



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

Un modelo de Reacción - Difusión para la
morfogénesis de los somitas

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Matemática

PRESENTA:

Angelica Verenice Villavicencio Soriano

TUTOR

Dr. Víctor Francisco Breña Medina



Ciudad de México

2022



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.

*Para mi Dante,
que nos encontraremos de nuevo*

Cuando aún no nacía la esperanza
ni vagaban los ángeles en su firme blancura;
cuando el agua no estaba ni en la ciencia de Dios;
antes, antes, muy antes.

Cuando aún no había flores en las sendas
porque las sendas no eran ni las flores estaban;
cuando azul no era el cielo ni rojas las hormigas,

...

Poema de amorosa raíz. Alí Chumacero

Gracias a mis padres, por creer y confiar en mí a cada momento, por respetar y apoyar cada cosa que se me puede ocurrir, por su incondicionalidad. Por enseñarme que podía, no que debía. Gracias Pa, por todas las risas que nos sacas a diario, por trabajar tanto, por tu música, por consolarme cada que llegaba llorando de la fac y por comerte mis recetas veganas. Gracias Mami, por ser tan trabajadora y darme el ejemplo, por tus llamadas cuando estoy lejos de casa, por las fiestas de cumpleaños y por la casa en Navidad. Estoy segura que las matemáticas te las heredé.

A Tommy bebé (*sorry!*), mi Pompita, Tomatito para los abuelos y Ponchi-Tom para los chistes malos de papá. Gracias por hacerme ver y hacer las cosas diferentes, tu presencia siempre basta. Gracias por comerte mi puré de papa, gracias por tu sencillez y gracias por tu talento que inspira. Iluminaste nuestras vidas.

A mis hermanas y mejores amigas: Duli, gracias por siempre hacerme sentir especial, por ser tan romántica y por enseñarme a olvidar los enojos en cinco minutos, *Siempre caballitas!*, siempre estaré orgullosa de ti. Ale-Bebitos-Peke Alely-Pekenoves-Jimensa-etc: Gracias por las ventas, las noches de risa e insomnio, por el bullying, por tus cuentos antes de dormir, por luchar por tu vida y tener tanta fuerza. Que nunca se terminen los maratones de Harry Potter. Hermanas, cada que lean esto, me deben una margarita.

Grey, gracias por ser mi hermana, gracias por tu tiempo en nuestras vidas, por las uñas, por hacerme la tía más feliz del mundo, por ti y por mi GG.

A mis favoritos del mundo, Alfonso y Gloria. Por dármelo todo y más, las palabras no alcanzan.

Gracias a mis bebés hermosos, mi cachetito y mi bodoque, por inyectarme de amor.

Gracias a lo que todos ustedes son, soy. Los amo.

A mis amigas, que sin ustedes todo hubiera sido más complicado:

A mi inigualable grupo CVV, hemos superado la prueba y seremos para siempre. Las amo,

gracias por ser mis compañeras de vida.

A mis mejores amigos: Beto, *spasiva maladoy chelavieck*, ¡tus apodos siempre son los mejores!, gracias por enseñarme todo lo que no aprendí en tiempo; Nicholas por ser mi fuerte cuando más lo necesité, no importa dónde estemos, siempre estaremos; gracias Migue, por toda tu amistad, eres el mejor descubriendo música.

A mis amigos del Prometeo, los antes llamados Ninjas. Gracias por las tardes, los días, los semestres, los años de risas y juegos. Sin importar lo que pase, lo vivido nadie nos lo quita.

A Paloma, mi maestra y mi yo de otro tiempo, te quiero, Palo, te debo una parte de mí, gracias por enseñarme la importancia y lo bello del transmitir, gracias por los viajes, por las personas tan lindas que gracias a ti conocí, gracias por adoptarme en tu cubo y por siempre apoyarme en todo. Gracias por ser tan tikismikis, eres única.

Gracias al doctor Víctor Breña, por enseñarme el poder de las matemáticas, por abrirme a este mundo y darme todas las herramientas que tienes, gracias por tu apoyo, por la motivación, la paciencia, la dedicación, los consejos, el ánimo, gracias por tu sabiduría y la pasión que transmites al enseñar.

Un especial agradecimiento al doctor Faustino Sánchez G. por el tiempo que dedicó a esta tesis y ayudarme a retomar el camino.

Gracias a mis sinodales Ramón G. Plaza, Marco A. Herrera y Elisa D. Hüttinger por su lectura, sus comentarios y todas sus atenciones.

Gracias al apoyo del proyecto PAPIIT IA104316-RA104316 el cual otorgó las herramientas para la realización de esta tesis.

Finalmente gracias infinitas a la UNAM por abrirme sus maravillosas puertas desde los 12 años. Es un orgullo.

Índice general

| | |
|---|-----------|
| Agradecimientos | III |
| Índice de figuras | X |
| Introducción | 2 |
| 1. La dinámica de la somitogénesis | 3 |
| 1.1. Primeros modelos | 7 |
| 1.2. Modelo del ciclo celular | 7 |
| 1.3. Modelo de Reloj y Frente de onda | 9 |
| 1.4. La propuesta de Meinhardt | 11 |
| 2. Reacción y difusión de sustancias bioquímicas | 13 |
| 2.1. Inestabilidad/Bifurcación de Turing | 13 |
| 2.2. La perspectiva de Turing | 17 |
| 2.3. Conceptos clave de los sistemas dinámicos | 19 |
| 2.3.1. Bifurcación de Hopf | 22 |
| 3. La reacción y la difusión en la somitogénesis | 25 |
| 3.1. Una nueva propuesta | 26 |
| 3.2. Estados de equilibrio | 29 |
| 3.3. Interacción activador-represor | 35 |
| 4. La morfogénesis de los somitas | 39 |
| 4.1. La producción de morfógenos | 39 |
| 4.1.1. Consecuencias en la distribución espacial | 44 |
| 4.2. La interacción entre morfógenos | 48 |
| 4.2.1. Difusión de morfógenos y dinámica periódica | 53 |
| 4.3. El decaimiento de morfógenos | 57 |
| 4.3.1. El decaimiento de morfógenos sobre el tejido | 59 |

| | |
|--|-----------|
| 4.4. La importancia de β | 60 |
| 5. Conclusiones Generales | 63 |
| A. Bifurcación de Turing | 65 |
| B. Método de líneas | 71 |

Índice de figuras

| FIGURA | Página |
|--|--------|
| 1.1. Mesodermo Paraxial | 4 |
| 1.2. Partes del Somita | 5 |
| 1.3. Resumen del Capítulo 1 | 6 |
| 1.4. Modelo del ciclo celular | 8 |
| 1.5. Modelo de Reloj y Frente de Onda | 10 |
| 2.1. Ejemplos de patrones de Turing | 18 |
| 2.2. Tipos de estabilidad | 21 |
| 2.3. Bifurcación de Hopf | 23 |
| 3.1. Bosquejo del mecanismo que da lugar a la expresión genética en el MPS. | 25 |
| 3.2. Expresión genética | 27 |
| 3.3. Soluciones en el tiempo para el primer conjunto de parámetros | 35 |
| 3.4. Espacio Fase para el primer conjunto de parámetros | 36 |
| 3.5. Espacio Fase para el primer conjunto de parámetros | 37 |
| 4.1. Soluciones para distintos valores de κ_1 | 40 |
| 4.2. Diagrama de bifurcación de κ_1 | 41 |
| 4.3. Espacio fase con soluciones para distintos valores de κ_2 y κ_3 | 42 |
| 4.4. Diagramas de bifurcación de κ_2 y κ_3 | 43 |
| 4.5. Distribuciones heterogéneas para distintos valores de κ_1 | 45 |
| 4.6. Distribuciones heterogéneas para distintos valores de κ_2 | 46 |
| 4.7. Distribuciones heterogéneas para distintos valores de κ_3 | 47 |
| 4.8. Espacio fase para distintos valores de n_1 , n_2 y n_3 | 49 |
| 4.9. Diagramas de bifurcación para la variación de n_1 , n_2 y n_3 | 50 |
| 4.10. Acercamiento a la segunda bifurcación de n_1 | 51 |
| 4.11. Espacio de bifurcaciones para la variación de dos parámetros: n_1 y κ_1 | 52 |
| 4.12. Distribuciones heterogéneas para distintos valores de n_1 | 54 |
| 4.13. Distribuciones heterogéneas para distintos valores de n_2 | 55 |

| | |
|--|----|
| 4.14. Distribuciones heterogéneas para distintos valores de n_3 | 56 |
| 4.15. Espacio fase para distintos valores de μ | 57 |
| 4.16. Diagrama de bifurcación de μ | 58 |
| 4.17. Distribuciones heterogéneas para distintos valores de μ | 59 |
| 4.18. Soluciones en el tiempo y espacios fases para distintos valores de β | 60 |
| 4.19. Distribuciones heterogéneas para distintos valores de β | 61 |
| A.1. Condiciones para el rompimiento de la simetría. | 69 |

Introducción

La morfogénesis u ontogenia de un organismo trata sobre el crecimiento y la formación del mismo principalmente en la etapa embrionaria.

Su estudio comprende una amplia diversidad de áreas de la biología, las cuales se pueden estudiar con teorías, métodos y herramientas provenientes de la física y las matemáticas, como por ejemplo, la biología celular, la fisiología o la biología genética. En particular, en este trabajo se pretende explicar la biología subyacente en un proceso morfogenético esencial en el crecimiento de vertebrados desde un punto de vista de los sistemas dinámicos. Dicho de otro modo, se supone que el crecimiento y la formación de somitas es un proceso que sufre cambios al transcurrir el tiempo y a este se refiere como somitogénesis.

Los somitas son estructuras que se crean de manera periódica a lo largo del tubo neural en la tercera etapa embrionaria. En este trabajo se propone un modelo para explicar la somitogénesis desde un nivel genético basándose en la periodicidad de la formación y la diferenciación de la célula, el modelo supone la existencia de dos familias de moléculas, llamados morfógenos, que funcionan como un activador y un represor o inhibidor, con una dinámica cooperativa entre ellos, de esta manera, se pueda regular la formación de los somitas.

Con el fin de hacer una identificación del problema que se aborda, en el Capítulo 1 se presentan todos los ingredientes biológicos que son necesarios para entender este proceso biológico. Además se discuten brevemente los modelos matemáticos y explicativos más relevantes que han sido propuestos en la literatura especializada para explicar la somitogénesis.

En el Capítulo 2 establecemos las teorías y herramientas matemáticas que usaremos a lo largo de la tesis; asimismo, se presenta el papel de la propuesta del matemático inglés Alan M. Turing que ha sido utilizada desde mediados del siglo pasado para estudiar la morfogénesis.

En el Capítulo 3 se toma como base las principales propuestas de los modelos existentes presentados en el Capítulo 1 y se propone un nuevo modelo. Haremos la deducción del modelo y procedemos con un primer análisis del mismo.

Finalmente, gracias a la periodicidad con la que se forman los somitas a lo largo del tejido se

considera a la somitogénesis como la formación de un patrón, que, retomando la propuesta de Turing, se estudia a través de inestabilidades espacio-temporales de un estado estacionario y homogéneo del modelo.

En el Capítulo 4, se hace un análisis de las consecuencias dinámicas en el espacio de parámetros en el que se conjetura que la variación en cada uno de ellos dé origen a las condiciones suficientes para formar un patrón, el cual corresponde a la agregación de los agentes bioquímicos que promueven la formación de los somitas.

Concluimos este trabajo haciendo una recapitulación de los resultados obtenidos y discutimos las posibles consecuencias dinámicas.

Capítulo 1

La dinámica de la somitogénesis

El desarrollo embrionario es un proceso estudiado por etapas donde cada una se caracteriza por un proceso de formación o división que será esencial para la etapa que continúa.

La primera etapa es la **fecundación**. En esta, se crea un nuevo código genético que va a determinar todos los siguientes procesos y que depende de la interacción con su ambiente.

La segunda etapa es la **segmentación**, allí ocurre una serie de divisiones celulares donde las células hijas que resultan de esta división reciben el nombre de blastómeros y el número de estos depende de cada especie.

Una vez formados los blastómeros, se acomodan en la orilla dejando una cavidad, la **blástula**; ver Rohen y Lütjen-Drecoll (2007).

La siguiente etapa es la **gastrulación**. Este proceso empieza con la formación en la blástula de la **línea primitiva** y se sigue con la separación de una, dos o tres capas germinales, las cuales son:

- Ectodermo. Zona más externa del embrión y la primera en formarse. Se dividirá en tres partes: el ectodermo externo, las células de cresta neural y el tubo neural, que darán origen al sistema nervioso, la hipófisis, las vías respiratorias, epidermis, pelo, dientes y plumas.
- Endodermo. Parte más profunda del embrión de donde se originan el sistema digestivo, respiratorio y las glándulas endócrinas.
- Mesodermo. Se divide en el mesodermo paraxial o dorsal somítico, mesodermo intermedio y mesodermo lateral. Cada una de sus partes origina tejidos diferentes, entre ellos el sistema urogenital, el circulatorio y las extremidades del animal.

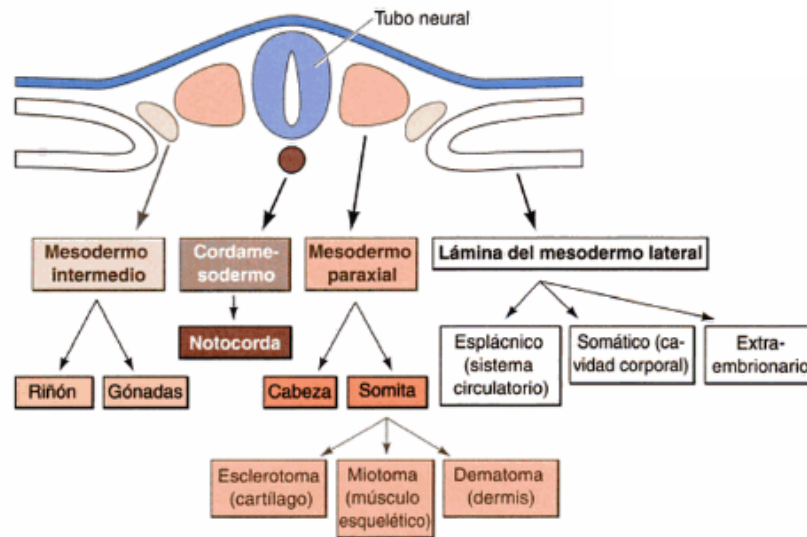


Figura 1.1: Esquema del mesodermo y el destino de las células en cada sección. Del mesodermo paraxial se derivan las células que formarán los tejidos de la cabeza y los somitas. Dependiendo de la región del somita en que se encuentre una célula se determinará su especialización. Figura reproducida de Gilbert (2005).

Los individuos que sólo tienen una capa se llaman *monoblastos*, como las esponjas de mar. A los animales con dos capas germinales (ectodermo y endodermo) se les conoce como *diblastos*. Por ejemplo, todos los animales marinos que no tienen cabeza ni sistema nervioso; ver Rohen y Lütjen-Drecoll (2007).

Dado que en el mesodermo dorsal somático es donde se forman los tejidos ubicados en el dorso del feto (o sea, a lo largo de la columna vertebral), en esta tesis nos centraremos en los animales con tres capas germinales, es decir, los *triblastos*.

Las células de la región dorsal se dividen en dos secciones que recorren el tubo neural a lo largo del feto. A estas secciones se les llama somitómeros. Bajo procesos de **diferenciación**, **especificación** y una **periodicidad espacial**, los somitómeros se seccionarán en pares y estarán ordenados en la dirección craneal a caudal, donde cada una de las secciones recibe el nombre de *somita*. Ver Figura 1.1.

Los somitas son estructuras transitorias que determinan la formación de tejido y las rutas migratorias de las células de la cresta neural y de los enlaces de los nervios espinales. De este modo, tal como se muestra esquemáticamente en la Figura 1.2, una vez que se han formado todos los somitas, las células de cada uno de éstos se clasifican en tres grupos:

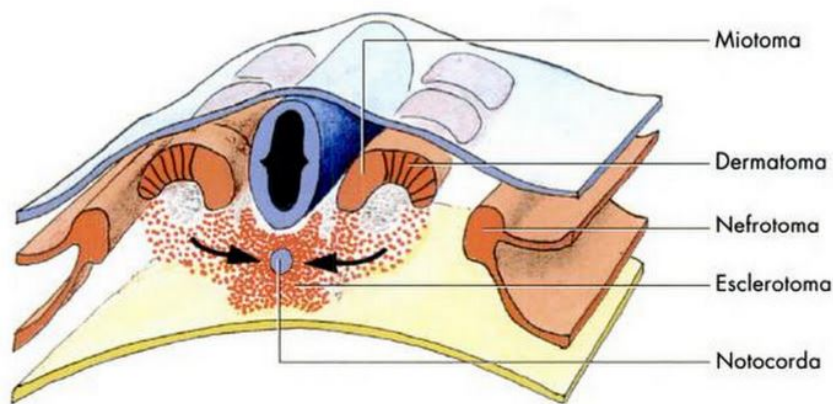


Figura 1.2: Localización de cada región somática y migración de células del esclerotoma. Figura reproducida de Gilbert (2005).

- Esclerotoma. Después de la formación total del somita, las células del esclerotoma pierden su adhesión con el resto del somita y migran hacia la notocorda. Esta estructura es el conjunto de células que se convertirán en la columna vertebral cartílago y vértebras.
- Miotoma. Parte media del somita y de la cual resultarán los músculos esqueléticos del dorso y de la pared corporal.
- Dermatoma. Por su localización superior, formarán la dermis de la espalda y en caso de las aves, plumas.

A excepción de algunos reptiles como las serpientes y algunos peces que cuentan con varios cientos de pares de somitas, los vertebrados no llegan a tener más de cien pares de somitas. Éste número es independiente de la cantidad de células de cada organismo; ver Pedersen, Schatten, y Ordahl (2000).

Son dos los factores esenciales que se han considerado para proponer una amplia diversidad de modelos: (i) la diferenciación y (ii) la periodicidad de la somitogénesis. Estos modelos pretenden describir el proceso de creación y segmentación de los somitas.

A continuación, se presenta un cuadro con un resumen del proceso de formación de los somitas. Éste está dividido por las etapas de desarrollo: cada una con su proceso característico. En este trabajo nos centramos en la tercera etapa, donde la blástula se separa en una, dos o tres capas germinales. Como vimos antes, nos interesa la formación del mesodermo, por lo que nos enfocamos en los triblastos. El mesodermo se segmenta en tres partes: una de ellas, el paraxial, es donde se forman los somitas.

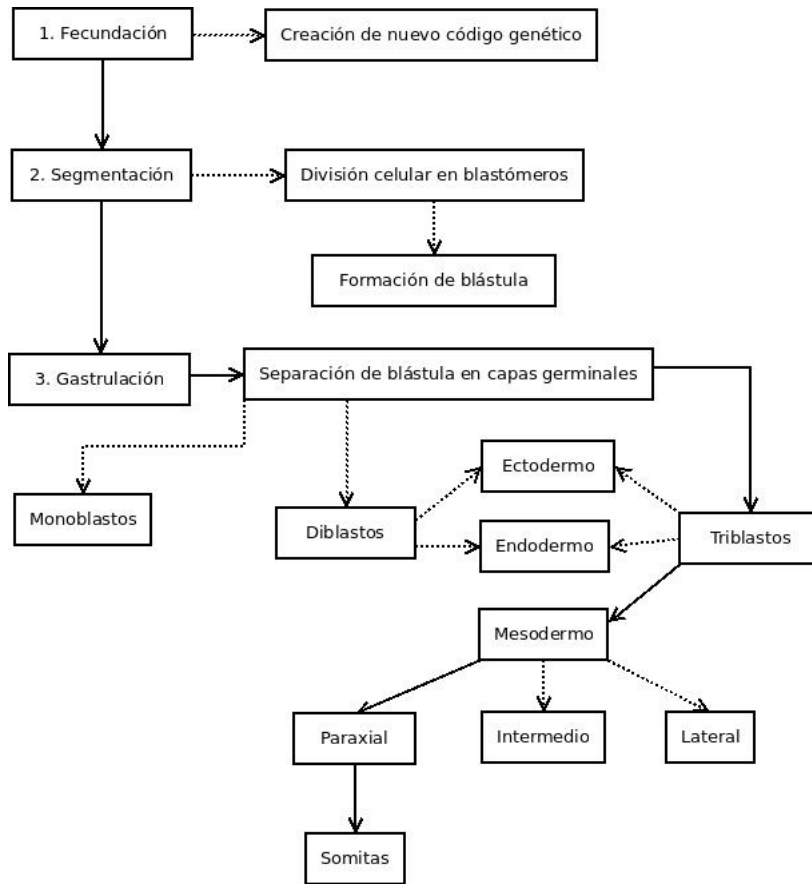


Figura 1.3: Separación por etapas del desarrollo embrionario. Se parte desde la gastrulación a los triblastos para formar el mesodermo y pueda segmentarse hasta formar los somitas.

1.1. Primeros modelos

Los primeros modelos biológicos propuestos para capturar la somitogénesis aparecieron en la década de los cincuenta. Este periodo se caracterizó por el inicio de experimentos en pollos con el fin de explicar dicho fenómeno morfogénico.

En 1955, a partir de realizar cortes transversales en pollos, Nelson T. Spratt Jr. propone un modelo biológico basado en la existencia de zonas a las que llamó *centros somíticos*. La propuesta consistió en que las células mesodórmicas paraxiales, al pasar a través de los centros somíticos, adquirirían un potencial somítico.

Un siguiente modelo biológico se propuso en 1963 por Fraser el cual se basaba en la idea de que los somitas eran inducidos por las estructuras circundantes a los mismos (como el nódulo de Hensen) y que su segmentación estaba transferida de estas estructuras hacia el mesodermo presomítico (MPS). Para una discusión detallada sobre estas dos propuestas, véase Pedersen y cols. (2000).

A continuación, se discuten brevemente los modelos matemáticos propuestos más relevantes. La característica principal de estas propuestas yace en que fenómenos de transporte e interacciones locales de los agentes bioquímicos son esenciales para la emergencia de estructuras ordenadas.

1.2. Modelo del ciclo celular

La hipótesis clave de este modelo, propuesta por Primmell, Stern y colaboradores en 1988, consiste en la sincronía de la creación de las células del mesodermo; véase Primmett, Norris, Carlson, Keynes, y Stern (1989); Primmett, Stern, y Keynes (1988); Stern, Fraser, Keynes, y Primmett (1988).

Pimmel *et al.* propone que durante la gastrulación, las células destinadas a formar las regiones somíticas migran desde el lugar donde las células madre tienen origen, y de manera periódica, reciben moléculas de señalización. La concentración de moléculas de señalización produce un ciclo en las células con potencial somítico.

A fin de presentar un estudio detallado del modelo, se divide al ciclo en tres etapas celulares determinadas por el punto en el eje anteroposterior (AP) en el que se encuentra la célula. Para separar las etapas, tomemos a los puntos P_1 y P_2 ; como se ilustra en la Figura 1.4.

Como la concentración de células en un punto del eje AP varía con el tiempo, denotemos por $u = u(x, t)$ como la concentración de células somíticas y por $v = v(x, t)$ la concentración de las moléculas de señalización en el punto x al tiempo t , respectivamente. El factor somítico es producido a medida que la molécula de señalización se difunde a lo largo del tejido.

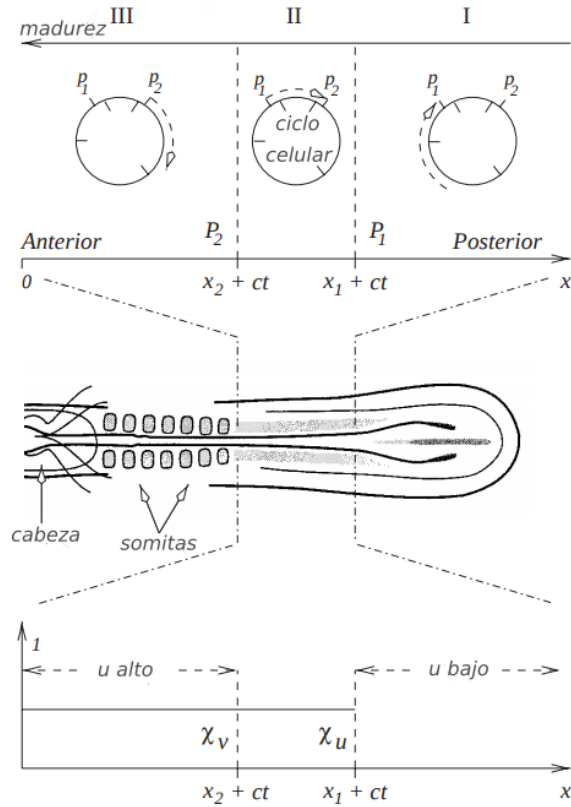


Figura 1.4: Representación esquemática del modelo del ciclo celular. Localizados en el eje antero-posterior (AP), los dos puntos focales dividen al ciclo celular en tres etapas: (I) las células están cercanas a ser expuestas a las señalizaciones emitidas en la segunda etapa (II), las cuales son activadas y, conforme maduran, forman al somita hasta llegar a la tercera etapa, representada por (III); en esta etapa los somitas dejan de responder a las señales. Figura reproducida de McInerney y cols. (2004).

Las células que pasan por P_2 están dadas por v y las que están entre los puntos P_1 y P_2 son las resultantes de la interacción entre u y v .

La dinámica de ambos ingredientes está dada por:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{(u + \mu v)^2}{\gamma + \rho u^2} X_u - \nu u, \quad (1.1a)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\kappa}{\epsilon + u} X_v - \lambda v \quad (1.1b)$$

donde $\mu, \gamma, \rho, \nu, \kappa, \epsilon, \lambda$ y c son parámetros positivos y

$$X_u(x, t) = H(ct - x + x_1), \quad (1.1c)$$

$$X_v(x, t) = H(ct - x + x_2) \quad (1.1d)$$

con H es la función de Heaviside definida como:

$$H(ct - x + x_j) = \begin{cases} 1 & \text{si } x < ct + x_j, \\ 0 & \text{si } x \geq ct + x_j, \end{cases} \quad j = 1, 2.$$

Las funciones X_u y X_v , están definidas para las regiones donde el potencial somítico es alto cuando $x < (x_2 + ct)$ y bajo cuando $x > x_1 + ct$. La propuesta de esta función está basada en la modelación de una dinámica de encendido-y-apagado por medio de la determinación de un umbral. Notemos que el término ct corresponde a una traslación en el sentido de las x 's para cada valor de t a una rapidez $c > 0$.

En la ecuación (1.1a), el término $\frac{(u + \mu v)^2}{\gamma + \rho u^2}$ describe la producción autocatalítica de u , la activación de u por v está dada por μv y la degradación en la concentración de u por $-\nu u$. En (1.1b), el término $\frac{\kappa}{\epsilon + u}$ describe la producción de v en términos de u ; es decir, en un incremento de u , la producción de v disminuye para volver a empezar con el ciclo, v se difundirá a una rapidez $D > 0$. Notemos que u no se difunde pero su distribución espacial no es homogénea por la interacción con v . Para mayores detalles de este modelo véase McInerney y cols. (2004).

1.3. Modelo de Reloj y Frente de onda

En 1976, Cooke y Zeeman descubrieron que el tiempo de periodicidad con el que se forma un par de somitas nuevo varía para cada especie (Cooke y Zeeman (1976)). Esto proporcionó la base del modelo de reloj y frente de onda.

Aunque este estudio se realizó antes del modelo del ciclo celular descrito en la sección anterior, la formulación matemática fue propuesta más tarde tomando como referencia el modelo del ciclo celular.

Éste modelo, como su nombre lo dice, toma como hipótesis la existencia de un reloj u oscilador biológico dentro de las células del MPS relacionado con la expresión periódica de *c-hairy-1*, *Fgf8* y otros genes relacionados con la vía de transducción de señales Notch-Delta.

Una *vía de trasducción de señales* es una red bioquímica en la cual, un conjunto de proteínas controlan diversas funciones de las células. Cuando un estimulante se une a la membrana

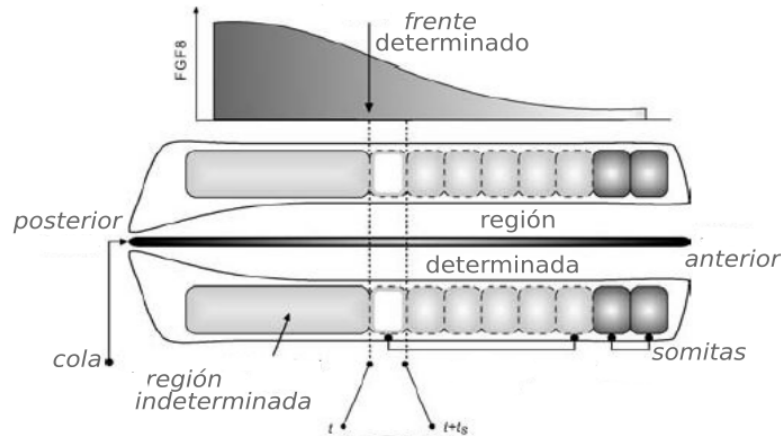


Figura 1.5: En la imagen, se muestra la representación de la degradación del gen *Fgf8*, abajo, el eje AP con los somitas formados en gris oscuro, la región indeterminada de gris claro al igual que la región recién determinada. Por último, al pasar de un tiempo t a t_s se produce un nuevo somita.

plasmática o bien, cuando éste penetra al citoplasma y se une a los receptores intracelulares, se produce un estímulo que promueve la expresión de genes blanco que determinan un fenotipo celular.

Un ejemplo importante de esto es la *vía de transducción de señales Notch-Delta*; las cuales refieren a una familia de proteínas receptoras y ligandos, respectivamente. Esta vía se activa cuando las células que tienen en su membrana ligandos Delta u otros similares (por ejemplo, Serrate) activan a los receptores Notch, los cuales se encuentran en la superficie de las células adyacentes. Estos receptores, al ser activados, promueven la expresión genética.

Una vez que los genes se han expresado de manera polarizada, se produce un gradiente de concentración, es decir, difusión celular con mayor concentración en la zona posterior y que disminuye hasta la zona anterior, lo cual proporciona la base para hablar de una distribución espacial de la concentración celular; a esto se le denomina como *frente de onda*.

La distancia que avanza el frente de onda a lo largo del AP durante un periodo del reloj determina la longitud del segmento a formarse; es decir, que este segmento depende del nivel de concentración del morfógeno (en este caso *Fgf8*) en cada punto, ya que éste entregará mediante la señalización, su información posicional a las células somáticas; ver Figura 1.5.

El reloj forma un generador rítmico de patrones en el que las células implicadas se comportan como osciladores acoplados. Sin la señalización Notch-Delta las células individualmente pierden de forma gradual la sincronía con las células vecinas.

La propuesta matemática de Baker, Schnell, y Maini (2006), es una extensión del modelo del ciclo celular, como puede verse en Collier y cols. (2000).

Sean u y v como en la sección anterior, se consideran ahora $m = m(x, t)$ la concentración de Fgf8 y $p = p(x, t)$ la concentración de proteína en el punto x al tiempo t respectivamente. El modelo matemático de Baker *et al.* consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales parciales de la forma:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{(u + \mu v)^2}{\gamma + \rho u^2} X_u - \nu u, \quad (1.2a)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\kappa}{\epsilon + u} X_v - \lambda v + D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}, \quad (1.2b)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \Lambda X_m - \beta m, \quad (1.2c)$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \Gamma_m - \eta p + D_p \frac{\partial^2 p}{\partial x^2}, \quad (1.2d)$$

donde

$$X_u(x, t) = H(p_* - p), \quad (1.2e)$$

$$X_v(x, t) = H(t - t_*(x) - t_s), \quad (1.2f)$$

$$X_m(x, t) = H(x - x_n - c_n t), \quad (1.2g)$$

los cuales están dados en términos de funciones de Heaviside. El parámetro $t_* > 0$ indica el tiempo donde la concentración p promueve la razón de crecimiento de u en la posición x . La degradación de las concentraciones m y p ocurren a una razón β y η , respectivamente. Los coeficientes de difusión se denotan por D_u y D_v respectivamente.

1.4. La propuesta de Meinhardt

En 1986 Meinhardt propuso que la formación de un somita es el resultado de una reacción de células de diferentes identidades, como las de origen anterior a y posterior p en el eje de la notocorda, que aunque no pueden mezclarse, interactúan de tal modo que ambas se retroalimentan; véase Meinhardt (1986).

Si una célula está en el estado a , entonces se activarán los genes responsables de la sustancia con concentración X y análogamente para una sustancia cuya concentración es Y en el estado p . Las células pueden cambiar de un estado a otro hasta que alcancen una estabilidad y formen el patrón somítico *apap...* en la región AP.

Para el cambio de estado de las células, el autor propone dos posibles mecanismos. El gradiente de una concentración de sustancia X y el crecimiento del dominio en dirección posterior donde se irán anexando los somitas.

Este modelo coincide con la regulación de un nuevo somita por el ciclo de la expresión de genes *c-hairy-1* la cual podría tomarse como la dinámica de la sustancia X ; véase Baker, Schnell, y Maini (2003).

De este modo, cuando un somita nuevo se desprende del mesodermo, la parte anterior esté desprovista de *c-hairy-1*.

Aunque es un modelo capaz de explicar la división del eje AP, excluye los efectos que causa la presencia del gradiente de Fgf-8 el cual también se encuentra en el mesodermo paraxial como se ha visto en otras propuestas.

Capítulo 2

Reacción y difusión de sustancias bioquímicas

La somitogénesis puede entenderse desde la teoría de formación de patrones si entendemos el patrón como estructuras espacialmente situadas de forma periódica a lo largo de un intervalo; véase la discusión en el Capítulo 1.

Desde el punto de vista de la modelación matemática, la dinámica continua de la formación de estos patrones se ha estudiado principalmente considerando dos tipos de enfoques: (i) gradiente, como en la sección 1.2 y la sección 1.3 y (ii) Reacción-Difusión (RD). Véase Maini (1999) para una discusión detallada.

Los modelos de gradiente se basan en la diferencia de concentración de las sustancias implicadas en la formación de un patrón. Por otro lado, los modelos de RD describen las interacciones entre dos sustancias bioquímicas, su degradación y síntesis de las mismas en el tiempo, considerando una distribución espacialmente dependiente.

A continuación, haremos una descripción detallada de las ecuaciones de RD.

2.1. Inestabilidad/Bifurcación de Turing

En 1952, Alan Turing dedujo las condiciones suficientes que dan lugar a la formación de patrones en un medio biológico, cuyos resultados fueron publicados en su artículo seminal: *The chemical basis of morphogenesis*; véase Turing (1952).

Tomando su trabajo como base, a partir de considerar una interacción espacial y temporalmente dependiente, es posible describir un mecanismo morfogenético. Este mecanismo

consiste principalmente en tomar en cuenta la reacción de dos sustancias bioquímicas, denominadas morfógenos, y su difusión espacial. Por ejemplo, las sustancias encargadas de la formación de tejido en la etapa embrionaria pueden estudiarse desde la perspectiva de Turing; véase por ejemplo, en Maini (1999).

Aunque la síntesis de los morfógenos y el transporte de la reacción no son suficientes para la formación de patrones, las dos hipótesis de Turing dan pie para obtener las ecuaciones del modelo que se estudia en este trabajo. A continuación discutiremos estas condiciones de tal manera que las consecuencias de ambos procesos sean descritas por separado.

1. La reacción de los morfógenos

Supongamos que $u(t)$ y $v(t)$ son dos concentraciones de morfógenos uniformemente distribuidos al tiempo t . Debido a la *Ley de acción de masas*, la reacción es descrita por el sistema de ecuaciones:

$$\frac{dU}{dt} = F(U, V), \tag{2.1a}$$

$$\frac{dV}{dt} = G(U, V), \tag{2.1b}$$

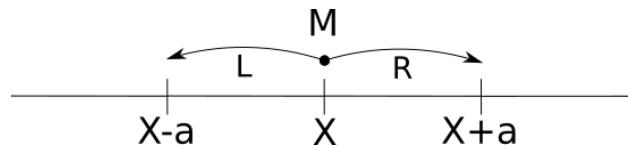
donde F y G describen la cinética de las dos sustancias que, en general, son funciones no lineales.

2. El proceso difusivo

Revisaremos este fenómeno a partir de dos enfoques.

a) Caminatas aleatorias

Pensemos en una partícula que a cada tiempo t tiene la posibilidad de permanecer en su sitio o de moverse aleatoriamente a la derecha o a la izquierda una distancia a sobre un tejido que, por simplicidad, supondremos unidimensional en las posiciones x , con $a \in \mathbb{N}$.



Si al tiempo t se encuentra en x , al tiempo $t + 1$ puede estar en $x + a$, en x , $x + a$ o $x - a$.

Definamos a R como la probabilidad de que la partícula se mueva a la derecha, a L como la probabilidad de que se mueva a la izquierda y a M la probabilidad de que permanezca en x al tiempo $t + 1$, por lo que $R + L + M = 1$.

Por otro lado, si $u(t, x)$ es la probabilidad de estar en x al tiempo t , la probabilidad de ocupar la posición x al tiempo t por la izquierda está dada por $u(t - 1, x - a)R$, equivalentemente, la probabilidad de llegar por la derecha es $u(t - 1, x + a)L$ y la probabilidad de que en el tiempo anterior estuviera en la misma posición es $u(t - 1, x)M$. En consecuencia, tenemos que $u(t, x)$ está dada por la suma de los tres eventos:

$$u(t, x) = u(t - 1, x - a)R + u(t - 1, x + a)L + u(t - 1, x)M \quad (2.2)$$

Si suponemos condiciones de suavidad de la variable u en una vecindad del punto (t, x) podemos hacer un desarrollo en Taylor de $u(t - 1, x - a)$, $u(t - 1, x + a)$ y $u(t - 1, x)$ en una vecindad de (t, x) hasta el término de segundo orden en x ; al sustituir estos desarrollos en (2.2), obtenemos

$$u(t - 1, x - a) = u(t, x) - u_t(t, x) - \quad (2.3a)$$

$$- au_x(t, x) - \frac{a^2}{2}u_{xx}(t, x)$$

$$u(t - 1, x + a) = u(t, x) - u_t(t, x) + \quad (2.3b)$$

$$+ au_x(t, x) + \frac{a^2}{2}u_{xx}(t, x)$$

$$u(t - 1, x) = u(t, x) - u_t(t, x) \quad (2.3c)$$

Sustituyendo en (2.2) y omitiendo la dependencia de u , obtenemos:

$$u_t = u_x a(L - R) + \frac{1}{2}a^2(L - R)u_{xx} \quad (2.4a)$$

Supongamos que, si $a \rightarrow 0$ entonces, $\mu = \lim_{a \rightarrow 0} a(L - R)$ y $D = \lim_{a \rightarrow 0} \frac{a^2}{2}$ existen y son finitos, entonces

$$u_t = Du_{xx} - \mu u_x \quad (2.5)$$

De este modo, la ecuación (2.5) refleja la dinámica de la probabilidad de una camina aleatoria; si los morfógenos de las concentraciones u y v siguen su dinámica, entonces cada concentración se difunde a ritmos que no necesariamente son iguales, a menos que se considere fenómenos más generales como la difusión cruzada,

por ejemplo. El término advectivo es considerado despreciable ($\mu = 0$), puesto que no se toman en cuenta interacciones que induzcan términos disipativos. Por lo tanto, al acoplar los términos de reacción (2.1), obtenemos el sistema:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_1 \Delta u + f(u, v; \psi), \quad (2.6a)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_2 \Delta v + g(u, v; \eta), \quad (2.6b)$$

donde a $D_{1,2} > 0$ son las constantes de difusión y se interpretan como una medida de eficiencia de dispersión de la concentraciones de cada morfógeno de zonas de mayor a menor concentración, ver Murray (2007); f y g son funciones que describen la interacción cinética de u y v y ψ y η son parámetros que la caracterizan.

b) Principio de conservación

Este enfoque consiste en suponer que cada concentración de los morfógenos es capturado por una variable $c = c(t, x)$ al tiempo t en la posición x . Cada morfógeno se transporta en una superficie S que encierra a un volumen V . Ahora, el flujo de la concentración c es denotado por \mathbf{J} . Por lo tanto, la conservación de la masa indica que la evolución de cada concentración es determinada por el flujo \mathbf{J} a través de la superficie S y los términos de fuente en V ; es decir,

$$\frac{d}{dt} \int_V c(t, x) dv = - \int_S \mathbf{J} \cdot ds + \int_V f dv \quad (2.7)$$

La ecuación 2.7 indica que el cambio en la cantidad total de la concentración a través de S es igual al flujo a través de S y un término de producción de concentración f .

Supongamos que la concentración se distribuye de manera continua y suficientemente suave. Como consecuencia del Teorema de la Divergencia, se tiene que

$$\int_S \mathbf{J} \cdot ds = \int_V \text{div} \cdot \mathbf{J} dv = \int_V \nabla \cdot \mathbf{J} dv \quad (2.8)$$

La ecuación (2.7) toma la forma

$$\frac{d}{dt} \int_V c(t, x) dv = - \int_V \nabla \cdot \mathbf{J} dv + \int_V f dv, \quad (2.9a)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = f(c, t, x) - \nabla \cdot \mathbf{J}. \quad (2.9b)$$

Si el proceso difusivo es supuesto de tipo Fickiano, es decir, que se distribuye desde las zonas de mayor a las de menor concentración, como se refleja en la ecuación:

$$\mathbf{J} = -D\nabla c \quad (2.10)$$

entonces el flujo es proporcional con D . Recordemos que se puede interpretar al gradiente como un vector que apunta en la dirección donde se localiza la mayor concentración de c , por lo que el flujo de Fick al incorporar el signo negativo supone que la difusión se hace de zonas con mayores a menores concentraciones. Así, al sustituir en (2.9b) obtenemos la ecuación

$$\frac{\partial c}{\partial t} = f(c) + \nabla(D\nabla c) = f(c) + D\Delta c \quad (2.11)$$

La ecuación anterior explica el comportamiento dinámico de las concentraciones de morfógenos. Sin embargo, con el fin de describir detalladamente esta dinámica, en la siguiente sección se estudian las condiciones suficientes que en consecuencia explican la formación de un patrón.

2.2. La perspectiva de Turing

La propuesta de Turing consiste en establecer condiciones de estabilidad lineal para un estado de equilibrio aislado. Estas condiciones capturan la pérdida de estabilidad del estado de equilibrio ante variaciones espaciales debido a un proceso difusivo. En otras palabras, con el fin de que emerja una distribución espacial heterogénea de los agentes interactuando, es necesario que ocurran los ingredientes dinámicos que dan lugar a una bifurcación de tenedor, la cual corresponde a una *bifurcación de Turing*, en el contexto de los sistemas RD. Ver Breña-Medina y Champneys (2014).

Se llama **bifurcación** cuando hay un cambio en la topología del espacio fase bajo una variación de parámetros, ver Kuznetsov (2013). La bifurcación de Turing ocurre como consecuencia de modelar un fenómeno que se origina de un estado inicial donde estos morfógenos tienen una distribución homogénea en su concentración al variar el tiempo pero se vuelve inestable ante perturbaciones espacio-temporales. De este modo, este mecanismo consiste en tener un estado estable en ausencia de difusión; cuando los morfógenos, además de reaccionar, se difunden en el espacio, por ejemplo, en el tejido donde interactúan, la pérdida de estabilidad produce un cambio drástico en el estado. En otras palabras, la razón a la cual las concentraciones se difunden provoca que el estado de equilibrio homogéneo transite a un estado de equilibrio donde la distribución es heterogénea. Este tipo de transiciones dinámicas reciben el nombre de *Inestabilidad de Turing* y su transición dinámica se conoce como *bifurcación de Turing*.

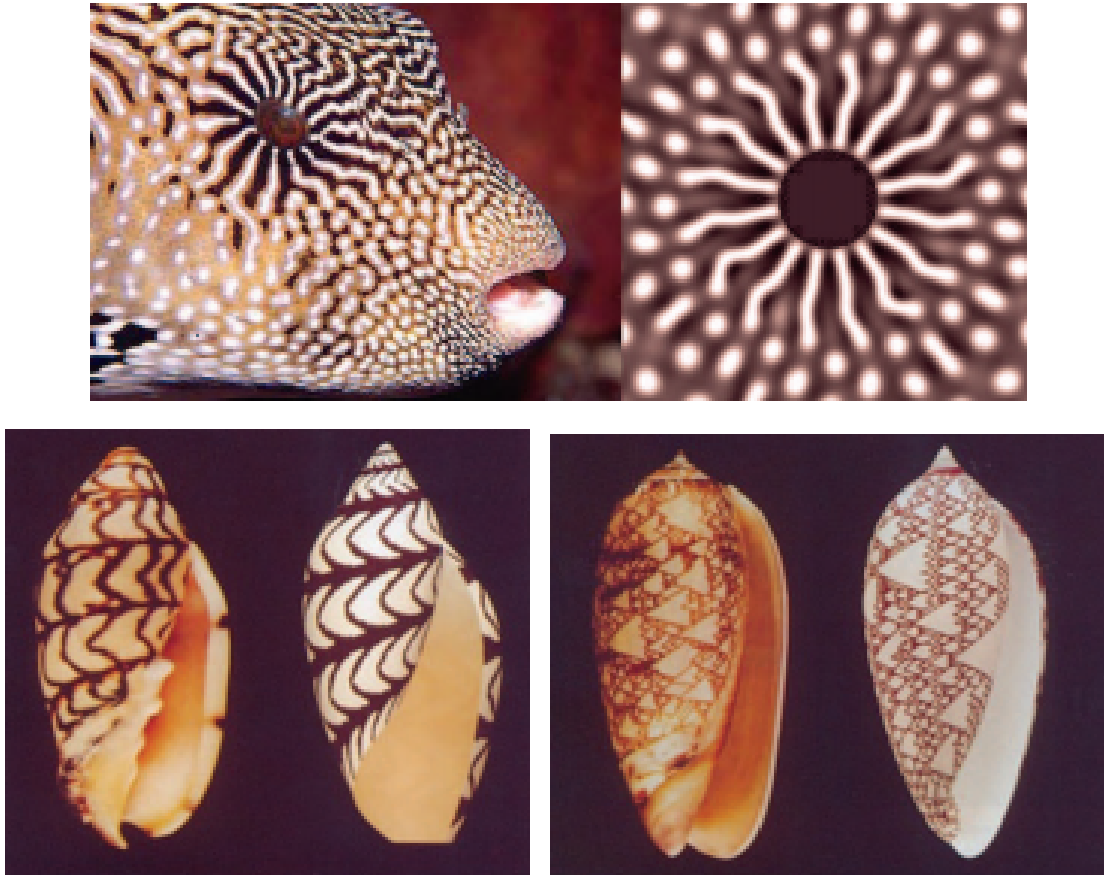


Figura 2.1: Ejemplos de patrones de Turing en la naturaleza y una comparación con las simulaciones numéricas de los modelos propuestos. Figura reproducida de Kondo y Miura (2010).

Como consecuencia del mecanismo de Turing, la distribución espacial de los morfógenos es heterogénea en el límite asintótico. Es decir, las variables de estado alcanzan una distribución estable no uniforme, la cual corresponde a un patrón.

Los procesos de transporte que ocurren en la naturaleza se manifiestan de diversas maneras. Sin embargo, en una amplia diversidad de procesos biológicos, la difusión, denominada normal, ocurre comúnmente; ver Okubo y Levin (2013).

Así, si la difusión de los morfógenos satisface la *Ley de Fick* y la *Ley de Acción de Masas*, entonces las condiciones de Turing proveen del marco para obtener soluciones no triviales.

Sin embargo, para obtener soluciones periódicas en el tiempo, además de una distribución espacial no homogénea, es necesario que en la cinética ocurra una bifurcación de Hopf. Las soluciones periódicas nos permitirán describir una dinámica cooperativa entre los morfógenos.

2.3. Conceptos clave de los sistemas dinámicos

En los capítulos anteriores, vimos que la propuesta de Turing se basa en el cambio del estado de las concentraciones de dos morfógenos. Esta dinámica ocurre de tal modo que en la evolución en el tiempo se forma una distribución espacial heterogénea de las concentraciones, la cual es denominada: patrón. Es decir, las concentraciones de los morfógenos, como vimos en la sección 2.2, siguen una dinámica regida por las ecuaciones de RD descritas en la sección 2.1. Al tratarse de un proceso de origen biológico, las ecuaciones de RD que buscan describir el mecanismo de Turing, dependerán de parámetros que cuantifiquen la relación de los morfógenos con el medio mismo en el que ocurre el proceso.

Al considerar las variables de estado dependientes del tiempo, la ley que rige la variación de las mismas, la caracterización por medio de los parámetros y todos los estados posibles que pueden tomar las variables, se tienen los ingredientes necesarios para considerar a todo este mecanismo como un Sistema Dinámico.

Definición 2.1 *Un Sistema Dinámico Continuo es el conjunto $\{T, U, \varphi^t; \eta\}$ donde $T \in \mathbb{R}$ es la variable temporal, U el espacio de estados y φ^t la familia de leyes de evolución con $t \in T$, y η un conjunto de parámetros del cual el sistema depende.*

Notemos que si φ^t está dado por las ecuaciones de RD y $\varphi^t : U \rightarrow U$ entonces, el conjunto U será el espacio fase, cuyos elementos son de la forma $u = u(x)$ que describen el estado en la posición x donde $x \in I \subset \mathbb{R}^n$. En este trabajo se considera solamente el caso unidimensional; sin embargo, aquí utilizaremos una notación general. Así, $u(t, x) = \varphi^t(u_0(x))$ por lo que

$$\frac{\partial}{\partial t} \varphi^t(u_0(x)) = D\Delta \varphi^t(u_0(x)) + f(\varphi^t(u_0(x)), \mu),$$

donde D y μ son elementos del conjunto η .

Estudiar la morfogénesis como un sistema dinámico permite ver el proceso de evolución de las concentraciones de morfógenos por medio de las leyes que determinan su cambio para todo tiempo. Debido a que estamos interesados en el futuro de los estados de los morfógenos, haremos un repaso de los siguientes conceptos fundamentales.

Definición 2.2 *La órbita de un punto $u \in U$ es un conjunto formado por todos los estados que resultan de la evolución de este punto. A la órbita también se le conoce como trayectoria.*

$$O(u_0) = \{u : u = \varphi^t(u_0(x)), \forall t \in T\}$$

Se dice que la órbita es periódica de periodo T_1 y que el sistema tiene oscilaciones periódicas si $\varphi^{t+T_1} = \varphi^t$ con $T_1 > 0$ para todo $t \in T$.

Definición 2.3 *El elemento $u \in U$ es punto de equilibrio del sistema si $\varphi^t(u(x)) = u(x)$ para todo $t \in T$.*

Notemos que el espacio fase está formado por todas las órbitas de todos los estados; que la órbita de un punto fijo es él mismo y que todas las órbitas periódicas son curvas cerradas.

Definición 2.4 Un *ciclo límite* es una órbita periódica que es única en una vecindad alrededor del mismo ciclo.

Definición 2.5 El *conjunto invariante* de un sistema dinámico es un subconjunto $S \subset U$ tal, que si $u \in S$ entonces $\varphi^t(u_0(x)) \in S$ para todo $t \in T$.

Recordemos que en la propuesta de Turing se supone la existencia de un estado estable del sistema en ausencia de difusión. Por esta razón, discutiremos la noción de estabilidad en un sistema dinámico. Debido a que cada órbita de un punto y los puntos fijos son conjuntos invariantes, la estabilidad que nos interesa en este trabajo se define para estos puntos.

Definición 2.6 Un conjunto invariante S_0 es *estable* si:

1. Para cada vecindad pequeña $S_0 \subset U$ existe una vecindad $S_0 \subset V$ tal que

$$\varphi^t(u_0(x)) \in U \quad \forall u \in V \quad y \quad \forall t > 0.$$

2. Existe una vecindad $S_0 \subset U_0$ tal que

$$\varphi^t(u_0(x)) \rightarrow S_0, \quad \forall u \in U_0 \quad \text{cuando} \quad t \rightarrow \infty.$$

Cuando un sistema tiene la propiedad dada por la condición 1 de la definición 2.6, se dice que el conjunto es **Lyapunov estable**. Notemos que, al tomar puntos de una vecindad cualquiera que tienen su órbita en otra vecindad pequeña, estamos considerando que las órbitas de los puntos están confinadas a una región finita. Por otro lado, a la condición 2 se le conoce como **asintóticamente estable**. Esta denominación se debe a que, sin importar el punto que se tome como condición inicial, su órbita tenderá al conjunto invariante, el cual puede ser un punto u otra órbita, i. e. un ciclo límite; véase la Figura 2.2.

Definición 2.7 Se llama ω -límite de u_0 al conjunto

$$\omega(u_0) = \{u : \text{existe una sucesión de } \mathbb{R}, \quad t_n \rightarrow \infty \quad \text{tal, que } \varphi^{t_n}(u_0(x)) \rightarrow u\}$$

y α -límite de u_0 al conjunto

$$\alpha(u_0) = \{u : \text{existe una sucesión de } \mathbb{R}, \quad t_n \rightarrow -\infty \quad \text{tal, que } \varphi^{t_n}(u_0(x)) \rightarrow u\}$$

El siguiente teorema nos permitirá establecer la estabilidad de un sistema a través de sus valores propios. No olvidemos que nos interesa estudiar cómo surgen los cambios en la estabilidad del sistema.

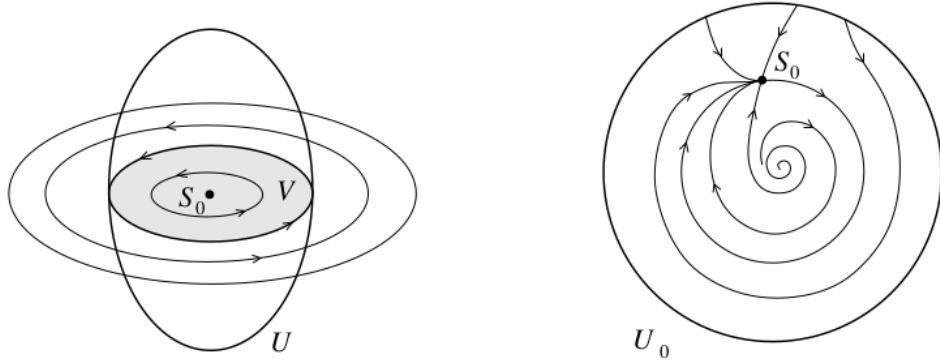


Figura 2.2: Ejemplos de estabilidad: a la izquierda se muestra una representación de un sistema Lyapunov estable y a la derecha uno asintóticamente estable. Figura reproducida de Kuznetsov (2013)

Teorema 2.1 *Teorema de Hartman-Grobman. Dado un campo vectorial C^m ($m \geq 1$)*

$$\dot{x} = h(x) \quad x \in \mathbb{R}^n \quad (2.12)$$

donde h está definido en un conjunto abierto suficientemente grande de \mathbb{R}^n , supongamos que existe un punto fijo hiperbólico en $x = x_0$, es decir, $h(x_0) = 0$ y $Dh(x_0)$ no tiene valores propios en el eje imaginario. El flujo generado por 2.12 es C^0 conjugado con el flujo generado por

$$\dot{\psi} = Dh(x_0)\psi \quad \psi \in \mathbb{R}^n$$

en una vecindad del punto de equilibrio $x = x_0$. Ver Wiggins (2003).

La estabilidad de soluciones de equilibrio de ecuaciones diferenciales parciales requiere del uso de la teoría de análisis espectral en espacios de Banach. En este trabajo no profundizaremos en esta teoría, sino que consideraremos los ingredientes clave que proveen de los fenómenos dinámicos en modelos como el que aquí atañe. Asimismo, en analogía a la teoría clásica de las ecuaciones diferenciales ordinarias y considerando que numéricamente hacemos una aproximación finita de un objeto matemático de dimensión infinita, a la primer variación la llamaremos simplemente *matriz de Jacobi*.

Como vimos en la sección anterior, se dice que ocurre una **bifurcación** cuando hay un cambio en la topología del espacio fase ante una variación de parámetros. Existen distintos tipos de bifurcaciones dependiendo del cambio que ocurra en la topología; estos eventos dinámicos pueden producir soluciones periódicas o cambios de estabilidad de puntos de equilibrio y órbitas periódicas. Dado que estos cambios se deben a la variación de un parámetro, se dice que estas bifurcaciones son de codimensión 1.

En las siguientes secciones haremos una descripción detallada de la bifurcación de Hopf para el análisis de la dinámica de la somitogénesis. Para una mejor discusión de los temas antes mencionados, véase Kuznetsov (2013), por ejemplo.

2.3.1. Bifurcación de Hopf

La bifurcación de Hopf (HB) es un ejemplo de una bifurcación de codimensión uno. Es decir, ocurre al variar un solo parámetro y es la responsable de que ciclos límite emerjan. La frecuencia y la amplitud del ciclo límite son determinadas por el parámetro de variación y como consecuencia se tienen soluciones periódicas en el tiempo que son conjuntos límite.

Para que el ciclo límite emerja, se establecen dos principales condiciones sobre el siguiente sistema en términos del parámetro:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_1 \Delta u + f(u, v; \eta), \quad (2.13a)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_2 \Delta v + g(u, v; \eta), \quad (2.13b)$$

donde η es el parámetro de bifurcación. Sea (u_0, v_0) un punto de equilibrio aislado, $J = J(u_0, v_0)$ es la matriz de Jacobi evaluada en el punto de equilibrio y λ_1, λ_2 son los valores propios dados por las raíces del polinomio característico de J .

1. Punto singular no hiperbólico. Se dice que un punto singular es **no hiperbólico** si la parte real de sus valores propios son cero. En este sentido, se requiere que los valores propios sean imaginarios puros para algún valor del parámetro de bifurcación; es decir, existe un valor η^* tal que $\Re(\lambda(\eta^*)) = 0$, por lo que

$$\lambda(\eta^*) = i\sqrt{D(\eta^*)}.$$

donde $D(\eta^*) = \det J > 0$.

$$\lambda_1, \lambda_2 = \frac{\text{tr} J \pm \sqrt{(\text{tr} J)^2 - 4\det J}}{2} \quad (2.14)$$

con $\text{tr} J$ la traza de J y $\det J$ su determinante. Entonces, si λ_1, λ_2 son imaginarios, se cumple que

$$((\text{tr} J)^2 - 4\det J) < 0$$

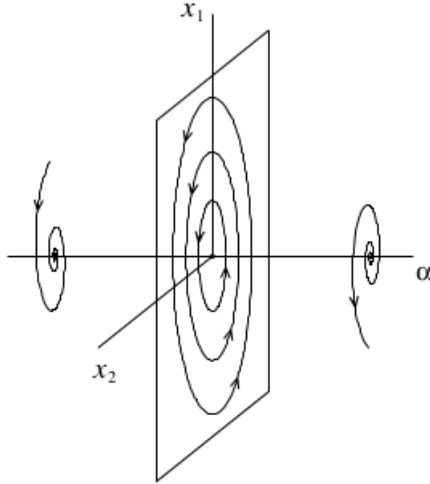


Figura 2.3: Cambios en el Espacio Fase al variar el parámetro α ; de esta variación se obtiene un valor del parámetro para el cual aparece una HB y de ésta se observa su cambio en la topología del espacio fase. Figura reproducida de Kuznetsov (2013).

2. Condición de transversalidad. La parte real de los valores propios cambia de signo al variar los valores en una vecindad del valor del parámetro; es decir,

$$\lambda'(\eta^*) = \frac{1}{2} \left(T'(\eta^*) + i \frac{D'(\eta^*)}{\sqrt{D(\eta^*)}} \right),$$

donde $T(\eta^*) = \text{tr}J$. Nótese que esta condición se satisface si $T'(\eta^*) \neq 0$.

La bifurcación puede comportarse de dos maneras; si el ciclo límite que surge es estable y se comporta de manera atrayente, la bifurcación es supercrítica. Por el contrario, si de la bifurcación resulta un ciclo límite inestable, se dice que es subcrítica. Notemos que para que el ciclo límite sea estable entonces el equilibrio debe tener una transición de estable a inestable y si el ciclo límite es inestable, entonces el punto de equilibrio tiene una transición de inestable a estable.

Una manera de estudiar la estabilidad local del equilibrio, como vimos en el Teorema 2.1, es a través de los valores propios de la matriz de Jacobi; otra manera de hacerlo es con el primer coeficiente de Lyapunov.

El primer coeficiente de Lyapunov l_1 se deduce de calcular la forma normal topológica del sistema, si el valor de $l_1 < 0$, el ciclo límite que emerge es estable y en el caso que $l_1 > 0$, el ciclo límite es inestable; Ver Kuznetsov (2013).

Capítulo 3

La Reacción y Difusión en la somitogénesis

Como se discute en el Capítulo 1, los principales ingredientes que hasta ahora se tienen para explicar la somitogénesis son:

- Expresión genética en el mesodermo presomítico (MPS). Un factor importante para la formación de cualquier estructura fisiológica son las proteínas. Éstas son originadas mediante la expresión de genes. Esta expresión es una transferencia de información dada en dos pasos: (i) la *transcripción*, donde el promotor, que es una región codificante del ADN, inicia la copia del gen para formar RNA; (ii) la *traducción*, donde los nucleótidos del RNA se traducen a aminoácidos de proteínas; en la Figura 3.1 se puede ver esquemáticamente este mecanismo. Para una discusión detallada, véase Griffiths, Gelbart, Miller, y Lewontin (2000).



Figura 3.1: Bosquejo del mecanismo que da lugar a la expresión genética en el MPS.

Como puede verse en la sección 1.3, el Modelo de Reloj y Frente de Onda toman como elementos clave la expresión genética en el proceso de formación. Desde este punto de vista, el modelo que se propone considera un estudio a un nivel genético. En otras palabras, los factores que tomaremos en cuenta son:

- Difusión de proteínas. Como en los modelos anteriores vamos a considerar que es necesario que además de que las proteínas estén interactuando entre ellas, la concentración

se pueda difundir por el tejido para poder formar los somitas a lo largo del eje AP.

- Dinámica espacio-temporal. Consideraremos que la reacción depende del tiempo y del espacio que esté tomando sobre el eje.
- Existencia de un oscilador autosostenido como consecuencia de la interacción entre dos concentraciones esenciales: los agentes bioquímicos que funcionan como activadores y los que actúan como represores.
- La regulación autocatalítica de los agentes bioquímicos.

Con estos ingredientes, proponemos un modelo de R - D que describe la reacción genética de las concentraciones de los elementos bioquímicos que producen estructuras en lugares determinados y que favorecen la formación de los somitas.

Una vez establecido lo anterior, tenemos la base para estudiar el modelo como un sistema dinámico. Como vimos en la sección 2.3, este sistema está definido por el espacio de estados, el cual estará determinado por la interacción entre el activador y el represor; la ley de evolución dada por las ecuaciones de RD que actúan sin variaciones a través del tiempo; de este modo, la dinámica ocurre entre: (i) A , una concentración de agentes bioquímicos que funcionan como activadoras de la transcripción, y (ii) una concentración de agentes bioquímicos represores, denotados por R .

En las siguientes secciones se describe la regulación de los agentes, la cual es consecuencia de la mutua dependencia entre ellos. Esto se debe a la relación entre ambas concentraciones; es decir, al considerar que la transcripción depende de una concentración de activadores que favorece la producción de represores de esta misma. De este modo, se crea una dinámica oscilante autosostenida.

En consecuencia, se buscarán las condiciones esenciales que den lugar a estados ω -límite que sean periódicos en el tiempo. Asimismo, se exploran los ingredientes que garanticen que ésta sea la dinámica que gobierna a la formación de patrones. No olvidemos que todo esto no sólo depende del planteamiento del modelo mismo, si no que también los valores de los parámetros. En otras palabras, los parámetros proporcionan las condiciones para que haya los cambios en la dinámica que, bajo los supuestos de Turing (véase la sección 2.2) son necesarios para la formación del patrón buscado. No olvidemos también que la existencia de soluciones a un sistema dinámico depende de la parametrización del campo que determina la dinámica, véase Kuznetsov (2013).

3.1. Una nueva propuesta

Situemos la discusión en un nivel genético donde los genes se expresan periódicamente en el tiempo para convertirse en proteínas que regulan la formación y el crecimiento del tejido.

La expresión genética se da gracias a la activación de las regiones de ADN que regulan este proceso.

Para que podamos obtener una dinámica que produzca alta sensibilidad a perturbaciones espacio-temporales, necesitamos al menos, dos protagonistas de la reacción; el primero será un promotor, es decir, una región de ADN que puede expresarse, y dos concentraciones: $A = A(X, T)$ que activa la transcripción y $R = R(X, T)$ que reprime el inicio de la activación del promotor.

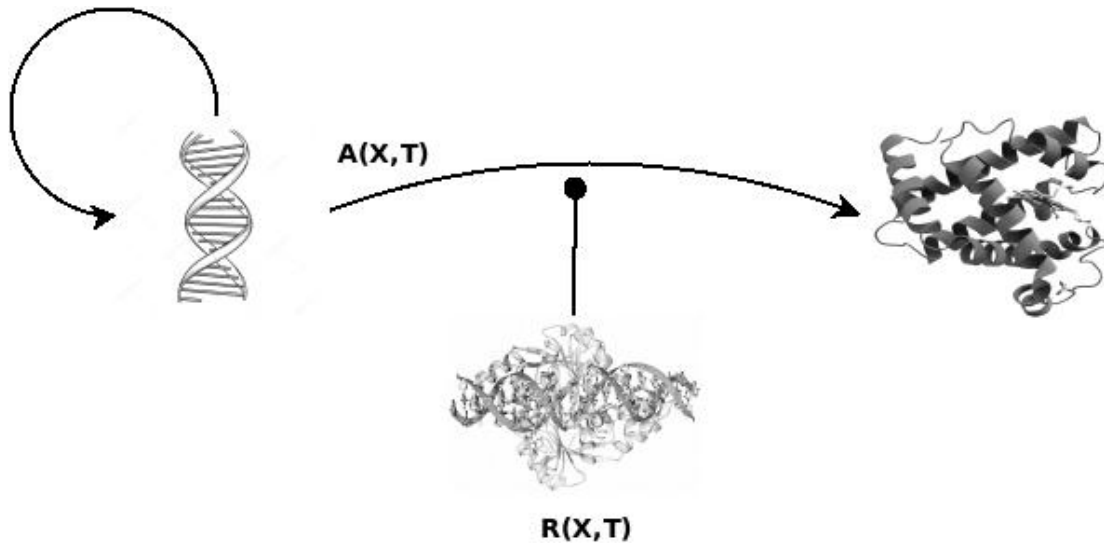


Figura 3.2: En la imagen se muestra la regulación autocatalítica del gen, éste expresándose gracias a una concentración A que la activa pero a su vez, recibiendo otra concentración R que reprime la transcripción.

Consideremos a la razón de producción del promotor activo como:

$$J_A(A, R) = \alpha_A P_A(A, R), \quad (3.1)$$

donde

- α_A es la razón de producción del activador.
- P_A es la probabilidad de que el promotor se active, debido al activador A y al represor R .

Notemos que $P_A \in (0, 1)$ por lo que, si $R \rightarrow 0$, entonces $P_A \rightarrow 1$ y, por lo tanto, $J_A \rightarrow \alpha_A$. Es decir, si la probabilidad de que el promotor se active aumenta debido al decaimiento del represor, la razón de producción tenderá al umbral determinado por α_A .

Como consecuencia de la Ley de Acción de Masas, la probabilidad P_A se puede definir a partir de considerar que:

1. En ausencia del represor R :

$$P_A(A) = \frac{\beta + A^{n_1}/K_1^{n_1}}{1 + A^{n_1}/K_1^{n_1}}, \quad (3.2)$$

donde K_1 es la constante de saturación media del promotor de anclaje para el activador; n_1 es el coeficiente del funcional de Hill que modela la interacción cooperativa entre el promotor y el activador y la probabilidad constante del promotor activo en ausencia del activador es denotada por β , el cual corresponde a la activación basal de la expresión del gen.

De este modo, la activación del promotor depende de A y tendrá una dinámica cooperativa, denominada *autocatalítica*.

2. En presencia del represor R , tenemos que P_A toma la forma

$$P_A(A, R) = \frac{\beta + A^{n_1}/K_1^{n_1}}{1 + A^{n_1}/K_1^{n_1} + R^{n_2}/K_2^{n_2}}, \quad (3.3)$$

donde

- K_2 es la constante de saturación media del promotor de anclaje para el activador en presencia del represor.
- n_2 es el coeficiente de Hill que modela la interacción del promotor y el represor.

Observemos que el represor es un antagonista competitivo del activador y que interactúa cooperativamente con el promotor, lo cual se ve reflejado por el denominador en (3.3).

Por otro lado, equivalentemente al caso anterior, si $\beta \sim 0$ entonces $P_A(A, R) \sim 0$ para valores de $R \gg 1$ y $P_A(A, R) < P_A(A)$. Sin embargo, independientemente que $\beta \rightarrow 1$, se tiene que $P_A(A, R) < P_A(A)$; es decir, la probabilidad de que el promotor se active cuando $R = 0$ es siempre mayor que cuando $R > 0$.

Consideremos ahora la razón de producción del represor como:

$$J_R(A, R) = \alpha_R P_R(A), \quad (3.4)$$

donde

- α_R es la razón de producción del represor.
- $P_R(A)$ es la probabilidad que el promotor se active, debido a la presencia del activador A y el represor R .

Definamos a $P_R(A)$ como sigue:

$$P_R(A) = \frac{A^{n_3}/K_3^{n_3}}{1 + A^{n_3}/K_3^{n_3}},$$

donde $P_R(A)$ es la probabilidad que promueve la razón de crecimiento del represor debida al activador, K_3 es la constante de saturación media del represor y n_3 es el coeficiente de Hill para la interacción del promotor con el activador y el represor.

Suponiendo que la codificación del gen para el represor R está positivamente regulada por el activador A y siguiendo el enfoque de la teoría de sistemas dinámicos continuos para las ecuaciones de RD, la ley que gobierna la interacción de estas dos variables de estado está dado por

$$(1) \begin{cases} \dot{A} = D_A A_{XX} + \alpha_A P_A(A, R) - \mu_A A, & T > 0, 0 < X < L, \\ \dot{R} = D_R R_{XX} + \alpha_R P_R(A) - \mu_R R, & A_X = R_X = 0, \text{ cuando } X = 0, L, \end{cases}$$

donde D_A y D_R son los coeficientes de difusión del activador y el represor, respectivamente. La parte reactiva de las ecuaciones está dada por las razones de producción de las concentraciones del activador y el represor y sus respectivas constantes de decaimiento μ_A y μ_R . Como se verá más adelante, la condición $D_R > D_A$ se satisface debido a la dependencia que tiene el represor del activador. De la misma manera, la condición $\mu_R > \mu_A$ favorece a la presencia de oscilaciones en la dinámica del sistema.

Como primer paso y con el fin de tomar en cuenta un proceso bioquímico aislado, consideremos condiciones de frontera tipo Neumann homogéneas.

3.2. Estados de equilibrio

Para comenzar a estudiar el modelo, primero analizaremos el caso homogéneo buscando soluciones de equilibrio. Nos centraremos en la dinámica de reacción de los morfógenos sin considerar ningún tipo de transporte por el tejido. Por este motivo, tomaremos a $D_A = D_R = 0$. Consideremos al sistema:

$$\begin{cases} \dot{A} = \alpha_A P_A(A, R) - \mu_A A, \\ \dot{R} = \alpha_R P_R(A) - \mu_R R. \end{cases} \quad (3.5)$$

Primero reescalamos el tiempo de tal modo que nos permita situarnos en la dinámica espacio-temporal correcta y facilite el análisis. Para eso, haremos una reparametrización como se muestra a continuación:

Sea $t = \mu_A T$. Notemos que si el tiempo depende de μ_A entonces, si $\mu_A > 1$ todo proceso que dependa del tiempo será más lento pues la cooperación entre los morfógenos será desfavorecida, caso contrario cuando $0 < \mu_A < 1$.

Para poner ahora en términos de $t = \mu_A T$ dividamos a (3.5) entre α_A

$$\begin{aligned} \frac{1}{\alpha_A} \dot{A} &= P_A - \frac{\mu_A}{\alpha_A} A, \\ \frac{1}{\alpha_A} \dot{T} &= \frac{\alpha_R}{\alpha_A} - \frac{\mu_R}{\alpha_A} R. \end{aligned}$$

Y definamos las siguientes variables:

1. $a = \frac{\mu_A}{\alpha_A} A$, es decir $A = \frac{\alpha_A}{\mu_A} a$.
2. $r = \frac{\mu_R}{\alpha_R} R \Rightarrow R = \frac{\alpha_R}{\mu_R} r$

Haciendo el cambio de variable anterior y definiendo el parámetro $\mu := \frac{\mu_R}{\mu_A}$, se obtiene que los funcionales de Hill $P_A(A, R)$ y $P_R(A)$ toman la siguiente forma:

$$P_a(a, r) = \frac{\beta + (a/\kappa_1)^{n_1}}{1 + (a/\kappa_1)^{n_1}} + (r/\kappa_2)^{n_2} \quad (3.6a)$$

$$P_r(a) = \frac{(a/\kappa_3)^{n_3}}{1 + (a/\kappa_3)^{n_3}} \quad (3.7a)$$

donde $\kappa_1 = \frac{\mu_A}{\alpha_A} K_1$, $\kappa_2 = \frac{\mu_R}{\alpha_R} K_2$ y $\kappa_3 = \frac{\mu_A}{\alpha_A} K_3$, se obtiene finalmente el sistema reescalado:

$$\begin{aligned}\dot{a} &= P_a(a, r) - a, \\ \dot{r} &= \mu(P_r(a) - r).\end{aligned}\tag{3.8}$$

Ahora, al buscar una condición que represente el balance entre las probabilidades relativas de producción de cada componente y que aseguren equilibrio entre la producción y el decaimiento de ambos agentes, se obtiene que las condiciones que garantizan que las concentraciones del represor y del activador permanezcan invariantes en términos de la existencia de estados basales. Por lo que se buscan soluciones al sistema donde la razón del cociente entre el decaimiento de las concentraciones es positivo, tenemos que

$$\begin{cases} P_a(a_0, r_0) = a_0 \\ P_r(a_0) = r_0, \end{cases}$$

La existencia de los estados basales dependen solamente del activador; esto debido a que se satisface que

$$\begin{cases} \frac{\beta + (a_0/\kappa_1)^{n_1}}{1 + (a_0/\kappa_1)^{n_1} + (r_0/\kappa_2)^{n_2}} = a_0 \\ \frac{(a_0/\kappa_3)^{n_3}}{1 + (a_0/\kappa_3)^{n_3}} = r_0; \end{cases}$$

definamos la siguiente función, sea $f(a_0) := g(a_0) - \beta$ con

$$g(a_0) = a_0 - (a_0/\kappa_1)^{n_1} + a_0^{n_1+1}(1/\kappa_1)^{n_1} + a_0 \left(\frac{(a_0/\kappa_3)^{n_3}}{\kappa_2(1 + (a_0/\kappa_3)^{n_3})} \right)^{n_2}$$

Una raíz de $f(a_0)$ satisface que $g(a_0) = \beta$, es decir,

$$a_0 - (a_0/\kappa_1)^{n_1} + a_0^{n_1+1}(1/\kappa_1)^{n_1} + a_0 \left(\frac{(a_0/\kappa_3)^{n_3}}{\kappa_2(1 + (a_0/\kappa_3)^{n_3})} \right)^{n_2} = \beta$$

Notemos que $g(a_0)$ es una función continua, y puesto que $n_1 + 1 > n_1 > 1$ y $n_{2,3} \geq 1$, entonces las condiciones $g(0) = 0$ y $g(a_0) \rightarrow +\infty$ cuando $a_0 \rightarrow +\infty$ y usando el Teorema del Valor Intermedio deducimos que existe un valor $a_0 = a_* > 0$ tal que $g(a_*) = \beta > 0$ y de esta manera, se cumple que $f(a_*) = 0$, así, el punto (a_*, r_*) es un punto de equilibrio del sistema (3.8) y que pertenece al primer cuadrante del plano fase, pues

$$r_* = \frac{(a_*/\kappa_3)^{n_3}}{1 + (a_*/\kappa_3)^{n_3}} \quad (3.9)$$

Una vez que garantizamos la existencia de un punto de equilibrio en el primer cuadrante del plano fase, una condición clave para la ocurrencia de una bifurcación de Hopf (HB), es que

$$(\text{tra}(J))^2 < 4 \det(J)$$

con el fin de que $\lambda_{1,2} = \alpha \pm i\beta$, con $\alpha = 0$ y para un valor crítico del parámetro $\beta \neq 0$, cuando J es evaluado en (a_*, r_*) para algún valor del parámetro de bifurcación. En otras palabras, para que los valores propios sean complejos, es suficiente mostrar que la traza se anula para un punto y que el determinante sea estrictamente positivo cuando el parámetro de bifurcación alcanza el valor crítico. Este valor corresponde a un punto de bifurcación del sistema.

Para encontrar una raíz de la traza y una región donde el determinante es estrictamente positivo, calculemos primero a la matriz Jacobiana J del sistema (3.8).

$$J = \begin{pmatrix} \frac{n_1(a/\kappa_1)^{n_1}(1 + (r/\kappa_2)^{n_2} - \beta)}{a(1 + (a/\kappa_1)^{n_1} + (r/\kappa_2)^{n_2})^2} - 1 & -\frac{n_2(r/\kappa_2)^{n_2}((a/\kappa_1)^{n_1} + \beta)}{r(1 + (a/\kappa_1)^{n_1} + (r/\kappa_2)^{n_2})^2} \\ \frac{\mu n_3(a/\kappa_3)^{n_3}}{a(1 + (a/\kappa_3)^{n_3})^2} & -\mu \end{pmatrix}$$

cuya traza es

$$\text{tr}J = \frac{n_1(a/\kappa_1)^{n_1}(1 + (r/\kappa_2)^{n_2} - \beta)}{a(1 + (a/\kappa_1)^{n_1} + (r/\kappa_2)^{n_2})^2} - 1 - \mu$$

Debido a que se cumple que $\text{tra}(J) = 0$ en el punto de equilibrio, entonces

$$\frac{n_1(a_*/\kappa_1)^{n_1}(1 + (r_*/\kappa_2)^{n_2} - \beta)}{a_*(1 + (a_*/\kappa_1)^{n_1} + (r_*/\kappa_2)^{n_2})^2} = 1 + \mu \quad (3.10)$$

Tomemos a la función $G(a, r)$ como sigue y notemos que es continua

$$G(a, r) = \frac{n_1(a/\kappa_1)^{n_1}(1 + (r/\kappa_2)^{n_2} - \beta)}{a(1 + (a/\kappa_1)^{n_1} + (r/\kappa_2)^{n_2})^2},$$

entonces por el Teorema del Valor Intermedio, se garantiza la existencia un punto (a_*, r_*) para el cual, $G(a_*, r_*) = 1 + \mu$ y más aún, el teorema garantiza que el punto (a_*, r_*) también está en el eje real positivo siendo éste el punto de equilibrio.

El $\det J$ se define como sigue:

$$\det J = \frac{\mu n_2 n_3 (a/\kappa_3)^{n_3} (r/\kappa_2)^{n_2} ((a/\kappa_1)^{n_1} + \beta)}{r a (1 + (a/\kappa_1)^{n_1} + (r/\kappa_2)^{n_2})^2 (1 + (a/\kappa_3)^{n_3})^2} - \frac{\mu n_1 (a/\kappa_1)^{n_1} (1 + (r/\kappa_2)^{n_2} - \beta)}{a (1 + (a/\kappa_1)^{n_1} + (r/\kappa_2)^{n_2})^2} + \mu$$

A partir de (3.10), el determinante de J en el punto de equilibrio es

$$\det(J) = \mu \left(\frac{n_2 n_3 (a_*/\kappa_3)^{n_3} (r_*/\kappa_2)^{n_2} ((a_*/\kappa_1)^{n_1} + \beta)}{r_* a_* (1 + (a_*/\kappa_1)^{n_1} + (r_*/\kappa_2)^{n_2})^2 (1 + (a_*/\kappa_3)^{n_3})^2} - \mu \right)$$

el cual es positivo para valores de μ tales que

$$0 < \mu < \frac{n_2 n_3 (a_*/\kappa_3)^{n_3} (r_*/\kappa_2)^{n_2} ((a_*/\kappa_1)^{n_1} + \beta)}{r_* a_* (1 + (a_*/\kappa_1)^{n_1} + (r_*/\kappa_2)^{n_2})^2 (1 + (a_*/\kappa_3)^{n_3})^2} \quad (3.11)$$

Observemos que la desigualdad derecha determina una cota superior para μ , la cual no solamente depende del punto de equilibrio, sino que es finita. Es decir, debido a la identidad (3.9), tenemos que $a_* \rightarrow +\infty$ cuando $r_* \rightarrow 1^-$, lo cual conduce a que esta cota superior tiende a cero. Esto indica que el valor de equilibrio del activador a_* crece arbitrariamente cuando el valor de equilibrio del represor r_* se acerca a cierto umbral asintóticamente. Sin embargo, la relación activador-represor de los morfógenos es tal que ambas concentraciones están acotadas, lo cual limita que $a_* \rightarrow +\infty$ y por tanto $r_* \rightarrow 1$. Podemos concluir que la cota superior en (3.11) alcanza un valor finito y positivo. Así, el intervalo del parámetro μ que garantiza las condiciones $\text{tr} J = 0$ y $\det(J) > 0$ es finito y no vacío.

Por lo tanto, los valores propios son imaginarios puros en el equilibrio (a_*, r_*) , si el parámetro μ es tal que satisface (3.10) y (3.11). Ahora, para que se cumplan todas las condiciones de la aparición de una bifurcación de Hopf, falta probar la condición de transversalidad.

demostrar esta condición, equivale a mostrar que $\lambda'(\mu_*) \neq 0$, donde μ es el parámetro de bifurcación, entonces

$$\lambda'(\mu_*) = -\frac{[\text{tr} J'(\mu_*)]^2}{2} + i \frac{2 \det(J'(\mu_*))}{\sqrt{\det(J(\mu_*))}}$$

y es distinto de cero si su módulo al cuadrado también es distinto de cero:

$$\lambda'(\mu_*) = \frac{[\text{tr} J'(\mu_*)]^2}{4} + \frac{4[\det J'(\mu_*)]^2}{\det J(\mu_*)} \neq 0 \quad (3.12)$$

como $\det J(\mu_*) > 0$, se reduce a ver que

$$[\text{tr} J'(\mu_*)]^2 + [\det(J'(\mu_*))]^2 > 0$$

Por la definición de la traza y el determinante evaluados en (a_*, r_*) tenemos que $\text{tr} J'(m_*) = -1$ y por lo tanto, $[\text{tr} J'(m_*)]^2 = 1 > 0$, además,

$$\det J'(\mu_*) = \frac{n_2 n_3 (a_*/\kappa_3)^{n_3} (r_*/\kappa_2)^{n_2} ((a_*/\kappa_1)^{n_1} + \beta)}{r_* a_* (1 + (a_*/\kappa_1)^{n_1} + (r_*/\kappa_2)^{n_2})^2 (1 + (a_*/\kappa_3)^{n_3})^2} - 2\mu$$

entonces, por 3.11, $\det J'(\mu_*) > 0$ y así, $4[\det J'(\mu_*)]^2 > 0$.

Con esto, demostramos que al variar el parámetro μ , existe un valor crítico μ_* que corresponde a una HB. De esta manera, el punto de equilibrio sufre un cambio de estabilidad y ocurren soluciones periódicas en el tiempo. El sistema tiene un comportamiento más complicado de estudiar analíticamente debido a que el espacio parametral es de dimensión 7. Por lo que para estudiar el comportamiento de la dinámica respecto a los demás parámetros, llevaremos a cabo un análisis de bifurcación numérico. Estos cálculos no solamente permiten explorar el espacio de parámetros, sino que también exhibe la existencia de soluciones y sus características para un conjunto de parámetros determinado que analíticamente puede ser complicado. Asimismo, permite detectar bifurcaciones y sus características que analíticamente son difíciles de detectar.

En la siguiente sección daremos un conjunto de valores para cada parámetro como un primer acercamiento al comportamiento a la dinámica del sistema sin difusión y, a partir de eso, deducir las consecuencias de la dinámica espacio-temporal.

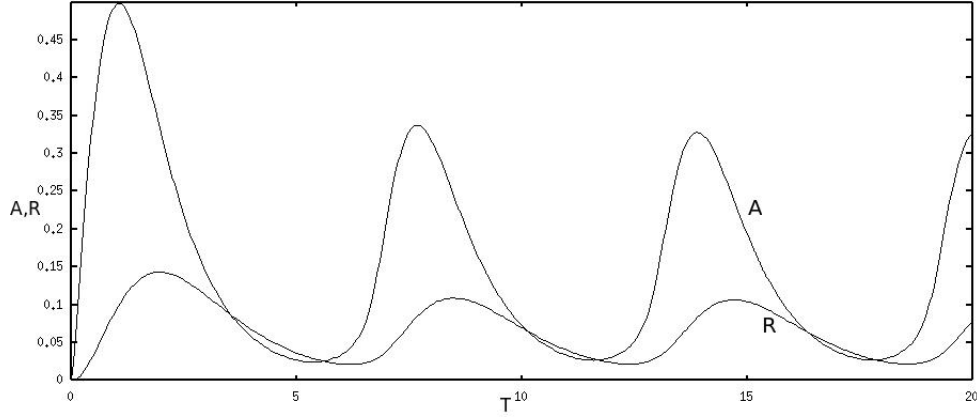


Figura 3.3: Representación de soluciones periódicas del activador A y el represor R en el tiempo. El sistema está evaluado en el conjunto de parámetros nominal, ver Cuadro 3.1.

3.3. Interacción activador-represor

Continuando con el análisis de las soluciones numéricas del sistema sin considerar la difusión de los morfógenos, partiremos del siguiente conjunto de parámetros:

| | | | |
|-------------------|-------------------|----------------|---------------|
| $\kappa_1 = 0.05$ | $\kappa_2 = 0.01$ | $\kappa_3 = 2$ | $\mu = 1$ |
| $n_1 = 3$ | $n_2 = 3$ | $n_3 = 1$ | $\beta = 0.5$ |

Cuadro 3.1: Tabla de parámetros nominales.

Recordemos que en la sección 2.2, establecimos que buscamos un cambio en la estabilidad en el sistema que resulte en la interacción cooperativa de los morfógenos. Esta interacción se ve reflejada en soluciones periódicas a través del tiempo. Para el cálculo de esto hicimos uso del programa `XPPAUT` *XPPAUT* (2016).

Como se muestra en la figura 3.3, las soluciones para este conjunto de parámetros tienen en efecto comportamiento periódico. Además, la dinámica observada sugiere que la cooperación entre ambas concentraciones es de tal modo que están ligeramente desfasadas.

Aunque la amplitud de la solución para el represor R parece no variar, la amplitud de A sí lo hace; es decir, el comportamiento asintótico de ambas soluciones corresponden a un comportamiento periódico, el cual es caracterizado por una amplitud, una frecuencia y una fase. En particular, la solución transitoria de A tiene un decaimiento en la amplitud, lo cual sugiere que ésta alcanza una amplitud finita $A_{m0} > 0$ cuando $t \rightarrow +\infty$. Por esta razón, la existencia de un conjunto ω -límite que es un ciclo límite es plausible.

El amortiguamiento en las soluciones está relacionado con su comportamiento antagónico.

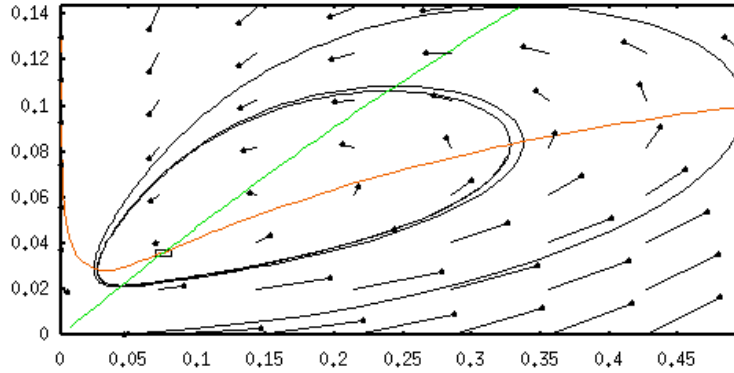


Figura 3.4: En la figura se muestra el espacio fase del sistema (A, R) evaluado en el conjunto de parámetros nominales donde se muestra un ciclo límite con un punto de equilibrio inestable en $(A, R) = (0.75, 0.36)$ encontrado con ayuda el programa XPP.

Cuando la concentración del activador alcanza valores grandes, la concentración del represor aumenta para inhibir la activación; en consecuencia, la activación es reprimida hasta alcanzar algún valor mínimo. En otras palabras, existe una relación de retroalimentación negativa entre ambas concentraciones, donde el activador favorece el aumento del represor.

La periodicidad en la dinámica sugiere, como vimos en la sección 3.1, es debido a la expresión periódica del gen.

Las soluciones oscilantes en el tiempo de los morfógenos, ocasionan un comportamiento radial en el espacio de fases, como se muestra en la figura 3.4, en la que hay un punto singular inestable en $(A, R) = (0.75, 0.36)$ y valores propios conjugados complejos con parte real positiva: $\lambda_{1,2} = 0.209 \pm i1.0853$. Notemos que al igual que la amplitud de las soluciones en el tiempo, la amplitud del que pareciera un ciclo límite va disminuyendo.

Bajo el supuesto de las inestabilidades de Turing, sabemos que el sistema dinámico debe tener una variación en la estabilidad del punto de equilibrio partiendo de un estado estable cuando los coeficientes de difusión satisfacen que $D_{A,R} = 0$ (ver sección 2.2), hasta llegar a uno inestable como la que se presenta en el modelo al evaluarse en el Cuadro 3.1. Si existe un cambio de estabilidad originado por la aparición de una bifurcación HB en el sistema, entonces nos resultaría la formación del patrón de Turing para tiempos grandes sobre la distribución heterogénea en el tejido cuando consideramos $D_{A,R} > 0$.

Si para este conjunto de parámetros tenemos un punto singular que es inestable, entonces, en el espacio fase esperaríamos la existencia un ciclo límite estable que emane de la HB ocasionada por la variación de un parámetro.

Para mostrar que en efecto existe, pensemos en un conjunto I delimitado por la intersección

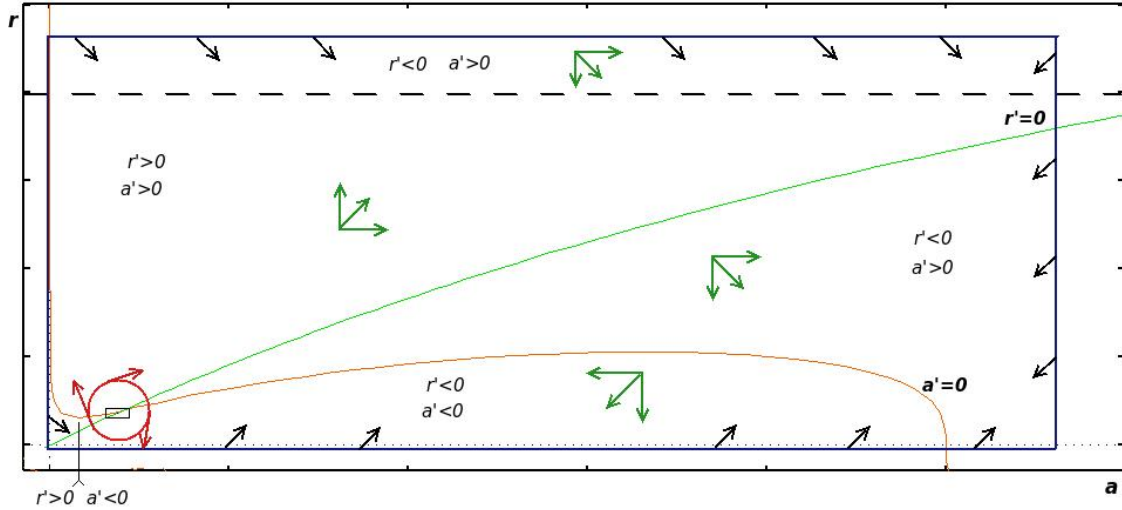


Figura 3.5: En la figura se muestra el espacio fase del sistema evaluado en el primer conjunto de parámetros donde se muestra un ciclo límite con un punto singular inestable. La notación a', r' refiere a las primeras derivadas de las variables.

de los ejes $a = 0$, $r = 0$ con una recta por arriba de la asíntota de $r' = 0$ y otra vertical después de la intersección de la ceroclina de a' con el eje a , como se muestra en la figura 3.5.

Del sistema (3.8) de la sección 3.2 podemos notar que, si $r = 0$, entonces $P_r > 0$ y, si $a = 0$, $P_a > 0$, además, al tomarnos la recta por encima de la asíntota garantizamos que $a' > 0$ y $r' > 0$, y como la recta restante está en un valor de a mayor para el cual $a = 0$, entonces, I es invariante y el campo apunta hacia adentro en su frontera.

Por otro lado, en la sección anterior se estableció la existencia de un único punto singular como consecuencia de que la ceroclina de r es acotada y monótona creciente. Además, a partir de P_a y considerando que n_1 y n_2 son enteros cúbicos, la ceroclina decrece sin cota cuando $a \rightarrow \infty$. Por lo que concluimos que la intersección de las ceroclinas ocurre en un punto.

Pensemos ahora en una bola de radio ϵ alrededor del punto singular $B_\epsilon(a_*, r_*)$. Notemos que para cualquier valor de ϵ , la bola interseca las cuatro regiones que determinan las ceroclinas. Fijémonos en las direcciones del campo en cada una de estas regiones. Como se puede ver en la figura 3.5, sobre la frontera $\partial B_\epsilon(a_*, r_*)$ el campo vectorial es tangente.

Utilizando el Teorema de Poincaré–Bendixson, el cual nos dice que si un conjunto invariante del espacio fase de un sistema dinámico de dos dimensiones no contiene un punto de equilibrio, entonces existe una órbita periódica cerrada (véase, por ejemplo, Kuznetsov (2013)). En nuestro caso, tenemos que existe un ciclo límite en el conjunto invariante I , el cual es además

ω -límite. El hecho de que se tiene la existencia de ciclos ω -límite, indica que la dinámica radial será la que gobierne en el espacio fase.

La inestabilidad de Turing indica que el estado estacionario y homogéneo sufre un cambio de estabilidad del punto de equilibrio cuando los coeficientes de difusión varían de valores nulos a valores positivos (véase la sección 2.2). Si existe un cambio de estabilidad originado por la aparición de una bifurcación HB en el sistema, entonces conjeturamos que la formación del patrón es de tipo Turing para tiempos suficientemente grandes. Este patrón corresponde a una distribución heterogénea sobre el tejido al considerar $D_{A,R} > 0$ cuya dinámica transitoria es temporalmente periódica.

En el siguiente Capítulo, continuaremos con el análisis de la variación sobre los valores que toma cada parámetro, con la finalidad de buscar los estados del sistema que correspondan a soluciones determinados por los parámetros y cuya estabilidad local capture los elementos dinámicos que en esta sección se conjeturan.

Capítulo 4

La morfogénesis de los somitas

Una vez que establecimos la existencia de un estado de equilibrio y sus conjuntos ω -límite vamos a detallar la influencia que tiene cada parámetro en la dinámica espacio-temporal del sistema. El capítulo se divide en tres secciones: (i) en la primera, se analiza el papel de los parámetros que describen la producción de los morfógenos, es decir, κ_1 , κ_2 y κ_3 ; (ii) en la segunda, el de los parámetros n_1 , n_2 y n_3 los cuales representan la interacción entre los morfógenos y el gen en expresión; finalmente, (iii) se analiza el decaimiento de los morfógenos a través de μ y la influencia en todo el modelo de β .

El análisis de cada parámetro consiste en observar las diferencias en la interacción y la difusión de los morfógenos cuando los parámetros toman varios valores. Esto nos permitirá llegar a conclusiones sobre los valores que pueden tomar los parámetros para que el modelo pueda reproducir la dinámica de la somitogénesis.

4.1. La producción de morfógenos

Como vimos en la descripción del modelo (ver sección 3.1), los parámetros κ_1 , κ_2 y κ_3 determinan la medida de producción de los morfógenos. Estos parámetros están definidos como

$$\kappa_1 = \frac{\mu_A K_1}{\alpha_A}, \quad \kappa_2 = \frac{\mu_R K_2}{\alpha_R} \quad \text{y} \quad \kappa_3 = \frac{\mu_A K_3}{\alpha_A},$$

su proporción depende inversamente de las máximas razones de producción $\alpha_{A,R}$, tomando la constante de saturación media $K_{1,2,3}$; debido a que el morfógeno también sufre un decaimiento exponencial, la producción de éste se verá afectada a una razón $\mu_{A,R}$ quien describe el decaimiento de las concentraciones.

La máxima posibilidad de producción debe ser mayor que la producción neta, por lo que

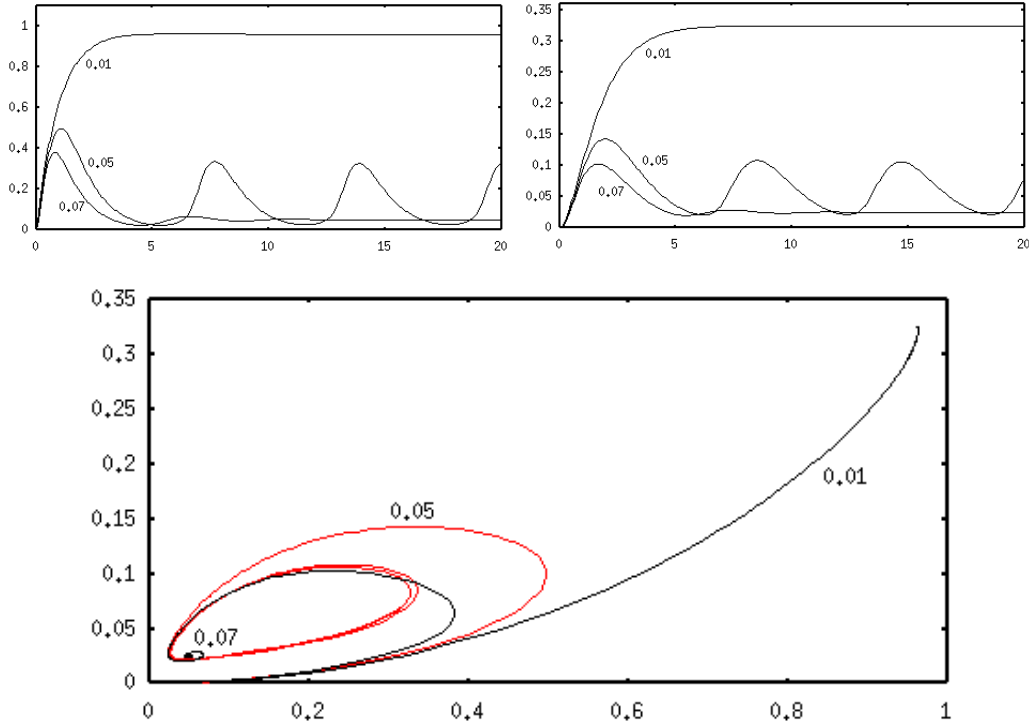


Figura 4.1: Comparación de las evoluciones temporales de A y R para distintos valores del κ_1 , todas con las mismas condiciones iniciales. A la esquina superior izquierda, las del activador A y a la izquierda para el represor R . En la figura restante, el diagrama del espacio fase donde la curva roja corresponde al valor del parámetro en el cuadro 3.1 y los demás, para los valores de κ_1 mostrados arriba.

κ_1 y κ_2 son menores que uno, caso contrario de κ_3 , puesto que este parámetro describe la producción del represor, la cual depende del activador.

En este sentido, debido que el parámetro κ_1 describe la producción del activador, estudiemos primero las consecuencias dinámicas que produce. Fijemos todos los parámetros en sus valores dados en 3.1 a excepción de κ_1 . Veamos qué pasa con el sistema cuando κ_1 toma valores dentro de $[0.01, 0.07]$. El análisis numérico se hace con ayuda del programa *XPPAUT* (2016).

- $\kappa_1 = 0.01$. El punto de equilibrio $(a, r) = (0.962, 0.325)$ es estable, los valores propios de la aproximación lineal del sistema a ese punto son $\lambda = -0.94 \pm i0.26$.

En este escenario, no olvidemos que $\kappa_2 = 0.01$; es decir, el activador mismo y el activador en presencia del represor son producidos a la misma razón sin importar la presencia del represor. En consecuencia, el activador tendrá una producción fija y la

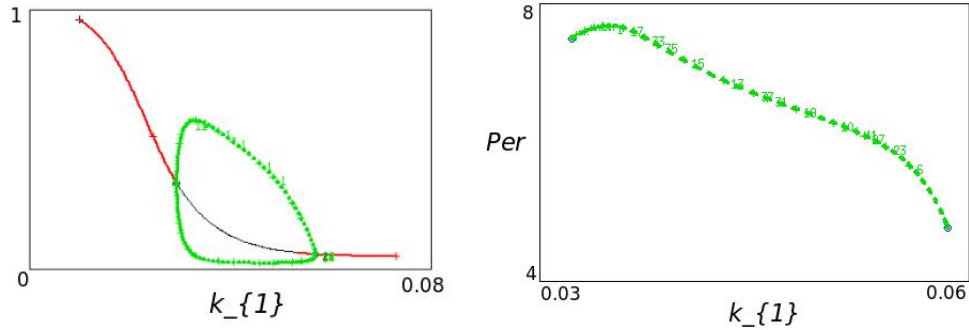


Figura 4.2: A la izquierda, diagrama de bifurcación al variar κ_1 , el eje vertical corresponde a la amplitud de A ; las curvas en rojo son las familias de soluciones asintóticamente estables, la curva negra corresponde a la familia inestable y en verde son las ramas de órbitas periódicas estables. A la derecha el valor máximo del periodo de las órbitas periódicas al variar el parámetro κ_1 . Obsévese que los puntos de intersección entre las curvas rojas y las verdes son los puntos de bifurcación HB supercríticos.

órbita convergerá a un punto de equilibrio. Es por esto que, si la producción del represor no tiene ningún efecto sobre A , la poca cooperación ocasionará que la dinámica entre los morfógenos será casi nula lo cual podemos ver reflejado en el espacio fase, ver figura 4.1

- $\kappa_1 = 0.07$. Para este valor, el punto de equilibrio $(a, r) = (0.051, 0.025)$ es estable y los valores propios de la matriz de Jacobi evaluada en ese punto, son también complejos. Los valores propios correspondientes a este equilibrio son $z_1 = -0.36 \pm i1.5$.

La parte real e imaginaria de estos valores propios son mayores que en el caso anterior; la producción del activador es mayor cuando no está presente el represor i. e. $\kappa_1 > \kappa_2$; al variar el tiempo, las variables tienen una pequeña oscilación que al final desaparece, véase la Figura 4.1. Esto sugiere que el comportamiento oscilatorio depende de la razón de cambio del activador en presencia del represor.

De lo anterior podemos concluir que, las oscilaciones de las soluciones y por tanto la cooperación entre los morfógenos depende del cambio que hay en la producción del activador.

- Consideremos ahora $\kappa_1 \in (0.01, 0.07) \setminus \{0.05\}$. Como el punto de equilibrio es inestable cuando $\kappa_1 = 0.05$ y en la sección 4.2 probamos la existencia de un ciclo límite, ver figura 4.1, entonces se sugiere que hay dos cambios en la estabilidad cuando el parámetro varía en $(0.01, 0.07) \setminus \{0.05\}$. Con el fin de encontrar los eventos dinámicos que estas observaciones sugieren, haremos una continuación numérica sobre el parámetro en dicho intervalo. De este modo, se construye numéricamente el diagrama de bifurcación.

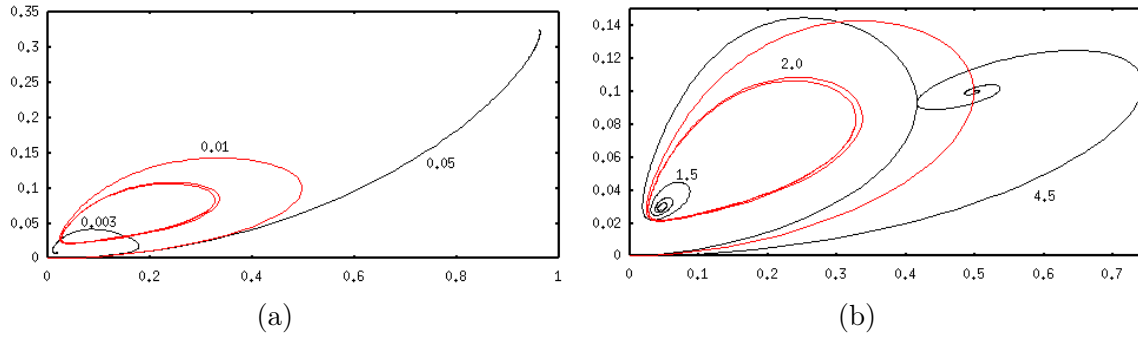


Figura 4.3: Comparación de soluciones en el espacio fase $(A \times R)$ todas con las mismas condiciones iniciales. En rojo las soluciones para los valores dados en 3.1. En (a) se muestra la dinámica para una variación de κ_2 y en (b) para la variación de κ_3 .

El resultado del cálculo numérico del diagrama de bifurcación es mostrado en la Figura 4.2. Como puede verse, los cambios de estabilidad se deben a bifurcaciones HB, los cuales ocurren en los valores:

$$\kappa_{11} = 0.0294 \quad \text{y} \quad \kappa_{12} = 0.05709.$$

Al graficar el parámetro contra la amplitud A en el plano del diagrama de bifurcación, estamos pensando en el máximo valor de densidad que puede tomar el morfógeno cuando κ_1 toma cierto valor, por lo que de la figura 4.2 podemos ver que conforme el valor de κ_1 vaya creciendo, el máximo irá disminuyendo; lo mismo pasa con el periodo de las órbitas que emergen del punto singular inestable ocasionando una relación inversamente proporcional entre κ_1 y el periodo.

En el sentido biológico, cuando la producción del activador es muy pequeña y su densidad grande, el aumento de concentración de activadores favorece la producción del represor, el cual a su vez, inhibe a la misma producción del activador. Por esta razón, existen una ventana de valores de κ_1 en el que la producción del activador origina un fenómeno de cooperación entre los agentes dando como resultado oscilaciones.

En el intervalo $[0.01, 0.07]$, el punto de equilibrio coexiste con órbitas periódicas estables. Las amplitudes de estas órbitas son constantes para cada valor de $\kappa_1 \in (\kappa_{11}, \kappa_{12})$. En otras palabras, el comportamiento cooperativo oscilante entre el activador y el represor no puede ocurrir para valores muy pequeños o muy grandes de la medida de producción del activador.

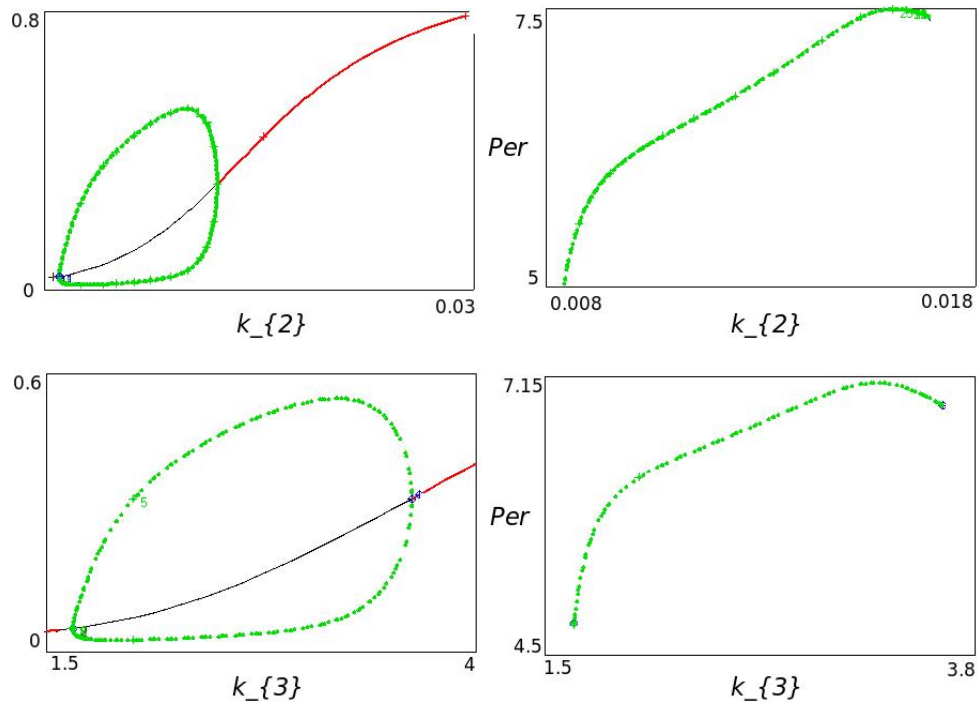


Figura 4.4: A la izquierda, diagramas de bifurcación para la variación de los parámetros κ_2 y κ_3 , el eje vertical corresponde a la amplitud de A ; de rojo los valores para los que el sistema es estable, la curva negra representa la familia inestable y en verde la rama de órbitas periódicas estables. Los puntos de intersección entre las curvas rojas y las verdes son los puntos de bifurcación HB supercríticos. A la derecha las gráficas de los valores máximos del período de las órbitas mostrando una relación directamente proporcional entre el periodo y el parámetro.

Veamos que pasa ahora con κ_2 y κ_3 . Análogo al proceso anterior, tomemos una vecindad alrededor del valor que tenían en el cuadro 3.1 de la sección 3.3:

$$0.003 \leq \kappa_2 \leq 0.05, \quad 1.5 \leq \kappa_3 \leq 4.5$$

El punto de equilibrio es estable al considerar valores de los parámetros en los extremos de cada intervalo, al alejarse más de los valores que se les asignó en 3.1: $\kappa_2 = 0.01$ y $\kappa_3 = 2$, en el espacio fase se pierde la existencia del ciclo límite, ver figura 4.3.

Como observamos para κ_1 , la producción del activador frente al represor, dado por el parámetro κ_2 , debe ser menor para favorecer la formación de los somitas. Esto es debido a la dinámica de inhibición observada. Por lo tanto, cuando $\kappa_2 \approx \kappa_1$, una vez más, la producción del activador no cambia frente al represor y como consecuencia, en el espacio fase se pierde la dinámica oscilante; ver figura 4.3 (a). Por otro lado, cuando el cambio de la producción de

A frente al represor es suficientemente grande, es decir, $\kappa_2 \ll \kappa_1$, la acción inhibitoria sobre A es dominante y por lo tanto, su cooperación será menor; así, en el espacio fase, conforme κ_2 va decreciendo, el ciclo límite que se observa cuando $\kappa_2 = 0.01$ pierde amplitud.

Al considerar distintos valores de κ_3 , observemos que no ocurre el mismo comportamiento que al variar κ_2 , ver figura 4.3(b). Como por definición $\kappa_3 = \frac{\mu_A K_3}{\alpha_A}$, la producción del represor R depende de la producción de A , al variar κ_3 solo cambiará el nivel de cooperación entre los morfógenos, lo que se ve reflejado en la amplitud del ciclo límite.

Calculamos los diagramas de bifurcación al variar los parámetros κ_2 y κ_3 , véase la Figura 4.4. Considerando los ingredientes mencionados en los dos párrafos anteriores, es de esperarse que para ambos casos, la densidad del morfógeno sea creciente conforme el parámetro crece. Detectamos además dos bifurcaciones de Hopf, de tal modo que emerge una rama con una familia de órbitas periódicas estables, tales que su periodo tiene una relación directamente proporcional con cada uno de los parámetros. Observemos que ambas bifurcaciones flanquean a una rama de equilibrios inestables.

Ahora que hemos visto las consecuencias dinámicas de la producción de los morfógenos, consideremos ahora que las concentraciones dependen también de la posición. En particular, tomemos $D_1 = 0.005$ y $D_2 = 0.01$.

4.1.1. Consecuencias en la distribución espacial

Considerando los valores de κ_1 cuando el punto de equilibrio es estable, la distribución de los morfógenos sobre el tejido al tomar $D \neq 0$, es homogénea; esto es debido a que, (a) no hay cooperación entre los morfógenos, como en el caso $\kappa_1 = \kappa_2$, o (b) tiende a homogeneizarse como cuando $\kappa_2 \ll \kappa_1$. Sin embargo, cuando la estabilidad del mismo se pierde al variar uno de los parámetros, se espera una inestabilidad de tipo Turing; es decir, que la concentración de los morfógenos sea heterogénea pero regular, ordenada, para tiempos suficientemente grandes, de tal modo que se forme un patrón de Turing, ver sección 2.2.

Debido a que estamos principalmente interesados en la dinámica transitoria, nos fijamos en los valores cercanos a los puntos de bifurcación encontrados en la subsección anterior 4.1. De igual manera, consideramos los valores del parámetro para los que una rama de soluciones periódicas coexiste con una rama de puntos de equilibrio inestables, véase el panel izquierdo de las Figuras 4.2, 4.4. Con el fin de averiguar la dependencia de la formación de un patrón de Turing con las condiciones iniciales, consideremos dos tipos de perturbaciones, una de tipo escalón y otra de tipo pulso. En otras palabras, ambas condiciones modelan perturbaciones, pero la primera corresponde a una región grande respecto a la segunda. Más aún, la perturbación de tipo escalón cualitativamente modela un brinco inicial discontinuo.

En la figura 4.5 se muestra la distribución espacial para distintos valores de κ_1 . En los

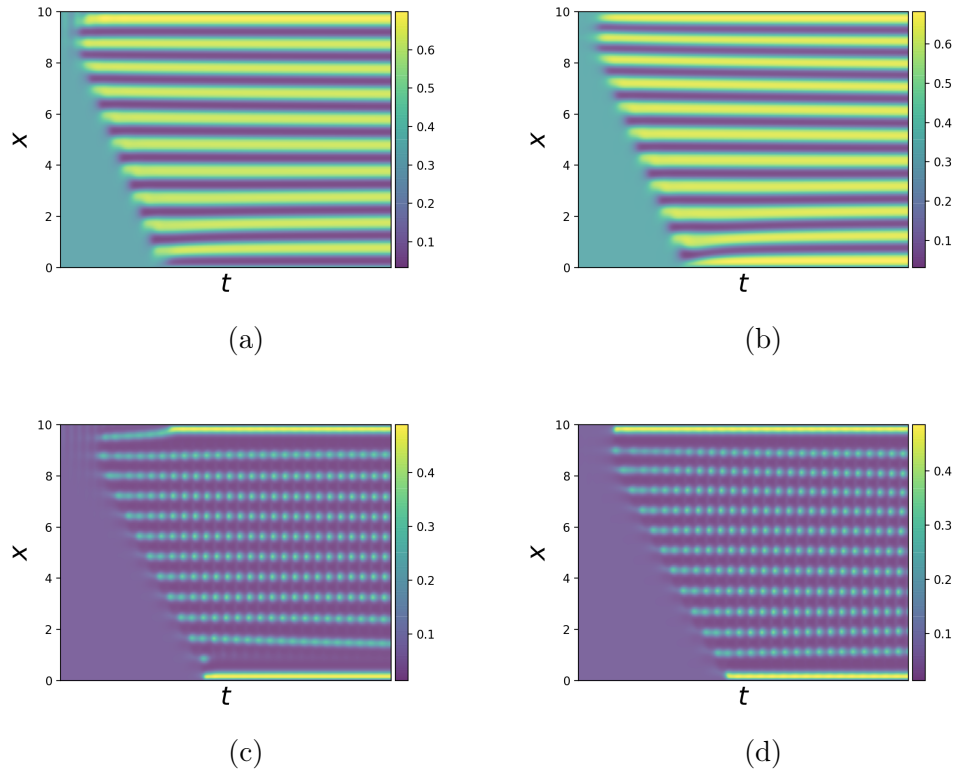


Figura 4.5: Evolución de las distribuciones. En los paneles (a) y (b) la condición inicial es de tipo escalón y de tipo pulso, respectivamente, donde $\kappa_1 \gtrsim \kappa_{11}$; equivalentemente, en los paneles (c) y (d) se observa la dinámica espacio-temporal para $\kappa_1 \lesssim \kappa_{12}$. Los valores de los demás parámetros como en el Cuadro 3.1 y $D_1 = 0.005$, $D_2 = 0.07$. Las regiones más claras representan una mayor concentración y las oscuras menos concentración de morfógeno.

paneles superiores (a) y (b) $\kappa_1 \approx \kappa_{11}$, en (c) y (d), $\kappa_1 \approx \kappa_{12}$ y en las figuras de lado izquierdo la perturbación es tipo escalón y a la derecha tipo pulso.

Cuando la producción del activador es grande y la presencia de represor tiene menos efecto en la dinámica, el periodo es más grande, es decir, cuando $\kappa_1 \approx \kappa_{11}$, ver figuras (a) y (b) de 4.5, el patrón resultante, para ambos tipos de perturbación, corresponde a la formación de promotores de somitas en lugares espacialmente periódicos. Esta distribución corresponde efectivamente a un patrón de tipo Turing, ver la sección 2.1. Sin embargo, cuando se toma un valor de κ_1 cercano a la segunda bifurcación, $\kappa_1 \approx \kappa_{12}$, donde la producción del activador está reprimida y el periodo de las órbitas ah disminuido, observamos una dinámica de encendido y apagado no solamente a lo largo del eje del tejido, si no también en cada posición donde estaría localizado un somita; véanse los paneles inferiores (c) y (d). Esta es una característica

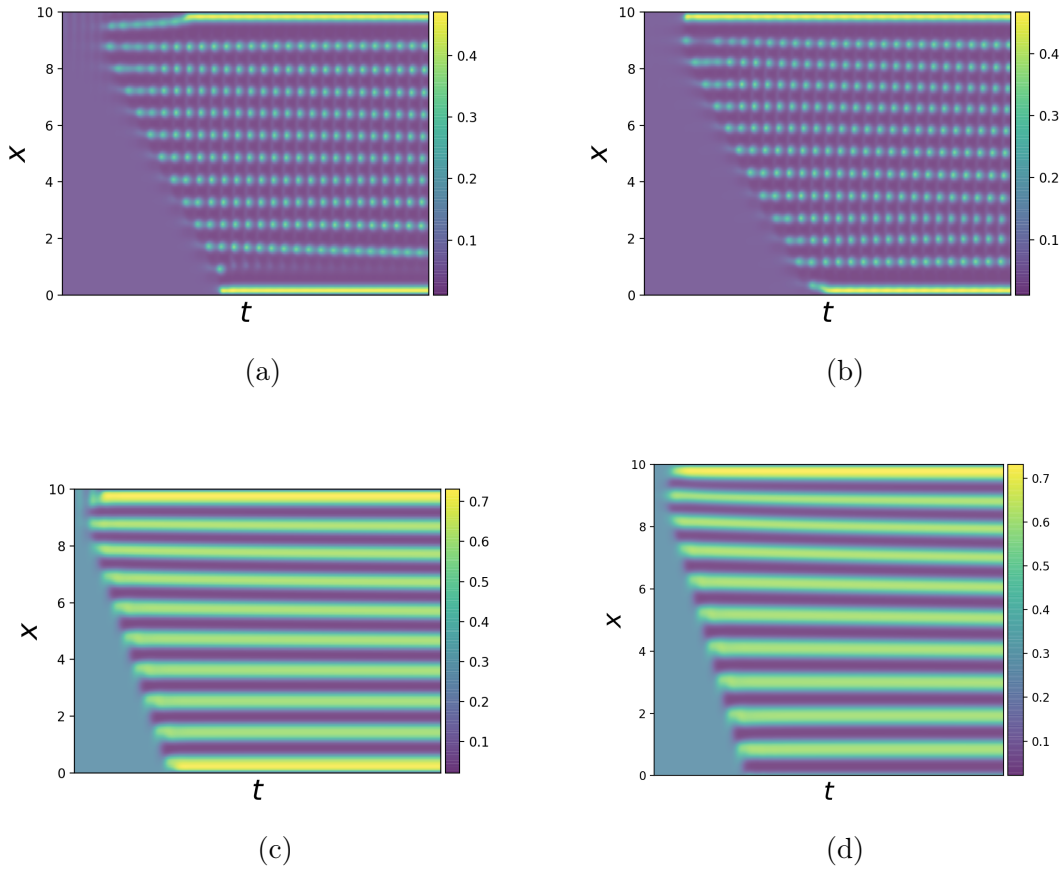


Figura 4.6: Comparación de las distribuciones heterogéneas para perturbaciones tipo escalón (a) y (c) y tipo pulso (b) y (d) que nos resultan al evaluar el sistema RD en valores de κ_2 cercanos a $\kappa_{21} = 0.0083$ en (a) y (b) y a $\kappa_{22} = 0.01698$ en (c) y (d).

similar de los patrones conocidos como *oscilones*, ver Vanag (2004); aunque la amplitud del patrón oscila, éste no está localizado.

Debido al tipo de patrón que buscamos para la formación de los somitas, hasta ahora notamos que para favorecer la somitogénesis, tendríamos que tomar un valor de κ_1 cercano a κ_{11} , donde el periodo de las órbitas es más grande.

Como antes, cuando en el sistema se consideran los valores de κ_2 y κ_3 para los que las oscilaciones pierden amplitud y la cooperación entre morfógenos no se ve favorecida, la distribución que se obtiene en el tejido sobre el que viajan, será homogénea. Se tendrá distribuciones heterogéneas cuando los parámetros toman valores para los que el punto de equilibrio es inestable y éstas tienden a oscilar en el tiempo; ver Figura 4.6 y 4.7.

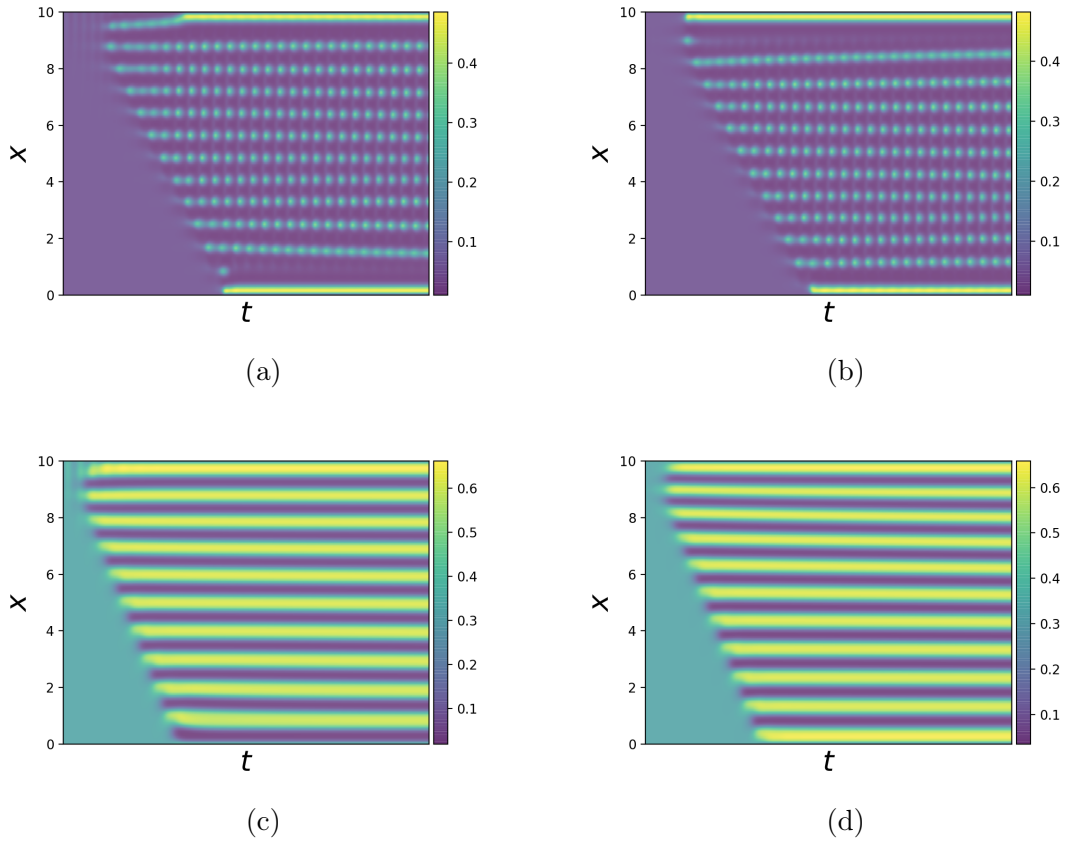


Figura 4.7: Comparación de las distribuciones heterogéneas para perturbaciones tipo escalón en (a) y (c) y tipo pulso en (b) y (d) que nos resultan de evaluar al sistema RD en κ_3 cercanos a los puntos de bifurcación: $\kappa_{31} = 1.657$ (a) y (b) y $\kappa_{32} = 3.628$, (c) y (d).

Una vez más, haciendo uso de la simulación numérica, al obtener las representaciones de las distribuciones para los distintos tipos de perturbaciones, para tiempos grandes, como en el caso de κ_1 obtenemos dos tipos de patrones, pero una vez más, para κ_2 y κ_3 el patrón que nos interesa es el que se origina de tomar valores cercanos a la bifurcación que genera órbitas de mayor amplitud, ver figura 4.4.

Por lo que hasta ahora, podemos pensar que el periodo de las oscilaciones tiene una relación directa con la fijación de la interacción de los morfógenos sobre el tejido y por tanto en la formación del patrón.

Una diferencia que podemos notar entre todas las distribuciones que resultan de resolver numérica entre el sistema de RD correspondiente a un parámetro cercano a una bifurcación

y otra, con el mismo tipo de perturbación, es la velocidad a la cual emergen los patrones y el ancho de estos, lo cual sugiere que el periodo de las órbitas no solo están relacionadas con el tipo de patrón, sino también con la velocidad de la aparición y la separación entre las regiones de concentraciones altas de morfógeno.

En la siguiente sección analizaremos el comportamiento del sistema ahora desde el punto de vista de la interacción entre los morfógenos y veremos si las conclusiones a las que hasta ahora hemos llegado se verifican o no.

Resultados de la sección 4.1 *Un factor determinante en la producción de oscilaciones, es la diferencia que hay entre la producción del activador y la producción del mismo cuando el represor está presente, es decir, necesitamos que $\kappa_1 > \kappa_2$ para que de esta manera, se considere que el represor R en efecto inhibe la producción del activador A . Además existe una relación directa entre el periodo de las órbitas que se generan de las bifurcaciones de cada parámetro y la fijación de la interacción entre los morfógenos, la velocidad con la que emergen y la separación entre las regiones de alta y baja concentración de los morfógenos.*

4.2. La interacción entre morfógenos

Analizaremos ahora el sistema desde la perspectiva de la interacción entre los morfógenos y el promotor al variar los coeficientes de Hill n_1 , n_2 , y n_3 que representan la interacción entre el promotor del gen con el activador, con el represor y la del promotor con ambos.

Recordemos que cuando analizamos el sistema en el primer conjunto de parámetros (véase el Cuadro 3.1), los valores eran los siguientes: $n_1 = 3$, $n_2 = 3$ y $n_3 = 1$. Con éstos obteníamos un punto de equilibrio inestable. Al igual que en la sección anterior, buscamos cambios de estabilidad producidos al variar n_1 , n_2 , y n_3 por lo que tomaremos un intervalo sobre los valores del Cuadro 3.1 :

$$n_1 \in [1.5, 5], \quad n_2 \in [2, 5], \quad n_3 \in [0.6, 1.5] \quad (4.1)$$

Fijémonos primero en n_1 y n_2 . El primer valor que le asignamos a cada uno de ellos en el Cuadro 3.1 es inicialmente el mismo: $n_1 = n_2 = 3$. Esto quiere decir que consideramos que el promotor coopera de la misma manera con A y con R (ver curvas rojas en los paneles superiores de la figura 4.8). Recordemos que para estos valores, existe un ciclo límite que esconjunto ω -límite.

Por otro lado, cuando $n_1 > n_2$ la interacción se ve favorecida del promotor con el activador. Sin importar la dinámica que tenga el represor, la activación será continua; esto en el espacio de fases, para ambos casos, se ve como una curva que no oscila. Un ejemplo de esto se puede observar en la figura 4.8(a) cuando $n_1 = 5$ y $n_2 = 3$. Cabe destacar que para cada panel de

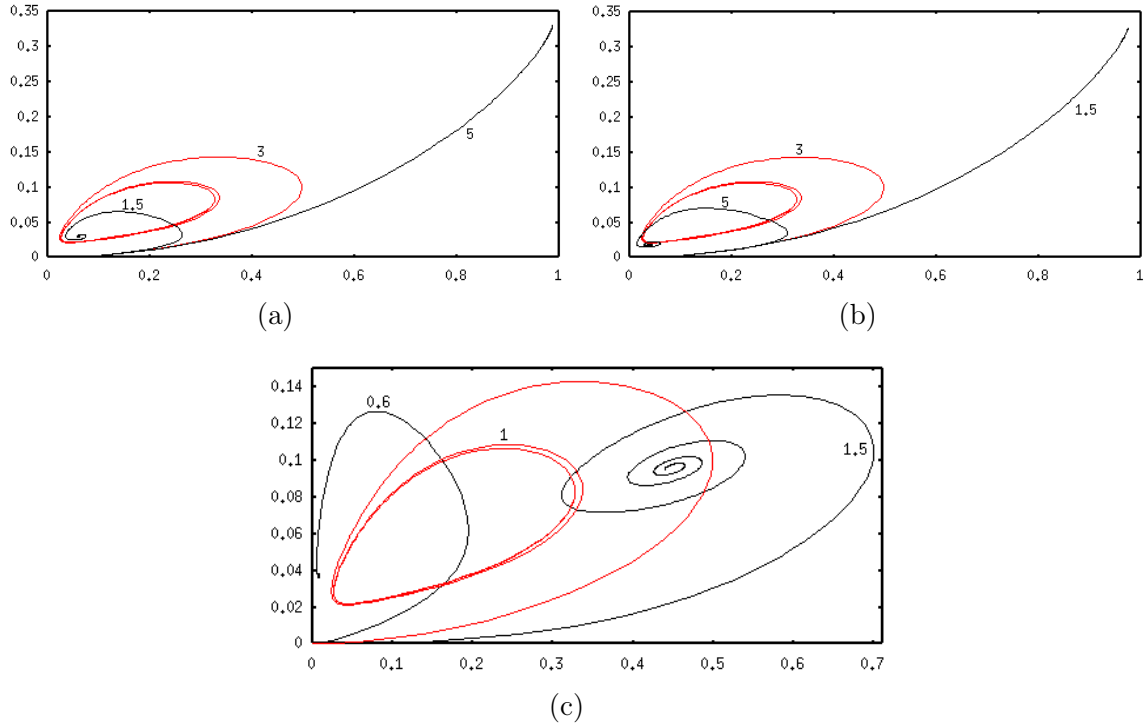


Figura 4.8: Espacio fase en el plano (A, R) para distintos valores de n_1 , figura superior derecha, n_2 , figura superior izquierda, y n_3 . En cada una se muestra la solución para los valores dados en el Cuadro 3.1, y las soluciones cuando los parámetros toman los valores extremos de los intervalos en 4.1.

la figura 4.8 se fijan todos los parámetros a excepción de n_1 en el caso del panel izquierdo y n_2 para el panel derecho.

Por último, cuando $n_2 > n_1$, la interacción de promotor con el represor es mayor que la interacción con el activador. De la sección anterior 4.1, sabemos que la producción de R depende de la producción de A , y dado que el papel de R es reprimir la producción y por tanto, la interacción de A , la dinámica en este caso consistirá de oscilaciones que tienden a una solución estable. Este comportamiento puede verse en la figura 4.8(b), cuando $n_2 = 5$ y $n_1 = 3$.

Para el caso de la variación de n_3 , el comportamiento dinámico es diferente. Sin importar el valor que el parámetro tome, la dinámica es de tipo oscilatoria pues $n_1 = n_2 = 3$. Además, como n_3 determina la interacción del promotor con el activador y el represor, n_3 solamente regula la manera en que esta interacción ocurre; es decir, cuando es pequeño, la interacción es más lenta (véase la figura 4.8(c)) cuando $n_3 = 0.6$; cuando n_3 crece, la interacción gana

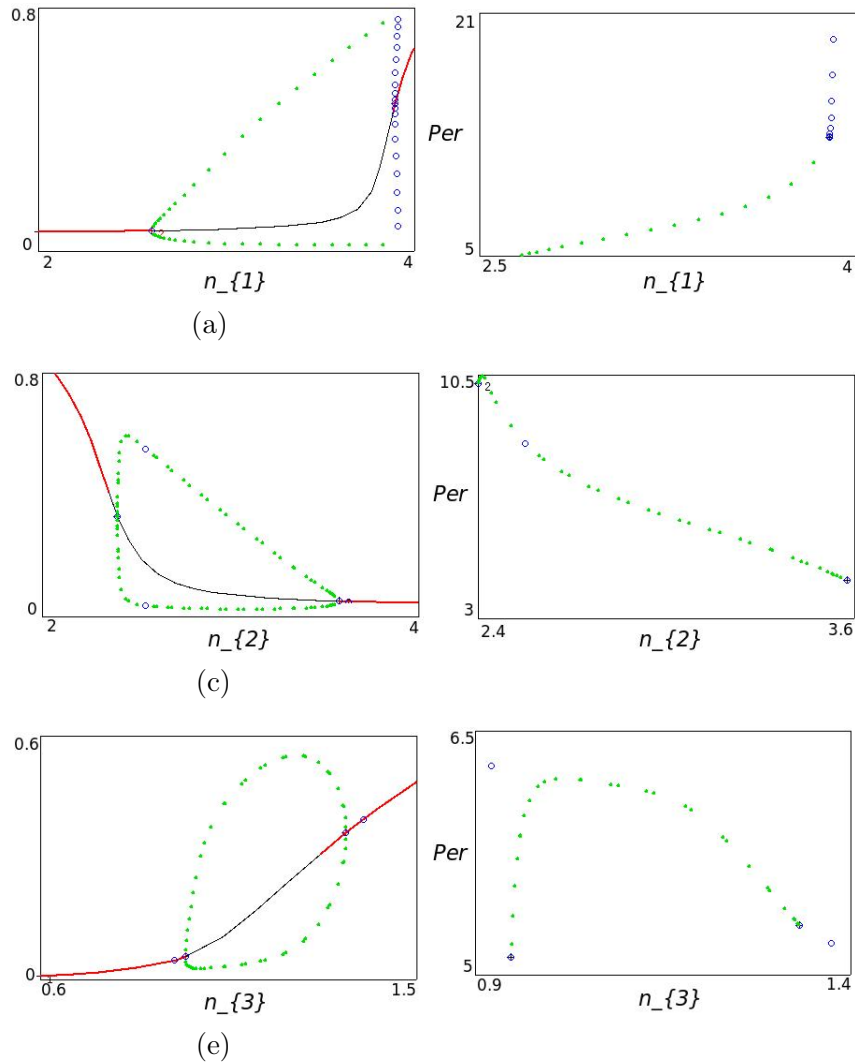


Figura 4.9: A la izquierda, diagramas de bifurcación que se obtienen de la variación de los parámetros n_1 , n_2 y n_3 ; el eje vertical corresponde a la amplitud de A ; de rojo los valores para los que el sistema es estable, la rama negra representa las familia inestable y la rama de órbitas en verde para las estables y azul para las inestables. A la derecha la representación de los valores máximos del periodo de las órbitas. En la Figura (a) se observa un punto HB supercrítico y otro subcrítico que cambia la estabilidad de las órbitas. En (b) y (c) todas las bifurcaciones HB son supercríticas. A excepción de n_1 , el periodo de las órbitas tiene una relación inversamente proporcional con el valor del parámetro.

velocidad. Por ejemplo en la figura 4.8 se ilustra cuando $n_3 = 1.5$.

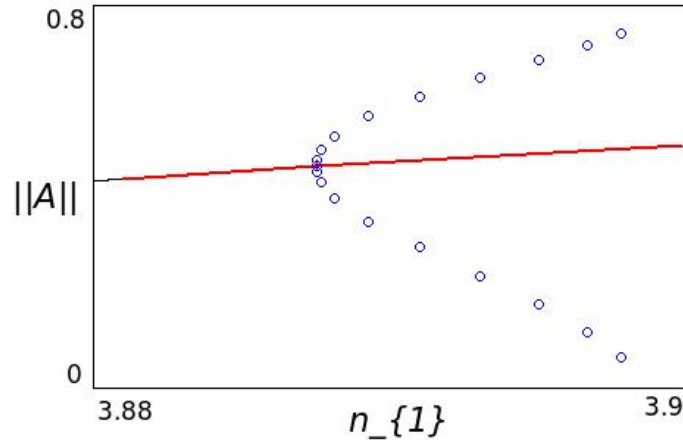


Figura 4.10: Acercamiento a la segunda bifurcación de n_1 a partir de la figura 4.9(a). En la imagen se muestra la rama estable de rojo y la bifurcación de la cuál se originan ciclos límite inestables, representados por los círculos azules.

Para entender mejor estos cambios en el comportamiento del sistema que se obtienen de variar cada parámetro, como en la sección anterior, fijémonos en el diagrama de bifurcación que se obtiene de una continuación numérica de cada parámetro; ver figura 4.9. Al variar cada parámetro en el intervalo que establecimos al principio, aparecen dos puntos de bifurcación HB que dan un cambio de estabilidad, de un estado estable, marcado con la línea de color rojo, a inestable señalado con la línea negra y de nuevo vuelve a ser estable. De cada punto HB emergen soluciones periódicas en las que la interacción entre los morfógenos será de manera cooperativa y periódica favoreciendo a la formación de patrones sobre el tejido al considerar el proceso difusivo.

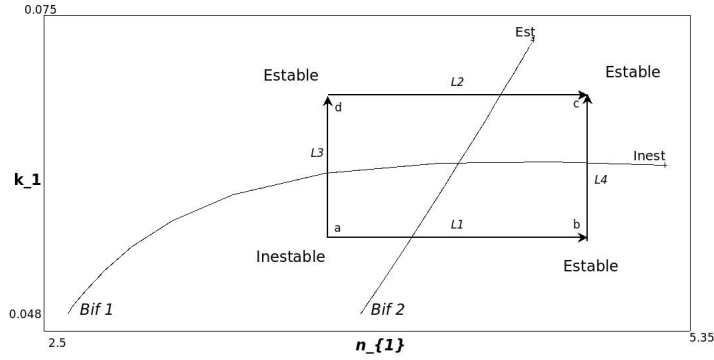
De cada punto HB de los diagramas de n_2 y n_3 emergen soluciones periódicas estables en las que la interacción entre los morfógenos será de manera cooperativa y periódica.

En el diagrama de n_1 del segundo punto de bifurcación emergen soluciones periódicas que son inestables haciendo a la bifurcación subcrítica de tipo silla-nodo.

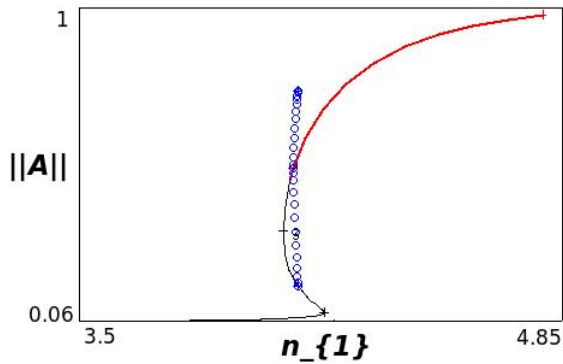
Fijémonos en la figura 4.10, ahí se puede ver un acercamiento a la segunda bifurcación observada en la figura 4.9(a). Como se puede ver, hay un intervalo en los valores de n_1 para los que se tiene una superposición de ramas de ciclos límite inestables y una rama de puntos estables que corresponden a una colección de separatrices, una para cada valor sobre la rama inestable; es decir, se origina un intervalo de valores de n_1 para los que hay biestabilidad.

Para determinar el locus de ambas bifurcaciones, haremos una continuación numérica de dos parámetros a partir de las dos bifurcaciones de n_1 , tomemos entonces, n_1 y κ_1 .

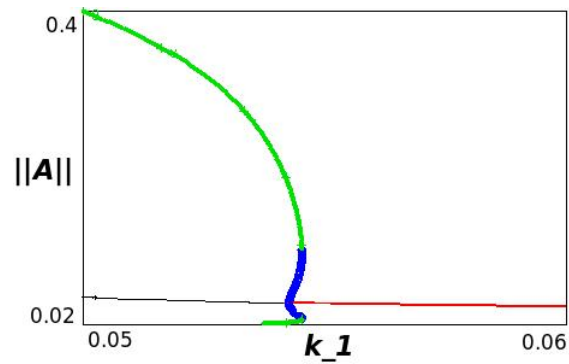
De cada variación, se obtiene una curva y su intersección divide en 4 regiones al espacio,



(a)



(b)



(c)

Figura 4.11: En la primera imagen se muestran las curvas obtenidas de la continuación de dos parámetros a partir de las dos bifurcaciones de n_1 en el espacio de dos parámetros (n_1, κ_1) . Cada punto de las curvas corresponde a valores para los parámetros para los cuáles hay una bifurcación en el sistema. La fijación de un parámetro y la variación de otro a través de 2 de las regiones en las que se divide al plano, dan las aristas de un rectángulo de lados $L1$, $L2$, $L3$, y $L4$. En la segunda imagen, se muestra el diagrama de bifurcación obtenido de la continuación a través de $L1$ en la dirección que se indica en (a) y la tercer imagen corresponde el diagrama obtenido de la continuación a través de $L3$. En negro la rama de puntos de equilibrio inestables, en rojo los estables, los círculos verdes representan órbitas periódicas estables y los azules, inestables. Los puntos HB en (b) y (c) corresponden a las intersecciones de las aristas con las curvas de bifurcaciones.

cada una con estabilidad diferente, ver figura 4.11(a). Si construimos un rectángulo que tenga vértices en cada una de las regiones, podemos saber la estabilidad del sistema cuando los parámetros varían por las aristas del rectángulo. Llamemos a cada arista $L1$, $L2$, $L3$ y $L4$. $L1$ se obtiene de fijar n_1 en la región inestable y variar positivamente κ_1 ; $L2$ se obtiene de fijar κ_1 en la región estable y variar n_1 . Análogamente se obtienen $L3$ y $L4$.

Cuando los parámetros varían a través de $L1$ y $L3$ se tiene una bifurcación que resulta de pasar de un cuadrante donde sus puntos son inestables, a uno donde sus puntos son estables, estas bifurcaciones viven en las curvas obtenidas de las dos bifurcaciones iniciales de n_1 ya que, además del cambio de estabilidad de una región a otra, los puntos de las curvas iniciales son parejas ordenadas de valores de (n_1, κ_1) para los cuales hay una bifurcación en el sistema; ver figuras 4.11(b) y (c).

De las dos bifurcaciones en $L1$ y $L3$ se obtienen ciclos límite que son inestables ya que las bifurcaciones son de tipo silla-nodo y esto gracias a que la segunda bifurcación de n_1 en su primera variación, también es subcrítica. Con esto, podemos dar una pareja de valores (n_1, k_1) para los que la estabilidad de las oscilaciones se invierte.

En la sección anterior establecimos que el incremento en el período de las órbitas periódicas con las que coexiste el punto singular inestable tiene una relación directamente proporcional con la dinámica de los morfógenos sobre el tejido. Como se muestra en la figura 4.9, para los valores de n_1 y n_3 , cuando el valor del parámetro aumenta dentro del intervalo de la rama inestable, el periodo también aumenta y para n_2 el periodo es más grande para los valores más chicos del parámetro dentro del intervalo para los cuales el sistema es inestable.

En la siguiente sección analizaremos las consecuencias al tomar $D_1 = 0.005$ y $D_2 = 0.01$.

4.2.1. Difusión de morfógenos y dinámica periódica

Estudiemos ahora las consecuencias que se tienen sobre el tejido al variar los parámetros de la interacción entre los morfógenos. Consideremos $D_1 = 0.005$ y $D_2 = 0.01$.

Una vez más, cuando n_1, n_2, n_3 se evalúen en los extremos de los intervalos que tomamos en la sección anterior, su distribución será homogénea pues en la parte reactiva de las ecuaciones, sus soluciones son atraídas por un punto de equilibrio atractor

Pero al evaluar los parámetros para los que el sistema arroja puntos inestables, sobre el tejido tendremos una distribución heterogénea pues la dinámica cooperativa entre los morfógenos se ve favorecida.

En la sección 4.2, vimos que la segunda bifurcación cuando n_1 varía es de tipo silla-nodo subcrítica; esta bifurcación se da por la aparición o contracción de más de un punto de equilibrio; y que hay un intervalo de valores del parámetro para los que existe biestabilidad. Aunque hay una dinámica cooperativa entre los morfógenos, en el espacio de fases los ciclos límite son inestables. Por lo que la cooperación hará que se formen las secciones de altas y bajas concentraciones pero la criticalidad de la bifurcación afectará en el ancho de las secciones de altas concentraciones. En otras palabras, como se puede observar cuando ocurren bifurcaciones supercríticas, éstas producen oscilaciones como se muestra en las figuras 4.13 y 4.14. Mientras tanto, cuando no aparecen oscilaciones, los parches de concentraciones de

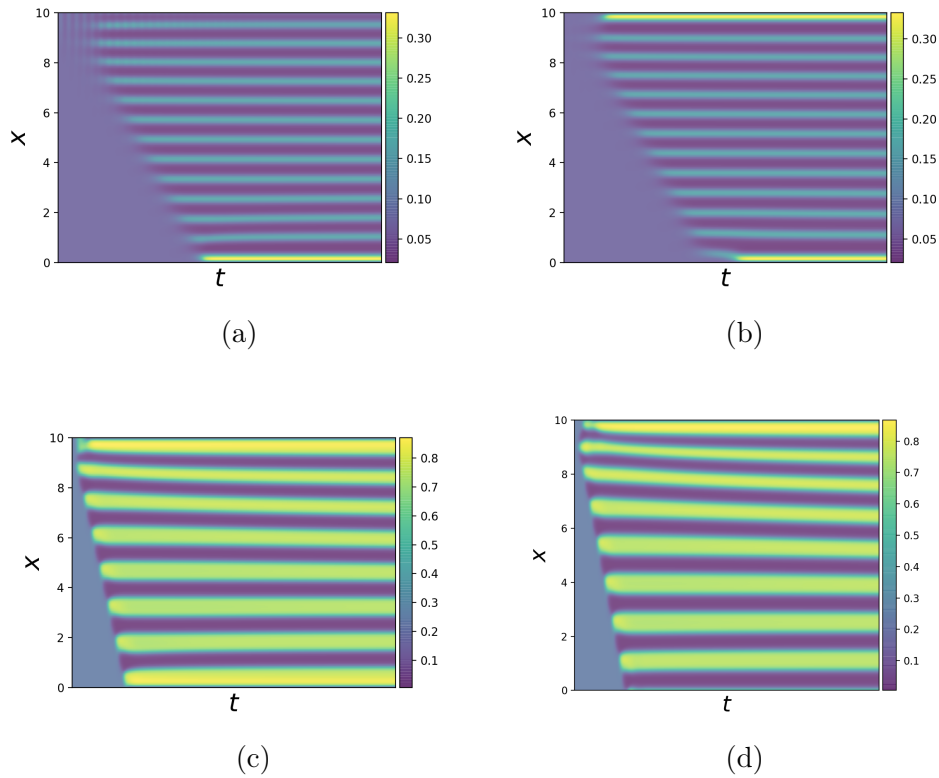


Figura 4.12: Comparación de las distribuciones heterogéneas para perturbaciones tipo escalón en (a) y (c) y tipo pulso en (b) y (d) que nos resultan de evaluar al sistema RD en n_1 cercanos a los puntos de bifurcación: $n_{11} = 2.606$ (a) y (b), y $n_{12} = 3.987$ en (c) y (d). El patrón correspondiente a la fijación temporal de los morfógenos sobre el tejido en (a) y (b) corresponden a los valores máximos del periodo.

morfógenos que promueven somitas más angostos o más anchos, respectivamente (véase la figura 4.12).

En la sección 4.1.1 observamos la influencia del periodo de las órbitas en el tipo de patrón que se forma sobre el tejido cuando las bifurcaciones son supercríticas. Para periodos pequeños la formación tiende a una dinámica de encendido y apagado, y para periodos grandes, el patrón fija a los morfógenos de manera periódica sobre el dominio lo cual, en términos del patrón que buscamos, promueve la somitogénesis.

Dado que para n_2 se tiene una relación inversamente proporcional entre los valores del periodo y los del parámetro, el patrón que fija a A y R se dará para valores de n_2 cercanos a su primera bifurcación; ver Figura 4.13. Aunque la relación inversa también la tiene n_3 ,

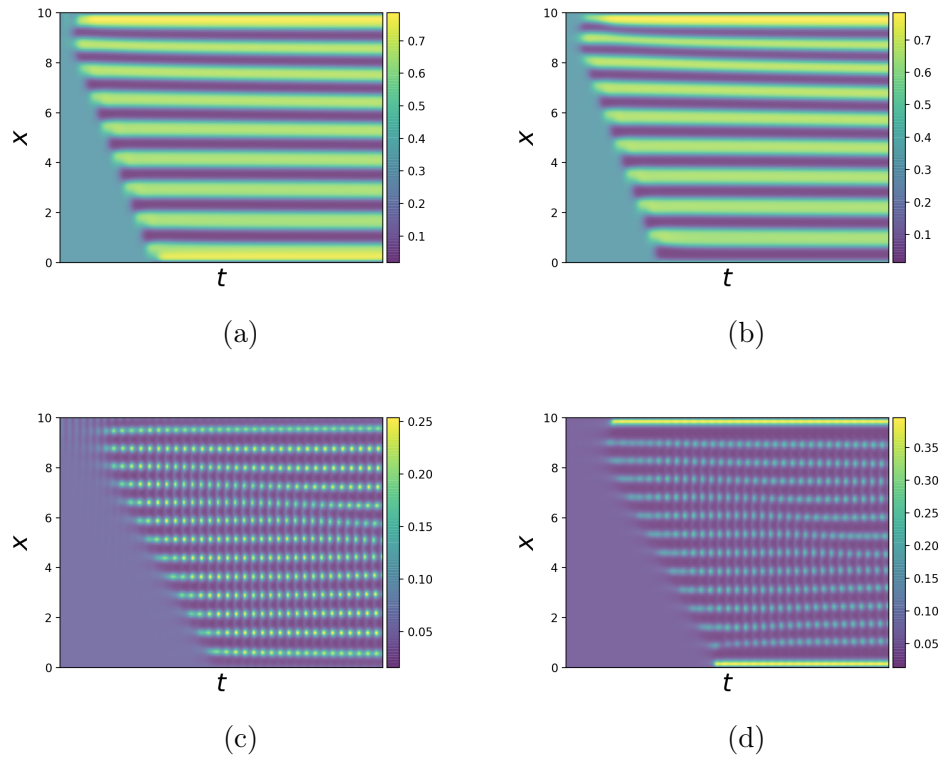


Figura 4.13: Comparación de las distribuciones heterogéneas para perturbaciones tipo escalón en (a) y (c) y tipo pulso en (b) y (d) que nos resultan de evaluar al sistema RD en n_2 cercanos a los puntos de bifurcación: $n_{21} = 2.402$ (a) y (b), y $n_{22} = 3.577$ en (c) y (d). Las regiones amarillas corresponden a concentraciones altas de morfógenos y las oscuras a las concentraciones menores.

notemos que el valor del periodo cerca de su primera bifurcación es más pequeña que cerca de la segunda HB. De este modo, el patrón de fijación se forma cuando n_3 toma valores cercanos de la segunda bifurcación, ver figura 4.14.

Análogo a los parámetros de producción, se puede observar que el periodo también tiene una relación directa con la velocidad de la formación del patrón, sin importar la criticalidad de la bifurcación.

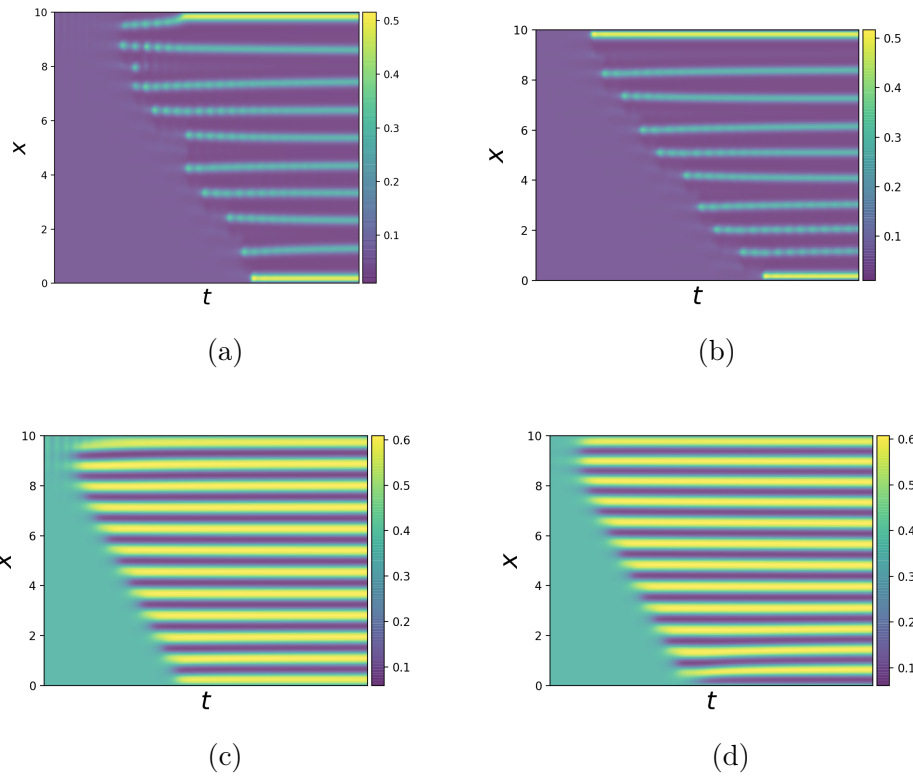


Figura 4.14: Comparación de las distribuciones heterogéneas para perturbaciones tipo escalón en (a) y (c) y tipo pulso en (b) y (d) que resultan de evaluar al sistema RD en n_3 cercanos a los puntos de bifurcación: $n_{31} = 0.9482$ (a) y (b), y $n_{32} = 1.3318$ en (c) y (d).

Resultados de la sección 4.2 Para garantizar la dinámica cooperativa entre los morfógenos es necesario considerar que el promotor del gen interactúa de manera equivalente con el activador y el represor.

Además, la relación entre el periodo de las órbitas el tipo de patrón que se forma y con qué velocidad, se sigue preservando como en el caso de los parámetros de producción, esto siempre y cuando las bifurcaciones sean supercríticas. Cuando no lo son, el control que existe en el parámetro es del grosor de los parches que dan lugar a los somitas y el periodo solo se relacionará con la velocidad con la que se fijan los morfógenos.

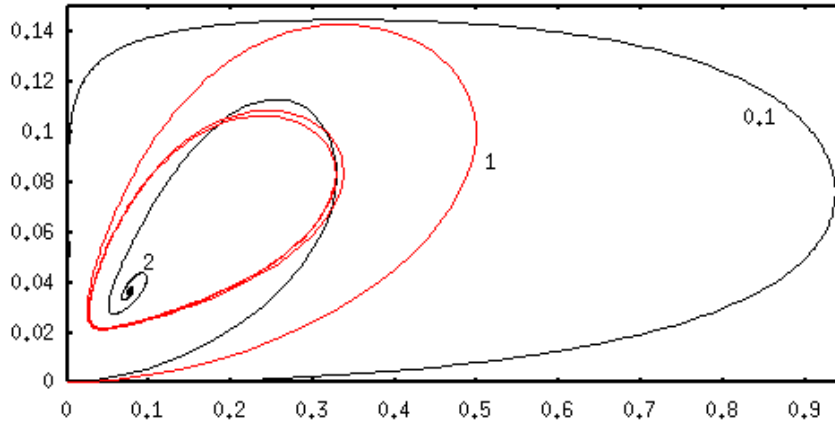


Figura 4.15: Espacio fase correspondiente a distintos valores del parámetro μ . En rojo se muestra la solución para los valores dados en el Cuadro 3.1

4.3. El decaimiento de morfógenos

Un aspecto importante a considerar en la reacción entre los morfógenos es la degradación de estos. El decaimiento que tiene cada uno de ellos está representado por los parámetros μ_A para el activador A y por μ_R para el represor R .

El hecho de que los morfógenos tengan esta degradación nos permite hablar de la producción periodica que no es acumulativa.

Después del rescaamiento que hicimos en la sección 3.2, obtuvimos el parámetro $\mu = \frac{\mu_R}{\mu_A}$ y establecimos que dado que la producción y la reacción del represor R dependen del activador A , pues su tarea principal, a diferencia del activador, es poner a trabajar al promotor del gen y pueda dar la instrucción de convertirse a proteína y por lo tanto formar; el represor está para decirle al activador cuándo activar el promotor.

Por lo que, una condición necesaria consiste en que la concentración del activador es siempre mayor que la del represor y por tanto, que el represor se degrade más rápido; es decir, $\mu_R > \mu_A$.

En el primer conjunto de parámetros de la sección 3.3 consideramos $\mu = 1$, o sea, que los dos morfógenos decaen del mismo modo. Como en las secciones anteriores, tomaremos un intervalo alrededor de este valor con la finalidad de buscar cambios en la estabilidad del punto singular al hacer variar μ sobre el intervalo.

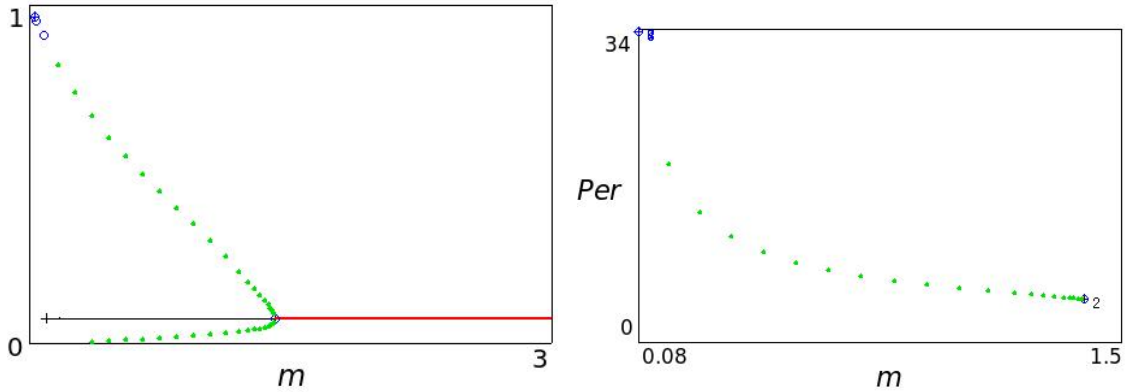


Figura 4.16: Diagrama de bifurcación al variar μ . El eje vertical corresponde a la amplitud del activador A . En verde se representan las órbitas periódicas estables, la rama negra a soluciones inestables y a la derecha las estables, el punto de separación corresponde a una HB. En la figura de la derecha, una gráfica del decaimiento del periodo de las órbitas mostradas en el diagrama de bifurcación.

No olvidemos que en la sección 3.3 probamos la existencia de una bifurcación de Hopf y que al variar μ existen órbitas periódicas estables. Estos resultados indican que la bifurcación es supercrítica.

Consideremos los valores de μ en el intervalo $[0.1, 2]$. Cuando $\mu = 0.1$ el activador se degrada más rápido que el represor, haciendo que la dinámica cooperativa sea más lenta. Por lo tanto, como se muestra en la Figura 4.15, el comportamiento oscilatorio disminuye y, en este caso, el punto de equilibrio es inestable. Cuando $\mu = 2$ se tiene que $\mu_R > \mu_A$. Al decaer más rápido el represor que el activador, la frecuencia de las oscilaciones de las soluciones de R es menor que las de A . En consecuencia, la dinámica de cooperación se ve favorecida, tal como se muestra en la Figura 4.15, donde el punto de equilibrio es estable.

En consecuencia, el ciclo límite en el espacio de fases, tiene una amplitud mayor cuando $\mu = 0.1$ y tenderá a cero cuando $\mu = 2$; véase la Figura 4.15.

En efecto, el cambio de estabilidad se da al variar μ en el intervalo $[0.1, 2]$, la rama de puntos de equilibrio inestables se estabilizan a través de una bifurcación HB en $\mu = 1.417$. Las órbitas periódicas son estables, como se predijo en la sección 3.3 y por lo tanto, la bifurcación es supercrítica. El periodo de cada órbita decrece al aumentar μ por lo que existe una relación inversamente proporcional entre el periodo y μ .

Esto permite encontrar un intervalo de valores en los que el sistema puede tener soluciones oscilatorias en el espacio.

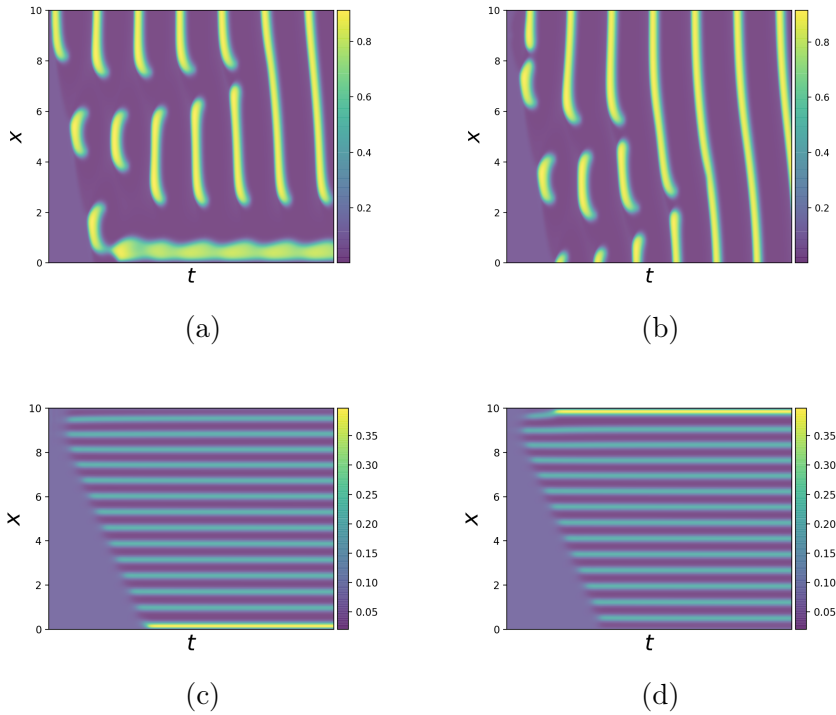


Figura 4.17: Comparación de las distribuciones heterogéneas para perturbaciones tipo escalón, figuras (a) y (c) y tipo pulso en (b) y (d) al difundirse los morfógenos sobre el tejido. Para las imágenes (a) y (b), $\mu = 0.1$ y para (c) y (d), $\mu = 2$.

4.3.1. El decaimiento de morfógenos sobre el tejido

Consideremos ahora el modelo con difusión. La distribución espacial que tenemos al tomar los dos distintos valores de μ , cuando el activador se degrada más rápidamente, es un patrón con una estructura completamente distinta a cuando el activador se degrada más rápido; véanse los paneles superiores de la Figura 4.17. Esto quiere decir que al estar activo el promotor, ocasionará la formación de segmentos, tal como puede observarse en los paneles inferiores de la Figura 4.17. Por lo tanto, se concluye que el parámetro μ , además de controlar la degradación de cada morfógeno, está relacionado indirectamente con la cooperación que se da entre el activador y el represor. Es decir, la degradación de los agentes bioquímicos es un factor clave que permite la formación de somitas.

Resultados de la sección 4.3 Para garantizar la dinámica cooperativa entre los morfógenos se necesita considerar que el represor decae más rápido que el activador. Además, μ da indicios de estar relacionado con la cooperación que se tiene entre el activador y el represor.

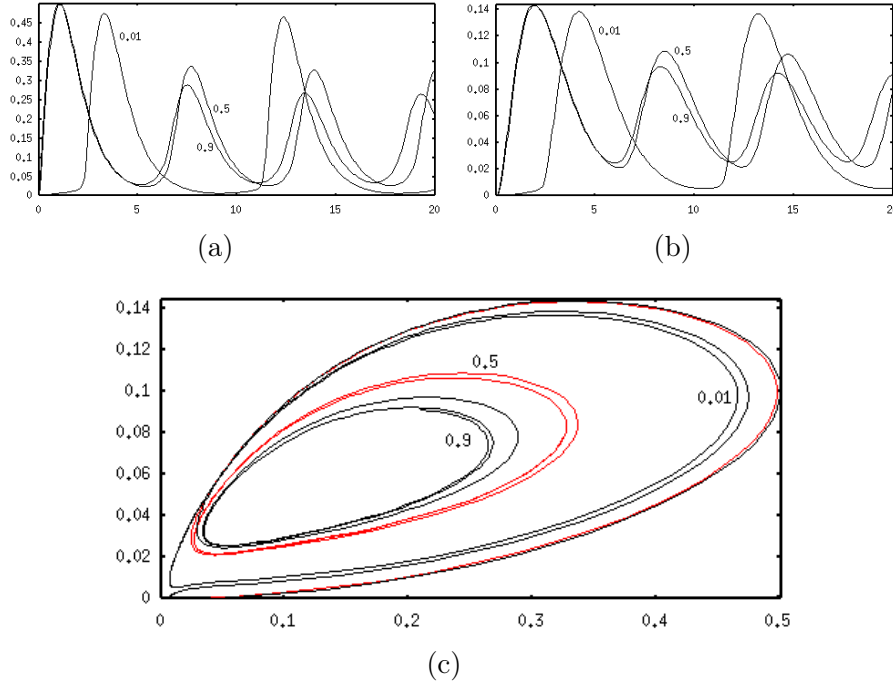


Figura 4.18: Comparación de soluciones temporales para A en la figura (a) y para R en la figura (b) tomando distintos valores en el intervalo $(0, 1)$. En la figura (c) se muestra el espacio fase para distintos valores de β . En rojo corresponde el valor de $\beta = 0.5$ dado en el Cuadro 3.1.

4.4. La importancia de β

Hasta ahora hemos estudiado el comportamiento de las características espacio-temporales de las soluciones del sistema de RD al variar cada grupo de parámetros relacionados con la interacción de las concentraciones de morfógenos. Sin embargo, el parámetro β juega el papel de promotor del activador en ausencia del represor; de esta manera, $\beta \in [0, 1]$.

Cuando $\beta = 0$, la activación basal de la expresión del gen es nula ocasionando que cualquier interacción el sistema esté completamente en reposo, matemáticamente esto se traduce a soluciones estables sin oscilaciones en el tiempo, y que esta estabilidad conduzca a una distribución heterogénea sobre el tejido al considerar $D \neq 0$.

Por lo que β necesita ser siempre positivo. Este escenario corresponde al represor interactuando con el activador. Notemos que sin importar el valor de β , la activación del promotor promoverá la interacción entre los morfógenos. De este modo, el valor de β solo permitirá la interacción entre los agentes y dará lugar a soluciones oscilatorias, véase la Figura 4.18.

Así, al considerar $D \neq 0$, ocurren distribuciones heterogéneas. Observemos que, como se

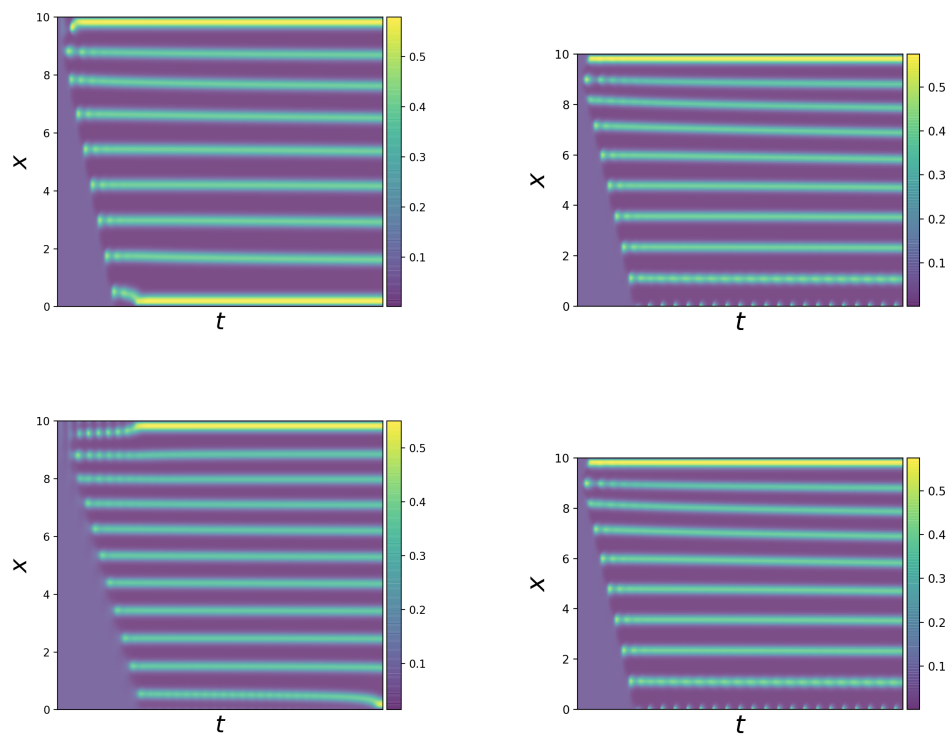


Figura 4.19: Comparación de las distribuciones heterogéneas sobre el tejido para perturbaciones tipo escalón y tipo pulso al tomar los valores $\beta = 0.02$ y $\beta = 0.9$

muestra en la Figura 4.19, cuando β toma valores cercanos a cero, la frecuencia de las oscilaciones será mayor, pues su interacción es más lenta y por lo tanto el patrón correspondiente será más estrecho. Por el contrario, si β es más cercano a uno, la frecuencia de las soluciones será más pequeña, puesto que se verá favorecida la producción, y por lo tanto la interacción entre los morfógenos.

Como en el caso del parámetro μ podemos observar que β no sólo influye en la probabilidad del promotor activo, también está relacionada con todos los parámetros de producción e interacción.

Resultados de la sección 4.4 β juega un papel de encendido o apagado en la somitogénesis; para que la dinámica entre los morfógenos sea cooperativa, se debe considerar $\beta > 0$.

Capítulo 5

Conclusiones Generales

A lo largo de las secciones del Capítulo 4, vimos la importancia y la influencia que tiene cada parámetro en el modelo trabajado en esta tesis. Para cada uno de ellos encontramos un intervalo de valores para los que se obtienen las soluciones periódicas que buscamos para obtener una dinámica cooperativa entre los morfógenos.

En el conjunto de valores de los parámetros que nos determinan la producción, vimos que para obtener las oscilaciones en las soluciones, es necesario que $\kappa_1 > \kappa_2$. De esta manera se garantiza que la población de represores R en efecto inhibe a la de activadores A . Además de esto, encontramos una relación directa entre el periodo de las órbitas y la fijación de los morfógenos sobre el tejido. Lo anterior nos garantiza tener un control sobre los morfógenos y por lo tanto, de hacerlo de manera favorable para la somitogénesis, favorecería una interacción cooperativa entre ellos.

La interacción entre los morfógenos, está descrita a través del conjunto de parámetros n_1 , n_2 y n_3 ; para garantizar que haya una cooperación entre los morfógenos es necesario que el promotor del gen interactúe de manera equivalente con el activador y con el represor; es decir, que $n_1 \sim n_2$. El nivel de interacción controla el grosor de los somitas y de la separación entre cada uno; asimismo, el periodo de los ciclos de relación con la rapidez con la que se fijan los morfógenos en el tejido.

Como vimos en el Capítulo 1.3, Cooke y Zeeman descubrieron que el tiempo de periodicidad con el que se forma un par de somitas, varía para cada especie Cooke y Zeeman (1976). Por lo que, el papel de la interacción aquí es importante, ya que a través de distintos valores para n_2 , podríamos modelar las diferencias que hay entre cada especie. Esta dinámica se puede ver reflejada en los resultados que producen la dinámica espacio-temporal en las figuras: 4.12, 4.13 y 4.14.

Un factor que también influye en la cooperación entre los morfógenos es el decaimiento. Para que la dinámica cooperativa se pueda producir, es necesario que R decaiga más rápido que A . Además, cuando μ toma valores pequeños, parece que se forma un fenómeno de sincronización, por lo que para tiempos grandes, parece que sobre el tejido aparecen conjuntos de agentes que se agregan verticalmente de manera cuasi-periódica; ver figura 4.17.

De este modo, uno de los resultados más relevantes que obtenemos de este modelo es que la formación de los somitas, su periodicidad, su fijación y su rapidez de aparición ocurre a través de los parámetros cinéticos. No obstante, los coeficientes de difusión juegan un papel fundamental debido a que capturan las propiedades espaciales de la dinámica. De este modo, por medio de la dinámica combinada se puede hacer una descripción de la somitogénesis en diferentes especies.

Algo a considerar es el supuesto de la existencia de los morfógenos, pues aunque se sabe que existen ciertos genes como el FgF8 que se relacionan con la formación de tejidos, no se ha comprobado que existan tales concentraciones que actúen como activadores y otras como represores.

Los somitas son estructuras transitorias, que una vez formados, sus células migran para formar hueso, músculo, dermis o plumas. Por lo que en un trabajo a futuro, la modelación de este cambio tendría que incluir una dinámica en distintas escalas espaciales y temporales.

Resultados secundarios

Durante las variaciones de los valores de los parámetros de producción e interacción se observaron dos bifurcaciones esenciales. A partir de ellas, obtuvimos los valores para que, al considerar que la reacción se difunde por el tejido, se obtengan dos patrones diferentes. En otras palabras, aunque en uno de estos patrones las concentraciones de morfógenos están diferenciadas favoreciendo la formación de los somitas, ver imágenes 4.5:(c), (d) y 4.6:(a) y (b), en el otro, se obtuvo una dinámica de encendido y apagado que se asemeja al patrón que produce un fenómeno parecido a un oscilón; en este caso, la diferencia yace en que no es de naturaleza localizada. Aunque este patrón no parece tener una relación con la dinámica de la somitogénesis, la conjetura es que efectivamente podría explicar otro tipo de fenómenos biológicos, ver figuras 4.5:(a), (b) y 4.6:(c) y (d).

Apéndice A

Bifurcación de Turing

En esta sección se hace un resumen del análisis que conduce a las condiciones para que ocurra una Bifurcación de Turing. Para más detalles de todo lo aquí presentado; ver Sánchez-Garduño (2013).

La teoría morfogénica establecida por Alan Turing aborda la emergencia de patrones o estructuras ordenadas, en particular, durante la serie de transformaciones que sufre un óvulo desde su fecundación hasta convertirse en un individuo.

Turing establece que el patrón emerge de la desestabilización producida por perturbaciones de un estado homogéneo refiriéndose al *rompimiento de simetría* (Sánchez-Garduño (2013)) que origina una distribución espacial no homogénea y ordenada de los morfógenos.

Estas distribuciones espaciales no homogéneas y ordenadas son producidas por el acoplamiento de la reacción entre morfógenos y la difusión de estos. A continuación se hace un resumen de los supuestos sobre los que se construye el modelo de Turing.

- Continuidad. La variable del tiempo t es continua en \mathbb{R}_+ mientras que la del espacio x lo es en \mathbb{R}^n pues se considera que el tejido sobre el que se difunde es una masa continua. La función $u(x, t)$ que describe la concentración del morfógeno en x al tiempo t es continua, así como su primera y segunda derivada respecto a las variables espaciales.
- La cinética y la difusión. La cinética química de las reacciones entre los morfógenos es la Ley de Acción de Masas y éstas al difundirse obedecen a la Ley de Fick.
- El tamaño y la forma. Además de que el tejido tiene propiedades mecánicas descritas por la teoría de la elasticidad, se supone que el tamaño y la forma son fijos, por lo que se descarta la posibilidad de que sus propiedades geométricas cambien.

Ya que hemos visto los supuestos del modelo, es suficiente considerar al sistema de Reacción-Difusión en un espacio finito de dimensión uno, como se muestra a continuación:

$$\begin{aligned} u_t &= D_1 u_{xx} + f(u, v) \\ v_t &= D_2 v_{xx} + g(u, v) \end{aligned} \tag{A.1}$$

En esta sección las funciones $u(\hat{r}, t)$ y $v(\hat{r}, t)$ con $\hat{r} = (x, y) \in \Omega$, Ω es un subconjunto de \mathbb{R}^2 en donde se definen las ecuaciones. Los subíndices t y xx representa la derivada parcial respecto a t y la segunda derivada parcial respecto a x respectivamente.

Consideremos primero el sistema homogéneo, es decir, cuando $D_1 = D_2 = 0$ obteniendo el sistema:

$$\begin{aligned} \dot{u} &= f(u, v) \\ \dot{v} &= g(u, v) \end{aligned} \tag{A.2}$$

El punto sobre las variables u y v representa la derivada respecto al tiempo. Supongamos que A.2 tiene un punto de equilibrio $r^* = (u^*, v^*)$ con entradas positivas. El sistema lineal que aproxima a A.2 en una vecindad del equilibrio lo define la matriz Jacobiana evaluada en r^* :

$$J(r^*) = \begin{pmatrix} \partial f / \partial u & \partial f / \partial v \\ \partial g / \partial u & \partial g / \partial v \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} J_{11} & J_{12} \\ J_{21} & J_{22} \end{pmatrix} \tag{A.3}$$

Luego el sistema lineal que aproxima a A.2 alrededor de r^* es:

$$\begin{aligned} \dot{u} &= J_{11}(u - u^*) + J_{12}(v - v^*) \\ \dot{v} &= J_{21}(u - u^*) + J_{22}(v - v^*) \end{aligned} \tag{A.4}$$

Las condiciones para que r^* sea asintóticamente estable localmente ante perturbaciones temporales son las siguientes:

1. $\text{tra}J(r^*) = J_{11} + J_{22} < 0$
2. $\det J(r^*) = J_{11}J_{22} - J_{21}J_{12} > 0$

Estas condiciones están determinadas por la traza y el determinante pues los valores propios están dependen de estos valores; además de que garantizan tener parte real negativa y por lo tanto estabilidad asintótica de r^* , también garantizan la hiperbolicidad; por lo que, gracias al Teorema de Hartman-Grobman (ver sección 2.3) podemos decir

que la dinámica local del sistema A.2 es cualitativamente la misma que la del sistema lineal A.4.

Pasemos ahora al caso no homogéneo, y tomemos D_1 y D_2 positivas. Notemos que el equilibrio r^* determina una solución estacionaria, es decir, que no cambia en el tiempo y homogénea pues no cambia con x del sistema A.1. Escribiendo la aproximación lineal a A.1 alrededor de la solución estacionaria y homogénea tenemos:

$$\begin{aligned} u_t &= D_1 u_{xx} + J_{11}(u - u^*) + J_{12}(v - v^*) \\ v_t &= D_2 v_{xx} + J_{21}(u - u^*) + J_{22}(v - v^*) \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

Notemos que las diferencias $(u - u^*)$ y $(v - v^*)$ miden para cada pareja (x, t) la desviación o perturbación de u y v respecto a u^* y v^* . Definamos $U(x, t) = u - u^*$ y $V(x, t) = v - v^*$ y expresemos el sistema A.5 en términos de perturbaciones,

$$\begin{aligned} U_t &= D_1 U_{xx} + J_{11}U + J_{12}V \\ V_t &= D_2 V_{xx} + J_{21}U + J_{22}V \end{aligned} \quad (\text{A.6})$$

Ahora, la solución r^* homogénea y estacionaria de A.1 es la solución $(0, 0)$ de A.6.

Una propuesta que se hace sobre las soluciones de este sistema, es expresarlas como una combinación infinita de funciones de onda, cuya forma es

$$e^{\lambda t + ikx} = e^{\lambda t} [\cos(kx) + i \operatorname{sen}(kx)]$$

donde λ es un parámetro desconocido y k es el número de onda. El término de la derecha de la anterior desigualdad, consta de una parte que cambia exponencialmente al conforme t crece y otra que oscila y es acotada para todo valor de x . Por lo que basta que un solo término de la suma crezca al aumentar t para que el par (U, V) desestabilice al estado r^* . Así, proponemos el conjunto de soluciones de A.6:

$$U(x, t) = C_1 e^{\lambda t + ikx} \quad \text{y} \quad V(x, t) = C_2 e^{\lambda t + ikx} \quad (\text{A.7})$$

con C_1, C_2 constantes desconocidas. Sustituyendo A.7 en A.6, tenemos que los valores C_1, C_2, λ y k satisfacen el siguiente sistema de ecuaciones:

$$(\lambda - J_{11} + k^2 D_1)C_1 - J_{12}C_2 = 0 \quad -J_{21}C_1 + (\lambda - J_{22} + k^2 D_2)C_2 = 0 \quad (\text{A.8})$$

Éste sistema tiene solución no trivial si el determinante de la matriz de coeficientes de A.8 es cero, es decir,

$$P(\lambda) = \lambda^2 [-(J_{11} + J_{22}) + k^2(D_1 + D_2)] \lambda + \Delta(k^2) = 0 \quad (\text{A.9})$$

con

$$\Delta(k^2) = D_1 D_2 k^4 - (D_1 J_{22} + D_2 J_{11}) k^2 + \det J \quad (\text{A.10})$$

Para que la solución que se propuso en A.7 crezca exponencialmente, al menos una raíz λ de A.9 tenga parte real positiva, y esto pasa si no se cumple que:

- a) $[-(J_{11} + J_{22}) + k^2(D_1 + D_2)] > 0$, o
- b) $\Delta(k^2) > 0$ para al menos un valor de k^2

Si la condición 1) para la estabilidad de r^* se cumple, entonces la condición a) se cumple siempre para todo $k^2 \geq 0$. Para comprobar si la condición b) también se cumple, buscamos al menos un $k^2 \neq 0$ para el que se cumple $\Delta(k^2) \geq 0$.

Primero veamos que $\Delta(k^2) = 0$ siempre que

$$k^2 = k_{1,2}^2 = \frac{1}{2D_1 D_2} \left[(D_1 J_{22} D_2 J_{11}) \pm \sqrt{(D_1 J_{22} D_2 J_{11})^2 - 4D_1 D_2 \det J} \right]$$

De donde se sigue que $k_{1,2}^2 \in \mathbb{R}$ con $k_1^2 \neq k_2^2$ si y sólo si

$$(D_1 J_{22} D_2 J_{11})^2 - 4D_1 D_2 \det J > 0 \quad (\text{A.11})$$

Y $k_1^2 = k_2^2$ si y sólo si $(D_1 J_{22} + D_2 J_{11})^2 - 4D_1 D_2 \det J = 0$ lo que nos da un valor crítico (parámetro de bifurcación) para k^2 :

$$k_1^2 = k_2^2 = k_{crit}^2 = \frac{D_1 J_{22} + D_2 J_{11}}{2D_1 D_2} > 0 \quad (\text{A.12})$$

Además, $\Delta'(k_{crit}^2) = 0$ y como $\Delta''(k^2) = 2D_1 D_2 > 0$ para todo k^2 , entonces Δ tiene un mínimo absoluto en $k^2 = k_{crit}^2$. Si pedimos que $\Delta(k_{crit}^2) < 0$ se asegura que $k_1^2 \leq k_2^2$. Por lo tanto, para valores de k^2 tales que $k_2^2 < k^2 < k_1^2$, tenemos que $\Delta(k^2) < 0$ y la parte real de λ es positiva. Ver figura (A.1).

Hay que notar que para que $k_{crit}^2 > 0$ implica que de A.12 al factorizar D_1 en el numerador se obtiene

$$\left[J_{22} + \frac{D_2}{D_1} J_{11} \right] > 0$$

pero como $(J_{11} + J_{22}) < 0$ entonces obliga a que J_{11} y J_{22} tengan signos opuestos y la razón D_2/D_1 sea mayor que uno, lo cual, en términos de los morfógenos, quiere decir

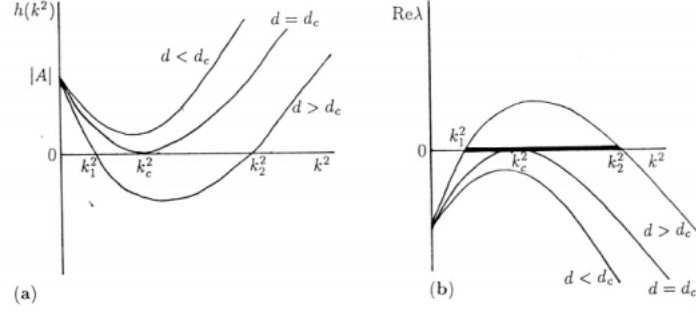


Figura A.1: Condiciones para el rompimiento de la primer simetría y la emergencia de un patrón de Turing. Imagen tomada de Sánchez-Garduño (2013)

que la concentración v se difunda más rápido que el morfógeno con concentración u . Más aún,

$$(D_1 J_{22} + D_2 J_{11})^2 = 4D_1 D_2 \det J \quad (\text{A.13})$$

que determina a k_{crit}^2 obliga a que la razón D_2/D_1 también deba tener un valor crítico

$$\left[\frac{D_2}{D_1} \right]_{crit} = \beta_{crit} = \frac{\det J - J_{21} J_{12} \pm 2\sqrt{-J_{21} J_{12} \det J}}{J_{11}^2} \quad (\text{A.14})$$

por debajo de este, la perturbación no desestabiliza al estado r^* y se obtiene de A.13 factorizando D_2/D_1 y notando que satisface la ecuación

$$J_{11}^2 \left[\frac{D_2}{D_1} \right]^2 + (2J_{11} J_{22} - 4\det J) \left[\frac{D_2}{D_1} \right] + J_{22}^2 = 0$$

De A.14 se deduce que $(D_2/D_1)_{crit}$ es un número real siempre que $(-J_{21} J_{12} \det J) > 0$, pero como $\det J > 0$ entonces $-J_{21} J_{12} > 0$ y esto pasa si ambos tienen signos opuestos. Así, nos lleva a que la matriz Jacobiana pueda tener las siguientes dos estructuras:

$$\begin{pmatrix} (+) & (-) \\ (+) & (-) \end{pmatrix} \quad \text{o} \quad \begin{pmatrix} (+) & (+) \\ (-) & (-) \end{pmatrix} \quad (\text{A.15})$$

En la primer matriz, el signo positivo en ambas entradas dice que u favorece su propia producción y la de v y el signo negativo en las otras entradas significan que v inhibe la producción de ambos morfógenos.

A la primer forma de la matriz Jacobiana se le llama de tipo activador-inhibidor puro y a la segunda, activador-inhibidor cruzado.

En conclusión, si k^2 es tal que $k^{22} < k^2 < k^{12}$, entonces las perturbaciones espacio temporales crecen al aumentar t , y el estado estacionario y homogéneo de A.6 o r^2 pierde su estabilidad. Por lo que agregaremos las siguientes dos condiciones:

3. $[D_1J_{22} + D_2J_{11}] > 0$
4. $[(D_1J_{22} + D_2J_{11})^2 - 4D_1D_2\det J] > 0$

Luego de desestabilizar el estado r^* y romper la simetría, Turing propone que al paso del tiempo t aparece otra simetría que no es homogénea pero es estable y ordenada, el **Patrón de Turing**. Al conjunto de parámetros cinéticos y de difusión para los que las condiciones anteriores se cumplen, se le llama **Espacio de Turing**.

Apéndice B

Método de líneas

El método de líneas permite resolver numéricamente ecuaciones diferenciales parciales (EDP) y consiste en la discretización de los operadores espaciales. De este modo, la EDP es transformada en una ecuación diferencial ordinaria (EDO). Una vez establecida la EDO, la solución numérica se obtiene por medio de otros métodos numéricos ya conocidos para EDO.

Lo primero que se necesita es reemplazar la derivada respecto a la variable espacial con una aproximación algebraica, por ejemplo, con diferencias finitas:

$$u_x \approx \frac{u_i - u_{i-1}}{\Delta x},$$

donde x es la variable espacial de la EDP determinada por $u(x, t)$, i es un indicador de la posición a lo largo del espacio y Δx la diferencia entre una posición y otra; podemos considerar a ésta como constante, en el extremo izquierdo $i = 1$ y en el derecho, $i = M$, es decir, el espacio tiene M puntos.

Al sustituir la aproximación de u_x en la EDP, se obtiene un sistema de M ecuaciones diferenciales ordinarias, una por cada punto en el espacio. Para poder hacer la integración sobre t , se necesita resolver el problema de las condiciones iniciales y de frontera. De esta manera, supongamos que la EDP satisface que $u(x, t = 0) = f(x)$ y $u(x = \{0, L\}, t) = g(t)$, las cuales corresponden a las condiciones: $u(x_i, t = 0) = f(x_i)$ y $u(\{x_1, x_M\}, t) = g(t)$. Después de la discretización, restará resolver numéricamente el sistema de ecuaciones.

Este método es usado en el programa XPP *XPPAUT* (2016), y en el programa escrito en Python para resolver el modelo de Reacción Difusión considerando la distribución espacial.

A continuación se describe dicho programa:

1. Se definen el tiempo inicial, tiempo final y separación entre un tiempo y otro.

```
t0 = 0
tf = 200
ht = 0.5
```

2. Construcción de la matriz de la discretización del Laplaciano con condiciones de frontera tipo Neumann de orden dos. Con el fin de optimizar los cálculos numéricos, se utiliza una función para matrices ralas.

```
L      = 10
M      = int(L*50)
x      = linspace(0,L,M, endpoint=True)
hx     = x[1]-x[0]
N      = 2*M
diags  = array([-2,-1,0,1,2])
data   = zeros((5,N))

dataN      = data
dataN[1:4][:] = 1.0
dataN[1][M-1] = 0
dataN[0][M] = -hx/2.0
dataN[1][M] = 2.0*hx
dataN[3][M] = 0
dataN[3][M-1] = 2.0*hx
dataN[4][M-1] = -hx/2.0
dataN[2][:] = -2.0
dataN[2][M-1] = -3.0*hx/2.0
dataN[2][M] = -3.0*hx/2.0
dataN[0][0] = -hx/2.0
dataN[-1][-1] = -hx/2.0
dataN[1][0] = 2.0*hx
dataN[2][0] = -3.0*hx/2.0
dataN[2][-1] = -3.0*hx/2.0
dataN[3][-1] = 2.0*hx
NN      = sparse.spdiags(dataN, diags, N, N)
NN      = NN.transpose()
NN      = NN/hx**2
```

3. Definición del conjunto de parámetros

```
k1 = 0.05
k2 = 0.01
```

```

k3    = 2
beta  = 0.5
mu    = 1
D1    = 0.005
D2    = 0.07

```

4. Definición del campo

```

def RD(t,U):
    a = U[0:M]
    r = U[M:N]
    Kinetics = zeros(N)
    Kinetics[0:M] = ((beta + (a/k1)**nt)/(1+(a/k1)**nt+(r/k2)**3)) - a
    Kinetics[M:N] = mu*((a/k3)/(1+(a/k3))) - r
    FU = DD*NN*U + Kinetics
    return FU

```

5. Perturbaciones tipo pulso y escalón

```

def pulse(xx,x0):
    spike = exp(-(xx-x0)**2/5e-03)
    return spike

def step(xx,x0):
    table = 1/(1+exp((x0-xx)/5e-02))
    return table

```

6. Condiciones iniciales, solución numérica e integración del sistema

```

seed = [0, 0]
fixedPoint = newton_krylov(reactionM, seed)
for ii in range(10):
    fixedPoint = newton_krylov(reactionM, fixedPoint)
#
eps = 0.1
#
a0r0 = zeros(N)
a0r0[0:M] = fixedPoint[0]*(ones(M)-eps*step(x,9))
a0r0[M:N] = fixedPoint[1]*(ones(M)-eps*step(x,9))
#a0r0[0:M] = fixedPoint[0]*(ones(M)+eps*pulse(x,9))
#a0r0[M:N] = fixedPoint[1]*(ones(M)+eps*pulse(x,9))

```

```
state0 = a0r0

ar = ode(RD)
ar.set_integrator('lsoda', atol=1e-8, rtol=1e-6)
ar.set_initial_value(state0, t0)
#
# set solution array
ts = []
us = []
#
while ar.successful() and (ar.t < tf):
    ar.integrate(ar.t + ht)
    ts.append(ar.t)
    us.append(ar.y)
#
time = np.vstack(ts)
Ustate = np.vstack(us)
```

Referencias

- Baker, R. E., Schnell, S., y Maini, P. K. (2003). Formation of vertebral precursors: past models and future predictions. *Journal of Theoretical Medicine*, 5(1), 23–35.
- Baker, R. E., Schnell, S., y Maini, P. K. (2006). A mathematical investigation of a clock and wavefront model for somitogenesis. *Journal of mathematical biology*, 52(4), 458–482.
- Breña-Medina, V., y Champneys, A. (2014). Subcritical Turing bifurcation and the morphogenesis of localized patterns. *Physical Review E*, 90(3), 032923.
- Collier, J., McInerney, D., Schnell, S., Maini, P., Gavaghan, D., Houston, P., y Stern, C. (2000). A cell cycle model for somitogenesis: mathematical formulation and numerical simulation. *Journal of theoretical biology*, 207(3), 305–316.
- 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.
- Gilbert, S. F. (2005). *Biología del desarrollo*. Ed. Médica Panamericana.
- Griffiths, A. J. F., Gelbart, W. M., Miller, J. H., y Lewontin, R. C. (2000). *Genética moderna (modern genetic analysis)*. McGraw-Hill (Interamericana de España), Madrid.
- Kondo, S., y Miura, T. (2010). Reaction-diffusion model as a framework for understanding biological pattern formation. *Science*, 329(5999), 1616–1620.
- Kuznetsov, Y. A. (2013). *Elements of applied bifurcation theory* (Vol. 112). Springer Science & Business Media.
- Maini, P. K. (1999). Mathematical models in morphogenesis. En *Mathematics inspired by biology* (pp. 151–189). Springer.
- Maroto, M., Bone, R. A., y Dale, J. K. (2012). Somitogenesis. *Development*, 139(14), 2453–2456.
- McInerney, D., Schnell, S., Baker, R. E., y Maini, P. (2004). A mathematical formulation for the cell-cycle model in somitogenesis: analysis, parameter constraints and numerical solutions. *Mathematical Medicine and Biology: a journal of the IMA*, 21(2), 85–113.
- Meinhardt, H. (1986). Models of segmentation. En *Somites in developing embryos* (pp. 179–189). Springer.
- Murray, J. D. (2007). *Mathematical biology: I. An introduction. Interdisciplinary applied mathematics)(pt. 1)*. New York, Springer.

- Okubo, A., y Levin, S. A. (2013). *Diffusion and ecological problems: modern perspectives* (Vol. 14). Springer Science & Business Media.
- Pedersen, R. A., Schatten, G. P., y Ordahl, C. P. (2000). *Somitogenesis, Part 1. Current topics in developmental biology*. Elsevier Science & Technology.
- Primmett, D. R., Norris, W. E., Carlson, G. J., Keynes, R. J., y Stern, C. D. (1989). Periodic segmental anomalies induced by heat shock in the chick embryo are associated with the cell cycle. *Development*, 105(1), 119–130.
- Primmett, D. R., Stern, C. D., y Keynes, R. (1988). Heat shock causes repeated segmental anomalies in the chick embryo. *Development*, 104(2), 331–339.
- Rohen, J. W., y Lütjen-Drecoll, E. (2007). *Embriología funcional: una perspectiva desde la biología del desarrollo*. Ed. Médica Panamericana.
- Stern, C. D., Fraser, S. E., Keynes, R. J., y Primmett, D. R. (1988). A cell lineage analysis of segmentation in the chick embryo. *Development*, 104(Supplement), 231–244.
- Sánchez-Garduño, F. (2013). Sobre la teoría morfogenética de Turing. *Miscelánea Matemática*, 56, 65–100.
- Turing, A. M. (1952). The chemical basis of morphogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 237(641), 37–72.
- Vanag, V. K. (2004). Waves and patterns in reaction–diffusion systems. belousov–zhabotinsky reaction in water-in-oil microemulsions. *Physics-Uspekhi*, 47(9), 923.
- Wiggins, S. (2003). *Introduction to applied nonlinear dynamical systems and chaos* (Vol. 2). Springer Science & Business Media.
- Xppaut. (2016). (Obtenido de <http://www.math.pitt.edu/~bard/xpp/xpp.html>)