: los miembros del Comité Tutor, la Dra. Mariana Benítez Keinrad y el Dr. Alessio Franci por todos sus comentarios, observaciones y sugerencias que permitieron enriquecer y clarificar este trabajo.

Agradecimientos personales:

A mi familia por su apoyo incondicional y estar siempre cerca de mí.

A Fernando Ángeles Uribe por iniciarme en este camino de la modelación de la biología del desarrollo, la programación y la vida artificial, que sin duda es otra forma muy bella de comprender la vida. Aportes que fueron fundamentales para la realización de este trabajo.

A Sergito por apoyarme, desde cerca y a distancia, en la programación, las discusiones constantes acerca del modelo, la vida y por todo lo *demás* que es *música*.

A mis amigos de la facultad Mara, Yisus, Salsi, Adrian y Serch por todas las aventuras.

A mis amigos de la US Mili, Gerarduki, Wilma, Mariyuli, Zara, Maca, Manu, Ana; y de por allá que hicieron tan agradable y divertida la estancia en Sevilla: Joselito, Jan, Matías, Denis, Rodrigo, MariAngeles, Virginia, Malena, Nahui, Daria, Miguel, Chris, Cristina, América, Javier, Laure, Esteban, Nancy y Erika.

A Erika R. Olmedo Vicente y Nancy L. Rodriguez Castañeda por sus comentarios para la presentación de Fin de Máster.

Agradezco a la grandiosa Facultad de Ciencias de la UNAM por ser mi segunda casa desde la licenciatura y mi lugar favorito para la formación del pensamiento crítico y científico.

Por último, agradezco a los miembros del jurado el Dr. Carlos Gershenson (Presidente), el Dr. Denis Pierre Boyer (Vocal), la Dra. Mariana Benítez Keinrad (Secretaria), la Dra. Elisa Domínguez Hüttinger (Suplente) y el Dr. Christopher Rhodes Stephens (Suplente), por todos sus comentarios, observaciones y sugerencias que permitieron enriquecer y clarificar este trabajo.

Índice

Agradecimientos institucionales:	5
Agradecimientos personales:	6
Resumen.....	1
Palabras clave.....	1
Abstract	2
Key words	2
Introducción	3
Capítulo 1. Marco teórico	6
1.1 El estudio de la forma: Morfogénesis	6
1.2 Diferentes enfoques sobre la morfogénesis en el desarrollo temprano.....	10
Capítulo 2. Fundamentos biológicos.....	14
2.1 Multicelularidad.....	14
2.2 Organismos multicelulares y sus características comunes.....	14
2.3 Funcionalidad.....	16
2.4 Morfogénesis.....	18
Capítulo 3. Modelo.	22
3.1 Modelo teórico biológico.....	22
Premisas	24
Supuestos	25
3.2 Hipótesis	25
3.3 Objetivo principal	26
3.4 Modelo computacional.....	26
3.4.1 Conceptos claves del modelo computacional.	27
Proteínas morfogenéticas	27
Estado proteínico.....	28
División celular y recurrencia del sistema	28
3.4.2 Variables del modelo computacional.....	32
3.4.3 Descripción del modelo computacional.....	35
Capítulo 4. Resultados	39
4.1 Variaciones en el estado proteínico	39
Variación en la concentración inicial de G (C_{G0}).....	39
Variación en la regla de disminución de B (R_B)	40

Variación en la regla de disminución de B (R_B) y en la concentración inicial de G (C_{G0}).....	40
4.2 Otros factores que afectan la forma	48
1) Todos los factores encendidos	48
2) Sin estructura determinada de la proteína.....	48
3) Presencia del núcleo	48
4) Estrés ambiental.....	49
5) Anclaje de la célula inicial.....	49
6) Combinación sin núcleo y sin estructura determinada de las proteínas.	49
7) Combinación sin núcleo y sin estrés ambiental	49
Capítulo 5. Discusión.....	51
5.1 Importancia del estado proteínico en el proceso morfogénico	51
5.2 Otros factores implicados en la morfogénesis	56
5.3 Importancia evolutiva de “pocas” proteínas en el desarrollo.....	58
Conclusiones	60
Referencias.....	61
Anexo	70

Resumen

El objetivo de este estudio es conocer el papel del estado proteínico y sus variaciones durante la formación de estructuras deterministas, como la arquitectura básica de organismos eucariontes multicelulares, durante el desarrollo embrionario temprano. Se construyó un modelo teórico-biológico sustentado en las categorías funcionales compartidas entre los eucariontes multicelulares como: la regulación genética, estado proteínico y la división celular. El modelo se abordó con una perspectiva basada en agentes, para obtener sistemas multicelulares con una forma determinada. Se define al estado proteínico como el conjunto de tipos de proteínas y su concentración. Se plantea que las variaciones en el estado proteínico son fundamentales para la morfogénesis. En este modelo se observó que el estado proteínico es un factor capaz de dirigir la formación de patrones durante la segmentación temprana, sin la necesidad de especificar las coordenadas de las células. Además, la formación de patrones es resultado de la interacción de las diversas proteínas y no de la función de una sola. Otros factores analizados fueron la presencia del núcleo, el estrés ambiental y el anclaje de la célula inicial. Se observó que el estrés ambiental en la ausencia de núcleo altera la formación de patrones, mientras que la presencia del núcleo genera determinismo en la forma. Por último, la ausencia del anclaje inicial genera formas atípicas.

Palabras clave

Modelación basada en agentes, estado proteínico, morfogénesis, multicelularidad, embriogénesis, segmentación.

Abstract

The aim of this project is to investigate the role of the protein state variation in the formation of deterministic structures, such as the basic architecture of multicellular eukaryotic organisms at early embryonic development. One model was constructed with the functional categories shared among multicellular eukaryotes, such as: genetic regulation, protein state and cell division. The model handle, with an agent-based model perspective, to obtain multicellular systems with a deterministic shape. The protein state is defined as the set of types of proteins and their concentration. I proposed that the variations in the protein state are essential for morphogenesis. In this model, it was observed that protein state drives the pattern formation during early cleavage without specifying the cell coordinates. Moreover, the formation of patterns is the result of the interaction among proteins, not the consequence of the function of a single protein. Others tested factors were the presence of the nucleus, the environmental stress, and the anchoring of the initial cell. It was observed that environmental stress in the absence of nucleus alters the formation of patterns. While the presence of the nucleus generates determinism in the form. Finally, the absence of the initial anchor generates atypical shapes.

Key words

Agent-based model, morphogenesis, multicellularity, embryogenesis, protein state, cleavage.

Introducción

Uno de los retos centrales en la biología del desarrollo es comprender cómo surgen las formas y estructuras de los seres vivos. En especial, cómo a partir de una célula puede originarse un organismo con una forma definida (Maini y Baker, 2012).

Se denomina morfogénesis al proceso por el cual surgen las estructuras. Sin embargo, aún no existe una teoría consolidada que explique la morfogénesis (Maini y Baker, 2012). El análisis biológico de la morfogénesis se centra en la descripción del proceso a nivel molecular, celular y embriológico comparado. Por otra parte, los modelos fisicomatemáticos basados principalmente en los modelos de reacción-difusión de Turing y en los trabajos de D'Arcy Thompson, requieren información posicional para construir la forma (Garikipati, 2017). La información posicional hace referencia a la existencia de un sistema de coordenadas donde las células adquieren valores posicionales, que posteriormente dan lugar a patrones espaciales. Los problemas de esta conceptualización son conocer cómo se configura, se registra y se interpreta esta información por las células (L. Wolpert, 1969; Lewis Wolpert, 2016). Esto supone que la información posicional está almacenada en el DNA o en algún otro elemento celular, lo cual está en duda. Por lo cual, debido a que no existe una explicación consolidada. Este trabajo pretende dar una propuesta para el inicio del desarrollo de una explicación del proceso de morfogénesis, durante la segmentación de organismos multicelulares.

Desde una perspectiva fisicomatemática se cuestiona si el genoma aporta la totalidad de la información, es decir, la información posicional, las proteínas y el tiempo de expresión para formar el patrón y la forma de las estructuras de los organismos durante el desarrollo (Garikipati, 2017; Lewis, 2008). Además, se critica la perspectiva biológica de generar listas de moléculas y esquemas caricaturizados sin proveer una aproximación a una explicación (Lewis, 2008).

Desde una perspectiva biológica, se ha desarrollado un planteamiento genocéntrico, que resulta en el concepto de la caja de herramientas genéticas, como los genes homeóticos (A. S. Wilkins, 2014). Los genes homeóticos son genes que tienen el dominio *homeobox* y participan en el desarrollo embrionario (Gilbert y Barresi, 2016). Por su parte, el *evodevo* introduce al

estudio de la morfogénesis la epigenética, los estudios comparativos del desarrollo embrionario y la modelación (Müller, 2007). Por último, el *ecoevodevo* introduce la dimensión de las interacciones ecológica a la ontogenia, por ejemplo, la simbiosis (Gilbert, Bosch, y Ledón-Rettig, 2015).

En este trabajo se propone que el mecanismo del proceso morfogénético es dirigido principalmente por las interacciones de las proteínas, más allá de sólo la regulación genética. Con base en lo anterior, cabe preguntarse: ¿qué pasa con el proteoma en cada división mitótica? ¿el proteoma puede dirigir la formación de estructuras deterministas? Hay evidencia que muestra la existencia de proteínas implicadas en el proceso morfogénético durante el desarrollo embrionario y en general en la formación de estructuras, tanto en animales como en plantas. Estas proteínas, participan en procesos como la migración celular, la adhesión, la difusión de gradientes y la diferenciación celular (Newman y Müller, 2010; Pillitteri, Guo, y Dong, 2016). Por lo anterior, el modelo propuesto se basa en la distribución de proteínas morfogénéticas propias de las células y su distribución en el desarrollo embrionario temprano de organismos multicelulares eucariontes. En la Figura 1 se puede observar un esquema general del problema de la morfogénesis.

El problema se abordó utilizando un modelo basado en agentes computacionales con fundamentos biológicos. Un agente es una entidad autónoma, con una capacidad para adaptarse y modificar sus comportamientos, por lo cual, permite investigar aspectos biológicos. Con base en sus componentes puede aprender de su entorno y cambiar dinámicamente sus comportamientos en respuesta a sus experiencias (Baliatti y Helbing, 2012; Macal y North, 2009).

El objetivo de este estudio es determinar el papel del estado proteínico y sus variaciones durante la formación de estructuras deterministas, como la arquitectura básica de organismos eucariontes multicelulares durante el desarrollo embrionario temprano.

En este trabajo, primero se abordan estudios previos sobre la morfogénesis en modelos matemáticos y computacionales. Posteriormente se presentan los fundamentos biológicos sobre los cuales se construye el modelo teórico y computacional desarrollado en el trabajo. Finalmente, se presenta una explicación, basada en los resultados del modelo, del inicio de la morfogénesis

durante la segmentación temprana de organismos multicelulares.

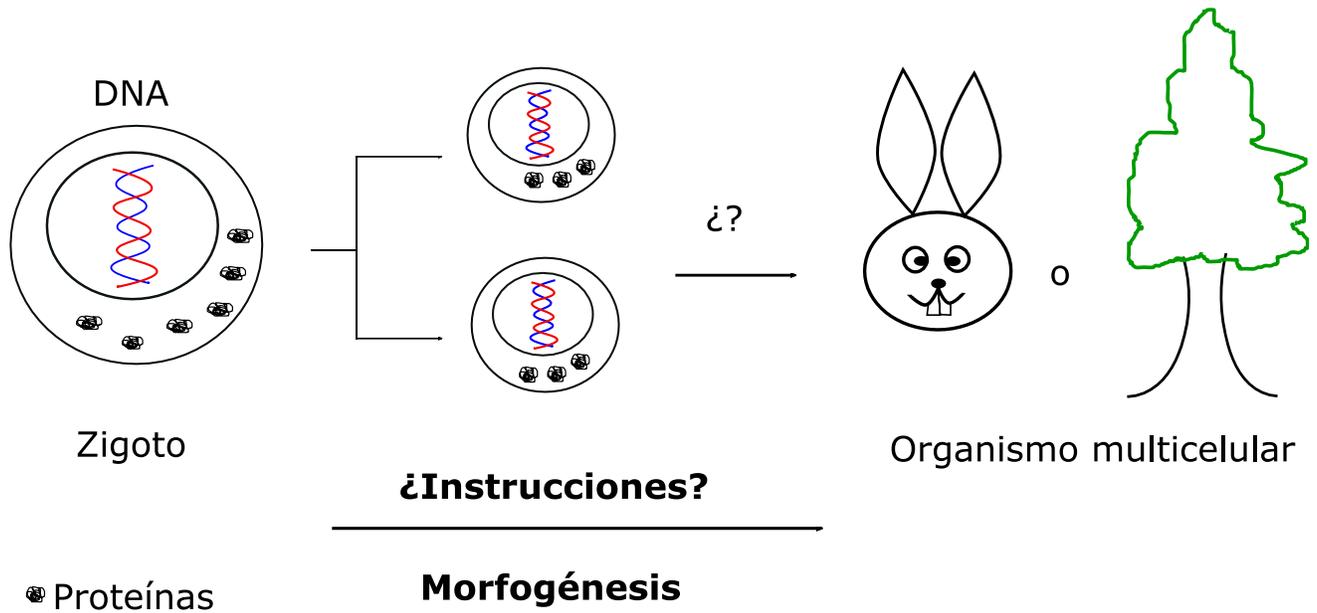


Figura 1. Problema de la morfogénesis. El esquema simplifica el problema de la morfogénesis, es decir, como ocurre el proceso morfogénético desde el DNA a un organismo completo.

Capítulo 1. Marco teórico

1.1 El estudio de la forma: Morfogénesis

El concepto de morfogénesis se ha construido a través de la física, la modelación matemática y la biología. Lo anterior dio origen a nuevos conocimientos que amplían nuestra comprensión de este fenómeno biológico. En la década de 1930 en la Universidad de Cambridge se estableció el programa de investigación matemático-físico-químico-morfológico representado principalmente por D'Arcy Thompson, Alfred North Whitehead y más tarde Conrad Hal Waddington. Estos investigadores se centraron en el estudio de la morfogénesis (Gare, 2017).

D'Arcy Thompson en su libro *On Growth and Form* argumentó que la biología del desarrollo se debe centrar en la funcionalidad y causalidad, lo cual intentó explicar a partir de un pensamiento físico, expresado en términos matemáticos, para buscar las causas de la creación de las formas naturales. Él intentó dar una explicación basada en que las leyes físicas determinan parte de las formas existentes (Gare, 2017; Hamant, 2017).

Alfred North Whitehead desarrolló el concepto de campo morfogenético, sustentado en el campo físico (Gare, 2017). Waddington, quien dirigió dos programas de investigación, uno dedicado a la morfogénesis y el otro a la diferenciación celular (Waddington, 1970), tomó la idea de campo morfogenético de Whitehead, con el fin de entender el problema de la morfogénesis, integrando la embriología, la biología del desarrollo y los campos morfogenéticos.

Waddington desarrolló varios conceptos claves para comprender cómo ocurre el desarrollo. Uno de los conceptos es *creodos*, el cual, se refiere a una ruta del desarrollo determinada, por las condiciones iniciales de un sistema y una vez que inicia no se puede detener. *Homeorhesis*, es la tendencia de regresar a la trayectoria de desarrollo cuando se ha desviado, es decir, hay amortiguamiento de la ruta en el tiempo. Otro concepto es el de *canalización*, el cual se refiere a que el proceso de desarrollo está en balance y no será afectado, bajo un umbral de perturbaciones internas o externas (Baedke, 2013; Gare, 2017). En la Figura 2, se observa una ruta de desarrollo. En este esquema el desarrollo presenta al menos cuatro destinos diferentes

representados por los creodos (Ruta 1, 2, 3 o 4). Los valles representan cada creodo alternativo, los cuales están bajo los umbrales determinados por la canalización. En este esquema las líneas horizontales representan el paisaje de desarrollo determinado por las interacciones genéticas, las restricciones del desarrollo y el medio, que hace que ciertas rutas sean más probables al variar la altitud de la colina.

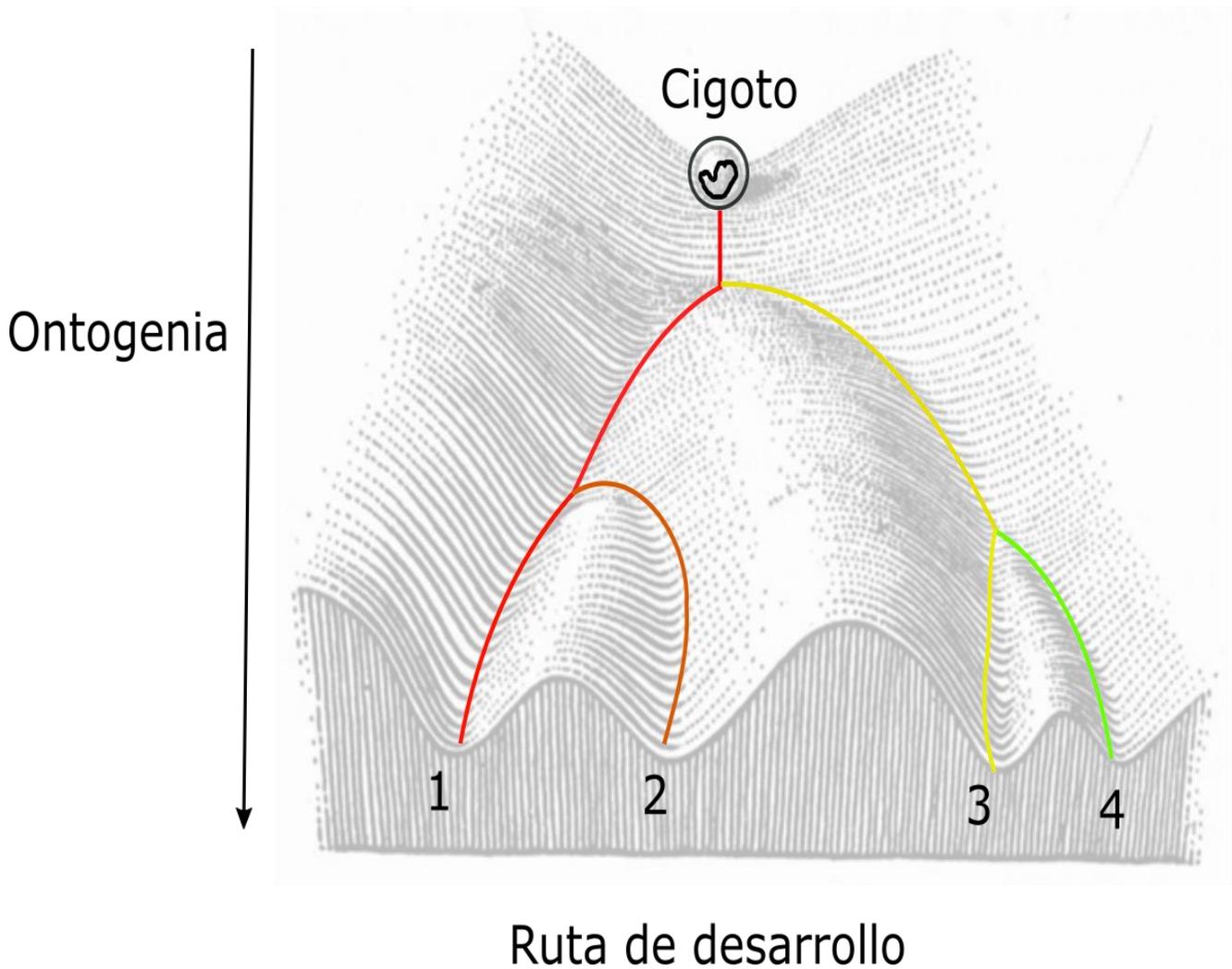


Figura 2. Explicación gráfica de creodos, homeorhesis y canalización. Esquema modificado del paisaje epigenético de C. H. Waddington (Waddington, 1957). La pelota representa al embrión en desarrollo. La ruta que sigue hacia el espectador, corresponde a la historia de una parte del desarrollo.

Goodwin, quien continuó el programa de investigación de Waddington en los campos morfogénéticos, propuso que los patrones en la naturaleza son resultado de las limitaciones impuestas sobre la complejidad de su propia trayectoria de desarrollo. Es decir, que dependiendo

de la complejidad de un organismo es la cantidad de patrones y lo sofisticado de la forma que se puede generar. De acuerdo a Goodwin la biología evolutiva de su época falla en explicar los orígenes de las formas biológicas e ignora el rol de la morfogénesis en la evolución (Melkikh y Khrennikov, 2018). Desafortunadamente con el florecimiento de la biología molecular, todo el marco teórico desarrollado, con una perspectiva de biología teórica, fue relegado. Además, la biología se enfocó en las descripciones a nivel molecular del proceso de embriogénesis.

Wolper en 1969 aportó uno de los estudios pioneros de la morfogénesis desde la biología molecular. Él propuso una hipótesis sobre el surgimiento de los esbozos de las extremidades en el embrión de pollo. La cual explica, que dependiendo de la difusión de ciertas moléculas, de una fuente a otra región se forman estructuras distintas. Él plantea por primera vez la información posicional desde una perspectiva biológica. La define como un sistema coordinado que precede y es independiente de la diferenciación. La información posicional está en función del genoma, de las células y de la historia de desarrollo (L. Wolpert, 1969).

Un trabajo que resultó un parteaguas, con el cual se comenzó a dar mayor importancia al estudio de la morfogénesis en todas las disciplinas, fue el trabajo de Alan M. Turing. Él presentó por primera vez una teoría de cómo puede ocurrir el desarrollo embrionario temprano. Propone una explicación físico-química al desarrollo teórico previo, a partir de dos sustancias químicas, las cuales denominó morfógenos. Menciona que las oscilaciones en las reacciones son las que forman los patrones y se pueden modelar con ecuaciones diferenciales de reacción-difusión. A partir de su teoría, sobre la morfogénesis, se creó un nuevo programa de investigación teórico-experimental (Garikipati, 2017; Islami y Longo, 2017; Turing, 1952).

Con la llegada de la biología molecular, el estudio de la morfogénesis se realizó mayoritariamente desde la física y la matemática. Cabe destacar que la matemática se ha utilizado para entender y describir los fenómenos físicos. En la actualidad se ha enfocado a la resolución de problemas biológicos. En este contexto, uno de los primeros acercamientos a la morfogénesis fue la discusión de la suficiencia de la información genética para crear los patrones y la forma o si se requiere información externa durante el desarrollo (Islami y Longo, 2017).

En su inicio el *evodevo* (*Evolutionary Developmental Biology*) generó una visión

genocéntrica del desarrollo embrionario, dando indicios de que la regulación genética es la causante de la forma (A. S. Wilkins, 2014). Esta postura no mostró una respuesta satisfactoria al problema de la morfogénesis, sino que mostró lagunas en la concepción genocéntrica. Un ejemplo de ello es la evidencia de que un genoma genera un conjunto de fenotipos posibles (Gilbert y Epel, 2009). Otro ejemplo, desde la perspectiva físico-matemática, es la desproporción de la información genética contra la información fenotípica, lo cual se muestra en la diferencia de magnitud de los bits contenidos en el genoma contra los contenidos en el fenotipo (Velo, 2016).

Actualmente, se reconocen cuatro programas de investigación dentro del *evodevo*. El programa comparativo morfológico, el genético, el epigenético y el teórico computacional (Müller, 2007). La esencia de los resultados obtenidos desde las perspectivas del *evodevo* y el *ecoevodevo* (*Ecological Evolutionary Developmental Biology*) es la formación de órganos, tejidos y el cuerpo como conjunto. Esto implica que el desarrollo individual del organismo, es decir, la ontogénesis no está determinada por el genotipo, sino es consecuencia de las interacciones genéticas y la influencia del ambiente (Gilbert, Bosch, y Ledón-Rettig, 2015; Melkikh y Khrennikov, 2018; Moczek, 2012).

Weiss y Bertalanffy expanden el concepto de dinámica dentro de la biología al proponer que el desarrollo involucra más que sólo un proceso de regulación molecular. Su interés en el cambio de la forma, en el tiempo y el crecimiento, los condujo hacia el concepto de morfogénesis dinámica, el cual se sustenta en la biología del desarrollo. Además, sugieren que la determinación se puede encontrar en lo general, es decir, en todos los niveles más altos en los sistemas vivos. Por ejemplo, en la biología del desarrollo, dos embriones pueden tener condiciones iniciales similares y posteriormente tomar cursos espaciales diferentes a lo largo de la ontogénesis. En consecuencia, los sistemas se caracterizan por la "estabilidad en su conjunto" en los diferentes niveles jerárquicos (Melkikh y Khrennikov, 2018).

Actualmente existen dos perspectivas principales, para el estudio de la morfogénesis, ya sea desde el enfoque biológico, físico, matemático o de las ciencias de la complejidad. La primera basada en el modelo de reacción difusión de Turing y la segunda en la realización de modelos

mecanoquímicos para el estudio de la morfogénesis (Islami y Longo, 2017; Melkikh y Khrennikov, 2018). Además, en general, hay dos clases de marcos teóricos de modelado en la parte matemática computacional: modelos químicos de pre-patrones y modelos de movimiento celular. Los modelos químicos de pre-patrones están basados en la hipótesis de que éstos son generados para probar si las células responden por diferenciación de acuerdo al estado de su ambiente local (Maini y Baker, 2012).

1.2 Diferentes enfoques sobre la morfogénesis en el desarrollo temprano

Maini y Becker (2012) realizaron una revisión extensa acerca del estudio de la morfogénesis, donde documentan modelos realizados desde la formación de estructuras específicas de organismos hasta la formación de patrones. En esta sección se presentan algunos de los modelos presentados en la revisión de estos autores.

Con base en los estudios previos de D'Arcy Thompson y Alan M. Turing, a partir de los años noventa con el desarrollo de las computadoras y la programación basada en agentes se comenzó la modelación computacional de la morfogénesis (Maini y Baker, 2012).

Uno de los pioneros en la modelación de la morfogénesis fue Keller con sus trabajos de 1992 y 2003. Él realizó un modelo de convergencia y extensión en el eje de vertebrados con biomecánica y propone que la biomecánica es el puente entre la base genética y molecular (R. Keller, Davidson, y Shook, 2003). Otro trabajo importante fue de Odell en 1981, quien modela el plegamiento de los tejidos para el reordenamiento de células epiteliales. Él representó a las células como polígonos y los movimientos celulares fueron completamente mecánicos (Odell, Oster, Alberch y Burnside, 1981). Es interesante observar que al final obtuvo formas parecidas a una gástrula, lo cual es importante porque representa el movimiento de las células durante la gastrulación. En este modelo se propone que el centro de las células se mueve en respuesta a las fuerzas elásticas y se utiliza la teselación de Voronoi para su modelación. Muchos modelos fueron propuestos para describir el movimiento de las células en láminas. Es importante señalar que hacen alusión a las diferentes propiedades intrínsecas, como la adhesividad de la superficie. Esto llevó a la teoría de la adhesión diferencial y la minimización de energía que generaliza la hipótesis, de que las células se mueven para minimizar una determinada función de "energía"

(Graner y Glazier, 1992).

Los modelos basados en gradientes se centran en las sustancias químicas que indican la posición de las células en el campo de desarrollo. Estos modelos se han estudiado extensivamente en *Drosophila*, en los cuales se compara y contrasta un número de gradientes, para observar el desarrollo de patrones en función de gradientes de proteínas específicas (Grimm, Coppey, y Wieschaus, 2010).

Veinte años después de la publicación del artículo de Turing, Gierer y Meinhardt generalizan y sintetizan las ideas de Turing llamando la atención de muchos biólogos. En su artículo proponen que la difusión de morfógenos está regulada por moléculas que controlan la concentración del morfógeno, activando o inhibiendo su difusión. De los dos casos, una molécula tiene que activar la producción de la otra, lo que a su vez inhibe la producción del activador. Los autores observaron, que al alterar una de las condiciones iniciales de las moléculas modifica la creación de patrones espaciales (Gierer y Meinhardt, 1972). Este modelo ha sido aplicado en estudios de la biología del desarrollo. Algunos ejemplos son los trabajos de Sick en el 2006, quien observó que las proteínas WNT y DKK actúan como un par de morfógenos de Turing en el desarrollo de patrones del folículo de pelo en el ratón; Garfinkel en 2004 propuso un mecanismo inspirado en el modelo de Turing, bajo el cual las células mesenquimatosas vasculares se autoorganizan durante el desarrollo e identifica morfógenos involucrados (Garfinkel et al., 2004; Maini y Baker, 2012; Sick, Reinker, Timmer, y Schlake, 2006).

A partir del modelo de difusión de Turing se han incorporado modelos booleanos. En estos modelos las interacciones se consideran simplemente como promotoras o inhibidoras y se ignora la fuerza de la interacción, así como los enfoques de ecuaciones diferenciales anteriores (Shimmi, Umulis, Othmer, y B., 2005).

Por otra parte, los modelos de movimiento celular postulan que las células se mueven en respuesta a señales químico-mecánicas y que en ciertas regiones del espacio forman agregados, como consecuencia, las células, en estos agregados se diferencian (Maini y Baker, 2012). Algunos ejemplos, son los trabajos de Keller y Segel en 1970, donde observaron que las células presentan un movimiento hacia la fuente de un gradiente de concentración químico, es decir,

responden a la quimiotaxis. Debido a estos movimientos surge una rica variedad de patrones, incluso en poblaciones de bacterias (Gilbert et al., 2015; E. F. Keller y Segel, 1970; Maini y Baker, 2012). De manera similar ocurre con *Dictyostelium*, el cual sirve como un paradigma de procesos del desarrollo en organismos multicelulares. Se han propuesto muchos modelos para describir este comportamiento, difiriendo en los detalles de la ruta de transducción de señales y en la modelación de las células (Baker, Schnell, y Maini, 2008).

Un aspecto importante es la interacción entre la célula y la matriz extracelular, la cual fue abordada por Murray y Harris en 1983. Estos autores investigaron la interacción mecánica entre las células y mostraron que la fuerza que ejercen sobre la matriz extracelular puede desestabilizar espacialmente el estado de la forma y conducir a patrones de agregación celular. Este modelo considera movimientos hacia gradientes adhesivos. Además, ha sido aplicado a la creación de patrones del esqueleto en el esbozo de las extremidades y de las plumas de pollo (Maini y Baker, 2012; Oster, Murray, y Harris, 1983).

Por último, se encuentran los modelos de autoorganización, en los cuales los patrones surgen debido a la dinámica intrínseca, por lo tanto, son resultado de fenómenos emergentes, más que de la heterogeneidad como ocurre en los modelos de gradientes (Maini y Baker, 2012).

Otro modelo supone que las células pueden existir en dos estados diferentes, con ruido o señales externas capaces de provocar un cambio en ellas. A este tipo de modelo se le conoce como un modelo biestable y uno de los ejemplos más famosos es el modelo de reloj y frente de onda (Cooke y Zeeman, 1976; Maini y Baker, 2012). Este modelo representa la formación de somitas en el desarrollo embrionario a partir de oscilaciones de la concentración de proteínas. Las somitas se van formando una por cada ciclo de oscilación, desde el eje posterior al anterior. Experimentos del patrón espacio-temporal de las somitas dan evidencia que soporta los resultados del modelo de reloj. Hay una gran cantidad de evidencia experimental a favor de este modelo, con el reloj y el gradiente identificados a nivel molecular (Dubrulle, McGrew, y Pourquié, 2001; Maini y Baker, 2012; Palmeirim, Henrique, Ish-Horowicz, y Pourquié, 1997).

Una duda que comienza a tomar relevancia en el estudio actual de la morfogénesis es la participación del medio como un posible inductor de formas. Esta perspectiva se fundamenta en

el ecoevodevo y postula una interacción de retroalimentación entre el medio y los sistemas en desarrollo (Gilbert et al., 2015). Bajo esta perspectiva se ha modelado para probar el efecto del ambiente con valores aleatorios, considerados como el ruido del medio. Este modelo mostró que la morfogénesis está influenciada de manera natural por los procesos evolutivos, como la selección natural (Montévil, 2018; Montévil, Speroni, Sonnenschein, y Soto, 2016).

A pesar de los hallazgos en los diferentes enfoques del estudio de la morfogénesis, quedan lagunas sin resolver. Un problema que continúa aún sin aclarar es de dónde proviene la información posicional. ¿Cómo una célula en una parte del cuerpo (y en el desarrollo) “sabe” cuándo necesita y no necesita dividirse? Y ¿Cómo se controla la forma de la célula cuando interacciona con sus células vecinas? (Melkikh y Khrennikov, 2018). Además, Gilbert y Barresi mencionan que el problema de la morfogénesis radica en responder la pregunta ¿cómo se organizan las células en estructuras funcionales? es decir, cómo se genera la forma y función. Entender esto conlleva reconocer que este proceso ocurre en organismos multicelulares, en los cuales hay división del trabajo, resultado de la diferenciación celular. Así mismo, el problema de la diferenciación es conocer ¿cómo a partir de una célula se generan diferentes tipos celulares? (Gilbert y Barresi, 2016). Por lo cual, en este trabajo se busca entender como es el inicio de la morfogénesis durante la segmentación que conlleva a la determinación y posteriormente en fases avanzadas del desarrollo da origen a los distintos linajes celulares que dan pie a la diferenciación celular.

Capítulo 2. Fundamentos biológicos

En esta sección se presentan los aspectos biológicos teóricos sustentados en evidencia empírica, desde conocimientos de biología del desarrollo hasta las proposiciones teóricas planteadas para entender el desarrollo del modelo.

2.1 Multicelularidad

La multicelularidad es el nivel de organización que presenta un organismo al estar conformado por más de una sola célula y presenta división de funciones (de Mendoza, Sebé-Pedrés, y Ruiz-Trillo, 2013; Grosberg y Strathmann, 2007; Niklas y Newman, 2013). Autores sugieren que para el establecimiento de organismos multicelulares eucariontes se requieren características como: adhesión celular, comunicación célula-célula, coordinación, muerte celular programada y un programa de desarrollo (de Mendoza et al., 2013; Grosberg y Strathmann, 2007; Knoll, 2011; Lane, 2001). Además, sugieren que para el desarrollo de estructuras más sofisticadas en el sistema, debieron pasar cambios críticos en la emergencia de los sistemas complejos. Mencionan que las transiciones son consecuencia de la manera en que se almacena y transmite la información genética (Melkikh y Khrennikov, 2018).

Para el desarrollo del modelo, se define a un organismo multicelular eucarionte como: aquél que surge a partir de una sola célula que se divide clonalmente. Por lo cual, las células contienen la misma composición genética y forman diferentes agregados celulares definidos, que realizan una función específica a través de un proceso embrionario. En este trabajo, lo anterior, se considera necesario para la morfogénesis.

2.2 Organismos multicelulares y sus características comunes

Con base en la definición de multicelularidad, este trabajo se enfoca únicamente en la morfogénesis de plantas y animales que presentan estructuras deterministas a partir de un proceso de embriogénesis (Cridge, Dearden, y Brownfield, 2016; Grosberg y Strathmann, 2007; Rensing, 2016). Por estructura determinista se hace referencia a una estructura que es resultado de las interacciones de los elementos, que integran el sistema en desarrollo. De manera biológica esto

hace referencia a la determinación de estructuras que son invariantes en los grupos taxonómicos como el plan corporal en plantas y animales.

Se propone que las características que se comparten entre los organismos multicelulares eucariontes son necesarias y están relacionadas para la formación de estructuras deterministas durante el proceso morfogénético. Estas características son:

1) Genoma lineal. El genoma es el conjunto de genes de un organismo que no varía a lo largo de su vida, por lo cual, se considera como una entidad estática. En eucariontes el genoma nuclear es lineal a diferencia de los procariontes donde el cromosoma es por lo general circular (Robles y Batista, 2007). Todos los organismos presentan genes, los cuales en general se traducen a proteínas (Bickmore, 2001).

2) Multisomía. Es la condición de presentar más de un cromosoma. Por lo general, no ocurre en procariontes y es común en eucariontes. Los cromosomas eucariontes son complejos de DNA y proteínas, que permiten su compactación al momento de la segregación en la división celular y su número varía entre especies (Bickmore, 2001; Robles y Batista, 2007). Estos presentan partes terminales llamadas telómeros que son secuencias cortas repetitivas. Presentan extremos terminales 3' ricos en GC (guanina y citocina) y son alargados por la telomerasa durante el desarrollo embrionario (Bickmore, 2001; Blackburn, 2001; de Lange, 2005; Harley y Villeponteau, 1995; Pardue, 2009; Raffa y Cenci, 2015).

3) Ploidía. La ploidía es el estado de una célula, tejido u organismo en el que el núcleo posee dos (diploidía) o más (poliploidía) juegos completos de cromosomas. La diploidía permite mayor resistencia a cambios o mutaciones; por ejemplo, si un gen muta, existe otra copia que puede enmascarar fenotípicamente la mutación (Comai, 2005).

4) Núcleo. El núcleo es un organelo celular que caracteriza a los eucariontes, es una cubierta de doble membrana que contiene la información genética empaquetada en forma de cromatina. El núcleo es considerado una de las características más importantes de las células eucariontes debido a que resguarda la información genética. Además, en el núcleo tienen lugar la replicación del DNA, la regulación génica, la transcripción y el procesamiento

postranscripcional de los pre-mRNA. Por lo cual, el núcleo proporciona una compartimentalización funcional dentro de la célula que permite mayores niveles de regulación genética debido a su regionalización y permeabilidad (Cedar y Bergman, 2009; Hubner y Spector, 2010; Lane, 2001; McCulloch y Navarro, 2016; Tripathi y Prasanth, 2011).

5) Proteínas. Las proteínas son diversas y complejas. Muestran variedad química, afinidad y especificidad, así como asociaciones con otras proteínas y modificaciones postraduccionales. Todos los organismos vivos presentan proteínas como resultado de la expresión genética (Katz-Jaffe, Linck, Schoolcraft, y Gardner, 2005). Al conjunto de proteínas que presenta cada célula u organismo se denomina proteoma. El proteoma es una entidad dinámica, ya que cambia de acuerdo con las condiciones y requerimientos en un momento determinado del organismo. En general, se podría decir que el proteoma diferencia a un tipo celular de otro, incluso el momento del ciclo o función de la célula. Por lo cual, puede haber muchos proteomas en un organismo y hasta en un mismo tipo celular (Jungblut, Holzhütter, Apweiler, y Schlüter, 2008; Robles y Batista, 2007; M. R. Wilkins et al., 1996).

6) División celular (autorreplicación). Todos los organismos multicelulares presentan replicación del DNA durante el proceso de su desarrollo embrionario para generar todas las células que lo componen (Bleichert, Botchan, y Berger, 2017). El término “autorreplicación” indica que el DNA produce otra molécula de DNA (Clixby y Twyman, 2016). Desde una perspectiva biológica, esta funcionalidad es consecuencia del sistema DNA-proteínas. Cuando se duplica el DNA en una célula, se puede dividir en dos células por medio de citocinesis. La división celular en organismos unicelulares resulta en dos organismos autónomos, mientras que en organismos multicelulares es parte de su crecimiento y mantenimiento, por lo cual, no debe ser confundida con la reproducción.

2.3 Funcionalidad

Se propone que las características anteriores, tienen una relación funcional que las agrupa en tres bloques (Figura 3).

1) Regulación del genoma. Este proceso, regulado en su mayoría por proteínas, es distinto

en los procariontes que en los eucariontes. En este modelo se plantea que los cromosomas, la multisomía, la ploidía y el núcleo originan una jerarquía de regulación genética más robusta ante las perturbaciones externas. Lo cual se ve reflejado en la emergencia de módulos de regulación genéticos. Un módulo de regulación es la interacción de distintos genes que resulta en la regulación bien delimitada de los procesos biológicos (Davidson y Erwin, 2006; Rothenberg, 2016).

2) Estado proteínico. Para entender el proceso morfogenético es necesario centrarse en las proteínas, debido a que son la entidad dinámica del organismo (Robles y Batista, 2007). Las proteínas están presentes en la célula, la matriz extracelular y en su microambiente. Cuando una célula se divide no siempre hay segregación de manera homogénea y en cada división su cantidad cambia. Por ejemplo, en el desarrollo embrionario temprano de animales y durante la segmentación se produce una distribución diferencial de proteínas en cada división mitótica. En este sentido la cantidad de proteínas no es la misma en los diferentes tipos celulares ni en diferentes etapas del desarrollo de los organismos multicelulares (Deutsch et al., 2014; Ershov y Minc, 2019; Pillitteri et al., 2016; Rensing, 2014; Satoh, 2011).

Las diferencias en el contenido de proteínas en las células nuevas, cambia o influye en su fenotipo, en especial las proteínas morfogenéticas, las cuales están implicadas directamente en la regulación del desarrollo embrionario. Las proteínas morfogenéticas se definen por su función de regulación dentro de módulos que se expresan durante el desarrollo de estructuras. Generalmente, se puede hacer referencia a estas moléculas simplemente como morfógenos (Averbukh, Gavish, Shilo, y Barkai, 2017; Shilo y Barkai, 2017; Turing, 1952; Zuniga y Zeller, 2014). Por lo general, este tipo de proteínas influye en las redes de regulación genética, generando así cambios en el estado proteínico. Las proteínas morfogenéticas comúnmente son proteínas cortas de secreción frecuentemente con función de factores de transcripción. Entre estas proteínas se encuentran las proteínas homeóticas y miembros de la familia MADS, algunas de las cuales incluso se piensa son análogas entre plantas y animales (Meyerowitz, 2002; A. S. Wilkins, 2014).

El estado proteínico, en este trabajo, se define como “*el conjunto y la cantidad de*

proteínas en un momento determinado en la célula”. Debido a la variedad y cantidad de proteínas pueden existir diversos estados proteínicos, los cuales se propone que determinan el fenotipo de la célula, desde las variaciones en respuesta a señales externas hasta la diferenciación de tipos celulares.

3) División celular. Suponemos que a partir de la división celular y el cambio en el estado proteínico emerge el determinismo en el desarrollo. Una consecuencia de la división celular es la variación del estado proteínico a causa de las divisiones asimétricas o simétricas. En su mayoría, durante la segmentación temprana las divisiones celulares son asimétricas (Gilbert y Barresi, 2016; Pillitteri et al., 2016). De esta manera, las divisiones asimétricas modifican el estado proteínico, mientras que las simétricas lo mantienen, generando un abanico de fenotipos celulares. Otra consideración en este modelo es el aporte de información como consecuencia de cada ciclo de autorreplicación.

2.4 Morfogénesis

La primera observación del proceso morfogenético en los eucariontes multicelulares, radica en que a partir de una sola célula se generan diferentes tipos celulares, como sucede en el desarrollo embrionario (Gilbert y Barresi, 2016). Por lo cual, es importante definir y diferenciar lo que se denomina proceso morfogenético y diferenciarlo de crecimiento.

Como primera consideración vale la pena definir *forma*, la cual es la distribución espacial relativa entre los componentes (x, y, z) de un sistema. Hay regularidad en las formas cuando x, y, z en cualquiera de sus combinaciones son una función simple una de la otra. Por otra parte, la irregularidad en las formas es cuando no hay una función simple entre x, y, z .

La morfogénesis en un sentido amplio se define como todo proceso creador de formas (Rene Thom, en Waddington, 1975). Desde una perspectiva biológica se define como la organización de las células del cuerpo en estructuras funcionales a través de movimientos, migración, diferenciación celular y muerte celular programada (Gilbert y Barresi, 2016).

Con las consideraciones anteriores, en este trabajo, la morfogénesis en organismos multicelulares se define como: el proceso por el cual, a partir de una célula, tienen lugar

transformaciones a través de la autorreplicación y la variación del estado proteínico, dando como resultado grupos de células genéticamente iguales con funciones distintas que conforman una estructura determinada. Por otra parte, el crecimiento es un proceso o cambio por proliferación y maduración de una o un grupo de células de un solo linaje, es decir, crecimiento clonal. A diferencia de la morfogénesis, en el crecimiento se mantienen las mismas funciones y por ende el mismo tipo celular. En este aspecto la forma podría cambiar, pero se mantiene la función a partir de la célula troncal. Un ejemplo de crecimiento es la formación de nuevas raíces a partir de los meristemos radiculares (Figura 4).

El fenómeno de la morfogénesis es resultado de la integración de varios procesos biológicos. A nivel celular se incluyen procesos desde la determinación hasta la diferenciación celular (Gilbert y Barresi, 2016). Esto desde un punto de vista embriológico permite la especificación de los patrones de tejidos y órganos. En este sentido la morfogénesis comienza en las etapas tempranas del desarrollo embrionario.

El principio de la morfogénesis se debe entender como un cambio fenotípico resultado de la arquitectura genética, que se refiere a la estructura tridimensional de la cromatina, lo cual genera la disponibilidad de genes específicos (Gaume y Torres-Padilla, 2015). Por lo cual, a partir de la célula inicial, se obtienen diferentes funciones, las cuales son resultado de los distintos tipos celulares. Por lo tanto, se entiende que hay morfogénesis si y sólo si, de una célula surgen diferentes grupos de células con funciones distintas.

En este proyecto se propone que la morfogénesis debe ser entendida como un proceso que ocurre en organismos multicelulares. En estos, el mecanismo, por el cual se da la determinación y el acomodo espacial de las células, está ligado con la organización de las células en tejidos tanto como en su diferenciación, problemas que han sido tratados por separado.

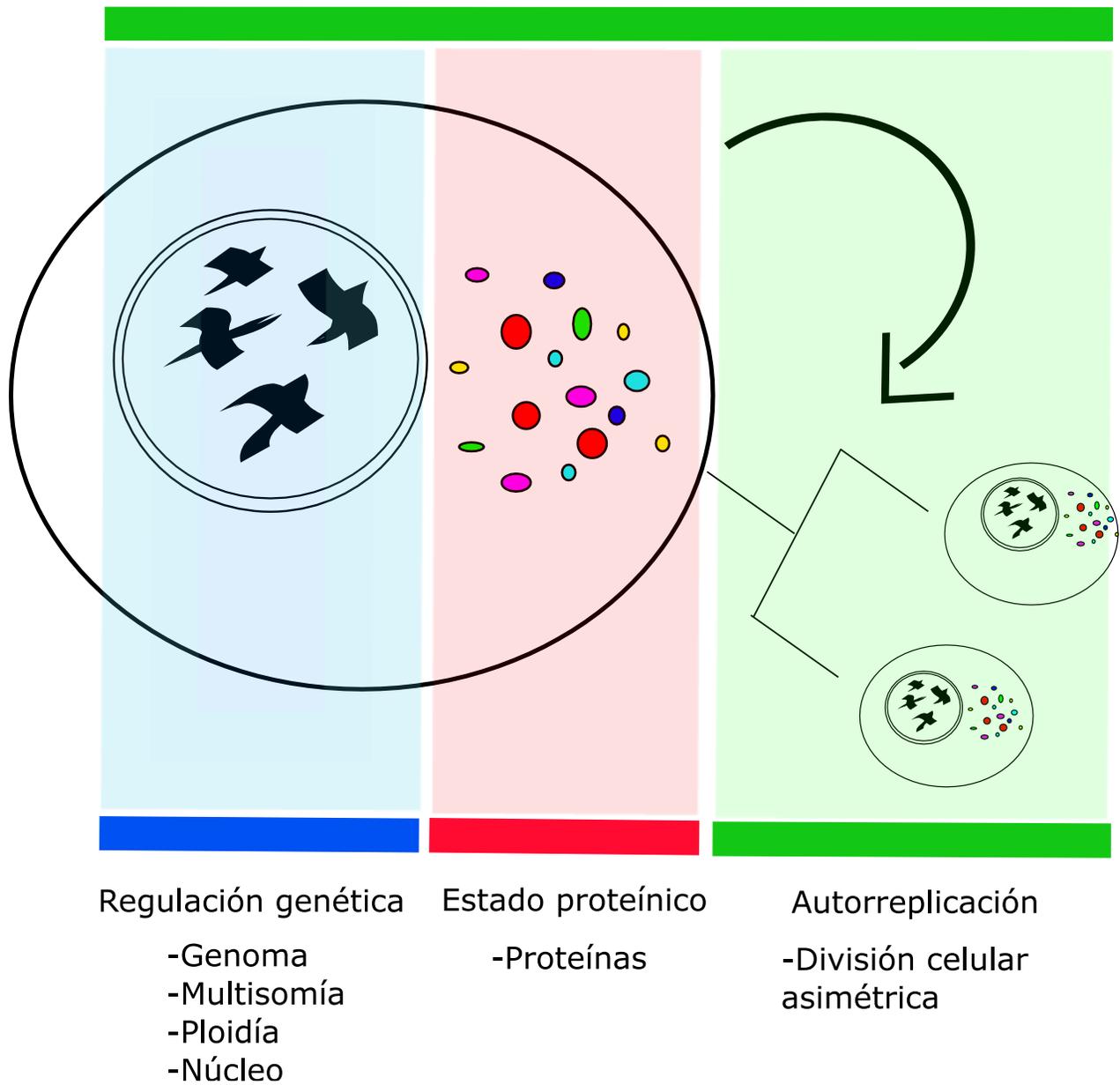


Figura 3. Bloques funcionales. Representación gráfica de los bloques funcionales y las características que comparten los organismos multicelulares. 1) La regulación genética comprende el genoma, la multisomía, ploidía y núcleo que indican una jerarquía de regulación genética. 2) El estado proteínico es un conjunto de proteínas, cada color indica un tipo distinto. 3) La autorreplicación es la división celular asimétrica, la cual está bajo la regulación genética.

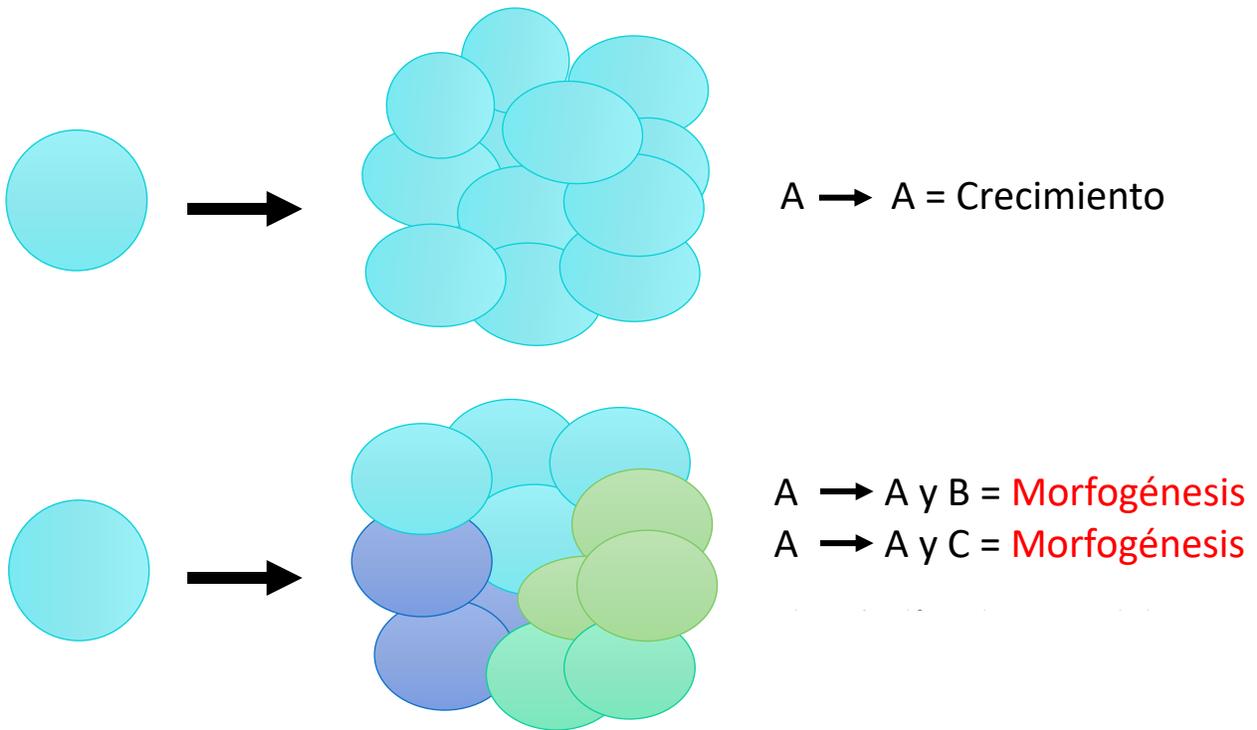


Figura 4. Diferencia entre crecimiento y morfogénesis. Se expone de manera simplificada la diferencia del resultado funcional de estos dos procesos. En el crecimiento se obtiene el mismo fenotipo, mientras que en la morfogénesis se obtienen dos o más fenotipos. A, B y C se refieren a diferentes tipos celulares.

Capítulo 3. Modelo.

En esta sección se describe el modelo teórico desarrollado. Además, se dan los detalles del modelo computacional. Se modela la variación del estado proteínico y la recursividad del sistema con base en la abstracción y la funcionalidad reportada de los factores que intervienen y son comunes a los eucariontes multicelulares. Por tal motivo, se reconoce que es una simplificación, donde no se incluyen dentro de la modelación, todos los factores que están presentes en el proceso morfogénico durante la segmentación. Se considera que en el proceso de embriogénesis ocurren de manera natural los cambios en las redes de regulación genética, las interacciones celulares como la adhesión célula-célula y célula-matriz; y que las proteínas son las operadoras para estas funciones.

3.1 Modelo teórico biológico

El modelo que se plantea es un intento para responder la pregunta de ¿cómo se acomodan las células para dar pie a los planes corporales? La respuesta a esta pregunta ayuda a comprender el proceso para la formación de un plan corporal dentro de la morfogénesis. Un plan corporal se define como un conjunto de características compartidas por un grupo de animales filogenéticamente relacionados, en algún punto de su desarrollo (Willmore, 2012). Mientras que en plantas el plan corporal se entiende cómo la formación de patrones determinados en un grupo taxonómico específico (Willemsen y Scheres, 2004). Este modelo se enfoca en el periodo de la segmentación, ya que se plantea, que es el inicio de la colocación y formación de patrones que dan origen a los planes corporales.

La segmentación es el período comprendido desde la fecundación hasta el inicio de la gastrulación en animales (Gilbert y Barresi, 2016) y en plantas corresponde a las primeras divisiones celulares del embrión (Palovaara, de Zeeuw, y Weijers, 2016). En animales las características de la segmentación incluyen: 1) el incremento en el número de células, pero no del tamaño del embrión; 2) el ciclo celular sólo presenta la fase M (mitosis) y S (síntesis de DNA); 3) La cromatina es laxa en su mayoría; 4) hay proteínas morfogénicas y RNA no codificantes (piwi-RNA) exclusivos de este momento; 5) la síntesis de proteínas no es inmediata, el inicio de

la síntesis depende del grupo taxonómico; y 6) las divisiones celulares son asimétricas (Gilbert y Barresi, 2016).

Este modelo plantea que el determinismo de la forma en el desarrollo de alguna estructura es debido a los cambios del estado proteínico. El estado proteínico se define como los tipos de proteínas y la concentración de cada tipo de proteína, que contiene una célula, en un momento determinado. El dinamismo del estado proteínico es consecuencia de la división celular asimétrica, la cual produce una segregación no equilibrada de proteínas, generando fenotipos celulares distintos. Además, el estado proteínico de una célula determina el de las siguientes, ya que puede variar el perfil de expresión genética al modificar las redes de regulación (Müller, 2007; Newman y Müller, 2010). Cabe recalcar que el estado proteínico para este modelo depende directamente de la célula anterior y de los gradientes de concentración del contexto celular.

Se considera que la división del desarrollo temprano es asimétrica y que el patrón de división del cigoto se ve afectado por factores físicos, que limitan las posibles direcciones para sus primeras divisiones. Además se ha observado, una asimetría en las divisiones celulares en el establecimiento de la polaridad del embrión, lo que ocasiona cambios en la regulación genética (Gaume y Torres-Padilla, 2015). La división asimétrica produce diferencias funcionales en las células hijas, que generan cambios y dirigen el proceso morfogénico.

De acuerdo con las categorías funcionales, presentadas en los fundamentos biológicos de este mismo trabajo, que son: la regulación genética, el estado proteínico como entidad dinámica y la división celular, se propone que: la variación del estado proteínico está dada por la recursividad del proceso de división celular. La división celular genera un patrón autoorganizado de estados proteínicos que dan como resultado el establecimiento de los planes corporales.

Las restricciones del desarrollo que se consideraron dentro del modelo, que afectan la forma, fueron la presencia del núcleo, la posible variación de la estructura de las proteínas y el efecto del estrés ambiental.

- Variación de la estructura de las proteínas. Esto se refiere a las mutaciones sobre las proteínas morfogénicas, las cuales podrían tener implicaciones sobre su

función. Las proteínas morfogenéticas presentan un alto grado de robustez, por lo cual una alteración en su dominio funcional podría alterar la forma.

- Anclaje inicial. Se prueba si es importante un anclaje inicial en la formación de un sistema multicelular. Basado en organismos que presentan crecimiento geotrópico (crecimiento hacia arriba) y que están adheridos basalmente a una superficie. Esto da como consecuencia un espacio limitado para dividirse y una dirección de las siguientes divisiones.
- Estrés ambiental. No hay un consenso sobre el efecto del estrés ambiental sobre la ontogénesis. En este modelo, se considera que el estrés ambiental podría modificar de manera aleatoria el estado proteínico. Lo anterior con base en un estudio donde se menciona que el medio altera de manera aleatoria las redes de regulación genética (Martínez-García, 2019). La variación se lleva a cabo en cada ciclo de división, por lo cual, cada célula está expuesta al efecto del estrés ambiental.
- Núcleo. Se considera que provee un nivel de regulación genética mayor. Debido a su permeabilidad selectiva, lo cual evita las interacciones de moléculas del medio ambiente con el genoma. En este modelo se considera que esto hace que la relación proteína-genotipo sea más precisa. Se propone que esta estructura es esencial en la regulación genética de eucariontes multicelulares.

Premisas

- El modelo se sustenta en que la morfogénesis es el proceso por el cual, a partir de una célula, tienen lugar transformaciones a través de la autorreplicación y la variación del estado proteínico. Esto da como resultado grupos de células genéticamente iguales con funciones distintas que conforman una estructura determinada. En la implementación se representa la forma como resultado final de las interacciones.
- El genoma en este modelo se considera una entidad estática que provee las propiedades deterministas del proceso morfogenético. Por lo cual, se da por hecho

que el genoma provee los elementos del sistema en desarrollo.

- Por el contrario, el estado proteínico en este modelo se considera una entidad dinámica. En este modelo, únicamente se están considerando proteínas morfogenéticas sin importar su origen, ya sea nuclear o de algún otro organelo.
- Existe una interacción entre la entidad estática y dinámica que implica un sistema de regulación.
- La morfogénesis es consecuencia de los elementos comunes de los eucariontes multicelulares. Estos permiten un control sobre el estado proteínico.

Supuestos

- La autoorganización de los agentes celulares, principalmente a causa de la división celular y las redes genéticas reguladoras dan como resultado un estado proteínico específico para cada célula nueva. Esto ocurre durante el proceso de desarrollo temprano.
- Cada estado proteínico origina un fenotipo específico.
- El núcleo provee mayor estabilidad al estado proteínico. Por lo tanto, con el núcleo el estado proteínico depende en mayor medida del estado anterior, que de las perturbaciones ambientales.

3.2 Hipótesis

El estado proteínico es capaz de dirigir la división celular, lo cual se observa en la determinación de la forma en los organismos multicelulares. Esta hipótesis se sustenta en las tres categorías funcionales que comparten los organismos eucariontes mencionadas en los fundamentos biológicos.

3.3 Objetivo principal

El objetivo de este estudio es conocer el papel del estado proteínico y sus variaciones durante la formación de estructuras deterministas, como la arquitectura básica de organismos eucariontes multicelulares durante el desarrollo embrionario temprano.

3.4 Modelo computacional

Este modelo es un intento de poner de manera ordenada un proceso biológico altamente complejo. El modelo se sitúa en las etapas tempranas del desarrollo de los organismos multicelulares eucariontes. Se propone que la morfogénesis es consecuencia de un proceso de autoorganización, de los agentes celulares, como resultado del cambio del estado proteínico debido a las divisiones celulares asimétricas.

En este sentido este modelo es una representación visual de los sucesos que ocurren en la segmentación. Con el fin de probar el planteamiento hecho en el modelo teórico, el cual propone: que la variación del estado proteínico dada por las divisiones celulares genera un patrón autoorganizado de estados proteínicos que dan como resultado el establecimiento de los planes corporales. Dada la complejidad de los procesos de desarrollo y como un primer acercamiento para la generación de un modelo global, se ha considerado el estado proteínico como una causa de la dirección de la división celular. En última instancia, repercute en la formación de una estructura y así de un organismo completo.

Se propone abordar el problema desde una perspectiva basada en agentes, ya que es posible hacer simulaciones de procesos que aumentan en complejidad en término de las interdependencias del sistema modelado (Macal y North, 2009). Además, es posible manipular las variables biológicas y observar la respuesta, lo que la hace una herramienta efectiva para el estudio de la morfogénesis de los eucariontes multicelulares durante el desarrollo embrionario.

La elección del análisis computacional en este trabajo se sustenta en que los procesos celulares pueden ser modelados como máquinas de estados finitos. Una máquina de estados finitos es una representación abstracta de un modelo que manipula símbolos. Cada máquina sólo puede estar en un estado en un tiempo dado. El estado se define como las condiciones en que se

encuentra un agente en un momento (Gutiérrez-Orozco, 2008). Las máquinas de estados pueden ser programadas para simular el funcionamiento celular. Esto debido a que las células actúan como unidades que presentan sus propias características, las cuales generan los diferentes estados celulares.

Los modelos basados en agentes discretizan el sistema que se modela en entidades autónomas, cada una de las cuales actúa de acuerdo con un conjunto de reglas en cada paso del tiempo discreto, a lo largo de una simulación (Velazquez, Su, Cahan, y Ebrahimkhani, 2018). La modelación basada en agentes puede representar las relaciones de aspectos puntuales de los sistemas, por lo cual, es una alternativa donde las herramientas experimentales fallan al no poder tener control de todas las variables. Un modelo basado en agentes consiste en un conjunto de agentes y de relaciones definidas por el usuario (Baliatti y Helbing, 2012; Hamant, 2017; Macal y North, 2009).

La implementación del modelo se realizó en Lazarus 2.0.2 Free/Pascal IDE, en Kubuntu, generando el programa *Morfo*. En el programa *Morfo* (Figura 8 y anexo) se considera que cada célula es un agente cuyo estado se determina por los diferentes estados proteínicos. En el anexo se presenta el código del programa.

3.4.1 Conceptos claves del modelo computacional.

Proteínas morfogenéticas

El modelo computacional contempla dos tipos de proteínas morfogenéticas G y B:

- La proteína G, ($G=growth$) establece el crecimiento. La concentración de G (C_G) disminuye de manera lenta en cada división y nunca se restablece. Esta proteína opera mientras su concentración sea mayor que 0. El resultado de su presencia es que la célula se divide, por lo tanto, se considera que el crecimiento es por división celular y no por el aumento del tamaño de las células, es decir, hipertrofia. Este comportamiento es similar a los factores de transcripción encontrados durante la segmentación temprana como genes para la determinación del endodermo en vertebrados como *otx* que recibe señales de regulación de genes como *foxa*, *gatae*, *bra* (Davidson y Erwin, 2006).

- La proteína B, ($B=branching$) establece las ramificaciones del sistema multicelular. La concentración de B (C_B) decrece rápidamente en cada división. Cuando $C_B=0$ es el momento en que opera, lo que resulta en una ramificación y el restablecimiento de la concentración de B pero en menor proporción. Esto está representado biológicamente en proteínas morfogenéticas como las BMP, las cuales presentan un ciclo de retroalimentación que funciona de manera similar a la implementada. Este tipo de regulación describe el cambio de la concentración de B y se observa de manera natural en la formación de hueso y neurogénesis con las proteínas BMP (Tang et al., 2009).

Estado proteínico

Un estado proteínico (P_k) se define como el conjunto de los tipos de proteínas presentes y su concentración en un momento dado de la célula. El P_k como entidad dinámica, inicialmente está determinado por el genoma. En este modelo el estado proteínico está conformado por la concentración de la proteína G (C_G) y la concentración de B (C_B), es decir, el conjunto de proteínas G y B:

$$P_k = \{C_G, C_B\},$$

donde C_G es la concentración de G y C_B es la concentración de B, k es un índice de iteración.

El estado proteínico se implementó computacionalmente en dos arreglos:

- El primer arreglo almacena el tipo de proteína G o B, que son representadas por una matriz (ver sección de variables).
- El segundo arreglo almacena la concentración (C) de cada proteína, es decir, la cantidad de cada tipo de proteínas que hay en cada agente celular (C_G y C_B).

División celular y recurrencia del sistema

La división celular, en su definición biológica, implica la creación de dos células a partir de una. En el modelo se parte de una célula existente que crea una nueva. Cada nueva división es un mecanismo de autorreplicación del cual se obtiene la información necesaria para la morfogénesis

y sucesivamente el ordenamiento de las siguientes células, lo cual da la forma (Figura 5).

El estado proteínico varía en cada agente nuevo, debido a que cambia la concentración de cada tipo de proteína en cada división celular. Se representa el cambio del estado proteínico en cada división como resultado de la recurrencia, lo cual supone que el siguiente estado depende directamente del anterior. A nivel biológico, se considera que también hay interacción del P_k con el genotipo, por lo cual, el estado proteínico siguiente es una consecuencia de cómo opera el P_k anterior sobre el genotipo. En este modelo la importancia biológica de una proteína morfogenética radica en que ésta opere sobre el código genético y como resultado genere otra proteína. Se plantea que la forma es resultado de este proceso iterativo, esto es en función de la división celular, por lo cual, se pueden tener pocas proteínas y distintos P_k .

Se intentó denotar este fenómeno de manera matemática:

$$P_{k+1} = O[P_k],$$

donde O es la regla de disminución de las proteínas (ver en la tabla 1) y k es un índice de iteración. Cuando $B=0$ se opera sobre el genoma y se reinicia la concentración de B.

La representación de las divisiones asimétricas se realizó con una regla de disminución de su concentración en cada división, con lo cual la cantidad de proteínas varía. La regla de disminución de cada proteína busca representar de manera simple la asimetría en cada división para la concentración de cada una de las proteínas. A nivel embrionario se presenta una asimetría en las divisiones celulares y no hay un comportamiento único de las proteínas morfogenéticas durante la segmentación (Gilbert y Barresi, 2016; Pillitteri et al., 2016). La magnitud en la que disminuye la concentración de G (C_G) y B (C_B) la define el usuario con una regla (R). En el caso de C_G la disminución de la concentración es en unidades de 1 a 1000 representando una disminución lenta en cada división. Mientras que en el caso de C_B la regla de disminución se realizó con la resta de un porcentaje de C_B inicial, suponiendo una disminución rápida en cada división, ya que se está restando una proporción de la cantidad de proteína. Cuando $C_B = 0$, se restablecen sus valores pero en menor proporción. En la Tabla 1, se ilustra un ejemplo de la regla de disminución de la concentración de las proteínas.

Tabla 1. Ejemplo de la disminución de la concentración. En esta tabla se representa la asimetría en cada división de la concentración inicial de G o B (n) con la resta de un valor proporcionado por el usuario (R).

<i>Tiempo</i>	<i>Concentración</i>	
t_0	$C_{G_0} = n$	$C_{B_0} = n$
t_1	$C_{G_1} = n - R$	$C_{B_1} = n - R$
t_2	$C_{G_2} = C_{G_1} - R$	$C_{B_2} = C_{B_1} - R$

En este modelo el proceso de desarrollo termina cuando la concentración de G es 0 ($C_G=0$). En resumen, en cada división celular cambia el estado proteínico, lo cual se describe con la función de recurrencia y se implementó en función de la regla de disminución. Por lo cual, con la recursividad del sistema, a través de cada iteración se obtiene información que genera al fenotipo resultante. Por esta razón, con sólo dos proteínas se generan formas que tienen la impresión de sobrepasar la información de los elementos del sistema (Figura 5).

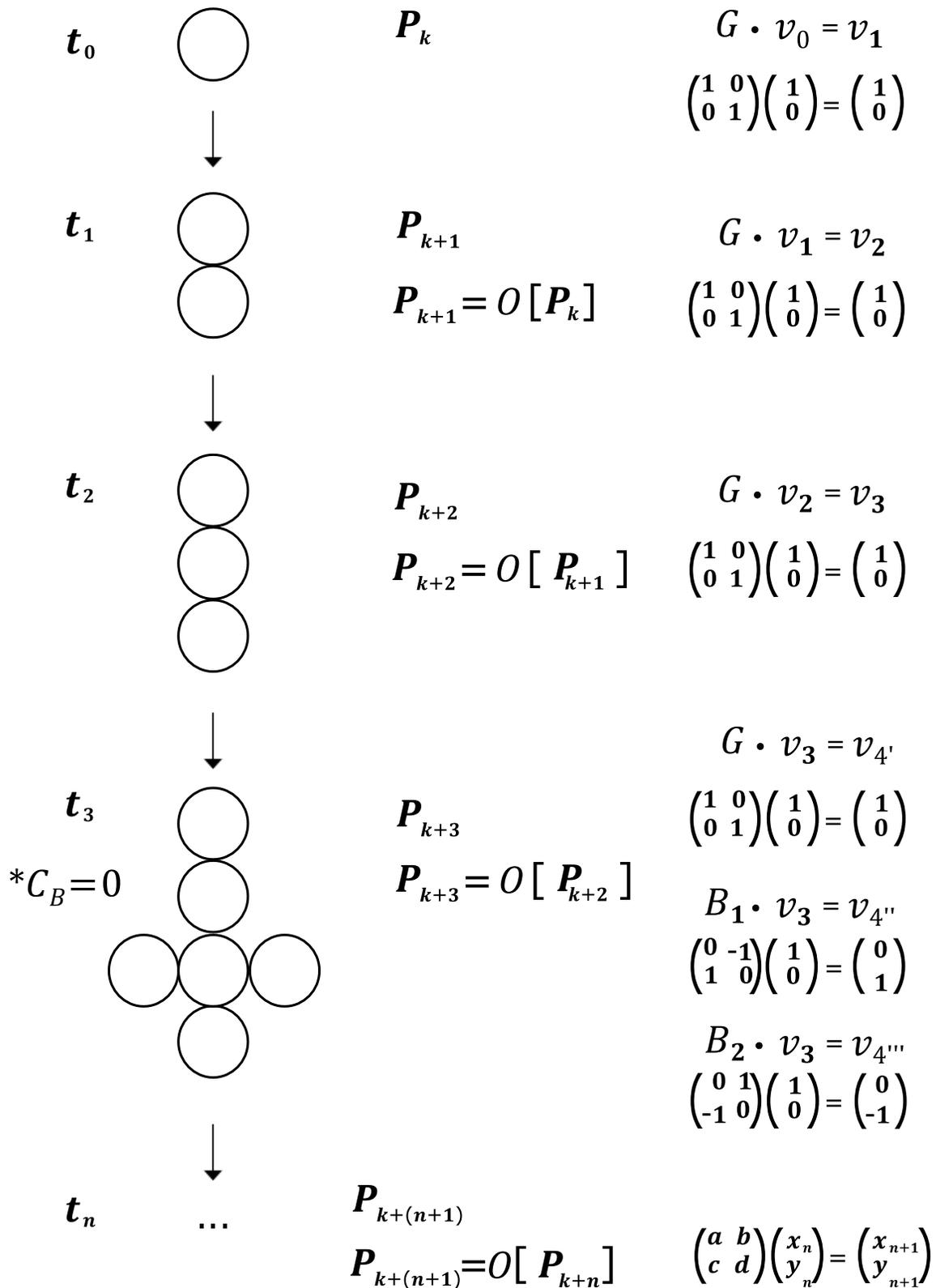


Figura 5. Esquema general del modelo. En el esquema se puede visualizar la idea general de las divisiones celulares, así como la recursividad del proceso. P_k = estado proteínico; v = vector; t = tiempo de división. En la primera columna del esquema se grafican las divisiones, en la segunda columna se ejemplifica la función de recurrencia y en la tercera columna se ilustra la acción de las proteínas por el vector.

3.4.2 Variables del modelo computacional.

A continuación, se presenta una pequeña descripción de las variables del modelo (ver tabla 2).

Estructura determinada de las proteínas. Esta característica varía si la estructura de la proteína es aleatoria o determinista. Las proteínas G y B tienen valores por defecto que se consideran son los valores que permiten su función morfogénica.

Las proteínas son representadas por matrices con base en la analogía de las transformaciones matemáticas. A nivel biológico, las proteínas realizan transformaciones específicas en el organismo en desarrollo, es decir, actúan como operadores biológicos. En este sentido los valores de cada matriz corresponden a los dominios¹ funcionales de cada proteína, por lo cual tienen que ser fijos.

Se implementó de manera opcional variar la estructura de las proteínas aleatoriamente para probar el efecto sobre la forma. En este modelo se implementó como la aleatorización de los valores de sus matrices con valores enteros de -1 a 1. Cabe mencionar que las proteínas morfogénicas presentan un alto grado de robustez, por lo cual, una alteración en su dominio funcional podría alterar la forma.

Los valores de la matriz de G son:

$$G = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}.$$

B tiene dos matrices, debido a que su función de ramificación requiere que la célula se divida en 2 direcciones, los valores son:

$$B = \begin{bmatrix} 0 & -1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{bmatrix}$$

¹ Los dominios son estructuras tridimensionales en los cuales se encuentra el sitio activo de la proteína.

Concentración inicial. La concentración inicial de cada proteína morfogenética se pueden establecer con valores de 1 a 10000 para C_G y de 0 a 1000 para C_B .

Regla de disminución. La regla de disminución de la concentración de cada proteína morfogenética establece la magnitud de disminución del estado proteínico en cada división celular asimétrica. Para C_G los valores de disminución son enteros, mientras que para C_B la regla de disminución es en porcentaje.

Anclaje inicial. Está determinado como valor por defecto y corresponde al vector inicial. Al apagarse esta variable no hay un valor definido del vector inicial, sino que los componentes del vector toman valores enteros aleatorios entre -1 a 1.

En el modelo, el vector es una representación matemática de las restricciones del desarrollo, las cuales están dadas por las restricciones físicas y biológicas como la historia evolutiva del desarrollo de los grupos taxonómicos. El vector inicial (v_0) representa el anclaje dado por las restricciones físicas y biológicas en el tiempo inicial y su valor es:

$$v_0 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Estrés ambiental. El estrés ambiental se puede prender o apagar. Al estar encendido toma un valor aleatorio entre 0 y 1 en cada iteración y los valores de la matriz de la proteína operante pueden cambiar. Al estar apagado su valor es cero. En esta implementación la manera en que el estrés ambiental afecta el estado proteínico es al afectar la estructura de las proteínas.

No hay un consenso sobre el efecto del estrés ambiental sobre la embriogénesis. En este modelo se considera que el estrés ambiental podría modificar de manera aleatoria el estado proteínico. Lo anterior está sustentado en un reporte donde el medio altera de manera aleatoria las redes de regulación genética (Martínez-García, 2019). La variación se lleva a cabo en cada ciclo de división, por lo cual, cada célula está expuesta al efecto del estrés ambiental.

Núcleo. Cuando la opción de núcleo está encendida se compara un valor fijo de 0.95 asignado al núcleo, con el valor del estrés ambiental de cada iteración, si el valor del núcleo es

mayor no hay estrés ambiental.

Tabla 2. Variables. Se presentan los parámetros a escoger en el programa Morfo para cada variable.

Variables	Valores	
Estructura determinada de las proteínas (G y B)	Encendido $G = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$ $B = \begin{bmatrix} 0 & -1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}$ $B = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{bmatrix}$	Apagado $G = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix}$ $B = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix}$ $B = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix}$ <p>*a, b, c y d son valores aleatorios enteros de -1 a 1.</p>
Concentración inicial	Para C _G de 1-10000 Para C _B de 0-1000	
Regla de disminución (R)	Para C _G números enteros de 1-1000 Para C _B en porcentaje de 1 al 100	
Anclaje inicial	Encendido $v_0 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$	Apagado $v_0 = \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix}$ <p>*a y b son valores aleatorios enteros de -1 a 1.</p>
Estrés ambiental (M)	Encendido Valores aleatorios entre 0 y 1.	Apagado Su valor es 0.
Núcleo (N)	Encendido Valor fijo de 0.95 que se compara: N>M no hay estrés ambiental N<M hay estrés ambiental	Apagado No hay comparación y su valor es M.

3.4.3 Descripción del modelo computacional

Se parte de una célula con condiciones iniciales: un estado proteínico inicial P_k ($k=0$), una regla de disminución que determina la asimetría en cada división y un espacio limitado para dividirse debido al anclaje inicial. En este modelo, la célula inicial está anclada a un sustrato, determinado por el vector inicial (v_0). En caso de no presentar un anclaje inicial, la célula tendrá cuatro direcciones posibles de división. Por ejemplo, en un organismo que presenta crecimiento geotrópico, es decir, crecimiento hacia arriba, se presenta adherido basalmente a alguna superficie, lo que limita el crecimiento hacia abajo, mientras que la parte superior de la célula queda libre para dividirse en esa dirección. Sin embargo, en este modelo, la división depende de un estado proteínico, por lo cual la proteína que opera en la primera división siempre es G (Figura 6).

Hay división del agente celular sólo si $C_G > 0$. Para decidir qué proteína opera, en cada división, se comparan los valores de C_G y C_B , sólo si $C_B = 0$ operan G y B juntas y si $C_B > 0$ sólo opera G. De esta manera, se puede entender que la pregunta de ¿cuándo opera G o B? se responde como una función del estado proteínico.

Si el estrés ambiental está encendido los valores de la matriz de la proteína operante pueden cambiar, sólo en esa iteración. El cambio se da al establecer una probabilidad de interacción aleatoria, que corresponde al estrés ambiental. Si el núcleo está encendido la probabilidad de interacción disminuye a un valor fijo en 0.05, este valor se escogió de manera arbitraria.

Cuando una proteína opera sobre un vector se especifica la posición de la siguiente célula. Para determinar la dirección de la nueva posición, en cada división celular, se realiza la operación de multiplicar la matriz asociada a la proteína por el vector, es decir, una transformación. De esta manera, el siguiente vector será resultado de la multiplicación de la proteína que operó por el vector anterior (Figura 6).

Las células hijas, como consecuencia de la división asimétrica, presentan la disminución de la concentración de sus proteínas, lo que genera un estado proteínico diferente. La disminución

ocurre al restar un valor fijo que es asignado inicialmente por el usuario. Cuando $C_B=0$, el valor de C_B para la célula hija se restablece, pero en menor proporción, en función del número de ramificación.

Una vez que se obtiene el nuevo vector, éste se normaliza, lo que quiere decir, que el vector resultante se escala para que siempre tenga norma igual a 1, esto para que la célula hija siempre quede a una celda de distancia de la madre. En términos biológicos esto significa que la célula hija siempre quede adyacente a la madre. A continuación, se muestra cómo es que se realiza la normalización:

$$(x', y') = G * (x, y)$$

$$N(x', y') = \frac{(x', y')}{\sqrt{x'^2 + y'^2}} .$$

Donde (x', y') es el vector resultante de la multiplicación de la proteína G por el vector y $N(x', y')$ es el vector resultante normalizado. Una vez normalizado el vector resultante se suma al vector de posición de la célula madre para imprimirse de manera gráfica. La representación gráfica es un plano cartesiano de dos dimensiones (\mathbb{R}^2). Cada división, la célula presenta tres posibles direcciones: en el mismo sentido, si sólo opera G; o se ramifica, si operan G y B (Figura 5).

El resultado final del modelo computacional es un sistema multicelular en dos dimensiones (2D) con una forma definida y determinada por los estados proteínicos. Por lo cual, el producto de la simulación es un ente multicelular no definido dentro de ningún grupo taxonómico, pero que presenta una de forma determinista.

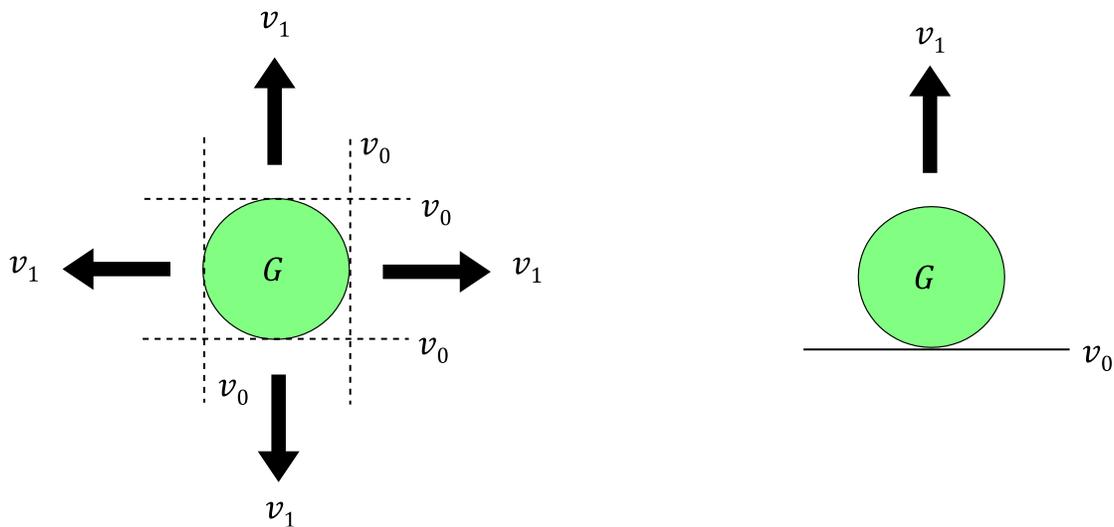


Figura 6. Posibles direcciones de división. Representación gráfica de las posibles direcciones de la primera división. Del lado izquierdo se representa al vector inicial con una posición aleatoria y la flecha indica el vector de la nueva dirección, contraria a la del vector inicial. Del lado derecho el vector inicial es fijo y sólo hay una posibilidad de dirección. v_0 = vector inicial; v_1 = vector siguiente; G=proteína morfogenética de crecimiento.

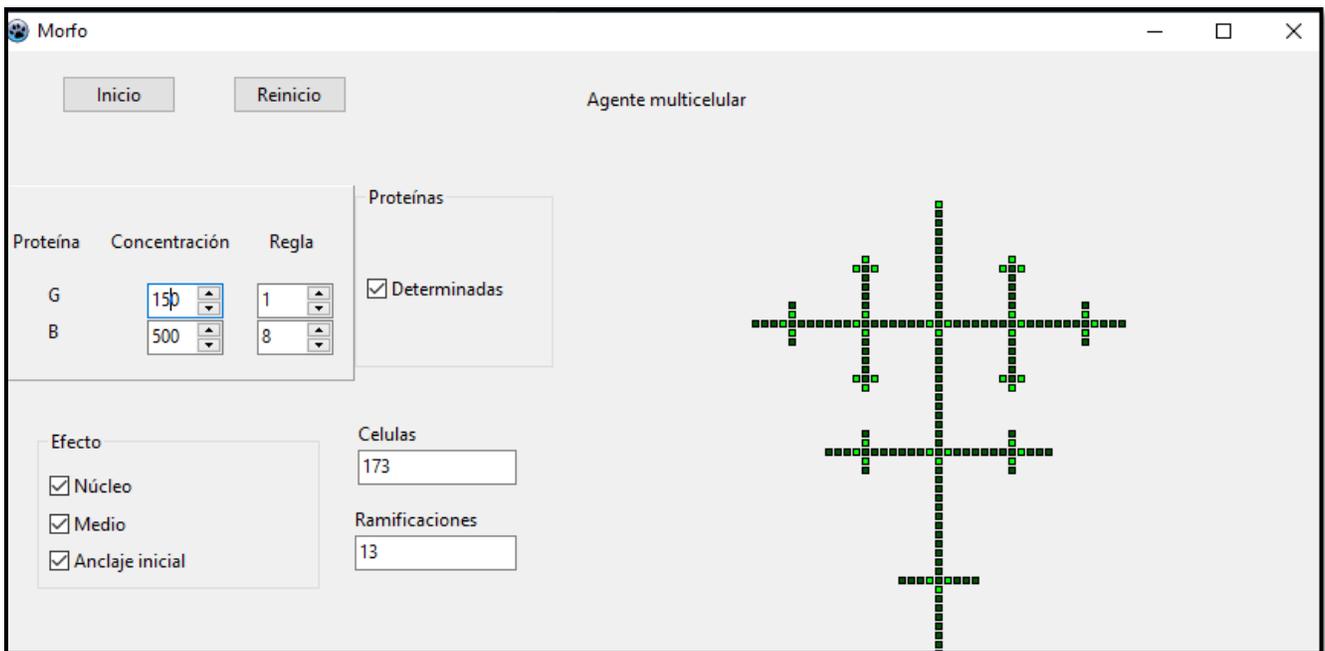


Figura 7. Ejemplo del programa Morfo. En la imagen se observa una simulación realizada en el programa Morfo.

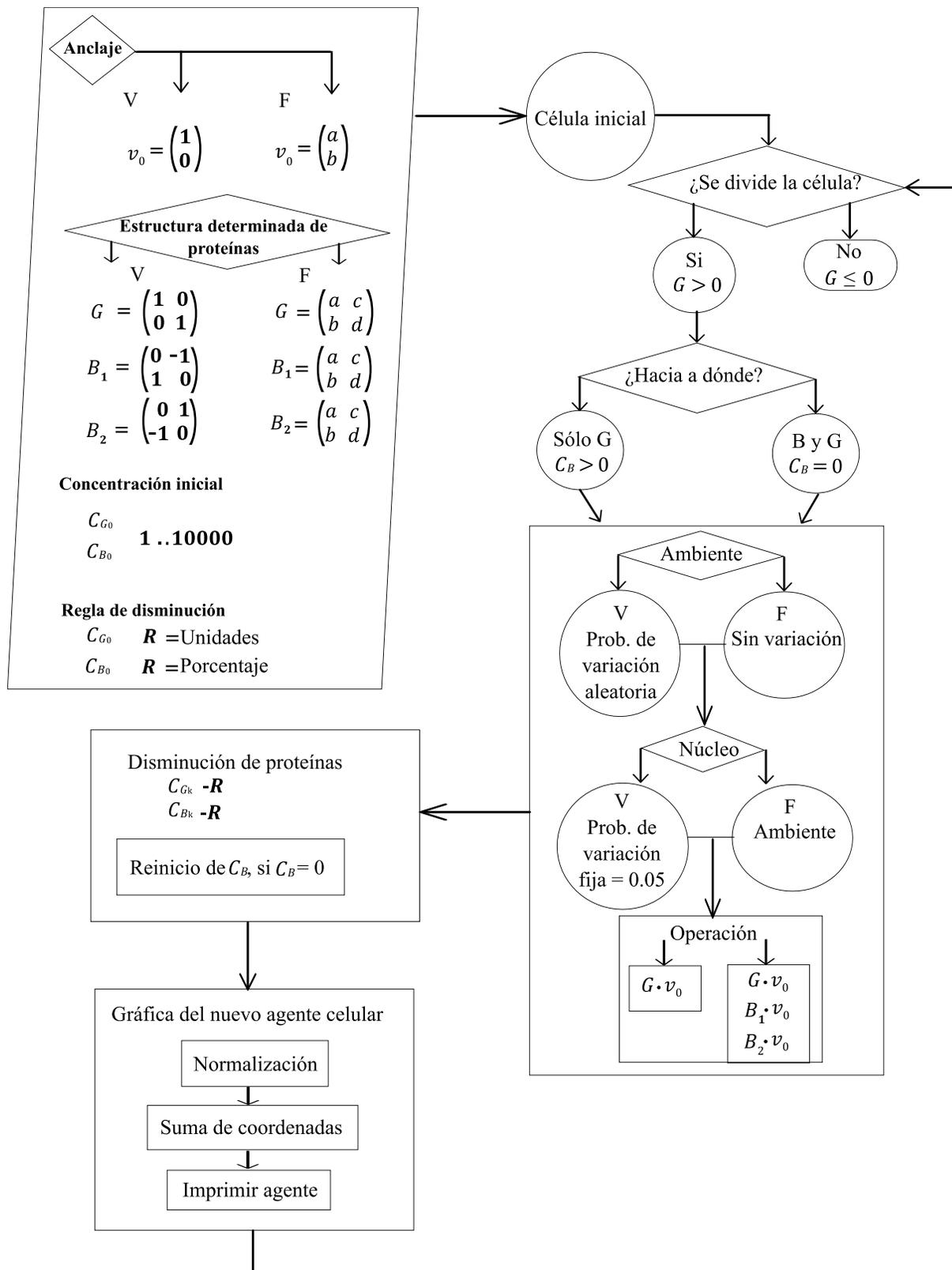


Figura 8. Diagrama de flujo del modelo computacional en el programa morfo.

Capítulo 4. Resultados

4.1 Variaciones en el estado proteínico

Se realizaron simulaciones donde se modificó la concentración inicial de G (C_G) y la regla de disminución de B (R_B), 5 veces con cada parámetro, lo anterior para observar si influye en la forma del sistema multicelular. Los resultados se analizaron cualitativamente observando si presentaron patrones de la forma tipo, similar a una hoja de un helecho, debido a que el objetivo de esta sección es analizar si la variación del estado proteínico afecta la forma. Las opciones de presencia de núcleo, efecto de estrés ambiental y anclaje inicial estuvieron encendidos para todas las simulaciones.

Variación en la concentración inicial de G (C_{G0})

Las simulaciones de la variación de la concentración de G se realizaron con valores fijos de $C_B=500$ y $R_B=10$. Se realizaron simulaciones variando los valores de C_{G0} de 100 a 2500, disminuyendo con una tasa de 100 en cada simulación y con tasa de 10 en el rango de 100 a 10. R_G fue fija con una tasa de -1 por división celular. Se realizaron cinco simulaciones por cada variación.

De manera preliminar se esperaba que a medida que disminuyera la concentración de G, disminuyeran las ramificaciones o el tamaño del sistema multicelular. Esto debido a que cuando la concentración de G es igual a 0 se detiene el proceso. El tamaño del sistema multicelular se considera como el diámetro del conjunto en el plano cuantificado en pixeles. Se compararon los tamaños de los diferentes agentes multicelulares, el número de células y ramificaciones.

Se obtuvieron sistemas multicelulares de agentes con formas tipo, similares a la forma de la hoja de un helecho, variaron en tamaño y número de ramificaciones dependiendo del valor de la concentración inicial de G. Se observó, que al disminuir la concentración inicial de G el diámetro del conjunto en el plano del agente multicelular disminuye (Figura 9).

Además, se observó que el número de células del agente multicelular aumenta al incrementar C_{G0} (Figura 12, A). Mientras que las ramificaciones presentan un incremento regular

hasta alcanzar un rango de concentración donde se mantiene el número de ramificaciones. Al pasar un umbral en la concentración de C_{G0} vuelve a incrementar hasta otro rango donde se mantiene (Figura 12, B). En el caso del tamaño se comporta de forma similar al número de ramificaciones (Figura 12, C). Cuando se compara el número de células y ramificaciones (Figura 13, A) se observa que el incremento del número de células aumenta drásticamente con la primera ramificación y que las ramificaciones aumentan conforme el incremento de C_{G0} .

Variación en la regla de disminución de B (R_B)

Las simulaciones de la variación de R_B se realizaron con un valor fijo de $C_{G0}=1000$ y $R_G=1$. El valor de C_B fue fijo ($C_B=500$). Se realizaron simulaciones variando R_B de 1 al 100 con una tasa de 5 por cada simulación. Estas simulaciones se realizaron con el fin de saber cómo afecta el porcentaje de disminución de C_B en la forma del sistema multicelular, en especial cambios en las ramificaciones. Se esperaba que el aumento en R_B incrementara la frecuencia de ramificaciones.

Se observó que la regla de disminución de B afecta directamente a las ramificaciones, al tamaño y por consiguiente a la forma del sistema multicelular. A medida que se aumenta la regla de disminución aumentan las ramificaciones, pero disminuye el tamaño. Con reglas de disminución de 1 a 30 hay variación en la forma de los sistemas multicelulares. Mientras que en rangos de 35 a 45; y 50 a 95 se observaron formas similares. A partir de una regla de 35 la disminución del tamaño del agente es menor (Figura 10).

Se observó que el número de células del agente multicelular tiene un incremento hasta alcanzar un valor fijo, es decir, al inicio incrementó conforme se incrementa R_B , y después se mantiene a pesar de su incremento (Figura 12, D). El cambio en el número de ramificaciones es similar al de las células (Figura 12, E). En el caso del tamaño ocurre lo contrario, al incrementarse R_B el tamaño disminuye (Figura 12, F). Cuando se compara el número de células y las ramificaciones (Figura 13, B), se observa que tanto el incremento del número de células como el de ramificaciones tienen un comportamiento similar conforme aumenta R_B .

Variación en la regla de disminución de B (R_B) y en la concentración inicial de G (C_{G0})

En estas simulaciones se varió R_B y C_{G0} de manera conjunta. Los valores de C_{G0} variaron cada

dos simulaciones de 100 en 100, iniciando en $C_{G0}=100$. Los valores iniciales de R_B , se variaron cada dos simulaciones de 10 en 10, iniciando en $R_B=10$. $C_{B0}=500$ y $R_G=1$ fueron constantes en todas las simulaciones.

El resultado fue similar a los experimentos previos, es decir, el aumento de la concentración de G corresponde con el incremento del tamaño del agente, así como el número de ramificaciones corresponde a la tasa de disminución de B. Sin embargo, hay un punto donde los sistemas multicelulares tienen una forma compacta y saturada de ramificaciones, por lo cual se observa una disminución del tamaño (Figura 11).

Se observó que, cuando se compara el número de células y ramificaciones (Figura 14, A) se presenta un comportamiento similar, pero en escalas distintas. Además, el incremento ocurre de manera escalonada, es decir, aumenta en intervalos de concentraciones. Se observó que se alcanza un número máximo de ramificaciones, mientras que el número de células sigue aumentando.

En el caso del tamaño, no se observa una tendencia marcada (Figura 14, B). Hay condiciones iniciales que generan patrones similares. En la gráfica esto se observa con la diferencia de intensidad del color. Por ejemplo: en la condición uno y la siete, el tamaño es el más grande; mientras que en las condiciones dos, ocho y nueve son los tamaños más pequeños. En las demás condiciones se mantienen tamaños medios. Con lo cual, se puede decir que el tamaño no tiene una relación directa con el número de células o de ramificaciones, sino que depende de la interacción de ambas variables.

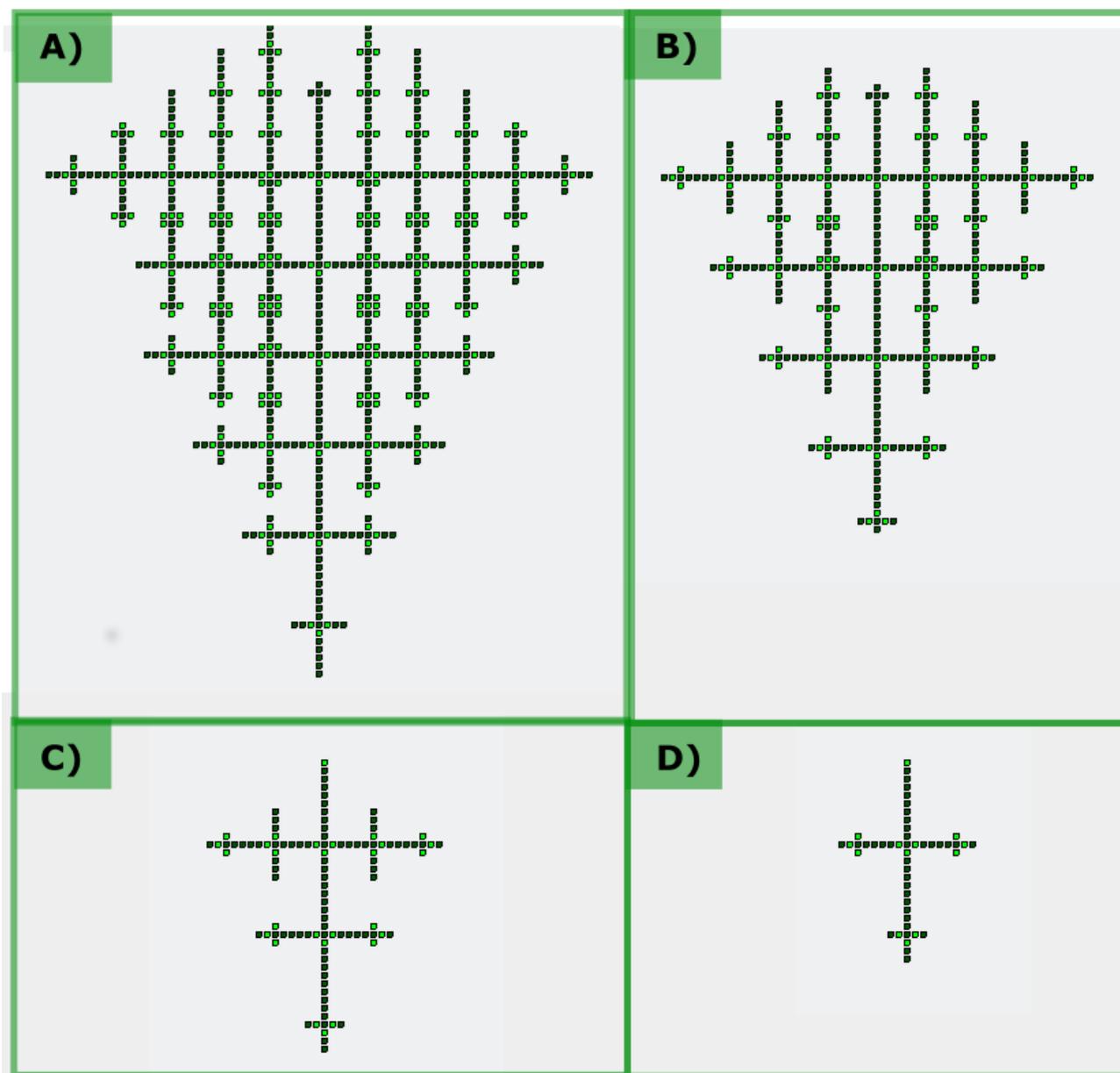


Figura 9. Variación de la concentración inicial de G . Sistemas multicelulares resultado de las simulaciones en la variación de la concentración de C_{G0} . Valores de C_{G0} : A) 1000, B)400, C)90 y D)40. Los valores de C_{B0} =500 y R_B =10 fueron fijos.

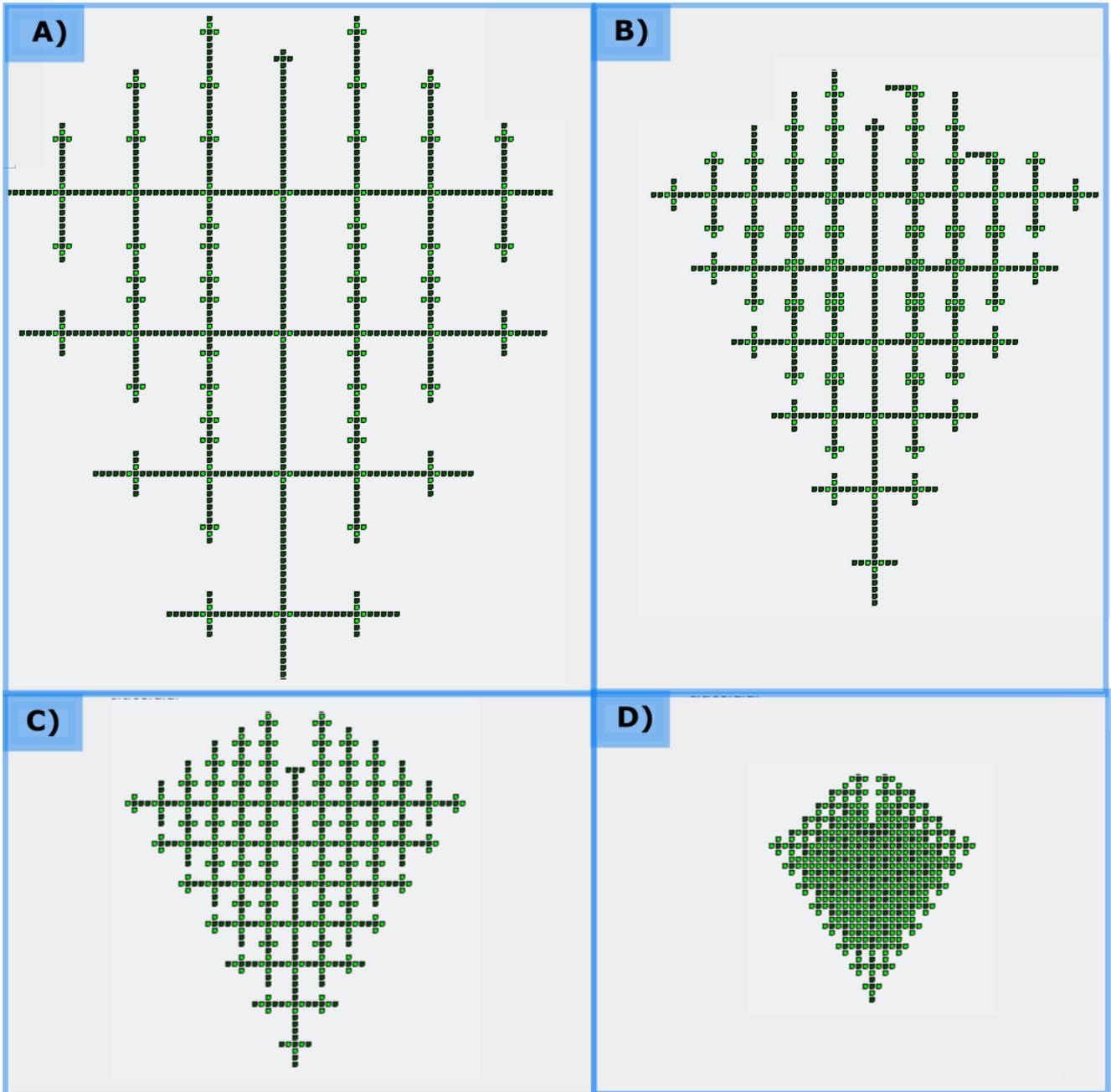


Figura 10. Variación en la regla de disminución de B . Agentes multicelulares resultado de las simulaciones en la variación de R_B . Valores de R_B : A) 5, B) 10, C) 20 y D) 50. Los valores $C_{G0} = 1000$ y $R_G = 1$.

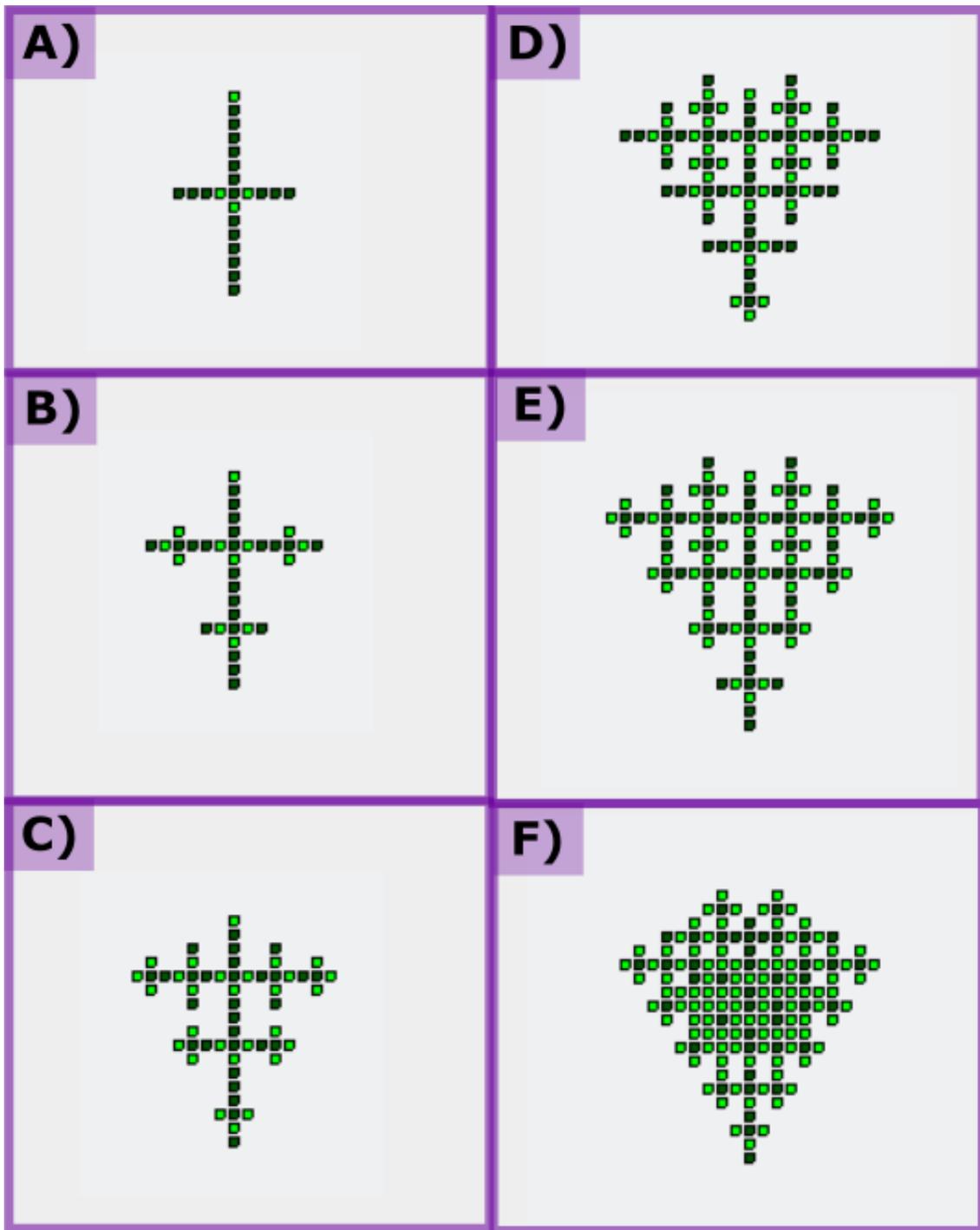


Figura 11. Variación conjunta de la concentración inicial de G y la regla de disminución de B . Sistemas multicelulares resultado de las simulaciones en la variación conjunta de C_{G0} y R_B . Los valores respectivos son: A) $C_{G0}=20$, $R_B=15$; B) $C_{G0}=30$, $R_B=20$; C) $C_{G0}=40$, $R_B=25$; D) $C_{G0}=60$, $R_B=35$; E) $C_{G0}=80$, $R_B=45$; y F) $C_{G0}=100$, $R_B=60$. Los valores de $C_{B0}=500$ y $R_G=1$ fueron fijos.

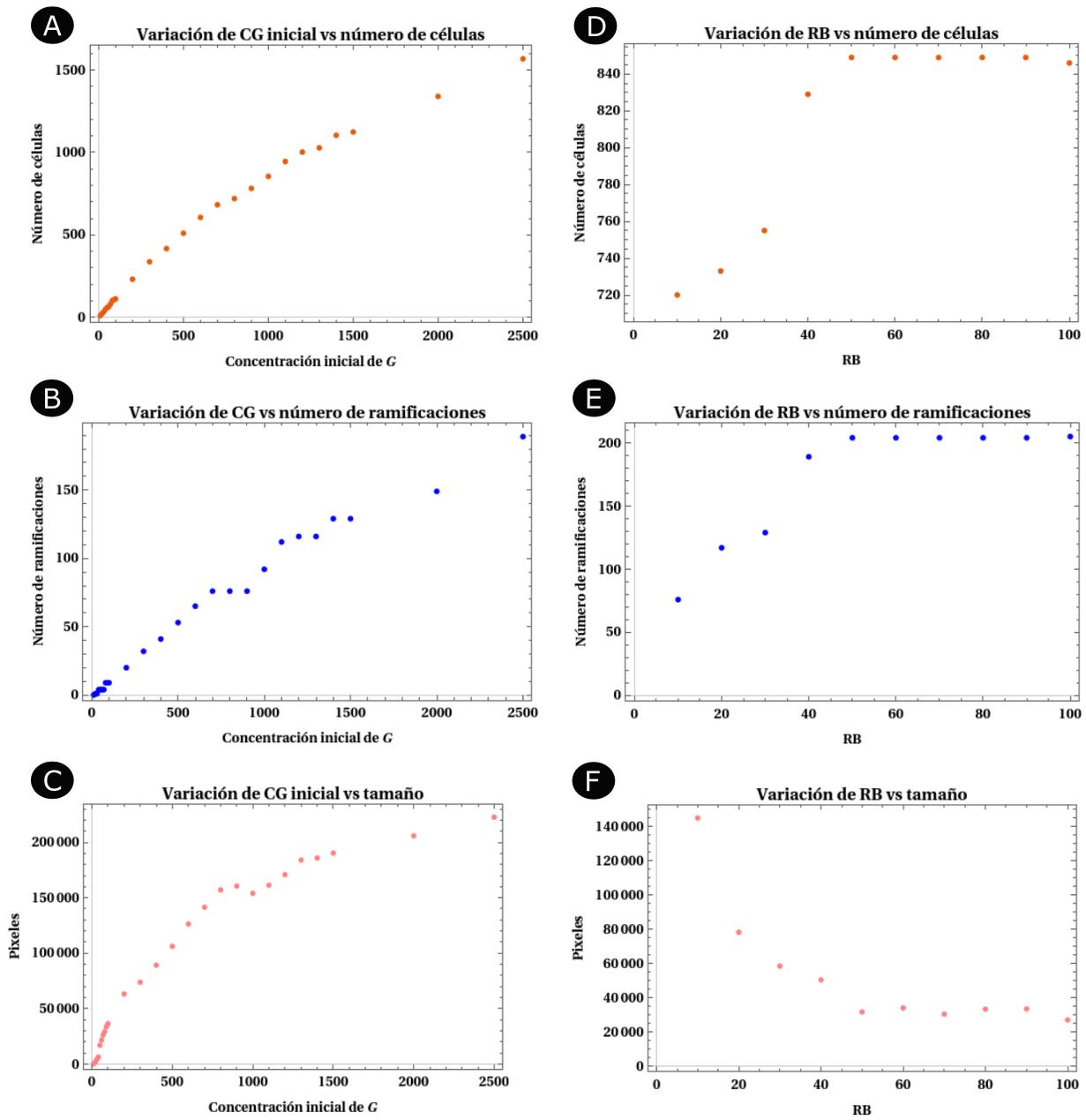


Figura 12. Gráficas de la variación de C_G y de R_B . Resultados de la variación de C_{G0} : A, B y C. Resultados de la variación de R_B : D, E y F. De arriba hacia abajo: número de células, número de ramificaciones y tamaño en píxeles.

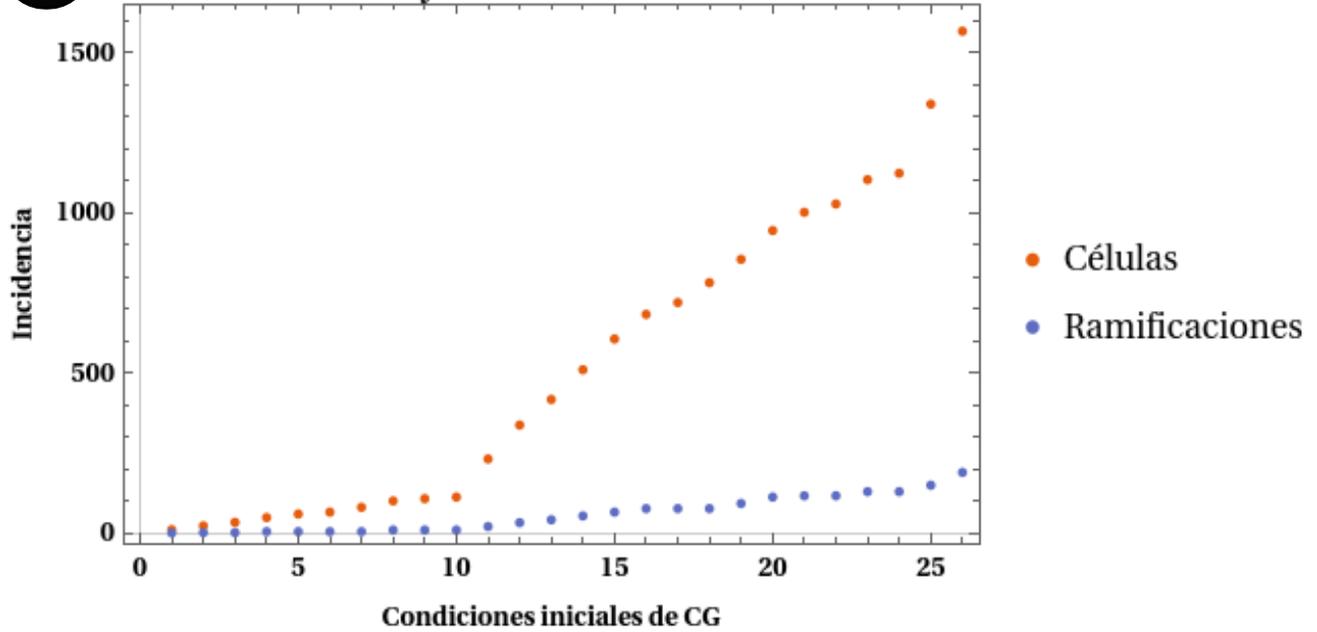
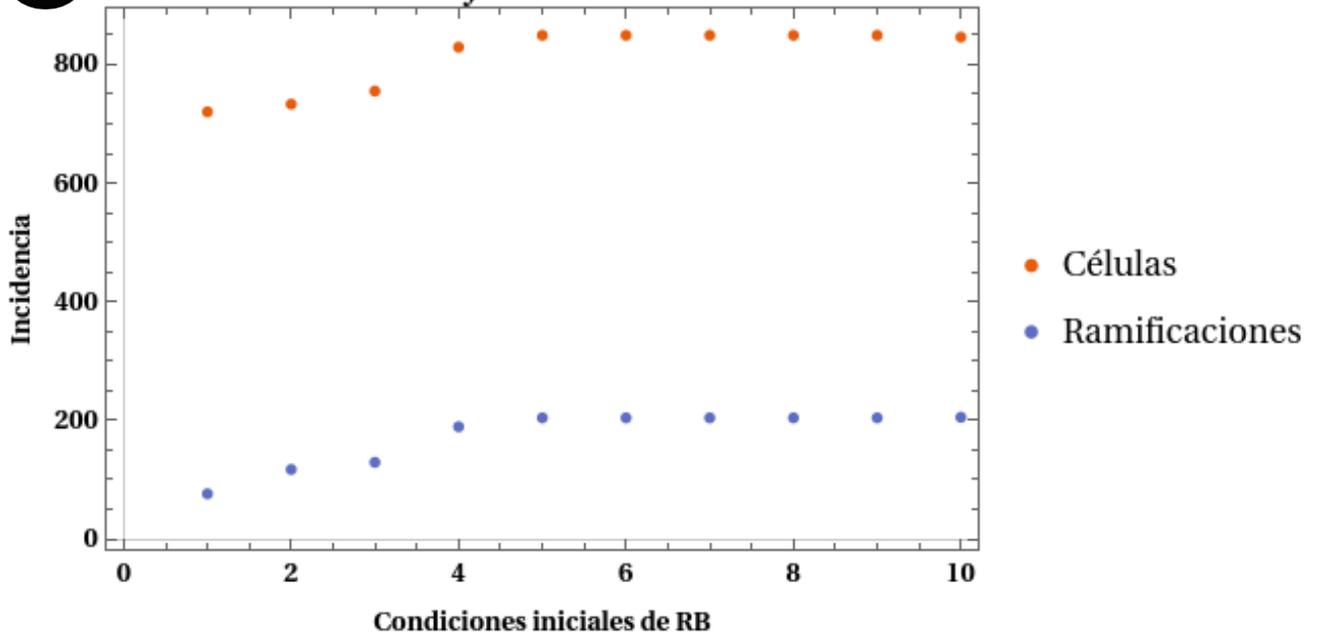
A**Número de células y ramificaciones variando CG inicial****B****Número de células y ramificaciones variando RB**

Figura 13. Gráficas del número de células y ramificaciones variando las condiciones iniciales de C_G y de R_B . A) variación en la concentración de G (C_G) inicial y B) variación en la regla de disminución (R_B).

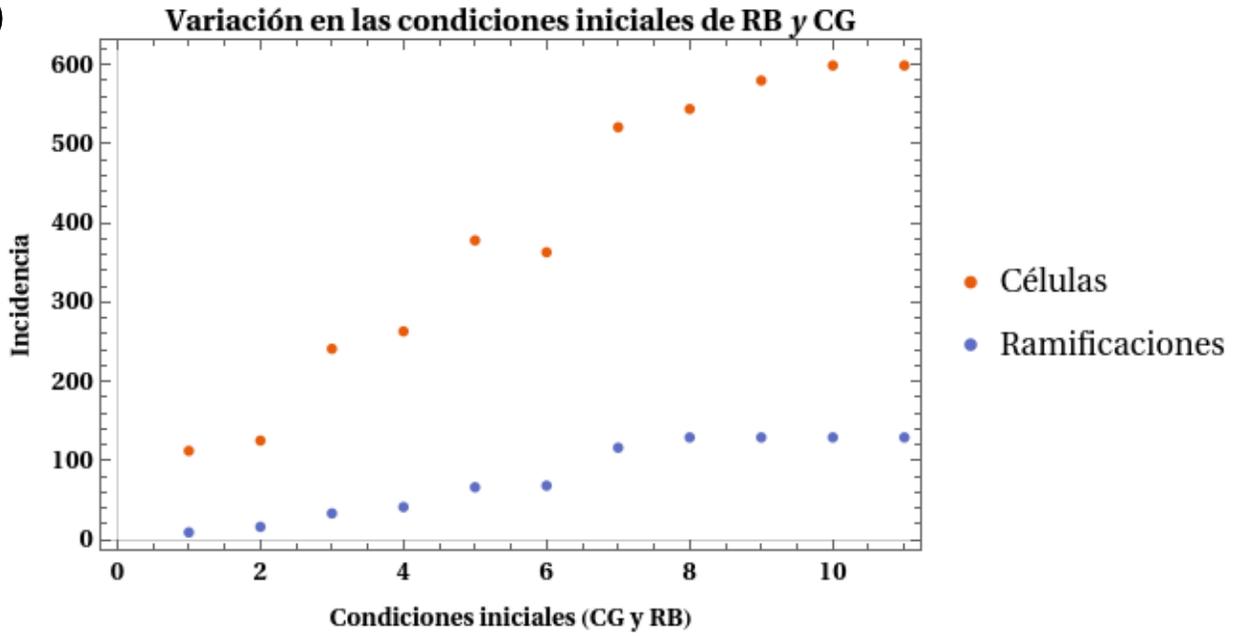
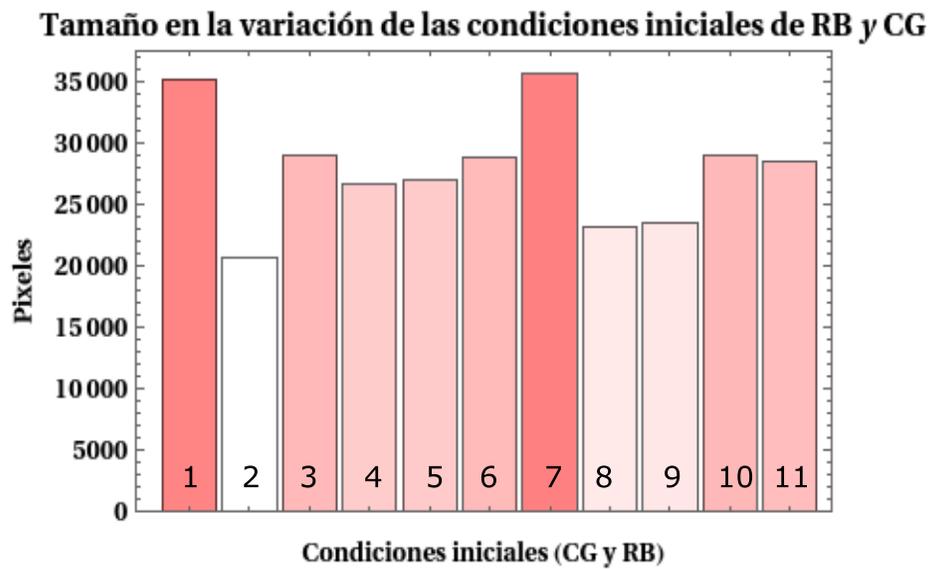
A**B**

Figura 14. Gráficas de la variación simultánea de C_G y de R_B . A) comparación de número de células y ramificaciones. B) tamaño en diferentes condiciones iniciales variando tanto G_{B0} como R_B .

4.2 Otros factores que afectan la forma

En esta sección el objetivo de las simulaciones fue observar cómo influían otros factores en el estado proteínico y en la generación de la forma. Las variaciones consistieron en el encendido y apagado de los diferentes factores. En todas las simulaciones se dejaron fijos los valores de $C_{G0}=1000$, $R_G=1$, $C_{B0}=500$ y $R_B=10$. En cada experimento se realizaron 5 repeticiones.

1) Todos los factores encendidos

Las simulaciones se realizaron con valores encendidos en todos los factores: estructura determinada de las proteínas, presencia del núcleo, estrés ambiental y anclaje de la célula inicial. Se observó que en todas las simulaciones las formas resultantes coincidieron con la forma tipo, similar a la de un helecho. No obstante, se observaron variaciones en sus ramificaciones (Figura 15, B).

2) Sin estructura determinada de la proteína

En esta simulación se probó el efecto del valor específico y fijo de las proteínas en la forma de los sistemas multicelulares. Este botón al estar encendido asigna los valores preestablecidos de G y B; y al estar apagado asigna un valor aleatorio a las matrices de cada proteína. Su significado biológico es que la proteína no presenta alteraciones para llevar a cabo su función, por mutaciones. Se observó que no se generó, en ninguna simulación, la forma tipo. Se observaron agentes o agregaciones de agentes en línea con una o ninguna ramificación (Figura 15, F).

3) Presencia del núcleo

En esta simulación se probó el efecto de la presencia del núcleo en la forma final del agente. Este botón al estar encendido implica los procesos de compartimentalización de la regulación transcripcional y de replicación, así como una capa de protección al DNA. Mientras que cuando está apagado el núcleo, entonces el estrés ambiental es más fuerte sobre la regulación genética.

Se observó que en ausencia del núcleo y con estrés ambiental no hay una forma tipo, sino una aglomeración sin una estructura determinista definida y sin un patrón establecido a diferencia de cuando hay núcleo (Figura 15, D).

4) Estrés ambiental

En esta simulación se probó el efecto del estrés ambiental en la forma del sistema multicelular de agentes. Al estar encendido implica que hay una probable interacción entre moléculas del medio y el DNA que modifica de manera aleatoria el resultado final de la traducción por cambiar el estado proteínico a través de las modificaciones postraduccionales o del perfil de expresión genética.

Se observó que, al estar apagado el estrés ambiental, los sistemas multicelulares tenían la forma tipo, con estructura determinista y no se encontró ninguna variación entre las simulaciones (Figura 15, A).

5) Anclaje de la célula inicial

El objetivo de estas simulaciones fue probar la importancia de un anclaje como eje para la generación de la forma. El factor anclaje representa factores físicos y biológicos que posicionan al embrión. En el modelo está determinado por el vector inicial. Se observaron variaciones en las formas resultantes, ninguna como la forma tipo, pero si se observaron ramificaciones en las formas obtenidas. Algunas de las formas tenían menos de 10 agentes celulares (Figura 15, C).

6) Combinación sin núcleo y sin estructura determinada de las proteínas.

En estas simulaciones se probó la combinación de dos factores: la ausencia del núcleo y la estructura aleatoria de proteínas. Como resultado se observaron variaciones en las formas resultantes y no se formó ningún patrón. Las formas son pequeñas y los agentes parecen aglomerados (Figura 15, E).

7) Combinación sin núcleo y sin estrés ambiental

Por último, se probó la combinación de dos factores: la ausencia del núcleo y el estrés ambiental. Como resultado se observó que todas las formas presentan estructura determinista como la forma tipo y sin ninguna variación (Figura 15, A).

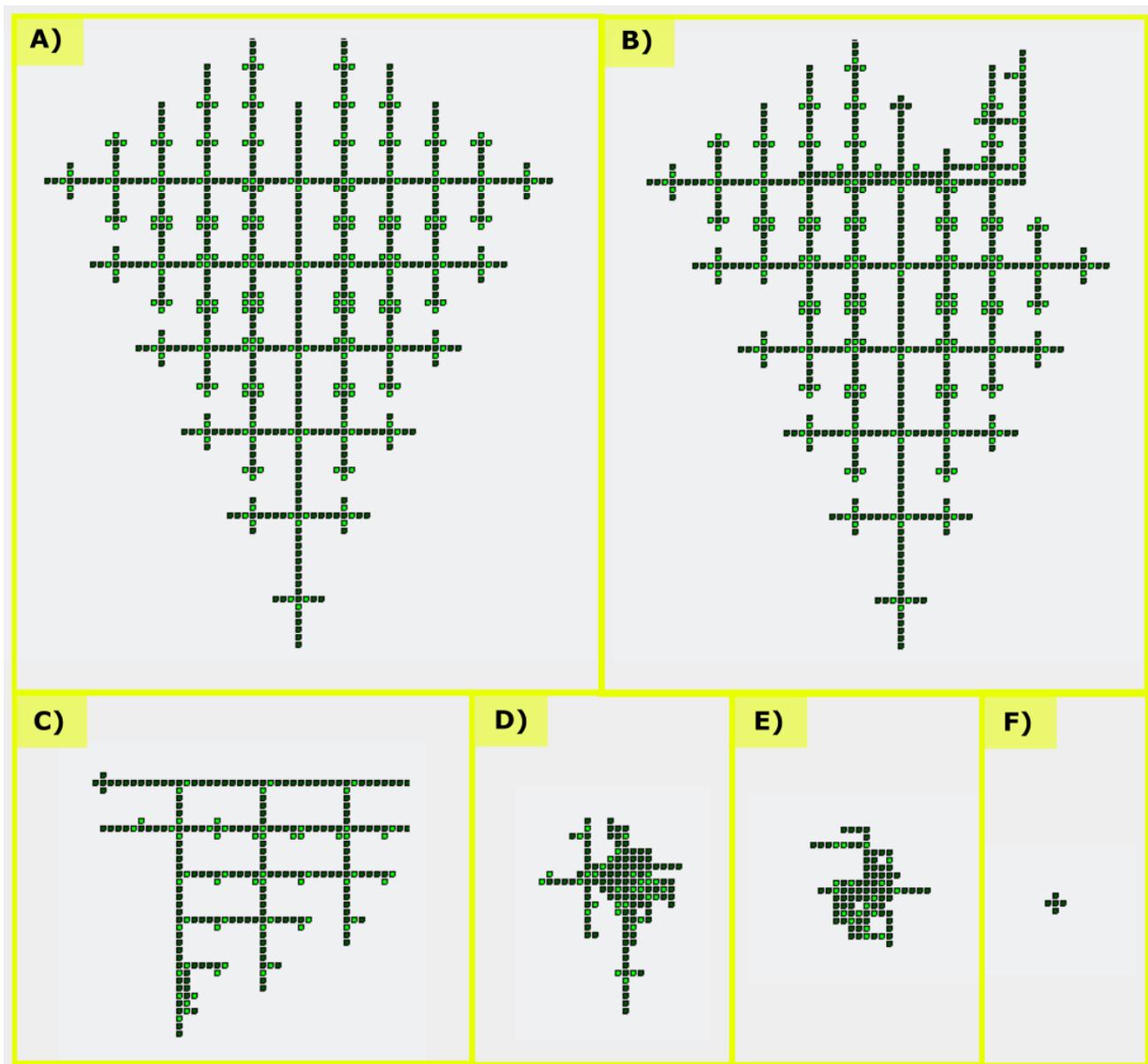


Figura 15. Factores que alteran la forma. Agentes multicelulares resultado de las simulaciones en la variación de la ocurrencia de otros factores: A) fenotipo resultado de las simulaciones sin estrés ambiental y de la combinación ausencia del núcleo y estrés ambiental; B) todos los factores encendidos; C) sin anclaje inicial; D) ausencia de núcleo; E) sin núcleo y estructura de proteínas determinada; F) sin estructura de proteínas determinada. Los valores $C_{G0}=1000$, $R_G=1$, $C_{B0}=500$ y $R_B=10$ fueron fijos.

Capítulo 5. Discusión

El modelo se sustenta en la emergencia de las funcionalidades de los sistemas vivos desde la interacción de las macromoléculas (Drack y Wolkenhauer, 2011), dentro de un marco determinista. Además, el modelo retoma la morfogénesis dentro de la biología teórica como lo propuso Waddington y René Thom, para entrar en las explicaciones más que una descripción del proceso (Gare, 2017). Por último, se justifica en el avance de la biología evolutiva del desarrollo.

5.1 Importancia del estado proteínico en el proceso morfogenético

El objetivo de este estudio fue determinar el papel del estado proteínico y sus variaciones durante la formación de estructuras deterministas en organismos eucariontes multicelulares, durante la segmentación. La implementación computacional se escogió debido a que la matemática de la autoorganización no siempre se puede resolver de manera formal (Maini y Baker, 2012). Mientras que con métodos basados en agentes se puede abordar tanto la emergencia como la autorreferencialidad. En este modelo, al implementar la autorreferencialidad de la división celular, se observó la emergencia de autoorganización entre los agentes celulares y de formas deterministas con sólo afectar al estado proteínico.

Este modelo se sitúa en las fases iniciales de la morfogénesis, la cual se entiende como un fenómeno que abarca diversas etapas y procesos desde un punto de vista biológico. De manera interesante, los resultados del modelo se pueden interpretar como el mecanismo de la determinación celular, la cual especifica los linajes celulares como consecuencia de los patrones espaciales de los sistemas en desarrollo. Lo que corresponde al plan corporal en animales y su análogo en plantas. La diferenciación no debe ser confundida con la determinación. La diferenciación celular es un proceso posterior a la determinación, en la cual las células de un linaje, determinado previamente, alcanzan su maduración, resultando en células con una función específica. Desde el punto de vista del modelo, el establecimiento de la simetría de los embriones debería ser complementado con esta perspectiva.

Este modelo se construyó sustentado en evidencia empírica de la embriogénesis en

organismos multicelulares. Las evidencias fueron: las proteínas morfogenéticas dentro de redes de regulación genética que, en este modelo, se componen de proteínas como G y B y las interacciones de estas proteínas dentro de una red de regulación genética. También, se construyó considerando la recursividad del sistema representada en las divisiones celulares y en la regulación específica de las proteínas de la red (Davidson y Erwin, 2006; A. S. Wilkins, 2014). Además, la división asimétrica se consideró como generadora de una segregación diferencial de las proteínas durante la segmentación (Gilbert y Barresi, 2016; Pillitteri et al., 2016). Por último, algunos aspectos de la conceptualización teórica del proceso de desarrollo planteada por Waddington como creodos, canalización y homeorresis (Gare, 2017; Waddington, 1976). Se supuso que la consecuencia de estos procesos es la regulación y la variación de las proteínas durante el desarrollo embrionario (Figura 3). En este modelo las proteínas son morfógenos capaces de marcar una dirección de división y señalar la posición de una célula nueva, lo que al final origina una forma definida.

Este modelo contempla aspectos biológicos y físicos en contraparte a modelos computacionales que se desarrollan con una perspectiva puramente física o matemática. Algunos de estos modelos representan a las células como polígonos y los movimientos celulares se calculan con base en sus vértices y se centran en poder entender el comportamiento celular para la formación de tejidos (Maini y Baker, 2012; Weliky, Minsuk, Keller, y Oster, 1991; Weliky y Oster, 1990). Otros trabajos mencionan que la morfogénesis en animales ocurre con el movimiento celular y con las nuevas interacciones entre las células (R. Keller et al., 2003; Oster et al., 1983). Sin embargo, los modelos mencionados consideran otras etapas del desarrollo embrionario como la gastrulación y organogénesis en general. En este modelo los movimientos e interacciones celulares son explicadas por la variación del estado proteínico, lo anterior podría ser consecuencia de la concentración de G. En este sentido, este modelo inicialmente es aplicado a la segmentación, pero podría ser extrapolado a otras etapas del desarrollo.

Un aspecto importante del modelo propuesto es que no se implementa como tal un activador ni un inhibidor a diferencia de un modelo de reacción-difusión, sino que la forma resultante es consecuencia de las interacciones de dos proteínas y la recursividad del proceso. Aunque el modelo de morfógenos inhibidores y activadores de Turing (Turing, 1952) se ha

sustentado en evidencia química, el contexto del desarrollo embrionario carece de evidencia certera (Maini y Baker, 2012).

Con este modelo se obtuvieron sistemas multicelulares de agentes con formas similares a la forma de un helecho, debido a que se tomó como forma tipo. Se observaron variaciones en cuanto al tamaño y número de ramificaciones dependiendo del valor de la concentración inicial de G. Se observó que, al disminuir la concentración inicial de G, disminuye el tamaño del sistema multicelular. Un aspecto interesante que se observó fue que a partir de una concentración de $G=700$ el tamaño se estabiliza teniendo un crecimiento en menor proporción cuando sólo se incrementa C_{G0} .

Se observó que, el tamaño final del agente no es dependiente de G o B, sino que aparentemente existe una relación definida por intervalos de valores de concentración de G y B. Lo anterior, se observó al variar de manera conjunta a G y B, donde se observaron variaciones de la forma en tamaño y número de ramificaciones, pero propias de un rango de condiciones iniciales de C_{G0} y R_B . Al salir de uno de estos rangos, se observó una variación de la forma, pero propia del intervalo en que se encuentran los valores de C_{G0} y R_B . Esto, en la realidad biológica, corresponde a la dinámica del estado proteínico.

Con los resultados del modelo se puede deducir que el mantenimiento de la forma está en función de un rango de posibles estados proteínicos. Al salir de este rango existe la posibilidad de generar otros fenotipos. Esto concuerda con los paisajes epigenéticos propuestos por Waddington (Baedke, 2013; Waddington, 1957) (Figura 2). Los rangos de estado proteínico son consecuencia directa de la traducción genética, por lo cual coinciden con un genotipo para un conjunto de fenotipos. Es decir, los rangos de estados proteínicos son los causantes de los fenotipos dentro del conjunto. El mantenimiento de los rangos está sujeto a la probabilidad ligada a la división celular asimétrica y al estrés ambiental. En el contexto del desarrollo embrionario la variación de los rangos de estados proteínicos está sometida a las restricciones del desarrollo. De esta manera no todos los fenotipos son posibles ni son favorables para la supervivencia del organismo.

Los creodos concilian este comportamiento, ya que cada rango corresponde a un mismo

tipo de forma, basado en la interacción de los genes que estarían actuando en un proceso de desarrollo bajo determinadas condiciones. Esto sucede a pesar de que G es la proteína de crecimiento y se podría pensar que es la que determina el tamaño final del agente. Sin embargo, los resultados sugieren que el tamaño depende, además, de las restricciones físicas como el número máximo de espacios para dividirse.

El modelo presentado en este trabajo concuerda con el planteamiento de nivel de regulación genética de *kernel*. Un *kernel* es un subcircuito de redes genéticas regulatorias implicadas en la construcción y especificación espacial de partes del cuerpo en el desarrollo embrionario (Davidson y Erwin, 2006). En este modelo el *kernel* está compuesto por la interacción de sólo dos proteínas morfogenéticas. Incluso, la conceptualización de las proteínas implementadas coincide con las propiedades de las proteínas descritas para el *kernel*. Las propiedades son: genes que codifican para factores de transcripción, son proteínas morfogenéticas, sólo se expresan en momentos específicos del desarrollo y su estructura de regulación es recursiva (Davidson y Erwin, 2006).

Un aspecto interesante fue la autosimilitud. Se observó que cuando varían C_{G0} y R_B de manera simultánea hay un tamaño máximo sin importar el valor de C_{G0} . Esto puede ser consecuencia de la autorreferencialidad y los rangos del estado proteínico. Un ejemplo de crecimiento descontrolado con una gran diversidad de rangos proteínicos es el cáncer. En este sentido la autorreferencialidad no forma estructuras sino parece ser un ente aislado, debido a que no se alcanza un estado de equilibrio entre los elementos, por lo cual, no se genera un fenotipo determinado.

Un debate emergente, de la perspectiva de este trabajo, es ¿cómo podemos distinguir el crecimiento y la morfogénesis en la forma final del agente? es decir, ¿cómo podemos diferenciar estos procesos? Un criterio podría ser que sólo hay crecimiento cuando se observan líneas o agregaciones de células sin forma definida, como se observó en algunas simulaciones (Figura 15, D, E y F). En cambio, la morfogénesis está presente cuando en el resultado final se observan patrones como resultado de la autorreferencialidad (Figura 9, 10, 11 y 15 A y B). Lo anterior, concuerda con los resultados de los modelos basados en reacción difusión en los que hay

morfogénesis cuando hay formación de patrones (Garikipati, 2017; Maini y Baker, 2012; Turing, 1952). Esto sugiere que la morfogénesis, no depende de un mecanismo de activadores e inhibidores, sino que se debe a la acción conjunta de al menos dos proteínas morfogenéticas con: 1) estructura, para realizar una función específica; 2) concentración y 3) un gradiente determinado. Por lo tanto, a las características propias del estado proteínico definidas en este trabajo. Es decir, la participación del estado proteínico está implicada directamente en la forma final del agente.

Se han propuesto dos tipos principales de modelación para la determinación celular, modelos de pre-patrón químicos y modelos de movimiento celular. Los primeros se basan en la hipótesis de que se genera un pre-patrón químico espacial al que las células responden diferenciándose según el estado de su entorno local. Los morfógenos indican a las células su posición en el campo de desarrollo (Houchmandzadeh, Wieschaus, y Leibler, 2002; Maini y Baker, 2012; Monk, 1998; Tostevin, Ten Wolde, y Howard, 2007; Wolpert, 1969). Sin embargo, estos modelos se aplican en etapas más avanzadas del desarrollo las cuales son posteriores a la segmentación y para moléculas que están al exterior de las células.

Otros modelos en animales se enfocan en la segmentación, gastrulación, somitogénesis, neurulación y formación de extremidades. Sin embargo, estos modelos parten de células determinadas (Honda, Tanemura, y Nagai, 2004; R. Keller et al., 2003; R. Keller, Shih, y Domingo, 1993; Weliky et al., 1991; Weliky y Oster, 1990). El modelo que se presenta evoca al proceso de determinación de grupos celulares, a partir de los cuales se genera una forma determinada. Por lo tanto, bajo este modelo se puede especificar que la determinación celular corresponde al inicio de la morfogénesis, mientras que la diferenciación celular es consecuencia de la determinación y corresponde a etapas avanzadas de la morfogénesis. La determinación es cuando una célula pluripotencial queda en una fase con potencia a varios linajes, mientras que en la diferenciación la potencia de las células está dentro de un sólo linaje.

Existen trabajos de modelación de la segmentación animal, espacialmente explícitos, que representan de forma similar el proceso de la segmentación en vertebrados. Sin embargo, estos modelos se enfocan en las fuerzas entre células y la posición de los nuevos ejes basados en la

posición del áster del centrosoma, pero no mencionan la participación de la función del estado proteínico (Pierre, Sallé, Wühr, y Minc, 2016). Por otra parte, en plantas se ha modelado la morfogénesis, basado en cambios genéticos y la asignación de una regla geométrica. Los autores sugieren la existencia de reglas geométricas que determinan el proceso morfogenético durante el desarrollo temprano en plantas (Wabnik, Robert, Smith, y Friml, 2013; Yoshida et al., 2014). Esto concuerda con lo observado en este modelo, ya que se está recuperando el comportamiento geométrico sin la necesidad de una asignación de coordenadas. Además, se considera el efecto de un gradiente de proteínas morfogenéticas que va disminuyendo en cada división, lo cual se asemeja a los modelos de desarrollo de plantas.

Con este modelo se corrobora que las divisiones celulares durante la segmentación generan un patrón autoorganizado de estados proteínicos que resulta en el establecimiento de los planes corporales en animales y su análogo en plantas.

5.2 Otros factores implicados en la morfogénesis

Hasta este momento la discusión se ha centrado en la importancia de la variación del estado proteínico. Pero, falta mencionar la importancia de otros factores que podrían estar involucrados en la morfogénesis. Estos factores, como se mencionó, son comunes a los eucariontes multicelulares. El primer factor que se modificó fueron las alteraciones a la estructura de la proteína, similar a mutaciones. Se observó que, si la estructura de la proteína cambia debido a mutaciones, entonces no hay una forma tipo definida. Al ser proteínas morfogenéticas G y B, se observó que repercute totalmente en el desarrollo completo del organismo, ya que en algunos casos no se genera una forma ni crecimiento. Esto concuerda con la robustez de las proteínas morfogenéticas descritas para los *kernels* (Davidson y Erwin, 2006).

La ausencia del factor de anclaje inicial de la célula causa variaciones al eje principal, ocasionando alteraciones que se alejan de la forma tipo. En el desarrollo embrionario de un organismo podría originar deformaciones, no precisamente por fallas en el proceso morfogenético. Más bien afecta el crecimiento de la forma al no tener una estructura inicial, que permita el acomodo correcto de las células. Esta observación requiere de pruebas experimentales ya que es un tema de debate, la participación exacta de los factores físicos durante la

morfogénesis.

Se probó el efecto del núcleo celular ya que es un elemento compartido entre los organismos eucariontes multicelulares, se implementó como un factor que aporta compartimentalización de la regulación genética. Se observó que, sin efecto del núcleo y estrés ambiental se origina un agregado sin un patrón aparente. Mientras que, en la presencia de núcleo, aunque sigue estando sometido al estrés ambiental, se genera un patrón definido que presenta variaciones dentro de una forma tipo determinada, probablemente debido a la canalización. Esto podría deberse a que hay menos interacciones de moléculas del medio extracelular con el DNA. Por lo tanto, se plantea que el núcleo tiene como consecuencia aminorar el estrés ambiental sobre la regulación genética y de esta manera contribuir al determinismo de la forma.

Una simulación interesante fue probar si la ausencia del núcleo y del estrés ambiental generan una forma definida. Se observó que la interacción de las proteínas formó una estructura definida, lo cual sugiere que la dinámica e interacciones del estado proteínico es suficiente para originar una forma, cuando no hay perturbaciones ambientales.

Al explorar el desarrollo de la multicelularidad se han propuesto dos tipos principales de multicelularidad, la agregativa y la clonal. La agregativa se refiere a organismos que en una fase de su ciclo de vida son unicelulares y en otra forman agregados multicelulares, que en algunas ocasiones generan formas estereotípicas. La clonal hace referencia a la multicelularidad a partir de un cigoto como en plantas y animales (Arias Del Angel, Escalante, Martínez-Castilla y Benítez, 2017; Grosberg y Strathmann, 2007; Knoll, 2011). Este modelo hace referencia a la multicelularidad clonal a partir de un cigoto. Lo anterior debido a que este modelo intenta explicar la morfogénesis a causa de las divisiones celulares y como éstas varían el estado proteínico. Por lo cual, la multicelularidad agregativa, donde no hay un único genoma al ser consecuencia de una agregación de células no está considerada bajo el mecanismo planteado en este modelo, sino de otros mecanismos como plantean otros autores (Arias Del Angel et al., 2017; Rivera-Yoshida, Arias Del Angel y Benítez, 2018; Van Cauwelaert, Arias Del Angel, Benítez y Azpeitia, 2015).

En este modelo no es necesaria la información posicional para la morfogénesis, sino el

estado proteínico, como factor dinámico a través de las divisiones celulares durante la segmentación, a consecuencia de la regulación genética y epigenética. Sin embargo, a pesar de los resultados, es muy probable que haya otros mecanismos morfogenéticos en el desarrollo embrionario. Cabe mencionar que el estado proteínico no es la única vía por la cual se puede generar morfogénesis, ya que otros modelos la generan cuando se incluye la información posicional (Gaume y Torres-Padilla, 2015).

5.3 Importancia evolutiva de “pocas” proteínas en el desarrollo

Es importante recalcar que, en este modelo, las proteínas dirigen el surgimiento de la forma por interactuar con el vector. No obstante, no es suficiente la función de la proteína, además, se deben considerar las condiciones intra y extracelulares que en cierta medida están limitadas por el núcleo. Por lo cual, este modelo considera a la morfogénesis como un fenómeno autoorganizado, al igual que otros autores, quienes lo mencionan en etapas tempranas del desarrollo (Gare, 2017; Maini y Baker, 2012; Melkikh y Khrennikov, 2018).

Con este modelo *in silico*, se probó que con dos proteínas con funciones distintas pueden dar como resultado un agente con forma determinada simple, pero con patrones definidos, que incluso muestran autosimilaridad. Sin embargo, en la morfogénesis de un organismo actúa una variedad más amplia de proteínas morfogenéticas. Por ejemplo, en animales las proteínas que participan en el desarrollo embrionario conforman la caja de herramientas genética (*genetic toolkit*). Estas proteínas corresponden a factores de traducción y transducción de señales. Están codificadas en aproximadamente un grupo de no más de trescientos genes, que representan una pequeña fracción del total de número de genes en genomas de animales los cuales varían entre 12000 a 25000 (A. S. Wilkins, 2014). La variedad de proteínas morfogenéticas pertenece a un grupo pequeño de familias de proteínas que regulan el desarrollo embrionario, por ejemplo, los genes homeóticos y los genes de la familia MADS (Meyerowitz, 2002).

Una observación a este modelo es el hecho de considerar factores externos a un programa de desarrollo genético. Este modelo parte de proteínas, codificadas en un genoma virtual. Sin embargo, considera que no hay herencia genética de un instructivo, sino que sólo de proteínas; y que son sus interacciones las que participan de manera dinámica en el establecimiento de

patrones espaciales y funcionales. En este sentido este modelo podría ampliarse al incorporar otro tipo de interacciones en etapas del desarrollo posteriores a la segmentación temprana. Se pueden considerar interacciones dentro de las redes de regulación genéticas como epistasis y pleiotropía; interacciones y fisiología celular que incluyen procesos de migración, adhesión y comunicación celular; y, por último, incluir interacciones ambientales junto con epigenética.

Finalmente, desde una perspectiva de la biología evolutiva y con las evidencias mencionadas, se sugiere que, con poca variedad de proteínas morfogenéticas, se puede originar una forma determinista. Que el proceso morfogenético es universal en eucariontes y no es necesario que tenga un ancestro en común, sino la convergencia de proteínas que cumplan funciones similares. Lo anterior explica el origen independiente del proceso embrionario en distintos grupos biológicos, como plantas y animales.

Dicho de otra manera, la determinación de la forma en los sistemas vivos se observa desde las interacciones de las macromoléculas (Baker et al., 2008). Los ejemplos provienen de la biología del desarrollo, donde dos embriones pueden verse similares, mientras que partes de ellos, inicialmente en la misma posición, toman cursos espaciales muy diferentes a lo largo de la ontogénesis. En consecuencia, los sistemas se caracterizan por su "estabilidad en su conjunto". Este concepto se extiende sobre los niveles jerárquicos. En un sistema, la estructura del conjunto determina el comportamiento de las partes, no viceversa, como en una máquina (Melkikh y Khrennikov, 2018).

Por lo tanto, la interpretación de este modelo postula a la morfogénesis como consecuencia de la variación del estado proteínico dentro de rangos que determinan un conjunto de fenotipos y establecen la determinación celular. Esta entidad dinámica, el estado proteínico, no requiere de muchos tipos de proteínas ya que sus interacciones son las que generan la forma a través de la recurrencia de ellas. Por lo cual, no es necesario que el desarrollo ocupe todo el genoma en la determinación de los tipos celulares que establece la morfogénesis.

Conclusiones

En este modelo se observó que el estado proteínico es un factor que está implicado en la determinación de la forma, sin necesidad de especificar las coordenadas de las células. Se observó que el estado proteínico junto con la recursividad del sistema son aspectos que tienen un rol importante en la morfogénesis, específicamente en el proceso de determinación durante la segmentación temprana. La consecuencia del estado proteínico es determinar el fenotipo celular. Desde una perspectiva biológica, se puede comparar con la determinación. La regulación del estado proteínico permite la estabilidad del surgimiento de planes corporales y patrones espaciales.

En cuanto a las características compartidas por los eucariontes en relación al proceso de morfogénesis se plantea con base en el modelo que: 1) la regulación multiniveles de la expresión genética, en especial el núcleo, facilita la determinación de la forma al impedir la interacción del genoma con el ambiente; 2) la entidad dinámica, es decir el estado proteínico, determina la funcionalidad y dirección durante la morfogénesis, cabe mencionar que esto es consecuencia de un sistema de dos elementos que corresponden al DNA y a las proteínas; 3) la división celular en función del estado proteínico y su regulación, junto con la recurrencia del proceso son suficientes para la obtención de la información necesaria para el surgimiento de la forma; 4) por último, la posición de cada célula nueva es resultado de la interacción de la entidad dinámica más las restricciones físicas.

Referencias

- Arias Del Angel, J. A., Escalante, A. E., Martínez-Castilla, L. P., y Benítez, M. (2017). An Evo-Devo Perspective on Multicellular Development of Myxobacteria. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 328(1–2), 165–178.
<https://doi.org/10.1002/jez.b.22727>
- Averbukh, I., Gavish, A., Shilo, B. Z., y Barkai, N. (2017). Dealing with noise: The challenge of buffering biological variability. *Current Opinion in Systems Biology*, 1, 69–74.
<https://doi.org/10.1016/j.coisb.2016.12.011>
- Baedke, J. (2013). The epigenetic landscape in the course of time: Conrad Hal Waddington's methodological impact on the life sciences. *Studies in History and Philosophy of Science Part C :Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 44(4), 756–773. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2013.06.001>
- Baker, R. E., Schnell, S., y Maini, P. K. (2008). Mathematical Models for Somite Formation. *Current Topics in Developmental Biology*, 81, 183–203.
<https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Balietti, S., y Helbing, D. (2012). Agent-Based Modeling. En D. Helbing (Ed.), *Social self-organization agent-based simulations and experiments to study emergent social behavior* (p. 341). <https://doi.org/10.1007/978-3-642-24004-1>
- Bickmore, W. A. (2001). Eukaryotic Chromosomes. *Encyclopedia of Life Sciences*, 1–7.
<https://doi.org/10.1038/npg.els.0001153>
- Blackburn, E. (2001). Telomeres, 1–7.
- Bleichert, F., Botchan, M. R., y Berger, J. M. (2017). Mechanisms for initiating cellular DNA replication. *Science*, 355(6327). <https://doi.org/10.1126/science.aah6317>
- Cedar, H., y Bergman, Y. (2009). Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nature reviews. Genetics*, 10(5), 295–304.
<https://doi.org/10.1038/nrg2540>
- Clixby, G., y Twyman, L. (2016). Self-replicating systems. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 14(18), 4170–4184. <https://doi.org/10.1039/c6ob00280c>
- Comai, L. (2005). The advantages and disadvantages of being polyploid. *Nature Reviews Genetics*, 6(11), 836–846. <https://doi.org/10.1038/nrg1711>
- Cooke, J., y Zeeman, E. C. (1976). A clock and wavefront model for control of the number of repeated structures during animal morphogenesis. *Journal of Theoretical Biology*, 58(2),

455–476. [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(76\)80131-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(76)80131-2)

- Cridge, A. G., Dearden, P. K., y Brownfield, L. R. (2016). Convergent occurrence of the developmental hourglass in plant and animal embryogenesis? *Annals of Botany*, 117(5), 833–843. <https://doi.org/10.1093/aob/mcw024>
- Davidson, E. H., y Erwin, D. H. (2006). Gene Regulatory Networks and the Evolution of Animal Body Plans. *Science*, 311(February), 796–801. <https://doi.org/10.1126/science.11113832>
- de Lange, T. (2005). Telomeres: Protection and Maintenance. *Encyclopedia of Life Sciences*, 6. <https://doi.org/10.1038/npg.els.0005281>
- de Mendoza, A., Sebé-Pedrós, A., y Ruiz-Trillo, I. (2013). El origen de la multicelularidad. *Investigación y Ciencia*, 32–39. Recuperado de <http://www.investigacionyciencia.es/investigacion-y-ciencia/numeros/2013/2/el-origen-de-la-multicelularidad-10809>
- Deutsch, D. R., Fröhlich, T., Otte, K. A., Beck, A., Habermann, F. A., Wolf, E., y Arnold, G. J. (2014). Stage-specific proteome signatures in early bovine embryo development. *Journal of Proteome Research*, 13(10), 4363–4376. <https://doi.org/10.1021/pr500550t>
- Drack, M., y Wolkenhauer, O. (2011). System approaches of Weiss and Bertalanffy and their relevance for systems biology today. *Seminars in Cancer Biology*, 21(3), 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.05.001>
- Dubrulle, J., McGrew, M. J., y Pourquié, O. (2001). FGF signaling controls somite boundary position and regulates segmentation clock control of spatiotemporal Hox gene activation. *Cell*, 106(2), 219–232. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00437-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00437-8)
- Ershov, D., y Minc, N. (2019). Modeling Embryonic Cleavage Patterns. En F. J. Pelegri (Ed.), *Vertebrate Embryogenesis* (2nd ed., pp. 393–406). New York: Humana Press. <https://doi.org/10.1007/978-1-61779-210-6>
- Gare, A. (2017). Chreods, homeorhesis and biofields: Finding the right path for science through Daoism. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 131, 61–91. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2017.08.010>
- Garfinkel, A., Tintut, Y., Petrasek, D., Boström, K., Demer, L. L., y Swinney, H. L. (2004). Linked references are available on JSTOR for this article : Pattern formation by vascular mesenchymal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(25), 9247–9250.

- Garikipati, K. (2017). Perspectives on the mathematics of biological patterning and morphogenesis. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 99(November 2016), 192–210. <https://doi.org/10.1016/j.jmps.2016.11.013>
- Gaume, X., y Torres-Padilla, M.-E. (2015). Regulation of Reprogramming and Cellular Plasticity through Histone Exchange and Histone Variant Incorporation. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, LXXX. <https://doi.org/10.1101/sqb.2015.80.027458>
- Gierer, A., y Meinherdt, H. (1972). A theory of biological pattern formation. *Kybernetik*, 12, 30–39.
- Gilbert, S. F., y Barresi, M. J. F. (2016). *Developmental Biology*. (S. F. Gilbert, Ed.) (11a ed.). Sunderland, USA: Sinauer Associates.
- Gilbert, S. F., Bosch, T. C. G., y Ledón-Rettig, C. (2015). Eco-Evo-Devo: developmental symbiosis and developmental plasticity as evolutionary agents. *Nature Reviews Genetics*, 16(10), 611–622. <https://doi.org/10.1038/nrg3982>
- Gilbert, S. F., y Epel, D. (2009). Ecological Developmental Biology: Integrating Epigenetics, Medicine and Evolution. *Integrative and Comparative Biology*, 49(6), 727–729. <https://doi.org/10.1093/icb/icp106>
- Graner, F., y Glazier, J. A. (1992). Simulation of biological cell sorting using a two-dimensional extended Potts model. *Physical Review Letters*, 69(13), 2013–2016. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.69.2013>
- Grimm, O., Coppey, M., y Wieschaus, E. (2010). Modelling the Bicoid gradient. *Development*, 137(14), 2253–2264. <https://doi.org/10.1242/dev.032409>
- Grosberg, R. K., y Strathmann, R. R. (2007). The Evolution of Multicellularity: A Minor Major Transition? *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 38(1), 621–654. <https://doi.org/10.1146/annurev.ecolsys.36.102403.114735>
- Gutiérrez-Orozco, J. A. (2008). Máquinas de Estados Finitos. Breve introducción. *Escuela Superior de Cómputo*, 1–16.
- Hamant, O. (2017). Mechano-devo. *Mechanisms of Development*, 145, 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2017.02.004>
- Harley, C. B., y Villeponteau, B. (1995). Telomeres and telomerase in aging and cancer. *Current opinion in genetics y development*, 5(2), 249–255. [https://doi.org/10.1016/0959-437X\(95\)80016-6](https://doi.org/10.1016/0959-437X(95)80016-6)

- Honda, H., Tanemura, M., y Nagai, T. (2004). A three-dimensional vertex dynamics cell model of space-filling polyhedra simulating cell behavior in a cell aggregate. *Journal of Theoretical Biology*, 226(4), 439–453. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2003.10.001>
- Houchmandzadeh, B., Wieschaus, E., y Leibler, S. (2002). Establishment of developmental precision and proportions in the early *Drosophila* embryo. *Nature*, 415(6873), 798–802. <https://doi.org/10.1038/415798a>
- Hubner, M. R., y Spector, D. L. (2010). Chromatin dynamics. *Annu Rev Biophys*, 39, 471–489. <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.093008.131348>
- Islami, A., y Longo, G. (2017). Marriages of mathematics and physics: A challenge for biology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 131, 179–192. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2017.09.006>
- Jungblut, P. R., Holzhütter, H. G., Apweiler, R., y Schlüter, H. (2008). The speciation of the proteome. *Chemistry Central Journal*, 2(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-2-16>
- Katz-Jaffe, M. G., Linck, D. W., Schoolcraft, W. B., y Gardner, D. K. (2005). A proteomic analysis of mammalian preimplantation embryonic development. *Reproduction*, 130(6), 899–905. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00854>
- Keller, E. F., y Segel, L. A. (1970). Initiation of slime mold aggregation viewed as an instability. *Journal of Theoretical Biology*, 26(3), 399–415. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(70\)90092-5](https://doi.org/10.1016/0022-5193(70)90092-5)
- Keller, R., Davidson, L. A., y Shook, D. R. (2003). How we are shaped: The biomechanics of gastrulation. *Differentiation*, 71(3), 171–205. <https://doi.org/10.1046/j.1432-0436.2003.710301.x>
- Keller, R., Shih, J., y Domingo, C. (1993). The patterning and functioning of protrusive activity during convergence and extension of the *Xenopus* organiser. *Journal of Neuroscience*, 13(6), 81–91.
- Knoll, A. H. (2011). The Multiple Origins of Complex Multicellularity. *Annual Review of Earth and Planetary Sciences*, 39(1), 217–239. <https://doi.org/10.1146/annurev.earth.031208.100209>
- Lane, N. J. (2001). Cell Structure. eLS. <https://doi.org/10.1038/npg.els.0001268>
- Lewis, J. (2008). From Signals to Patterns: Space, Time, and Mathematics in Developmental Biology. *Science*, 322(5900), 399–403. <https://doi.org/10.1126/science.1166154>
- Macal, C. M., y North, M. J. (2009). AGENT-BASED MODELING AND SIMULATION. En M.

- D. Rossetti, R. R. Hill, B. Johansson, A. Dunkin, y R. G. Ingalls (Eds.), *Proceedings of the 2009 Winter Simulation Conference* (pp. 86–98). Texas.
- Maini, P. K., y Baker, R. E. (2012). Developmental Biology: Mathematical Modelling of Development. *eLS*, (April). <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0001067>
- Martínez-García, S. J. (2019). *Efecto de la epigenesis en las reversiones evolutivas: desde una perspectiva basada en agentes*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- McCulloch, R., y Navarro, M. (2016). The protozoan nucleus. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 209(1–2), 76–87. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2016.05.002>
- Melkikh, A. V., y Khrennikov, A. (2018). Mechanisms of directed evolution of morphological structures and the problems of morphogenesis. *BioSystems*, 168(December 2017), 26–44. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2018.04.004>
- Meyerowitz, E. M. (2002). Plants compared to animals: the broadest comparative study of development. *Science (New York, N.Y.)*, 295(5559), 1482–1485. <https://doi.org/10.1126/science.1066609>
- Moczek, A. P. (2012). The nature of nurture and the future of evodevo: Toward a theory of developmental evolution. *Integrative and Comparative Biology*, 52(1), 108–119. <https://doi.org/10.1093/icb/ics048>
- Monk, N. A. M. (1998). Restricted-range gradients and travelling fronts in a model of juxtacrine cell relay. *Bulletin of Mathematical Biology*, 60(5), 901–918. <https://doi.org/10.1006/bulm.1998.0046>
- Montévil, M. (2018). A primer on mathematical modeling in the study of organisms and their parts. *Methods in Molecular Biology*, 1702, 41–55. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7456-6_4
- Montévil, M., Speroni, L., Sonnenschein, C., y Soto, A. M. (2016). Modeling mammary organogenesis from biological first principles: Cells and their physical constraints. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 122(1), 58–69. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.08.004>
- Müller, G. B. (2007). Evo-devo: extending the evolutionary synthesis. *Nat Rev Genet*, 8(12), 943–949. <https://doi.org/nrg2219> [pii]\r10.1038/nrg2219
- Newman, S. A., y Müller, G. B. (2010). Morphological Evolution: Epigenetic Mechanisms. *eLS*. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0002100.pub2>
- Niklas, K. J., y Newman, S. A. (2013). The origins of multicellular organisms. *Evolution and*

- Development*, 15(1), 41–52. <https://doi.org/10.1111/ede.12013>
- Odell, G. M., Oster, G., Alberch, P., y Burnside, B. (1981). The mechanical basis of morphogenesis. I. Epithelial folding and invagination. *Developmental Biology*, 85(2), 446–462. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(81\)90276-1](https://doi.org/10.1016/0012-1606(81)90276-1)
- Oster, G. F., Murray, J. D., y Harris, A. K. (1983). Mechanical aspects of mesenchymal morphogenesis. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, VOL. 78, 83–125.
- Palmeirim, I., Henrique, D., Ish-Horowicz, D., y Pourquié, O. (1997). Avian hairy gene expression identifies a molecular clock linked to vertebrate segmentation and somitogenesis. *Cell*, 91(5), 639–648. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80451-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80451-1)
- Palovaara, J., de Zeeuw, T., y Weijers, D. (2016). Tissue and Organ Initiation in the Plant Embryo: A First Time for Everything. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 32(1), 47–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-111315-124929>
- Pardue, M. (2009). Telomeres in Cell Function : Cancer and Ageing. *Life Sciences*, 1–8. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0001168.pub2>
- Pierre, A., Sallé, J., Wühr, M., y Minc, N. (2016). Generic Theoretical Models to Predict Division Patterns of Cleaving Embryos. *Developmental Cell*, 39(6), 667–682. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2016.11.018>
- Pillitteri, L. J., Guo, X., y Dong, J. (2016). Asymmetric cell division in plants: mechanisms of symmetry breaking and cell fate determination. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(22), 4213–4229. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2290-2>
- Raffa, G. D., y Cenci, G. (2015). Telomere. *eLS*, (March), 1–6. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0005787.pub3>
- Rensing, S. A. (2014). Gene duplication as a driver of plant morphogenetic evolution. *Current Opinion in Plant Biology*, 17(1), 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2013.11.002>
- Rensing, S. A. (2016, julio 1). (Why) Does Evolution Favour Embryogenesis? *Trends in Plant Science*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2016.02.004>
- Rivera-Yoshida, N., Arias Del Angel, J. A., y Benítez, M. (2018). Microbial multicellular development: mechanical forces in action. *Current Opinion in Genetics and Development*, 51(July), 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.05.006>
- Robles, V., y Batista, C. (2007). Proteómica: hacia el entendimiento del lenguaje de las proteínas. *Una ventana al quehacer científico*, 14, 97–108. Recuperado de http://www.ibt.unam.mx/computo/pdfs/libro_25_aniv/capitulo_09.pdf

- Rothenberg, E. V. (2016). Eric Davidson: Steps to a gene regulatory network for development. *Developmental Biology*, 412(2), S7–S19.
<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.01.020>
- Satoh, N. (2011). Tunicate Embryos and Cell Specification. En *eLS* (pp. 1–7). John Wiley y Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1038/npg.els.0001514>
- Shilo, B. Z., y Barkai, N. (2017). Buffering Global Variability of Morphogen Gradients. *Developmental Cell*, 40(5), 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2016.12.012>
- Shimmi, O., Umulis, D., Othmer, H., y B., O. M. (2005). Facilitated Transport of a Dpp/Scw Heterodimer by Sog/Tsg Leads to Robust Patterning of the Drosophila Blastoderm Embryo. *Cell*, 120(6), 873–886. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Sick, S., Reinker, S., Timmer, J., y Schlake, T. (2006). WNT and DKK determine hair follicle spacing through a reaction-diffusion mechanism. *Science*, 314(5804), 1447–1450.
<https://doi.org/10.1126/science.1130088>
- Tang, J., Song, M., Wang, Y., Fan, X., Xu, H., y Bai, Y. (2009). Noggin and BMP4 co-modulate adult hippocampal neurogenesis in the APPswe/PS1 Δ E9 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 385(3), 341–345. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.05.067>
- Tostevin, F., Ten Wolde, P. R., y Howard, M. (2007). Fundamental limits to position determination by concentration gradients. *PLoS Computational Biology*, 3(4), 763–771.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030078>
- Tripathi, V., y Prasanth, K. V. (2011). Cell Nucleus. *eLS*, (July).
<https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0001337.pub2>
- Turing, A. M. (1952). The chemical basis of morphogenesis. *Bulletin of Mathematical Biology*, 237(641), 37–72. <https://doi.org/10.1007/BF02459572>
- Van Cauwelaert, E. M., Arias Del Angel, J. A., Benítez, M., y Azpeitia, E. M. (2015). Development of cell differentiation in the transition to multicellularity: A dynamical modeling approach. *Frontiers in Microbiology*, 6(JUN), 1–12.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00603>
- Velazquez, J. J., Su, E., Cahan, P., y Ebrahimkhani, M. R. (2018). Programming Morphogenesis through Systems and Synthetic Biology. *Trends in Biotechnology*, 36(4), 415–429. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.11.003>
- Veloso, F. A. (2016). On the developmental self-regulatory dynamics and evolution of

- individuated multicellular organisms. *Journal of Theoretical Biology*, 417(December 2016), 84–99. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2016.12.025>
- Wabnik, K., Robert, H. S., Smith, R. S., y Friml, J. (2013). Modeling framework for the establishment of the apical-basal embryonic axis in plants. *Current Biology*, 23(24), 2513–2518. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.10.038>
- Waddington, C. H. (1957). *The strategy of the genes*. (Allen y Unwin, Ed.). London.
- Waddington, C. H. (1970). *Towards a Theoretical Biology 1: Prolegomena. 2: Sketches. 3: Drafts*. International Union of Biological Sciences y Edimburgh University Press.
- Waddington, C. H. (1976). *Hacia una biología teórica*. Madrid: Ed. Alianza.
- Weliky, M., Minsuk, S., Keller, R., y Oster, G. (1991). Notochord morphogenesis in *Xenopus laevis*: Simulation of cell behavior underlying tissue convergence and extension. *Development*, 113(4), 1231–1244.
- Weliky, M., y Oster, G. (1990). The mechanical basis of cell rearrangement. I. Epithelial morphogenesis during *Fundulus epiboly*. *Development*, 109(2), 373–386.
- Wilkins, A. S. (2014). The Genetic tool kit: The Life-history of an important metaphor (pp. 1–14).
- Wilkins, M. R., Pasquali, C., Appel, R. D., Ou, K., Golaz, O., Sanchez, J. C., ... Hochstrasser, D. F. (1996). From Proteins to Proteomes : Large Scale Protein Identification by Two-Dimensional Electrophoresis and Amino Acid Analysis. *Bio/Technology*, 14(January), 61–65.
- Willemsen, V., y Scheres, B. (2004). Mechanisms of Pattern Formation in Plant Embryogenesis. *Annual Review of Genetics*, 38(1), 587–614. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.38.072902.092231>
- Willmore, K. E. (2012). The Body Plan Concept and Its Centrality in Evo-Devo. *Evolution: Education and Outreach*, 5(2), 219–230. <https://doi.org/10.1007/s12052-012-0424-z>
- Wolpert, L. (1969). Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation. *Journal of Theoretical Biology*, 25(1), 1–47. [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(69\)80016-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(69)80016-0)
- Wolpert, Lewis. (2016). Positional Information and Pattern Formation. *Current Topics in Developmental Biology*, 117, 597–608. <https://doi.org/10.1016/BS.CTDB.2015.11.008>
- Yoshida, S., BarbierdeReuille, P., Lane, B., Bassel, G. W., Prusinkiewicz, P., Smith, R. S., y Weijers, D. (2014). Genetic control of plant development by overriding a geometric

division rule. *Developmental Cell*, 29(1), 75–87.

<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.02.002>

Zuniga, A., y Zeller, R. (2014). In Turing's hands--the making of digits. *Science*, 345(6196), 516–517. <https://doi.org/10.1126/science.1257501>

Anexo

Código del programa morfo.

```
unit UnitCel; {En esta unidad están los procedimientos para la división celular del agente}

{$mode objfpc}{$H+}

interface

    uses
        Classes, SysUtils;

    type
        Tvector=array[1..2] of integer;//Vectores
        Tprot=array[1..2, 1..2]of integer;//Matrices, las cuales representan las proteínas
        Teprot=record {Representa el estado proteínico, el cual es un registro compuesto
            de dos elementos en dos campos aProt y aCons}
            aProt:TProt;//tipo de proteína
            aCons:integer;//concentración de la proteína
        end;
        Tcel=class(Tobject)//la variable célula es del tipo clase y tiene varios campos
        public
            x,y,index,Bi:integer;//coordenadas de las células(x,y), número de célula, número de ramificación
            G,B1,B2: Teprot; //proteínas
            viv:boolean;//indica si el agente celular está encendido, vivo, o no.
            repro:boolean;//indica si el agente celular ya se dividió
            vec:Tvector;//vector
            procedure creciendo(var cel1:Tcel;var cel2:Tcel);//procedimiento de crecimiento por división celular
            procedure bifurcando(var cel1:Tcel;var cel2:Tcel; var cel3:Tcel; var cel4:Tcel);//procedimiento para
ramificarse
        end;

        //procedimientos
        procedure epigenesis(var vect:Tvector);//el medio afecta a la morfogénesis
        procedure valoresmatriz(var cel:Tcel);//da los valores iniciales de la matriz
        procedure multiplicacion(proteina: tprot; var vecti:Tvector);//multiplica la matriz por el vector
        procedure vectorand(var vector:Tvector);//da los valores del vector inicial de forma azarosa
        procedure normalizante(var vec:Tvector);//realiza la normalización del vector
        procedure inival(var cel:Tcel);//da valores iniciales de las proteínas determinadas
        procedure vectorinicial(var vector:Tvector);//da el vector inicial del agente celular

    var
        epi,ancla,nuc:boolean;//variables: medio (epi), anclaje y núcleo
        totG,totB,dismB,dismG:integer;{tot es la cantidad total de la concentración,
            dism es la regla de disminución}

implementation

    procedure valoresmatriz(var cel:Tcel);{valores matriz asigna valores iniciales a las proteínas,
        a las coordenadas, a viv y bi(contador de bifurcación)}

    var
        i,j,n:integer;

    begin
```

```

cel.x:=0;
cel.y:=0;
cel.viv:=false;{viv es true, cuando nace una nueva célula}
cel.repro:=false;
cel.bi:=1;{bi es el número de bifurcación}

//Para G inicio
for i:=1 to 2 do//I filas, solo dos posiciones
begin
for j:=1 to 2 do//J columnas
begin
n:=random(2);//n toma valores entre 1 y 0, la funcion random da valores menores a lo que está entre
paréntesis
if n=1 then
cel.G.aProt[i,j]:=random(2)//hasta aquí los valores van a ser 0 y 1
else if n=0 then//y si no, es igual a 0
cel.G.aProt[i,j]:=random(2)*-1;//la posición i,j va a tomar los valores de i,j; hasta aquí los valores van
a ser 0 y 1, pero falta -1
end;
end;
cel.G.aCons:=totG;
//Para G final

//Para B1 inicio
for i:=1 to 2 do//I filas, solo dos posiciones
begin
for j:=1 to 2 do//J columnas
begin
n:=random(2);//n toma valores entre 1 y 0, la funcion random da valores menores a lo que está entre
paréntesis
if n=1 then
cel.B1.aProt[i,j]:=random(2)//hasta aquí los valores van a ser 0 y 1
else if n=0 then//y si no, es igual a 0
cel.B1.aProt[i,j]:=random(2)*-1;//la posición i,j va a tomar los valores de i,j; hasta aquí los valores van
a ser 0 y 1, pero falta -1
end;
end;
cel.B1.aCons:=totB;
//Para B1 final

//Para B2 inicio
for i:=1 to 2 do//I filas,solo dos posiciones
begin
for j:=1 to 2 do//J columnas
begin
n:=random(2);//n toma valores entre 1 y 0 , la funcion randmo da valores menores a lo que está entre
paréntesis
if n=1 then
cel.B2.aProt[i,j]:=random(2)//hasta aquí los valores van a ser 0 y 1
else if n=0 then//y si no, es igual a 0
cel.B2.aProt[i,j]:=random(2)*-1;//la posición i,j va a tomar los valores de i,j; hasta aquí los valores van
a ser 0 y 1, pero falta -1
end;
end;
cel.B2.aCons:=totB;
//Para B2 final

end;

```

```

procedure inival(var cel:Tcel);//valores determinados de las matrices
begin
  //aquí se establece el primer estado proteínico
  with cel do
    begin
      x:=0;//declarando las coordenadas iniciales del agente inicial
      y:=0;
      G.aProt[1,1]:=1;
      G.aProt[1,2]:=0;
      G.aProt[2,1]:=0;
      G.aProt[2,2]:=1;
      G.aCons:=totG; //TOT G es la cantidad total de la concentración de G
      B1.aProt[1,1]:=0;
      B1.aProt[1,2]:=1;
      B1.aProt[2,1]:=-1;
      B1.aProt[2,2]:=0;
      B1.aCons:=totB; //TOTB es la cantidad total de la concentración de B
      B2.aProt[1,1]:=0;
      B2.aProt[1,2]:=1;
      B2.aProt[2,1]:=1;
      B2.aProt[2,2]:=0;
      B2.aCons:=totB; //TOTB es la cantidad total de la concentración de B
      bi:=1;
      viv:=false;
      repro:=false;
    end;
  end;
end;

```

```

procedure vectorand(var vector:Tvector);//Asigna valores aleatorios al vector inicial
var
  i,n:integer;

```

```

begin
  begin
    for i:=1 to 2 do
      begin
        n:=random(2);
        if n=1 then
          vector[i]:=random(2)
        else if n=0 then
          vector[i]:=random(2)*-1;//la posición i,j va a tomar los valores de i,j; hasta aquí los valores van a ser 0 y

```

1

```

          end;
        end;
      end;
    end;
  end;
end;

```

```

procedure vectorinicial(var vector:Tvector);//Asigna valores determinados al vector inicial
begin
  vector[1]:=1;
  vector[2]:=0;
end;

```

```

procedure multiplicacion(proteina: Tprot; var vecti:Tvector);//Multiplica las matrices por los vectores
var
  vecto:Tvector;

begin

```

```

vecto[1]:=vecti[1];
vecto[2]:=vecti[2];
vecti[1]:=(proteina[1,1]*vecto[1])+(proteina[1,2]*vecto[2]);
vecti[2]:=(proteina[2,1]*vecto[1])+(proteina[2,2]*vecto[2]);
end;

```

//Crecimiento

{Hace que las células se dividan y se coloquen en la posición de las coordenadas}

```

procedure Tcel.creciendo(var cel1:Tcel;var cel2:Tcel);

```

```

var

```

```

vtemp:Tvector;//vector temporal, para que no cambie el vector resultante despues de la multiplicación

```

```

begin //cel1 es la célula madre, cel2 es la célula hija

```

```

begin

```

```

vtemp:=cel1.vec;

```

```

multiplicacion(cel1.G.aProt, vtemp);//crecimiento hacia adelante, matriz de G por el vector que da el vector

```

temporal

```

cel2.vec:=vtemp;

```

```

Normalizante(cel2.vec);//aquí se normaliza el vector de la célula hija

```

```

Normalizante(vtemp);

```

//asignación de coordenadas de la célula hija dependiente del valor del vector inicio

```

if Cel2.vec[1]>0 then

```

```

begin

```

```

Cel2.x:=Cel1.x+vtemp[1]+5;

```

```

Cel2.y:=Cel1.y+vtemp[2];

```

```

end;

```

```

if Cel2.vec[1]<0 then

```

```

begin

```

```

Cel2.x:=Cel1.x+vtemp[1]-5;

```

```

Cel2.y:=Cel1.y+vtemp[2];

```

```

end;

```

```

if Cel2.vec[2]>0 then

```

```

begin

```

```

Cel2.x:=Cel1.x+vtemp[1];

```

```

Cel2.y:=Cel1.y+vtemp[2]+5;

```

```

end;

```

```

if Cel2.vec[2]<0 then

```

```

begin

```

```

Cel2.x:=Cel1.x+vtemp[1];

```

```

Cel2.y:=Cel1.y+vtemp[2]-5;

```

```

end;

```

```

end;

```

//asignación de coordenadas de la célula hija dependiente del valor del vector final

//asignación del estado proteinico de la célula hija inicio

```

Cel2.Bi:=Cel1.Bi;

```

```

Cel2.G.aProt:=Cel1.G.aProt;//G

```

```

Cel2.G.aCons:=Cel1.G.aCons-1;

```

```

Cel2.B1.aProt:=Cel1.B1.aProt;//B1

```

```

Cel2.B1.aCons:=Cel1.B1.aCons-(trunc(TotB*((dismB*cel1.Bi)/100)));

```

```

Cel2.B2.aProt:=Cel1.B2.aProt;//B2

```

```

Cel2.B2.aCons:=Cel1.B2.aCons-(trunc(TotB*((dismB*cel1.Bi)/100)));

```

```

//asignación de la variación del estado proteínico de la célula hija final
end;

//Bifurcación
{realiza la multiplicación de la matriz de B por el vector y asigna las coordenadas de las células nuevas}
procedure Tcel.bifurcando(var cel1:Tcel; var cel2:Tcel; var cel3:Tcel; var cel4:Tcel);

var
vtemp:Tvector;//vector temporal,para que no cambie el vector resultante de la normalización
ajus:integer;//ajus hace que la concentración de B sea menor despues de cada bifurcación

begin
ajus:=Cel1.Bi mod 2;

//inicio celula lateral 1
vtemp:=cel1.vec;
multiplicacion(cel1.B2.aProt, vtemp);//aquí se bifurca
cel2.vec:=vtemp;
Normalizante(cel2.vec);
Normalizante(vtemp);

//inicio valores de coordenadas dependientes de la dirección del vector
if Cel2.vec[1]>0 then
begin
Cel2.x:=Cel1.x+vtemp[1]+5;
Cel2.y:=Cel1.y+vtemp[2];
end;

if Cel2.vec[1]<0 then
begin
Cel2.x:=Cel1.x+vtemp[1]-5;
Cel2.y:=Cel1.y+vtemp[2];
end;

if Cel2.vec[2]>0 then
begin
Cel2.x:=Cel1.x+vtemp[1];
Cel2.y:=Cel1.y+vtemp[2]+5;
end;

if Cel2.vec[2]<0 then
begin
Cel2.x:=Cel1.x+vtemp[1];
Cel2.y:=Cel1.y+vtemp[2]-5;
end;
//final valores de coordenadas dependientes de la dirección del vector

Cel2.Bi:=Cel1.Bi+1;//contador de bifurcación
Cel2.G.aProt:=Cel1.G.aProt;
Cel2.G.aCons:=trunc(Cel1.G.aCons/4);//valores de concentración de G

//final celula lateral 1

//inicio celula lateral 2
vtemp:=cel1.vec;
multiplicacion(cel1.B1.aProt, vtemp);
if ajus=0 then

```

```

begin
  vtemp[1]:=vtemp[1]*-1;
  vtemp[2]:=vtemp[2]*-1;
end;
cel3.vec:=vtemp;
Normalizante(cel3.vec);
Normalizante(vtemp);

//inicio valores de coordenadas dependientes de la dirección del vector
if Cel3.vec[1]>0 then
begin
  Cel3.x:=Cel1.x+vtemp[1]+5;//+Cel1.x;
  Cel3.y:=Cel1.y+vtemp[2];//+Cel1.y;
end;

if Cel3.vec[1]<0 then
begin
  Cel3.x:=Cel1.x+vtemp[1]-5;//+Cel1.x;
  Cel3.y:=Cel1.y+vtemp[2];//+Cel1.y;
end;

if Cel3.vec[2]>0 then
begin
  Cel3.x:=Cel1.x+vtemp[1];//+Cel1.x;
  Cel3.y:=Cel1.y+vtemp[2]+5;//+Cel1.y;
end;

if Cel3.vec[2]<0 then
begin
  Cel3.x:=Cel1.x+vtemp[1];//+Cel1.x;
  Cel3.y:=Cel1.y+vtemp[2]-5;//+Cel1.y;
end;
//final valores de coordenadas dependientes de la dirección del vector

cel3.Bi:=Cel1.Bi+1;//contador de bifurcación
Cel3.G.aProt:=Cel1.G.aProt;
Cel3.G.aCons:=trunc(Cel1.G.aCons/4);//valores de concentración de G

//final celula lateral 2

//inicio celula frente
vtemp:=cel1.vec;
multiplicacion(cel1.G.aProt, vtemp);//aquí sigue creciendo hacia adelante
cel4.vec:=vtemp;
Normalizante(cel4.vec);
Normalizante(vtemp);

//inicio valores de coordenadas dependientes de la dirección del vector
if Cel4.vec[1]>0 then
begin
  Cel4.x:=Cel1.x+vtemp[1]+5;
  Cel4.y:=Cel1.y+vtemp[2];
end;

if Cel4.vec[1]<0 then
begin
  Cel4.x:=Cel1.x+vtemp[1]-5;

```

```

    Cel4.y:=Cel1.y+vtemp[2];
end;

if Cel4.vec[2]>0 then
begin
    Cel4.x:=Cel1.x+vtemp[1];
    Cel4.y:=Cel1.y+vtemp[2]+5;
end;

if Cel4.vec[2]<0 then
begin
    Cel4.x:=Cel1.x+vtemp[1];
    Cel4.y:=Cel1.y+vtemp[2]-5;
end;
//final valores de coordenadas dependientes de la dirección del vector

//final celula frente

//asignación de la variación del estado proteínico de la célula hija
Cel4.Bi:=Cel1.Bi;
Cel4.G.aProt:=Cel1.G.aProt;//G
Cel4.G.aCons:=trunc(Cel1.G.aCons/2);
Cel4.B1.aProt:=Cel1.B1.aProt;//B1
Cel4.B1.aCons:=Cel1.B1.aCons-(trunc(TotB*((dismB)/100)));
Cel4.B2.aProt:=Cel1.B2.aProt;//B2
Cel4.B2.aCons:=Cel1.B2.aCons-(trunc(TotB*((dismB)/100)));

end;

procedure epigenesis(var vect:Tvector);//Afecta el fenotipo resultado de la morfogénesis al alterar el valor del vector

var
e:real;
begin
e:=Random();
If e>0.5 then
vectorand(vect);

end;

procedure normalizante(var vec:Tvector);
{Función de normalización:  $u=(x,y)/(x^2+y^2)^{1/2}$ }
var
vtemp:Tvector;
raiz:real;

begin
vtemp[1]:=vec[1];//este es x
vtemp[2]:=vec[2];//este es y

raiz:=Abs(sqrt(sqr(vtemp[1])+sqr(vtemp[2])));
If raiz=0 then
raiz:=1;

//Aquí se asignan los valores del vector unidad
vec[1]:=trunc(vtemp[1]/raiz); //X
vec[2]:=trunc(vtemp[2]/raiz); //y

```

end;

end.

unit unitmain;

{ \$mode objfpc } { \$H+ }

interface

uses

Classes, SysUtils, FileUtil, Forms, Controls, Graphics, Dialogs, ExtCtrls,
StdCtrls, Spin, UnitCel;

type

{ TForm1 }

TForm1 = class(TForm)

 Celulas: TLabeledEdit;
 Ramificaciones: TLabeledEdit;
 nucleo: TCheckBox;
 epigen: TCheckBox;
 anclaje: TCheckBox;
 inicio: TButton;
 Label8: TLabel;
 reinicio: TButton;
 helecho: TCheckBox;
 CheckGroup1: TCheckGroup;
 Label1: TLabel;
 Label2: TLabel;
 Label4: TLabel;
 Label5: TLabel;
 Label6: TLabel;
 Label7: TLabel;
 Panel1: TPanel;
 Gcons: TSpinEdit;
 Bcons: TSpinEdit;
 regulacion: TCheckGroup;
 disB: TSpinEdit;
 disG: TSpinEdit;
 Tmorfo: TPaintBox;
 grprot: TPaintBox;
 procedure anclajeChange(Sender: TObject);
 procedure disBChange(Sender: TObject);
 procedure disGChange(Sender: TObject);
 procedure epigenChange(Sender: TObject);
 procedure FormCreate(Sender: TObject);
 procedure GconsChange(Sender: TObject);
 procedure BconsChange(Sender: TObject);
 procedure helechoChange(Sender: TObject);
 procedure inicioClick(Sender: TObject);
 procedure nucleoChange(Sender: TObject);
 procedure reinicioClick(Sender: TObject);

private

{ private declarations }

```

    public
    { public declarations }
end;

```

```

const
  wP=352; { constante del tamaño del lienzo de proteínas }
  hP=241;
  wA=488; { constantes del tamaño del lienzo de agentes }
  hA=609;
  Max=10003;
  ycoo=244;
  xcoo=50;
  tamcel=5;

```

```

var
  Form1: TForm1;
  organismo:array[1..Max] of Tcel;
  helechos:boolean;

```

implementation

```
{ $R *.lfm }
```

```
{ TForm1 }
```

```

procedure TForm1.anclajeChange(Sender: TObject);
begin
  if anclaje.Checked then ancla:=true
  else ancla:=false;
end;

```

```

procedure TForm1.disBChange(Sender: TObject);
begin
  dismB:=disB.Value;
end;

```

```

procedure TForm1.disGChange(Sender: TObject);
begin
  dismG:=disG.Value;
end;

```

```

procedure TForm1.epigenChange(Sender: TObject);
begin
  if epigen.Checked then epi:=true
  else epi:=false;
end;

```

```

procedure TForm1.FormCreate(Sender: TObject);
begin
  totG:=Gcons.Value;
  totB:=Bcons.Value;
  dismB:=disB.Value;
  dismG:=disG.Value;

  if nucleo.Checked then nuc:=true
  else nuc:=false;

  if epigen.Checked then epi:=true

```

```

else epi:=false;

if anclaje.Checked then ancla:=true
else ancla:=false;

if helecho.Checked then helechos:=true
else helechos:=false;

end;

procedure TForm1.GconsChange(Sender: TObject);
begin
    totG:=Gcons.Value;
end;

procedure TForm1.BconsChange(Sender:Tobject);
begin
    totB:=Bcons.Value;
end;

procedure TForm1.helechoChange(Sender: TObject);
begin
    if helecho.Checked then helechos:=true
    else helechos:=false;
end;

procedure TForm1.inicioClick(Sender: TObject);
var
    i,j,k,l,m,
    bx,by,gx,gy,
    cc,cr:integer;
    n:real;
    sig:boolean;

begin
    randomize;
    sig:=True;

    //Aquí se asigna la memoria, para todos los objetos célula
    for i:=1 to Max do
        begin
            organismo[i]:=Tcel.create;//son las células que se van a poner en cada división
        end;

    //Da valores a todo
    for i:=1 to Max do
        begin
            organismo[i].x:=0;
            organismo[i].y:=0;
        end;

    //Asignación del valor de la primera célula
    for i:=1 to Max do
        begin
            If helechos=true then
                inival(organismo[i])
            else valoresmatriz(organismo[i]);
        end;
    end;

```

```

If ancla=true then
  begin
    vectorinicial(organismo[1].vec);
  end;

```

```

If ancla=false then
  begin
    vectorand(organismo[1].vec);
  end;

```

```

//Inicio morfogénesis
organismo[1].viv:=true;
Tmorfo.canvas.Brush.Style:=bsSolid;
Tmorfo.Canvas.Brush.Color:=$00FF00;

```

```

Tmorfo.Canvas.Rectangle((organismo[1].y)+ycoo,(organismo[1].x)+xcoo,(organismo[1].y+tamcel)+ycoo,(organismo[1].x+
5)+xcoo);

```

```

//G
gx:=trunc(1*(wp)/totg);//esto es para ajustar el valor de x
gy:=trunc(organismo[1].G.aCons*(hp)/totg);// este para y
grprot.Canvas.Pixels[gx,gy]:=clblue;//lo que se pinta en el lienzo y donde

```

```

//B
bx:=trunc(1*(wp)/totg);
by:=trunc(organismo[1].B1.aCons*(hp)/totg);
grprot.Canvas.Pixels[bx,by]:=clred;

```

```

cc:=0;//contador de células
cr:=0;//contador de ramificaciones

```

```

repeat
  Application.ProcessMessages;

```

```

  For l:=1 to Max-3 do

```

```

    begin

```

```

      If (organismo[l].repro=false) and (organismo[l].Bi<=3) and (organismo[l].G.aCons>0) then
        begin

```

```

          {Si la epigenesis es verdadera quiere decir que los valores del vector se aleatorizan.
          Pero si hay núcleo la probabilidad de la epigénesis es 0.01. Si no hay núcleo
          siempre se ve afectado por la epigénesis}

```

```

          if epi=true then

```

```

            begin

```

```

              if nuc=true then {el valor del núcleo}

```

```

                begin

```

```

                  n:=random(); {valor aleatorio entre 0 y 1}

```

```

                  if n<0.005 then

```

```

                    epigenesis(organismo[l].vec);

```

```

                  end;

```

```

                if nuc=false then

```

```

                  begin

```

```

                    epigenesis(organismo[l].vec);

```

```

                  end;

```

```

                end;

```

```

          //inicio Crecimiento en el mismo eje

```

```

          If organismo[l].B1.aCons>0 then

```

```

begin
  for i:=1 to Max do//célula hija k
    begin
      If organismo[i].viv=false then
        begin
          k:=i;
          organismo[k].viv:=true;
          break;
        end;
      end;
    end;

    organismo[l].creciendo(organismo[l],organismo[k]);
    organismo[l].repro:=true;
    Tmorfo.canvas.Brush.Style:=bsSolid;
    Tmorfo.Canvas.Brush.Color:=$005500;

```

```

Tmorfo.Canvas.Rectangle((organismo[k].y)+ycoo,(organismo[k].x)+xcoo,(organismo[k].y+tamcel)+ycoo,(organismo[k].x+
tamcel)+xcoo);

```

```

//G
gx:=trunc(k*(wp)/totg); //esto es para ajustar el valor de x
gy:=trunc(organismo[k].G.aCons*(hp/totg));// este para y
grprot.Canvas.Pixels[gx,gy]:=clblue; //lo que se pinta y donde
cc+=1;
//B
bx:=trunc(k*(wp)/totg);
by:=trunc(organismo[k].B1.aCons*(hp/totg));
grprot.Canvas.Pixels[bx,by]:=clred;

```

```

write(organismo[l].x,',',organismo[l].y,',..');
break;
end;

```

```

//Final Crecimiento en el mismo eje

```

```

//inicio Bifurcando

```

```

If organismo[l].B1.aCons<=0 then
begin
  For i:=1 to Max do//célula hija k
    begin
      If organismo[i].viv=false then
        begin
          k:=i;
          organismo[k].viv:=true;
          break;
        end;
      end;
    end;
end;

```

```

For i:=1 to Max do//célula hija j
begin
  If organismo[i].viv=false then
    begin
      j:=i;
      organismo[j].viv:=true;
      break;
    end;
  end;
end;

```

```

For i:=1 to Max do//célula hija m
begin

```

```

If organismo[i].viv=false then
begin
m:=i;
organismo[m].viv:=true;
break;
end;
end;

```

```

organismo[l].bifurcando(organismo[l],organismo[k],organismo[m],organismo[j]);
organismo[l].repro:=true;
organismo[k].B1.aCons:=TotB-trunc(TotB*(organismo[k].Bi/100));
organismo[k].B2.aCons:=TotB-trunc(TotB*(organismo[k].Bi/100));
organismo[m].B1.aCons:=TotB-trunc(TotB*(organismo[m].Bi/100));
organismo[m].B2.aCons:=TotB-trunc(TotB*(organismo[m].Bi/100));
organismo[j].B1.aCons:=TotB-trunc(TotB*(organismo[j].Bi/100));
organismo[j].B2.aCons:=TotB-trunc(TotB*(organismo[j].Bi/100));
Tmorfo.canvas.Brush.Style:=bsSolid;
Tmorfo.Canvas.Brush.Color:=$00FF00;

```

```

Tmorfo.Canvas.Rectangle((organismo[k].y)+ycoo,(organismo[k].x)+xcoo,(organismo[k].y+5)+ycoo,(organismo[k].x+tamcel)+xcoo);{cada célula con su color}

```

```

Tmorfo.Canvas.Rectangle((organismo[m].y)+ycoo,(organismo[m].x)+xcoo,(organismo[m].y+5)+ycoo,(organismo[m].x+tamcel)+xcoo);

```

```

Tmorfo.Canvas.Rectangle((organismo[j].y)+ycoo,(organismo[j].x)+xcoo,(organismo[j].y+5)+ycoo,(organismo[j].x+tamcel)+xcoo);

```

```

//G de k
gx:=trunc(k*(wp)/totg);//esto es para ajustar el valor de x
gy:=trunc(organismo[k].G.aCons*(hp/totg));// este para y
grprot.Canvas.Pixels[gx,gy]:=clblue;//lo que se pinta y donde
cc+=1;
//B de k
bx:=trunc(k*(wp)/totg);
by:=trunc(organismo[k].B1.aCons*(hp/totg));
grprot.Canvas.Pixels[bx,by]:=clred;

```

```

//G de m
gx:=trunc(m*(wp)/totg);//esto es para ajustar el valor de x
gy:=trunc(organismo[m].G.aCons*(hp/totg));// este para y
grprot.Canvas.Pixels[gx,gy]:=clblue; //lo que se pinta y donde
cc+=1;

```

```

//B de m
bx:=trunc(m*(wp)/totg);
by:=trunc(organismo[m].B1.aCons*(hp/totg));
grprot.Canvas.Pixels[bx,by]:=clred;

```

```

//G de j
gx:=trunc(j*(wp)/totg);//esto es para ajustar el valor de x
gy:=trunc(organismo[j].G.aCons*(hp/totg));// este para y
grprot.Canvas.Pixels[gx,gy]:=clblue; //lo que se pinta y donde
cc+=1;

```

```

//B de j
bx:=trunc(j*(wp)/totg);
by:=trunc(organismo[j].B1.aCons*(hp/totg));

```

```

        grprot.Canvas.Pixels[bx,by]:=clred;
    //final Bifurcando
        cr+=1;
        break;
    end;
end;
end;

celulas.Text:=InttoStr(cc);
ramificaciones.Text:=InttoStr(cr);

For i:=1 to Max do
begin
    If (organismo[i].viv=True) and
        (organismo[i].repro=False) and
        (organismo[i].G.aCons>0) then
        begin
            sig:=True;
            break;
        end;
        sig:=false;
    end;

    until sig=False;
//final morfogénesis
end;

procedure TForm1.nucleoChange(Sender: TObject);
begin
    if nucleo.Checked then nuc:=true
    else nuc:=false;
end;

procedure TForm1.reinicioClick(Sender: TObject);
var
    i:integer;
begin
    For i:=1 to Max do
    begin
        Organismo[i].Free;
    end;
end;

end.

```