



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

MODELO DINÁMICO DE LA RED DE REGULACIÓN
DE LA CÉLULA ESTELAR HEPÁTICA ASOCIADA A
LA FIBROSIS HEPÁTICA

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

Matemático

PRESENTA:

Jesús Altzil Murillo García

TUTOR:

Dr. Ricardo Strausz Santiago



Ciudad Universitaria, CDMX, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Por el amor incondicional, por el que todo ha sido creado. Conectado al centro del universo, arraigado al centro de la tierra. Distribuido en todas y cada una de las direcciones de la existencia.

Agradecimientos

A la Facultad de Ciencias y a la UNAM, por haberme dado los mejores años de mi vida y acercarme a mi más elevada justificación de existencia.

A mi padre, Carlos, por ser y estar. Desde el «ser» me ha vuelto crítico con quien quiero ser y desde el «estar» me ha dado la paz para irlo descubriendo. Por haber aceptado lo inaceptable y tratar de comprender lo incomprensible.

A mi madre, Aida, por haberme dado las bases sobre las que me he ido construyendo y por aquella frase: “*Just do it*”

Al Dr. Ricardo Strausz, por la guía y la amistad, por permitirme tomar y retomar sus conocimientos sin perder la paciencia.

A Pablo Gamboa, quien con su amistad y enseñanzas me ayudó a sobrevivir a la oscuridad y entender mi sombra. En cada capítulo de este texto hay algo de su esencia.

A todes les que están y a les que se fueron, porque su influencia en mi vida —en cualquiera de las relaciones que se presentarán en este trabajo— es parte de quien soy hoy; y, por eso, me siento profundamente agradecido.

Índice general

1. Introducción	1
2. Marco teórico	5
2.1. Breve introducción desde la genética	5
2.2. Herramientas combinatorias	11
2.3. Primer aproximación (booleana): autómatas deterministas finitos	14
2.3.1. Reflexiones sobre la Función Booleana Canónica	19
2.4. Segunda aproximación (unitaria): sistemas dinámicos finitos	21
2.4.1. La historia del Todo	24
2.4.2. Desde las neuronas hasta los oráculos	26
2.4.3. Un sistema dinámico para la célula estelar hepática	30
3. Diseño del modelo	33
3.1. Contexto biológico	33
3.2. Modelo de ecuaciones	39
3.2.1. Propositiones del modelo en forma normal disyuntiva	41
3.2.2. Transformación del modelo	42
3.2.3. Modelo final	43

ÍNDICE GENERAL

3.3. Resultados de la modelación	46
3.3.1. Análisis de 32 estados iniciales	46
3.3.2. El papel de SMAD7 sobre la activación total de la célula estelar hepática	48
3.3.3. El papel de PPAR γ sobre la quiescencia de la célula estelar hepática	52
3.3.4. Máxima incertidumbre del modelo y PPAR γ	55
3.3.5. PPAR γ como factor convergente	59
4. Conclusiones	63
A. Funciones booleanas	67
B. Códigos	69
B.1. Función IterarDinamica	69
B.2. Función AnalisisRobusto	71
Bibliografía	75

«Más allá del Cosmos, del Tiempo, del
Espacio, de todo cuanto se mueve y
cambia, se encuentra la Realidad
Sustancial, la Verdad Fundamental»

Capítulo 1

Introducción

La vida, como la conocemos, no se puede dar sin ciclos. La tierra, por ejemplo, gira alrededor de su eje dando lugar al día y la noche; al mismo tiempo gira en su órbita alrededor del sol dando lugar a las distintas estaciones del año: primavera, verano, otoño, invierno y... primavera, otra vez. Los ciclos de temperatura son, por otro lado, los que permitieron que emergiera vida en esta roca galáctica en la que vivimos. Los ciclos los podemos encontrar en prácticamente cualquier elemento del universo y, sobre todo, en aquellos seres que se encuentran «vivos» (en unos párrafos más adelante se discutirá más sobre el uso de esas comillas).

Tan indispensables son los ciclos para la vida que, incluso, los seres humanos los han usado como base fundamental de sus estructuras mentales más abstractas, por ejemplo: las religiones. Hay algunas en las que los seres nacen, crecen, se reproducen, mueren y renacen. Incluso las mismas diosas y dioses de religiones paganas pasan por ciclos: de doncellas pasan a ser amantes, de ahí se convierten en madres, posteriormente llegan a ser ancianas y finalmente regresan al primer estado a través de la resurrección[13]. Esto denota claramente una lógica cíclica dentro de estos sistemas dogmáticos, un ouroboro de nacimiento, muerte y renacimiento. Quizá las únicas religiones que escapan esta lógica son las abrahámicas manteniendo dos estados finales idealizados a los que llaman «paraíso» e «infierno»[14] —grandes nombres para los puntos atractores del sistema dinámico llamado vida—. Es decir, los ciclos resultan tan indispensables para la creación de la vida material que los humanos mismos los utilizamos en nuestras creaciones mentales más abstractas.

Se usaron comillas para hablar de los seres «vivos» ya que es complicado, en el ámbito científico, dar una definición única y contundente de vida[12]. Es decir, definir qué implica que un **ser** sea un **ser vivo** ha sido un tema de debate por varios años. Este trabajo se desarrolló, en gran parte, durante la cuarentena impuesta por el aumento de casos de COVID-19. Esta enfermedad es ocasionada por el virus denominado SARS-

1. INTRODUCCIÓN

CoV-2 y se propagó mundialmente ocasionando una pandemia. Los gobiernos de muchos países reaccionaron adoptando políticas restrictivas sobre las actividades económicas y oportunidades de sus habitantes como no se había visto en muchos años. Quizá el impacto que ha tenido esta enfermedad sobre la sociedad radica más en dichas políticas que en su tasa de mortalidad[32]. Más allá de la nota cultural sobre la situación mundial durante el desarrollo de este trabajo, resulta muy interesante tomar el ejemplo de los virus.

¿Un virus es un ser vivo? Desde su descubrimiento, en 1892 por Dimitri Ivanovsky, esta pregunta sigue sin una respuesta clara ya que no existe un marco científico preciso sobre lo que implica estar «vivo». Los virus, por ejemplo, no llevan a cabo procesos metabólicos (no producen ATP¹), tampoco tienen una maquinaria celular para producir sus propias proteínas. Es decir, los virus necesitan de una maquinaria externa para reproducirse —el caso que más nos afecta es cuando utilizan las células del cuerpo humano como dicha maquinaria—. Es por esto que responder la pregunta presentada al inicio de este párrafo y, más aún, la pregunta en general de si algo está «vivo» o no es bastante complejo. La tarea de resolver el dilema de la definición de vida se ha relegado principalmente a la biología. A pesar de ser tan dependientes de organismos externos, los virus continúan sobreviviendo, replicándose y generando estragos mundiales comparables con una guerra.

En el terreno de la física, muchos de los descubrimientos más interesantes se han hecho *a priori*; *e.g.* las ondas gravitatorias se predijeron en teoría sólo para ser observadas aproximadamente un siglo después. A diferencia de esta ciencia, la biología se enfrenta a un reto de naturaleza distinta: la cantidad de observaciones que existen actualmente sobre sus objetos de estudio sobrepasan, en muchos casos, los análisis y descubrimientos que pueden lograr. Tomemos de nuevo el caso del SARS-CoV-2. Durante, prácticamente, dos años se ha observado los efectos de dicho virus y el desarrollo de su enfermedad (COVID-19). Sin embargo este estudio no ha bastado para entender del todo el comportamiento de este patógeno en seres humanos. La cantidad de datos que se han generado desde el inicio de la pandemia hasta el día de hoy es inmenso. Una herramienta útil para procesar esta gran cantidad de información es el análisis de datos.

Interpretar datos sin hacer un análisis sobre ellos, únicamente basándose en la observación, es como tratar de leer un texto sin espacios, sin acentos, sin signos de puntuación y con las letras en desorden —una tarea que hasta a José Saramago le parecería imposible—. Es por esto que, a pesar de que la biología tiene la ardua tarea de estudiar estos objetos tan complejos y llenos de información, otras ciencias podemos aportar herramientas que faciliten su análisis. La gran inspiración de este trabajo es, entonces, tratar de aportar con un granito de arena a este dilema.

¹ATP las siglas usadas para adenosín trifosfato. Este es el nucleótido encargado de almacenar la energía celular.

Este trabajo se desarrolla sobre los temas previamente mencionados: los modelos de análisis de datos, las células, los ciclos y la vida misma. Específicamente se presenta un modelo sobre los datos que se han descubierto de las interacciones entre los genes que componen a las células estelares hepáticas. La activación de estas células, que también nombraremos como HSC (por sus siglas en inglés *hepatic stellate cells*), es un proceso fundamental para el desarrollo de la fibrosis hepática y, posteriormente, la cirrosis.

Esta tesis se divide en 3 capítulos adicionales al actual: el primero se enfoca en otorgar definiciones y marcos esenciales para la comprensión del proyecto; el segundo muestra el desarrollo del modelo, sus ecuaciones y los resultados obtenidos; en el tercero se anotan algunas conclusiones sobre los primeros dos capítulos. Adicionalmente se agregaron algunos anexos en donde se puede consultar el código utilizado y las proposiciones lógicas para el desarrollo del proyecto.

Marco teórico

2.1. Breve introducción desde la genética

El inicio de la historia de la genética moderna se remonta a 1869 cuando, Friedrich Miescher, observó una sustancia desconocida mientras realizaba experimentos sobre la composición química de la pus en vendas quirúrgicas[5]. Esta sustancia fue nombrada nucleína al ser extraída de núcleos celulares[6]. Phoebus Levene notó, en 1919, que los nucleótidos, que forman la nucleína, se conforman de un fosfato, un azúcar y una base nitrogenada[7]. Esto lo llevó a postular que la nucleína estaba dotada de una estructura con forma de solenoide. En 1930 Levene junto con Albrecht Kossel demostraron que la nucleína, descubierta inicialmente por Miescher, es un ácido desoxiribonucleico¹ conformado de cuatro bases nitrogenadas distintas: Citosina, Timina, Adenina y Guanina —denotadas por las letras C, T, A y G en contextos genómicos—[8]. Finalmente, en 1937 William Astbury difractó el ADN con rayos X descubriendo así su estructura regular y confirmando las suposiciones de Levene en 1930 sobre la forma de esta sustancia[9].

Se puede suponer que las células son las unidades fundamentales de la vida². Es decir, esta unidad está dotada de un metabolismo, tiene la capacidad de reproducirse y tiene un ciclo de vida (muere en algún momento). Las células eucariotas son aquellas que, entre otras cosas, están compuestas de: membrana celular, citoplasma y un núcleo. La membrana es lo que ayuda a la célula a controlar las sustancias que salen y entran a la misma. En el núcleo se encuentra la mayoría de su información genética (el ADN). Finalmente, el citoplasma, es la parte plasmática del interior de la célula en donde se llevan a cabo la mayoría de sus reacciones químicas. Aproximadamente, se estima que el cuerpo de un ser humano está compuesto de 30 billones de células[29].

¹Se utilizan las siglas ADN para referirse a éste

²Se recuerda el debate sobre la definición de vida presentado en la introducción.

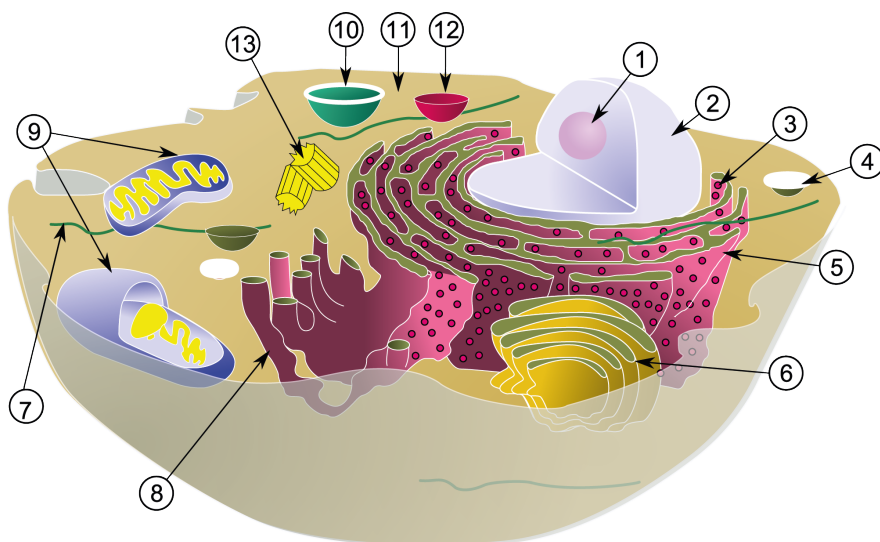


Figura 2.1: Diagrama de una célula humana y sus componentes principales. El número 2 corresponde al núcleo celular. El espacio que contiene a la mayoría de los elementos de la célula es el citoplasma —denotado en color amarillo—.

Dentro del núcleo a la célula se encuentra el ADN. Este ácido se encuentra organizado dentro de estructuras conocidas como cromosomas. Las células diploides son aquellas en las que los cromosomas se encuentran en pares y la mayoría de las células animales son de este tipo[10]. En los seres humanos, existen 23 pares de cromosomas en cada una de estas células, es decir, la mayoría de las células humanas tienen 46 cromosomas. Durante la reproducción sexual de los seres humanos, por la recombinación genética, los cromosomas del espermatozoide y el óvulo se combinan. Es por esto que, de los 46 cromosomas de cada célula, la mitad provienen del padre y la otra mitad de la madre. El último cromosoma es aportado por el padre y este define el sexo —a su vez, este es utilizado para definir el género (masculino o femenino) que médicamente se le impone a un ser humano al nacer—[30]. El ADN contiene la información hereditaria de los humanos.

El ADN está compuesto de cadenas de nucleótidos. Estos nucleótidos tienen tres componentes: una base nitrogenada¹, una molécula de azúcar y un ácido fosfórico. Hay partes del ADN (subcadenas) que se conocen como «no codificantes» y otras que se conocen como «codificantes». Las cadenas de ADN codificantes son aquellas que contienen la información para ensamblar proteínas[11]. Un gen es una cadena de ADN

¹Como se mencionó, las cuatro bases nitrogenadas del ADN se conocen como: Citosina, Timina, Adenina y Guanina

codificante¹. En el contexto biológico, al proceso que lleva de una cadena codificante de ADN —gen— a una proteína se le conoce como dogma central y se separa en dos partes: transcripción y traducción. A continuación se hará una breve descripción de este proceso.[3]

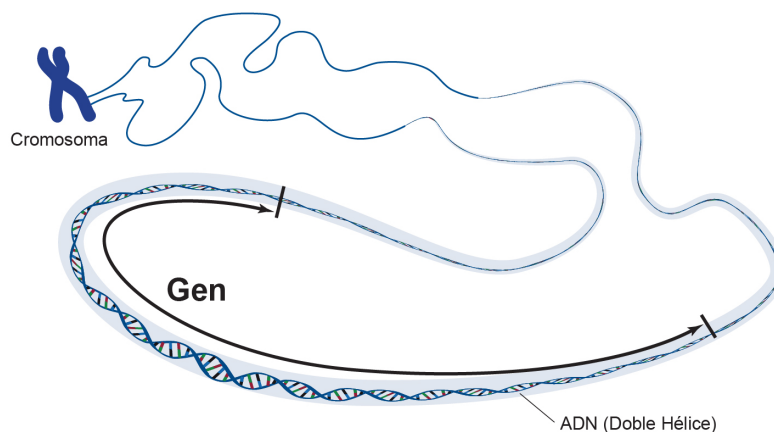


Figura 2.2: Representación de un gen contenido en el ADN.

La transcripción es la primer parte del dogma central y ocurre dentro del núcleo. Durante este proceso una molécula conocida como ARN² polimerasa se une a una región del gen llamada «promotor» para desenrollar la sección del ADN que contiene al gen. Una vez desenrollada la cadena, el ARN polimerasa va «leyendo» las bases nitrogenadas del gen y con base en ellas construye una molécula de ARNm³. Una vez que la hebra de ARNm está lista —cuando termina de copiar la información del gen— se separa del ADN. Antes de salir del núcleo, el ARNm pasa por un proceso de maduración en donde: elimina las regiones que no codifican proteínas⁴; cambia algunos nucleótidos y añade una cola para señalar el final de la cadena. Una vez maduro, el ARNm sale del núcleo y comienza el proceso de traducción.[3]

La traducción del gen —su copia contenida en el ARNm— sucede fuera del núcleo. Este proceso inicia cuando un organelo de la célula llamado ribosoma se reúne con

¹Por ejemplo, un gen podría representarse como ATG...GTTACGCCTG...TGA, es decir, una secuencia de las bases nitrogenadas que lo componen.

²El ARN (Ácido ribonucleico) es una molécula con una estructura similar a la del ADN, pero tiene una única hebra

³Se le llama ARNm por ARN mensajero. Las bases nitrogenadas que componen a los nucleótidos del ARNm son Adenina, Citosina, Guanina y Uracilo, a diferencia de las del ADN.

⁴A las regiones del ARNm que no codifican proteínas se les conoce como intrones, a las que sí codifican se les conoce como exones.

2. MARCO TEÓRICO

la cadena de ARNm. Una vez reunidos, el ribosoma va «leyendo» los codones¹ del ARNm y asocia un ARN de transferencia (ARNt) a cada codón. Cada ARNt tiene un anticodón —un conjunto de tres nucleótidos que se une a un codón del ARNm a través del apareamiento de bases— y un aminoácido específico para dicho codón. Estos aminoácidos provistos por los ARNt se van uniendo creando una molécula conocida como cadena de polipéptidos. Existen codones específicos de iniciación y de terminación que le indican al ribosoma en qué parte de la cadena del ARNm debe empezar a crear esta cadena de polipéptidos y en qué parte debe parar². La cadena de polipéptidos se pliega para crear una estructura tridimensional —en algunos casos este proceso comienza durante su creación y en otros al finalizarla— y es revisada para corroborar que no contenga anomalías. Las proteínas son el producto final de este proceso, es decir son cadenas de polipéptidos plegadas. Una vez que la proteína está lista es liberada para que efectúe sus funciones dentro de la célula.[3]

La regulación genética es el proceso en el que se activan y desactivan ciertos genes dependiendo del estado interior y de estímulos exteriores de la célula. Es decir, este proceso es fundamental para el control sobre las proteínas que se generan o no dentro de las células. En este trabajo se empleará una abstracción en el uso de la palabra «gen» ya que podrá referirse a su cadena de ADN codificante, al ARNm derivado de su transcripción o a la proteína resultante de su traducción. Por esto mismo, cuando se hable de la activación de un gen podría referirse a la activación de la proteína asociada a dicho gen así como la activación de su proceso de transcripción y traducción. Finalmente la inhibición de un gen podrá referirse a la inhibición de la proteína asociada a dicho gen o a la inhibición de su proceso de transcripción o traducción.

Los genes proveen, entonces, las instrucciones necesarias para producir proteínas. En el 2003, gracias al Proyecto del Genoma Humano —un proyecto de investigación internacional que logró secuenciar el genoma humano e identificar los genes que contiene— se encontró que los seres humanos tienen alrededor de 25,000 genes [33]. Existen correlaciones entre los genes que dictan que cuando uno está activado (en una proteína funcional), entonces otro debe desactivarse, activarse o no ser afectado. Es por esto que se puede hablar, simplificando las nociones sobre la regulación genética al interior de la célula, de inhibición y activación entre genes. Es decir que cuando un gen (GEN1) se activa, entonces otro gen (GEN2) puede activarse, desactivarse o funcionar de manera independiente a la activación o no del GEN1.

Los receptores TGF β /activina activados fosforilan Smad2 o Smad3, mientras que los receptores de BMP fosforilan Smad1, Smad5 o Smad8. Cuando una de estas Smad activadas por receptor (R-Smad) ha sido fosforilada, se disocia del receptor y se une a Smad4 (llamada co-Smad), la cual puede formar un complejo con cualquiera de las cinco R-Smad. Entonces, el complejo

¹Un codón es una secuencia de tres nucleótidos

²El codón de iniciación del ARNm es AUG y los codones de paro son UAA, UAG y UGA

Smad se transloca al núcleo, donde se asocia con otras proteínas reguladoras de la expresión genética y regula la transcripción de genes diana específicos. Dado que las proteínas del núcleo que acompañan la respuesta varían según el tipo celular y el estado de la célula, los genes que resultan afectados (transcritos) son muy variados.[4]

Tal como pasa con la vía JAK-STAT, la vía Smad también se regula por lo general mediante retroalimentación negativa. Entre los genes diana activados por los complejos Smad se encuentran aquellos que codifican las Smad inhibidores, que incluyen Smad6 y Smad7. Smad7 (y posiblemente también Smad6) se unen al receptor activado inhibiendo su capacidad de señalización al menos de tres maneras: (1) compiten con los R-Smad por los sitios de unión sobre el receptor, disminuyendo la fosforilación de R-Smad; (2) reclutan una ubiquitina ligasa llamada Smurf que ubiquitina al receptor, produciendo la internalización del receptor y su degradación; y (3) reclutan una proteína fosfatasa que desfosforila, e inactiva, al receptor. Además, los Smad inhibidores se unen a la co-Smad, Smad4, inhibiéndola e impidiendo que se una a los R-Smad y facilitando su ubiquitinización y degradación.[4]

En el ejemplo anterior se puede observar cómo la activación de los receptores $TGF\beta$ de la célula provoca un camino de señalización que activa ciertas proteínas. Estas proteínas, a su vez, pueden activar genes (que son sintetizados en proteínas) a inhibir a otras proteínas (que provienen de algún gen). En este trabajo se denotará esta relación entre genes, cuando exista, de la siguiente manera. Si el GEN1 activa al GEN2 se escribirá:

$$GEN1 \rightarrow GEN2$$

Por otro lado, si el GEN1 inhibe al GEN2 se escribirá:

$$GEN1 \dashv GEN2$$

Es importante recordar que puede no existir relación alguna entre dos genes.

Dentro de cada cromosoma normalmente existe una cadena de cada gen, sin embargo se ha observado que hay ocasiones en las que se pueden encontrar dos o más cadenas de un mismo gen. Es decir, puede que exista más de una cadena del mismo dentro del ADN del cromosoma. Esto resulta de gran utilidad ante posibles mutaciones genéticas ya que los genes no se «pierden». A esta multiplicidad de cadenas de un gen dentro de un cromosoma se le conoce como genes redundantes. Por otro lado un mismo gen puede ser utilizado varias veces para sintetizar la proteína que codifica. Esto quiere decir que —de un gen— se pueden extraer múltiples copias a lo largo del tiempo en tanto la célula lo requiera. Es por esto que no existe tal cosa como un gen que codifique únicamente una proteína y después quede inservible. Esto tiene un impacto importante sobre los modelos genéticos ya que, más allá de una aproximación booleana en donde el

2. MARCO TEÓRICO

gen puede estar activo o inactivo se debe hablar de un porcentaje de expresión de genes —un porcentaje de concentración de proteínas—.

Los órganos en el cuerpo humano son una colección de tejidos que forman una unidad funcional y especializada para realizar acciones determinadas[15]. El hígado es uno de los órganos encargados de procesar y digerir grasas así como de sintetizar proteínas, almacenar vitaminas y glucógeno y tiene una función desintoxicante —elimina de la sangre sustancias nocivas como el alcohol convirtiéndolas en otras sustancias—[16]. Entre las células que componen al hígado destacan las células endoteliales¹, las células de Kupffer² y las células estelares hepáticas. Estas últimas también se denominan como HSC (por sus siglas, en inglés *Hepatic stellate cells*) y se conocen como células de Ito³[17].

En un hígado normal (no enfermo) se considera que las HSC están en estado quiescente. Cuando están en este estado se ha observado que representan entre un 5% y 8% de las células totales del hígado. El funcionamiento de estas células, además de almacenar vitamina A, no es claro aunque se presume que sirven para estimular la proliferación de células NKT⁴[18]. Cuando el hígado sufre lesiones, las HSC pasan de su estado quiescente a un estado activado. Este estado de activación se caracteriza por la proliferación —aumento poblacional de dichas células—, contractilidad —expresión de proteínas características de células contráctiles— y quimiotaxis —movimiento de las células dependiendo de la concentración de sustancias químicas en su ambiente— de dichas células[17][24].

La fibrosis hepática es el proceso de cicatrización resultante de un daño crónico al hígado. Comúnmente se desarrolla como consecuencia de una hepatitis crónica tipo C o B, consumo excesivo de alcohol o acumulación de grasa en dicho órgano. Es decir, este proceso es consecuencia de una respuesta inmune para tratar de reparar el hígado. Sin embargo, cuando la respuesta es desmesurada, puede derivar en enfermedades graves como fibrosis hepática, cirrosis o hipertensión portal. La segunda patología mencionada es potencialmente mortal por lo que detener o controlar el proceso de cicatrización del hígado es ideal para prevenir el desarrollo de cirrosis hepática[19].

Durante el proceso de fibrosis las células comienzan a secretar citocinas⁵ que promueven la inflamación. Las células de Kupffer, por ejemplo, también llegan a un estado de activación en el que secretan sustancias que impiden la apoptosis de las HSC acti-

¹Estas crean una superficie lisa que facilita el flujo de sangre hacia los órganos entre otras funciones.

²Las células de Kupffer son principalmente macrófagos que eliminan a los glóbulos rojos envejecidos.

³Conocidas así al ser descubiertas por Toshio Ito en el siglo XX.

⁴Las células NKT (llamadas así por sus siglas, en inglés *Natural killer T*) tienen la función de combatir infecciones y aumentar la inmunidad humoral.

⁵Las citocinas (o citoquinas) son proteínas responsables de la comunicación intercelular. Estas activan receptores internos de la célula que modifican el comportamiento de la misma.

vas —favoreciendo así su supervivencia—[18]. Adicionalmente, durante este proceso, el hígado comienza a remplazar la colágena tipo IV y VI (que normalmente lo compone) por colágena tipo I y III. Las células estelares hepáticas, al estar activas, comienzan a producir y expresar una proteína conocida como α SMA y ésta se utiliza como biomarcador para detectarlas. Cuando algún órgano sufre lesiones, las células activan señales que atraen a los leucocitos para ayudar a combatir la inflamación (infección o daño). Las células estelares hepáticas responden de la misma manera llamando leucocitos cuando detectan daños en el hígado[2].

Por lo mencionado previamente se observa que las HSC, cuando se encuentran activas, comienzan a sintetizar proteínas que las lleva a modificar su comportamiento presentando las siguientes cinco características:

1. Proliferación
2. Expresión de α SMA
3. Atracción de leucocitos
4. Contractilidad celular
5. Fibrogénesis

Estas cinco aberraciones resultantes del proceso de activación de las células estelares hepáticas son las que se pretenden controlar dentro del modelo propuesto en este trabajo. De lograrse, se podría proponer un método para evitar el avance de la fibrogénesis, en particular, y su posible complicación en cirrosis. Existen tratamientos que procuran revertir los efectos de la fibrosis hepática —e incluso de la cirrosis en casos no tan avanzados—. Se ha observado que al revertir estas condiciones médicas las HSC sufren apoptosis o regresan a su estado quiescente —en el que ninguno de las cinco características mencionadas se encuentran presentes—.

2.2. Herramientas combinatorias

Para lograr proponer un modelo matemático que estudie de manera adecuada las interacciones genéticas dentro de las HSC se requiere un marco teórico riguroso que se presenta a continuación:

Una **digráfica** G es un una pareja ordenada $G = (V, E)$ de conjuntos en el que V es no vacío. A V se le conoce como el conjunto de vértices y a E se le conoce como el conjunto de pares ordenados $E \subseteq V \times V$ cuyos elementos son llamados flechas. Si existe

un elemento (flecha) $e = (u, v) \in A$ se dice que u y v son adyacentes —la flecha también se puede denotar simplemente como $e = uv$ —. De manera gráfica, que $(u, v) \in E$ se representa como una flecha que apunta de u hacia v

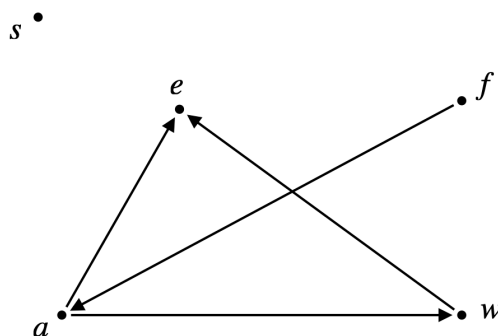


Figura 2.3: En esta digráfica se puede observar que $V = \{a, f, e, w, s\}$ y $E = \{(a, e), (w, e), (f, a), (a, w)\}$

Se entiende la **invecindad** de $v \in V$ como el conjunto de vértices definidos como $N^-(v) = \{u \in V : (u, v) \in E\}$, a cada elemento de la invecindad de v se le llama un invecino de v . De manera análoga, la **exvecindad** de $u \in V$ se define como $N^+(u) = \{v \in V : (u, v) \in E\}$, a cada elemento de la exvecindad de u se le llama un exvecino de u . Nótese que $|E| = \sum_{v \in V} |N^-(v)| = \sum_{v \in V} |N^+(v)|$. En el ejemplo plasmado (fig. 2.3) se observa que $N^-(a) = \{f\}$ y $N^+(a) = \{w, e\}$.

Se dice que una digráfica es **simétrica** siempre que $(u, v) \in A \implies (v, u) \in A$. En el caso de estas digráficas se tiene que para todo $v \in V$ se cumple $N^-(v) = N^+(v)$. En este caso $\sum_{v \in V} |N(v)| = 2|E|$ en donde se define $N(v) = N^-(v) \cup N^+(v)$ para cada $v \in V$. Al conjunto $N(v)$ se le conoce como la **vecindad** de v .

Un **bucle** es una flecha de la forma $(u, u) \in E$ con $u \in V$. Entonces, si una digráfica es simétrica y no tiene bucles, se dice que es una **digráfica simple**.

Un **camino** consiste en una secuencia de vértices $P = v_0, v_1, \dots, v_\ell$ en el que cada par de vértices consecutivos pertenece a una flecha —es decir $\forall i \in \{1, \dots, \ell\}$ se cumple $(v_{i-1}, v_i) \in E$ —; se dice, entonces, que el camino va de v_0 a v_ℓ y tiene longitud ℓ .

Un **ciclo** es una secuencia $C = (v_0, v_1, \dots, v_\ell)$ de vértices diferentes (ie $\forall i, j \in \{1, \dots, \ell\}$ si $i \neq j \implies v_i \neq v_j$) tal que: además de formar un camino, el último vértice es adyacente al primero, es decir $(v_\ell, v_0) \in E$. Se puede reescribir un ciclo en cualquier orden del ciclo mismo, por ejemplo $(v_0, v_1, \dots, v_\ell) = (v_1, \dots, v_\ell, v_0)$. A una digráfica que no tiene ciclos se le denomina **digráfica acíclica**.

Sea $G = (V, E)$ una digráfica y $C = \{c_1, \dots, c_\chi\}$ un conjunto (de colores), si se fija una función $\varsigma : E \rightarrow C$ se dice que la digráfica es χ -**coloreada** por flechas. En particular, cuando $\chi = 2$ —por ejemplo si $C = \{\text{rojo}, \text{verde}\}$ — se llama una **digráfica bicoloreada** (por flechas).

Dado un conjunto U , se definen a los subconjuntos de $U \times U$ como las digráficas sobre el conjunto U . El espacio de todas las digráficas bicoloreadas sobre un conjunto U puede denotarse como $\mathcal{G} = 3^{U \times U}$ —el conjunto de todas las funciones de $U \times U$ al conjunto $3 = \{1, 0, -1\}$ —. Es decir, cada función es tal que para cada par de vértices $(u, v) \in U \times U$ asigna 0 si u y v no son adyacentes, 1 si la flecha $(u, v) \in E$ es de color verde y -1 si la flecha es roja.

Dada $G = (V, E)$ una digráfica χ -coloreada, $\varsigma : E \rightarrow C$ con $C = \{c_1, \dots, c_\chi\}$ el conjunto de colores y $v \in V$, se define $N_{c_i}^-(v) = \{u \in V : (u, v) \in E \wedge \varsigma((u, v)) = c_i\}$ ¹ como el conjunto de **invecinos c_i -coloreados** de $v \in V$ con $i \in \{1, \dots, \chi\}$. De manera análoga se define $N_{c_i}^+(v) = \{u \in V : (v, u) \in E \wedge \varsigma((v, u)) = c_i\}$ como el conjunto de los **exvecinos c_i -coloreados** de $v \in V$.

Recordando la definición de camino —y en términos de las digráficas χ -coloreadas— resulta oportuno introducir otra definición. Dada $G = (V, E)$ una digráfica χ -coloreada, $\varsigma : E \rightarrow C$ con $C = \{c_1, \dots, c_\chi\}$ el conjunto de colores, se define un **camino monocromático (de color c_i)** como un camino $P = v_0, v_i, \dots, v_\ell$ tal que $\forall j \in \{1, \dots, \ell\}$ se cumple $\varsigma((v_{j-1}, v_j)) = c_i$ con $i \in \{1, \dots, \chi\}$

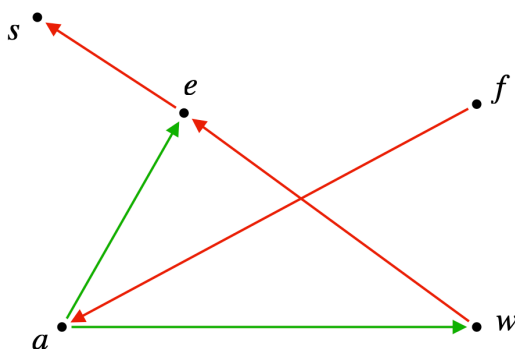


Figura 2.4: En esta digráfica se puede observar que $V = \{a, f, e, w, s\}$ y $E = \{(a, e), (w, e), (f, a), (a, w), (e, s)\}$

En particular se puede definir a $C = \{r, g\}$ como un conjunto de colores y la función $\varsigma : E \rightarrow C$ de tal manera que si $(u, v) \in E$ están unidos por una flecha roja entonces

¹Resulta útil recordar la definición de imagen inversa: dada una función $f : X \rightarrow Y$ y A un subconjunto del codominio ($A \subset Y$) se define la imagen inversa o preimagen de A como $f^{-1}(A) = \{x \in X : f(x) \in A\}$

$\zeta((u, v)) = r$. En otro caso, si u y v están unidos por una flecha verde entonces $\zeta((u, v)) = g$. En la digráfica presentada (fig. 2.4), por ejemplo, para el vértice e se tiene que $N_r^-(e) = \{w\}$, $N_r^+(e) = \{s\}$, $N_g^-(e) = \{a\}$ y $N_g^+(e) = \{\}$. Por otro lado existe un camino monocromático de color r del vértice w al vértice s , explícitamente este camino sería $C = (w, e, s)$ ya que se cumple $\zeta((w, e)) = r$ y $\zeta((e, s)) = r$.

Se puede pensar en los genes como vértices en una digráfica bicoloreada en donde dos genes α y β tienen una relación de activación (donde α activa a β) si existe una flecha verde de α a β . Esto se denotaría dentro de este marco combinatorio como $\zeta((\alpha, \beta)) = g$. Por otro lado, si existiera otro gen, dígase el gen γ , tal que γ inhibe a β se codificaría como $\zeta((\gamma, \beta)) = r$ y existiría una flecha roja de γ hacia β . Es decir que se tendrían las siguientes equivalencias dada la notación de activación e inhibición presentada previamente:

$$\text{GEN1} \rightarrow \text{GEN2} \iff \zeta((\text{GEN1}, \text{GEN2})) = g$$

$$\text{GEN1} \dashv \text{GEN2} \iff \zeta((\text{GEN1}, \text{GEN2})) = r$$

2.3. Primer aproximación (booleana): autómatas deterministas finitos

Las células de los seres vivos hablan, quizá no en español o en algún idioma humano —la biología no responde al antropocentrismo— pero se ha observado que se señalizan entre ellas y —como ya se mencionó— dentro de ellas para llevar a cabo ciertas funciones. Por ejemplo, cuando el hígado se encuentra dañado las HSC son capaces de «entender» lo que sucede porque otras células les «avisan» —señalizan— lo que está pasando. Una vez que procesan la información recibida comienzan a comunicarse con sus componentes internos desencadenando una serie de reacciones químicas basadas en la activación e inhibición de genes. Es decir, se puede considerar que las células tienen un lenguaje ya que manejan información. A estos procesos se les conoce como vías de señalización[4].

Para poder analizar la forma en la que se comportan las células, dadas las interacciones entre sus genes a lo largo del tiempo, una primer aproximación sería construir un modelo matemático que capture dichas interacciones. Este modelo debería ser capaz de interpretar el estado de la célula comprendiendo su lenguaje, procesar la información extraída y predecir el siguiente estado en el que entrará la célula. Para lograr esto se utilizó el modelo computacional matemático por antonomasia: los autómatas —en particular los deterministas finitos por la naturaleza del problema—. Un autómata finito se entiende como una 5-tupla $(Q, \Sigma, q_0, \delta, F)$ en donde cada uno de los elementos son:

- Q es un conjunto finito de estados
- Σ es un alfabeto finito
- $q_0 \in Q$ es el estado inicial
- $\delta : Q \times \Sigma \longrightarrow Q$ es una función de transición
- $F \subseteq Q$ es un conjunto de estados finales o de aceptación

Un autómata determinista finito —que se denotará por sus siglas ADF— es un autómata finito que además es un sistema determinista. Es decir, para cada estado $q \in Q$ en el que se encuentre el autómata, y con cualquier símbolo $a \in \Sigma$ del alfabeto leído, existe siempre a lo más una transición posible: $\delta(q, a)$. Esto quiere decir que $\delta(q, a) = q_1 \wedge \delta(q, a) = q_2 \implies q_1 = q_2$. Por otro el ADF debe cumplir que si existe una transición $\delta(q, \varepsilon)$ donde $\varepsilon \in \Sigma$ es una cadena vacía, entonces $q \in F$.

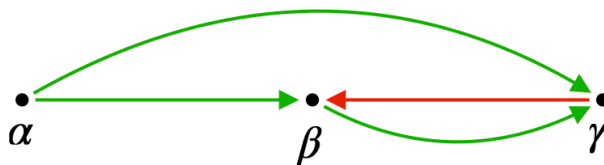


Figura 2.5: Digráfica bicolorada con un ejemplo de relaciones de activación e inhibición entre los genes (vértices) α , β y γ

Supóngase que se cuenta con 3 genes α , β y γ . Ahora bien, los genes se pueden encontrar activos (siendo expresados en proteínas) o inhibidos (inactivos). Dotando a estos estados de una lógica booleana se puede entender que si un gen está activo entonces tiene el valor 1 y si no lo está tiene el valor 0. Esto genera 2 posibles estados para cada gen, al tener 3 genes se tienen $2^3 = 8$ estados posibles representables en una 3-tupla de la forma (α, β, γ) . Por ejemplo, el estado en el que todos los genes están activos sería representado por $(1, 1, 1)$; cuando todos los genes están inactivos el estado sería $(0, 0, 0)$; si α y β se encuentran activos pero γ está inactivo el estado sería $(1, 1, 0)$. Con esto se tiene que $Q = \{(0, 0, 0), (0, 0, 1), (0, 1, 0), (0, 1, 1), (1, 0, 0), (1, 0, 1), (1, 1, 0), (1, 1, 1)\}$. Adicionalmente se puede dotar a estos genes de interacciones de activación e inhibición usando el contexto combinatorio presentado (fig. 2.5). Es decir, se puede definir $C = \{r, g\}$ como un conjunto de colores y la función $\varsigma : E \longrightarrow C$ de tal manera que $\varsigma((\alpha, \beta)) = \varsigma((\alpha, \gamma)) = \varsigma((\beta, \gamma)) = g$ y $\varsigma((\gamma, \beta)) = r$.

Como la construcción de este modelo está pensado para avanzar de un estado al siguiente de manera única (es decir que en cada estado exista un único estado siguiente), se utiliza $\Sigma = \{a\}$ como alfabeto. Con estos dos conjuntos bien definidos se puede

construir entonces la función δ . Al tener valores booleanos —los genes— resulta natural pensar en una simple fórmula para calcular la conjunción entre dos de ellos: $a \wedge b = ab$. Es claro que $ab = 1 \iff a = 1 \wedge b = 1$ ya que si $a = 0$ entonces $a \wedge b = 0 \wedge b = 0$ y $ab = 0b = 0$, de manera análoga se comprueba para $b = 0$. Por otro lado al definir $\neg a = (1 - a)$ se corrobora que si $a = 1$ entonces $\neg a = 0$ y $(1 - a) = (1 - 1) = 0$, análogamente si $a = 0$ entonces $\neg a = 1$ y $(1 - a) = (1 - 0) = 1$. Dadas estas dos reglas sólo queda determinar lo que sucede con la conjunción de proposiciones. Por las leyes de De Morgan y la ecuación definida para la conjunción se deduce:

$$a \vee b = \neg\neg(a \vee b) = \neg(\neg a \wedge \neg b) = (1 - (1 - a)(1 - b))$$

Más adelante veremos un ejemplo de moléculas que requieren de dos o más proteínas para ser creadas. Suponiendo el caso de las proteínas más «simples» (las que dentro de su caminos de señalización se activan con al menos uno de sus predecesores), se requiere la presencia de al menos un gen que la active para que se expresen. De manera análoga, consideramos que basta con la presencia de un proteína inhibidora para que se detenga la transcripción y/o traducción del gen o la función misma de la proteína. Bajo este caso supuesto y en un primer intento de darle un sentido computable a la dinámica dentro de la célula se propone lo siguiente. Dada una digráfica bicoloreada $G \in \mathcal{G}^1$ con $C = \{r, g\}$ el conjunto de colores, se define la Función Booleana Canónica —que se denotará FBC por sus siglas— $(\phi_G)_t : 2^U \rightarrow 2^U$ con $2 = \{0, 1\}$ —dado que cada gen (vértice) tiene un valor booleano— que calcula el valor para cada vértice de un momento t al siguiente $(t + 1)$:

$$(\phi_G)_{t+1}(v) = \left((\phi_G)_t(v) \vee \bigvee_{u \in N_g^-} (\phi_G)_t(u) \right) \wedge \bigwedge_{w \in N_r^-} \neg(\phi_G)_t(w)$$

Usando la lógica booleana presentada previamente junto con las leyes de De Morgan, la FBC se puede traducir como:

$$(\phi_G)_{t+1}(v) = \left[1 - (1 - (\phi_G)_t(v)) \prod_{u \in N_g^-} (1 - (\phi_G)_t(u)) \right] \prod_{w \in N_r^-} (1 - (\phi_G)_t(w))$$

Para la digráfica bicoloreada con genes α, β y γ (fig. 2.5) se puede definir $\phi_t = (\phi_G)_t$ ²

¹Se recuerda que $\mathcal{G} = 3^{U \times U}$ denota el espacio de todas las digráficas bicoloreadas sobre un conjunto de vértices U . Cf. pág. 13

²Se simplifica la notación ya que la digráfica está dada

para cada $v \in U$ y $t \in T = \mathbb{N}$ usando la forma canónica presentada se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}\phi_{t+1}(\alpha) &= [1 - (1 - \phi_t(\alpha))] \\ &= \phi_t(\alpha)\end{aligned}\tag{2.1}$$

$$\begin{aligned}\phi_{t+1}(\beta) &= [1 - (1 - \phi_t(\beta))(1 - \phi_t(\alpha))](1 - \phi_t(\gamma)) \\ &= [\phi_t(\alpha) + \phi_t(\beta) - \phi_t(\alpha)\phi_t(\beta)](1 - \phi_t(\gamma)) \\ &= \phi_t(\alpha) + \phi_t(\beta) - \phi_t(\alpha)\phi_t(\beta) - \phi_t(\alpha)\phi_t(\gamma) \\ &\quad - \phi_t(\beta)\phi_t(\gamma) + \phi_t(\alpha)\phi_t(\beta)\phi_t(\gamma)\end{aligned}\tag{2.2}$$

$$\begin{aligned}\phi_{t+1}(\gamma) &= 1 - (1 - \phi_t(\gamma))(1 - \phi_t(\alpha))(1 - \phi_t(\beta)) \\ &= 1 - (1 - \phi_t(\alpha) - \phi_t(\gamma) + \phi_t(\alpha)\phi_t(\gamma))(1 - \phi_t(\beta)) \\ &= 1 - (1 - \phi_t(\alpha) - \phi_t(\gamma) + \phi_t(\alpha)\phi_t(\gamma) \\ &\quad - \phi_t(\beta) + \phi_t(\alpha)\phi_t(\beta) + \phi_t(\beta)\phi_t(\gamma) - \phi_t(\alpha)\phi_t(\beta)\phi_t(\gamma)) \\ &= \phi_t(\alpha) + \phi_t(\gamma) - \phi_t(\alpha)\phi_t(\gamma) + \phi_t(\beta) - \phi_t(\alpha)\phi_t(\beta) \\ &\quad - \phi_t(\beta)\phi_t(\gamma) + \phi_t(\alpha)\phi_t(\beta)\phi_t(\gamma)\end{aligned}\tag{2.3}$$

Como se puede observar de las ecuaciones 2.2 y 2.3, a pesar que la topología de la digráfica es sencilla (fig. 2.5), las ecuaciones de cada $v \in V$ suben de grado a la misma velocidad que el conjunto de invecinos $N^-(v)$. Es decir, para cada $v \in V$ la función $\phi_{t+1}(v)$ será un polinomio de grado $|N^-(v)| + 1$.

Finalmente, dado un estado inicial $(\alpha_0, \beta_0, \gamma_0) = (\phi_0(\alpha), \phi_0(\beta), \phi_0(\gamma))$ se puede describir la función $\delta : Q \times \Sigma \rightarrow Q$ para $t \in \mathbb{N}$ como:

$$\delta((\phi_t(\alpha), \phi_t(\beta), \phi_t(\gamma)), a) = (\phi_{t+1}(\alpha), \phi_{t+1}(\beta), \phi_{t+1}(\gamma))$$

Al hacer los cálculos correspondientes sobre los valores de ϕ_t para cada vértice con $t \in \mathbb{N}$ se llega a la conclusión de que $(0, 0, 0)$, $(0, 0, 1)$ y $(1, 0, 1)$ resultan ser puntos atractores del autómata, es por esto que se define $F = \{(0, 0, 0), (0, 0, 1), (1, 0, 1)\}$. Se pueden construir los autómatas deterministas finitos para cada uno de los posibles estados iniciales $q \in Q$

Los ADF se remontan a principios del siglo XX; sin embargo, en 1907, Andréi Markov formalizó un proceso llamado cadena de Markov. Este proceso es similar a los ADFs en tanto la capacidad de «recordar», es decir, la habilidad de saber en qué estado se encontraba el autómata previamente —tras leer la letra del alfabeto— para decidir hacia dónde avanzará. La naturaleza de la aplicación de digráficas a redes de regulación genética evoca fuertemente el uso de estos procesos dotados de una «memoria primitiva».

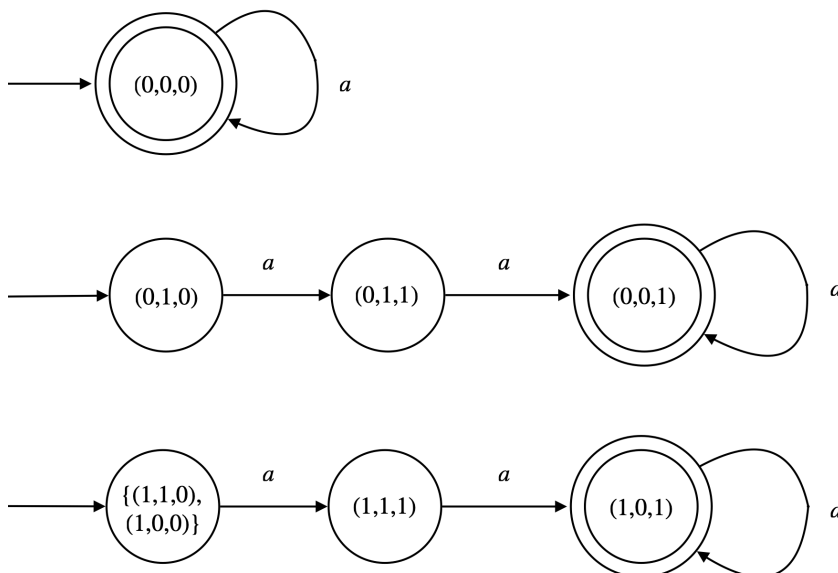


Figura 2.6: Autómatas deterministas finitos —basado en la digráfica bicoloreada presentada en la figura 2.5— para los estados iniciales $(0, 0, 0)$, $(0, 1, 0)$, $(1, 1, 0)$ y $(1, 0, 0)$

El lector que esté familiarizado con procesos estocásticos rápidamente reconocerá que los ADFs presentados (fig. 2.6) también se pueden presentar como una cadena de Markov —y, por lo tanto, extraer una matriz de probabilidades de transición—. Para dar un contexto alrededor de esta mirada estocástica sobre las digráficas bicoloreadas se recuerda que una cadena de Markov es un proceso estocástico a tiempo discreto $\{X_n : n = 0, 1, 2, \dots\}$ con un espacio de estados discreto S tal que para cualquier entero $n \geq 0$ y para cualquier $x_0, x_1, \dots, x_{n+1} \in S$ se satisface que:

$$P[X_{n+1} = x_{n+1} | X_0 = x_0, X_1 = x_1 \dots, X_n = x_n] = P[X_{n+1} = x_{n+1} | X_n = x_n]$$

Retomando el ejemplo plasmado (fig. 2.5) y utilizando el conjunto de estados $S = \{(0, 0, 0), (0, 0, 1), (0, 1, 0), (0, 1, 1), (1, 0, 0), (1, 0, 1), (1, 1, 0), (1, 1, 1)\}$ —el mismo conjunto que para el ADF—, se presenta la Matriz de probabilidades de transición para dicha digráfica bicoloreada.

$$P = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Cabe mencionar que P cumple los requisitos para ser considerada una matriz estocástica. Por un lado $\forall i, j \in \{1, 2, \dots, 8\}$ se cumple que $p_{ij} \geq 0$ —donde p_{ij} es el valor de la matriz P en la entrada (i, j) —. Adicionalmente se cumple que $\forall i \in \{1, 2, \dots, 8\}$

$$\sum_{1 \leq j \leq |S|} p_{ij} = 1$$

2.3.1. Reflexiones sobre la Función Booleana Canónica

Hasta ahora se han presentado representaciones de las digráficas bicoloradas con lógicas booleanas en términos de ADFs y cadenas de Markov. Estos modelos y procesos son aplicables a las transformaciones funcionales propuestas. Sin embargo es importante notar que tanto las cadenas de Markov como los ADFs requieren fundamentalmente un conjunto de estados. Como se considera que, para cada gen (vértice), existen dos posibles valores —encendido o apagado— para una digráfica $G = (V, E)$ los conjuntos de estados Q y S de los ADFs y las cadenas de Markov respectivamente son de tamaño $2^{|V|}$. En el ejemplo que se mostrará en el capítulo 3, sobre las HSC, el conjunto V es tal que $|V| = 38$, por lo tanto si se quisiera modelar un ADF se tendrían que considerar $|Q| = 274,877,906,944$ posibles estados para ese ejemplo en particular. Para generar una matriz estocástica esta debería tener, aproximadamente 7.5558×10^{22} entradas. Esto presenta un reto en términos computacionales ya que el crecimiento de la información de estos modelos es del orden $\mathcal{O}(2^{|V|})$.

Existen características biológicas del comportamiento de los genes —y las proteínas que codifican— que deben tomarse en cuenta dentro del modelo. Algunas proteínas son el resultado de la combinación de otras tantas. Por ejemplo, el colágeno tipo I —generado por las células estelares hepáticas— es necesario para producir efectos de fibrosis en la célula. Para lograr la producción de dicho tipo de colágeno es indispensable que se encuentren sintetizadas las proteínas COL1A1 y COL1A2 (fig. 2.7) —*i.e.* que previamente se activaron dichos genes y por ende se lograron sintetizar las proteínas correspondientes—. A pesar de faltar otras tantas relaciones de activación —que deriva en la en la creación de colágeno tipo I—, este ejemplo es suficiente para mostrar que usando la

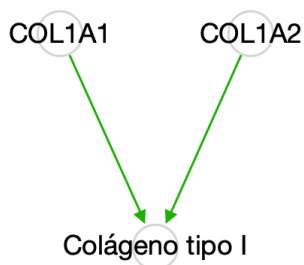


Figura 2.7: Ejemplo de activación de fibrogénesis por producción de colágeno tipo I

Función Booleana Canónica se podría traducir esta relación de activación genética y sintetización de proteínas a términos funcionales y computables de la siguiente manera:

$$(\phi_G)_{t+1}(\text{Colágeno I}) = (\phi_G)_t(\text{Colágeno I}) \vee (\phi_G)_t(\text{COL1A1}) \vee (\phi_G)_t(\text{COL1A2})$$

Para la producción de colágeno tipo I se necesitan tanto COL1A1 y COL1A2 al mismo tiempo, por lo que la disyunción presentada previamente no representa de manera fidedigna las necesidades biológicas. Es decir, lo que realmente se busca en términos lógicos es:

$$(\phi_G)_{t+1}(\text{Colágeno I}) = (\phi_G)_t(\text{Colágeno I}) \vee \left((\phi_G)_t(\text{COL1A1}) \wedge (\phi_G)_t(\text{COL1A2}) \right)$$

Ahora bien, suponiendo que la creación de colágeno tipo I llegara a activarse por la presencia —aunque sea de manera momentánea— de COL1A1 y COL1A2, el factor $(\phi_G)_t(\text{Colágeno I})$ dentro de la ecuación anterior fuerza a que el colágeno tipo I se continúe generando aunque posteriormente no existan los insumos necesarios para que la HSC pueda seguir produciéndolo. Esta «memoria» de la que está dotada la FBC puede representar una resiliencia sin fundamento biológico en la actividad de los genes (proteínas). Es por esto que, finalmente la ecuación buscada para el ejemplo que se analiza (fig. 2.7) es:

$$(\phi_G)_{t+1}(\text{Colágeno I}) = (\phi_G)_t(\text{COL1A1}) \wedge (\phi_G)_t(\text{COL1A2})$$

La FBC funciona de manera muy precisa para cierto tipo de modelos, sin embargo en este trabajo se le realizarán algunas ligeras modificaciones —que se presentarán en el capítulo 3—. Estas se efectuarán al momento de traducir la lógica genética, basada en su digráfica bicoloreada, para tratar de mantener el sentido biológico de la misma. El objetivo principal de dichos cambios será resolver los dos problemas previamente presentados. Cabe mencionar que las modificaciones a realizar no afectan, en el caso de utilizar valores booleanos, la traducción del modelo a un ADF o una Cadena de Markov —a pesar del tamaño de sus conjuntos de estados—.

Con el fin de integrar la lógica de concentración de moléculas, se extenderá el modelo para que acepte valores reales. Al utilizar valores reales se genera una cantidad no numerable de estados. En la siguiente sección se darán los fundamentos teóricos para la construcción del modelo real.

2.4. Segunda aproximación (unitaria): sistemas dinámicos finitos

Para poder calcular (o *medir*) la expresión de genes en una HSC, a lo largo de un *tiempo*, es necesario contar con herramientas matemáticas que lo permitan. Desde un punto de vista médico, este requerimiento surge como respuesta al interés de medir qué tan efectivos resultan ciertos estímulos externos sobre las células. Estos estímulos externos son inducidos con el fin de revertir comportamientos de las células y ayudar así a curar una enfermedad —en este caso: la fibrosis hepática—. Es por esto que los sistemas dinámicos resultan de gran utilidad ya que estos se encargan de medir el progreso de un sistema a lo largo del tiempo. Para poder introducir un sistema dinámico primero se requiere definir un monoide.

Un **monoide** (A, \odot) es una estructura algebraica en la que A es un conjunto y \odot es una operación binaria interna en A tal que:

$$\odot : A \times A \longrightarrow A$$

Que cumple las siguientes tres propiedades:

1. Es interna, es decir $\forall x, y \in A : x \odot y \in A$
2. Es asociativa, es decir $\forall x, y, z \in A : x \odot (y \odot z) = (x \odot y) \odot z$
3. Existe un único elemento neutro, es decir: $\exists ! e \in A, \forall x \in A : e \odot x = x \odot e = x$

Definición 2.1 Un **sistema dinámico** (de manera general) se define como una 3-tupla (T, M, λ) donde T es un monoide escrito de forma aditiva¹, M es un conjunto no vacío y λ es una función tal que:

$$\lambda : U \subseteq (T \times M) \longrightarrow M$$

¹Se dice que un monoide está escrito de forma aditiva cuando se utiliza el signo $+$ para denotar a la operación binaria interna del monoide.

Que cumple lo siguiente:

- $\text{proj}_2(U) = M$, donde proj_2 es la segunda proyección
- $I(x) = \{t \in T : (t, x) \in U\}$
- $\lambda(0, x) = x$
- $\lambda(t_2, \lambda(t_1, x)) = \lambda(t_2 + t_1, x)$, para $t_1, t_2 + t_1 \in I(x)$ y $t_2 \in I(\lambda(t_1, x))$

A la función $\lambda(t, x)$ se le conoce como la **función de evolución** del sistema dinámico. Esta asocia a cada elemento del conjunto M a una única imagen dependiendo de la variable t , a esta variable se le conoce como el **parámetro de evolución**. La variable x representa el estado inicial del sistema.

Las funciones de los sistemas dinámicos esencialmente modelan cómo cambia un elemento $x \in M$ de un *momento* a otro, es decir cómo cambia el estado inicial x bajo la función de evolución λ . En esta conceptualización la palabra «momento» es bastante significativa. Un momento pueden ser unos milisegundos, pero también pueden ser 100 años; esta sería la diferencia entre un pestañeo y toda la historia de vida de un ser humano. Entonces, cuando se habla de «momento», es importante dar una escala. En la teoría de la mecánica cuántica se ha propuesto la constante de Planck¹. Esta constante, básicamente, se define como «el cuanto elemental de acción»; en otras palabras es la «mínima cantidad de tiempo» (que toma de llegar de un punto a otro). Se piensa, entonces, en un momento como una medida discreta de tiempo tal que resulta ser la «mínima cantidad de tiempo» que le toma a un sistema para cambiar tanto que se pueda observar dicho cambio. Al ser un momento una medida discreta, el conjunto de momentos resulta ser numerable. Por esto se considerará, de aquí en adelante, $T = \mathbb{N}$ —el monoide de los números naturales dotado con la suma habitual (+)— para etiquetar dichos momentos y este servirá para saber cómo cambió el sistema del tiempo t al tiempo $t + 1$.

Nótese que, como la función λ cumple la propiedad $\lambda(t_2, \lambda(t_1, x)) = \lambda(t_2 + t_1, x)$ —por ejemplo $\lambda(1, \lambda(1, x)) = \lambda(2, x)$ —. Entonces, ya que $T = \mathbb{N}$, y considerando que para cualquier par $t_1, t_2 \in T$ resulta que $\lambda(t_2, x) \circ \lambda(t_1, x) = \lambda(t_2, \lambda(t_1, x))$ se usará la notación para $n \in \mathbb{N}$:

$$\lambda(n, x) = \underbrace{\lambda(1, x) \circ \lambda(1, x) \circ \cdots \circ \lambda(1, x)}_{n\text{-veces}} = \lambda(\underbrace{1 + 1 + \cdots + 1}_{n\text{-veces}}, x)$$

¹Recibe su nombre de su descubridor, el matemático alemán Max Planck.

En la teoría de sistemas dinámicos reales, a λ se le conoce como la iteración de una función. En la definición general de sistema dinámico se puede observar que $\forall x \in M$ se cumple $\lambda(0, x) = x$; es decir, para $t = 0$, λ es la función identidad sobre M . Esto tiene mucho sentido ya que si $t = 0$ quiere decir que no ha pasado ningún «momento» dentro de nuestro sistema, esto es sinónimo de que no ha sucedido una «mínima cantidad de tiempo» para observar un cambio en el sistema.

Dado un punto $x \in M$ se dice que es un **punto fijo** si, independientemente del tiempo que transcurra, este punto no cambia. Es decir, $\forall t \in T$ se cumple que $\lambda(t, x) = x$.

Se define el conjunto ordenado $\lambda_T(x) = \{\lambda(t, x) : t \in T\}$ como la **órbita de x** . Dado que $T = \mathbb{N}$, los elementos del conjunto de la órbita para $x_0 \in M$ se pueden escribir como $\{x_0, x_1, x_2, \dots\}$ donde $x_i = \lambda(i, x)$. Este conjunto contiene todos los estados por los que pasa el estado inicial x de un momento al siguiente. En el caso de los puntos fijos se tiene que $\lambda_T(x) = \{x\}$ ya que x se mantiene fijo todo el tiempo.

Dado un sistema dinámico (T, M, λ) se dice que un subconjunto $A \subseteq M$ es un **atractor** si cumple las siguientes propiedades:

- A es invariante a lo largo del tiempo, es decir que $\forall t \in T, a \in A$ se cumple que $\lambda(t, a) \in A$.
- Existe una vecindad de A , llamada **cuenca de atracción** y denotada por $B(A)$, en la que todos sus elementos, tarde o temprano, caerán y se mantendrán en A . Es decir, $\forall b \in B(A)$ existe un $t_b \in T$ tal que $\forall t \geq t_b$ se cumple que $\lambda(t, b) \in A$
- A es mínimo con respecto a estas dos propiedades, es decir, no existe $A' \subset A$ invariante.

Considérese, por ejemplo, la función $\lambda : \mathbb{N} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ definida como $\lambda(n, x) = x^{2^n}$. Aplicando la definición de órbita de un punto en un sistema dinámico —cuyo conjunto es de la forma $\lambda_T(x) = \{x_0, x_1, x_2, \dots\}$ — al valor $x = \frac{1}{2}$ se obtiene que $\lambda_T(\frac{1}{2}) = \{\frac{1}{2}, \frac{1}{4}, \frac{1}{16}, \frac{1}{256}, \dots\}$. Como se puede notar, la órbita para $x = \frac{1}{2}$ va convergiendo, de manera muy rápida, a 0. De hecho, para este ejemplo, cualquier punto dentro del intervalo $(-1, 1) - \{0\}$ tendrá este comportamiento. Por otro lado y $\forall t \in T(\lambda(t, 0) = 0)$, es por eso que se considera a 0 como un punto fijo que tiene un comportamiento atractor. En la teoría de sistemas dinámicos reales a un punto con estas características se le conoce como «punto fijo atractor».

Por otro lado, para la función de iteración λ definida como $\lambda(n, x) = 2^n x$, si se toma $x = \frac{1}{2}$ se obtiene $\lambda_T(\frac{1}{2}) = \{\frac{1}{2}, 1, 2, 4, \dots\}$. Nótese que la órbita para $x = \frac{1}{2}$ va divergiendo, de manera muy rápida, de 0 y $\forall t \in T(\lambda(t, 0) = 0)$. Este es un ejemplo de un punto fijo con un comportamiento repulsor. En la teoría de sistemas dinámicos reales a un punto con estas características se le conoce como «punto fijo repulsor».

Un **ciclo** es una secuencia de estados $x_1, x_2, \dots, x_\ell \in M$ tales que existe un tiempo $t \in T$ en el que λ permuta a través de ellos de la siguiente manera (cíclica) ordenada: $\lambda(1, x_i) = x_{i+1}$ para $i = 1, 2, \dots, \ell - 1$ y $\lambda(1, x_\ell) = x_1$. En un sistema dinámico finito es evidente que cada elemento, eventualmente, llegará a un ciclo atractor, una vez ahí se quedará en este ciclo para siempre —se requerirían «fuerzas externas» para sacarlo de su conjunto (ciclo) atractor—

2.4.1. La historia del Todo

Tómese un momento para reflexionar; mire a su alrededor y observe el espacio. Tome una bocanada de aire y sienta cómo cada una de las partículas que lo componen entran a sus pulmones. Contemple todos y cada uno de los objetos que le rodean como si pudiese ver todas las partículas por las que están compuestos. Imagine, por un momento, que su visión ha cambiado y le permite ver todas y cada una de las partículas que conforman al universo de manera nítida. Al ver estas partículas —esas, las más pequeñas que conforman la materia— se podría descubrir que cuando una se mueve la otra también o, que quizá, conforme una va bajando otra baila alrededor de la misma acompañándola en una espiral descendente. Si se pudiera estudiar estas interacciones y observar cómo cada partícula que compone al universo se relaciona con las demás, además de la poesía que implicaría, se lograría entender como interactúan cada par de partículas —si es que tienen interacción—.

Piense, entonces, que se pueden contar todas y cada una de las partículas que conforman al universo entero, no importa si toma una infinidad de tiempo —siempre que ese infinito sea numerable—. Para almacenar esa infinidad numerable de partículas se usará el conjunto U . Entonces, suponiendo que el universo es infinito, $|U| = \aleph_0$. Ahora considere que las partículas pueden —o no— estar influyendo a las que están a su alrededor. En esta última oración falta definir dos conceptos desde un punto de vista matemático: lo que significa que una partícula este activamente influyendo —o no— a otras y que una partícula esté «alrededor» de otra.

Se dirá que una partícula influye activamente al espacio —o un subconjunto de este— si se encuentra «activa» y se le asignará el valor 1 cuando esté en este estado. Si la partícula no está influyendo al espacio se le asignará el valor 0. Si una partícula (dígase β) se encuentran en el rededor de una partícula (α), se propone que α puede influir positiva o negativamente a β , si no existe ninguna de estas dos relaciones entonces se dice que α y β se encuentran «lejos» o, al menos, «no cerca». Esto quiere decir que a cualquier par ordenado de partículas del universo $(x, y) \in U \times U$ se le puede asignar un elemento del conjunto $\mathfrak{3} = \{+, 0, -\}$ donde se asigna «+» cuando x influye positivamente a y , «-» cuando x influye negativamente a y y «0» cuando x no influye a y , es decir, está lejos.

Estas interacciones —de influencia positiva, negativa o nula— se pueden almacenar en una estructura de la forma $\mathcal{G} = 3^{U \times U}$ en donde un elemento $G \in \mathcal{G}$ resulta ser una fotografía de las interacciones entre las partículas del universo U . Ahora bien, se sabe que el universo es cambiante —todo el tiempo cambia— y al cambiar lo hace en un instante «momento». Probablemente, amable lector, mientras lea esto se encuentre respirando y, durante su respiración, el viento generado movió un poco de polvo que se había colocado unos segundos antes sobre su mano. La partícula que compone al polvo que estaba sobre su mano, influyendo positiva o negativamente a las partículas que componen su piel, ya no se encuentra lo suficientemente cerca para seguir influyéndolas. Ahora, quizás, el polvo se encontrará deambulando en el aire esperando la oportunidad de volver a caer sobre usted en algún momento. Esto quiere decir, en esencia, que G cambió y ya no es vigente.

Como se discutió en la sección anterior, las nociones presentadas por la constante de Planck permiten presentar el conjunto $T = \mathbb{N}$ en donde la diferencia entre $t \in T$ y $t + 1$ es la «mínima cantidad de tiempo» en la que el Universo cambió, es decir, en el que G dejó de representar el estado actual de las interacciones entre las partículas del universo para ser remplazado —quizás— por $H \in \mathcal{G}$. Es por esto que se puede considerar, para $t \in T$, a $\varphi_t \in 3^{U \times U}$ como un elemento del conjunto de interacciones entre las partículas del universo que varía con el tiempo.

Cada partícula del universo $u \in U$ puede estar haciendo uso —o no— de sus interacciones establecidas por φ_t . Si está, efectivamente, afectando al subconjunto de partículas de U con el que se encuentra relacionado se dirá que u está activo y se le asignará el valor 1. En caso contrario, cuando u no esté influyendo a su entorno se le asignará el valor 0. Entonces a cada $p \in U$ se le puede asignar un elemento del conjunto $2 = \{0, 1\}$ para registrar su estado. Para guardar la información de los estados de todas las partículas del universo se utilizará el conjunto $\mathbb{R} \approx 2^U$ ya que, como se mencionó, se supone que $|U| = \aleph_0$.

Por ejemplo, imagine —si es que no fuese así— que tiene usted una taza de café caliente frente a usted. Las partículas que conforman al café caliente estarían interactuando de manera, por ejemplo, positiva con las partículas de la taza al transmitirles calor. Sin embargo las partículas del aire que rodean a la taza estarían interactuando de manera negativa con las partículas de la taza al quitarles calor. Llegará un (desafortunado) momento en el que tanto las partículas del aire, como las de la taza y del café estarán a la misma temperatura. Se puede pensar entonces, que aunque las relaciones de calor modelables por alguna $C \in \mathcal{G}$ —a pesar de no cambiar— dejan de tener efecto ya que las partículas dejaron de utilizarlas (como si todas hubieran adquirido el valor 0). Esto se representaría como que $p_t \in U$ pasó a un estado diferente $p_{t+1} \in U$ por las interacciones de C .

Retomando la discusión sobre el conjunto $T = \mathbb{N}$, cabe mencionar que tanto $\varphi_t \in \mathcal{G}$ como $p_t \in U$ pueden cambiar de manera independiente. Es por esto que se consideran

a los momentos $T = \mathbb{N}$ como el momento mínimo entre el momento mínimo de que $\varphi_t \in \mathcal{G}$ cambie y el momento mínimo de que $p_t \in U$ cambie.

Ahora bien, con el objetivo de construir una base matemática para estudiar al universo y sus interacciones se define lo siguiente:

Definición 2.2 Dado U un conjunto numerable no vacío, sea (T, M, \mathbb{R}) el sistema dinámico tal que:

$$\mathbb{R} : T \times M \longrightarrow M$$

donde $T = \mathbb{N}$, $M = E \times \mathcal{G}$ es el multiverso compuesto por el conjunto de digráficas bicoloreadas $\mathcal{G} = 3^{U \times U}$ y $E = 2^U$ es el conjunto de posibles estados de los elementos de U . Esta función se denominará la **Función Binaria del Todo**

Nótese que en el caso que $|U| = \aleph_0$, entonces $E \approx \mathbb{R}$.

2.4.2. Desde las neuronas hasta los oráculos

La intención de esta sección es poder construir un sistema dinámico específico sobre esta función que relaciona digráficas bicoloreadas con estados de sus vértices. Como se ha visto, tanto $\varphi_t \in 3^{U \times U}$ como $e_t \in E$ van cambiando con $t \in T$ —y lo pueden hacer de manera independiente—. Considérese entonces U el universo de partículas y $\varphi = \varphi_t \in 3^{U \times U}$ fija, al seleccionar una partícula $p_i \in U$ —siendo las partículas del universo etiquetadas como $U = \{p_1, p_2, p_3, \dots\}$ — se tienen los conjuntos $N_g^-(p_i)$ y $N_r^-(p_i)$ que se definieron previamente $\forall i \in \mathbb{N}$. Ahora se selecciona un estado inicial $e \in 2^U$ del universo al que se le permitirá variar bajo las relaciones establecidas en φ . Al ser e un estado (fotografía) de las partículas del universo tiene una cantidad numerable de entradas —una por cada partícula— se puede escribir como $e = (e_1, e_2, e_3, \dots)$ siendo cada e_i el estado (0 o 1) de la partícula p_i en dicha fotografía. Entonces, recordando la Fórmula Binaria Canónica introducida en este capítulo se pueden definir las funciones $\lambda_i^\varphi : \mathbb{N} \times 2^U \longrightarrow 2$ para $i \in \{1, \dots, |U|\}$ como:

$$\lambda_i^\varphi(t+1, e) = \left[1 - (1 - \lambda_i^\varphi(t, e)) \prod_{\{j: p_j \in N_g^-(p_i)\}} (1 - \lambda_j^\varphi(t, e)) \right] \prod_{\{k: p_k \in N_r^-(p_i)\}} (1 - \lambda_k^\varphi(t, e))$$

Si se toma $\Lambda^\varphi(t, e) = (\lambda_1^\varphi(t, e), \lambda_2^\varphi(t, e), \lambda_3^\varphi(t, e), \dots)$ se obtiene finalmente el sistema dinámico

$$\Lambda^\varphi : \mathbb{N} \times 2^U \longrightarrow 2^U$$

¡Eureka!

Se ha logrado construir un sistema dinámico que puede ayudar a entender —dada una fotografía del universo— lo que sucederá después. Se ha construido una herramienta oracular que, dadas las interacciones entre cada partícula del universo y su estado actual, calcula cuál será el siguiente estado del universo, con base en un planteamiento determinista. En otras palabras, esta herramienta es capaz de predecir el futuro. En aras de esto se denominará a la función $\Lambda^\varphi : \mathbb{N} \times 2^U \longrightarrow 2^U$ el **Oráculo Binario Canónico para φ** . A las funciones $\lambda_i^\varphi : \mathbb{N} \times 2^U \longrightarrow 2$ se les llamará las **neuronas del oráculo** ya que definen la manera en la que este «piensa». Si la piromancia es la adivinación con fuego y la osteomancia es la adivinación con huesos; se ha logrado, en este capítulo, construir la *matemancia*.

Se invita al lector a notar que la notación utilizada —para los elementos del sistema dinámico presentado— ha sido cuidadosamente elegida. Es decir, dado un estado inicial y una etiqueta $i \in \mathbb{N}$ se tiene que: la i -ésima función $\lambda_i^\varphi(t, e)$ es la que calcula el valor de la i -ésima entrada del siguiente estado que corresponde a la i -ésima partícula del universo. En este sentido, si $s = (s_1, s_2, s_3, \dots)$ es el estado siguiente a calcular con base en el estado e entonces tanto s_i , como $\lambda_i^\varphi(t, e)$ y u_i están intrínsecamente relacionados. En vigor a esto se colocó la etiqueta como subíndice tanto de las neuronas como de los elementos de U y las entradas del vector de estados.

Ahora bien, la intención de este modelo es aplicarlo sobre las interacciones entre genes dentro de las células estelares hepáticas. Entonces, resulta ideal que el conjunto U fuese aquél que tuviera por elementos a cada uno de los genes que tienen un papel relevante en la activación —o quiescencia— de dichas células. Como ya se ha mencionado, los genes se pueden presentar de manera redundante en el ADN y sirven para generar múltiples copias de un tipo de proteína. Nótese que cada ser humano está compuesto por una cantidad finita de células, cada célula tiene una cantidad finita de cromosomas que contienen —a su vez— una cantidad finita de genes. Entonces se puede afirmar que hay una cantidad finita de genes dentro del cuerpo humano y, por ende, dentro de cada célula. Sin embargo, una vez que el ARNm llega al ribosoma con la copia de un gen, este puede ser utilizado para generar una gran cantidad de proteínas asociadas a dicho gen. Es por esto que una única copia de un gen puede generar una concentración abundante de una proteína.

Considerando, por ejemplo, que existen dos genes: GEN1 y GEN2 tales que GEN1 \rightarrow GEN2. Se ha observado que en algunos casos la proteína sintetizada por el GEN1

—dependiendo de su concentración— genera distintos grados de respuesta en la expresión del GEN2[4]. Se consideran tres modelos de curvas distintas asociadas a dicha respuesta por parte del GEN2 a los niveles de concentración del GEN1 dada una relación de activación (fig. 2.8). La curva azul representa una respuesta hiperbólica, es decir, con poca activación del GEN1 el GEN2 comienza a activarse y conforme el GEN1 aumenta de concentración el GEN2 lo hace de manera relativamente acompañada hasta llegar a un punto máximo de activación del GEN2. Por otro lado, la curva roja representa una respuesta sigmoïdal en la que se requiere una concentración considerable de la expresión del GEN1 para que el GEN2 comience a activarse y, posteriormente, continúe activándose un poco más rápido hasta llegar a un punto máximo de activación. Finalmente, la curva verde —denominada "todo o nada"— denota un comportamiento en el que requiere —al igual que el caso sigmoïdal— una concentración considerable del GEN1 para activarse (a manera de umbral); sin embargo, al activarse el GEN2 lo hace de manera drástica llegando casi a su porcentaje máximo de activación pasado dicho umbral.

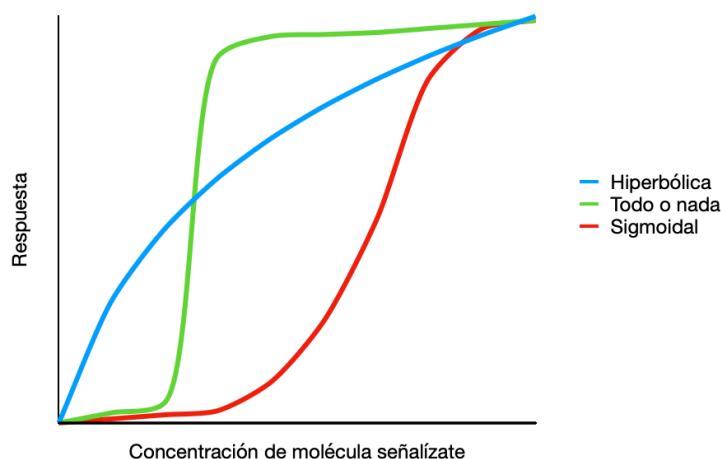


Figura 2.8: Tipos de respuestas de activación entre dos genes basados en su concentración

El modelo que se tiene hasta el momento $\Lambda\varphi : \mathbb{N} \times 2^U \rightarrow 2^U$ sólo permite otorgar a cada gen el valor 0 si está inactivo y 1 si está activo. Sin embargo, esta narrativa no contempla que existen concentraciones de moléculas —proteínas— y que, dependiendo de su concentración, la respuesta de otros genes puede verse afectada en cierta escala (fig. 2.8). Entonces, se necesita otra herramienta que permita representar porcentajes —o concentraciones— de activación de genes. Para solucionar esto se define lo siguiente:

Definición 2.3 Dado U un conjunto numerable no vacío, sea (T, M, ζ) el sistema diná-

mico tal que:

$$\zeta : T \times M \longrightarrow M$$

donde $T = \mathbb{N}$, $M = E \times \mathcal{G}$ es el multiverso compuesto por el conjunto de digráficas bicoloreadas $\mathcal{G} = \mathfrak{3}^{U \times U}$ y $E = [0, 1]^U$ es el conjunto de posibles estados de U . A esta función se le denominará la **Función Unitaria del Todo**

Considérese entonces a U como el universo de partículas. Siguiendo la lógica de construcción para el caso booleano, se fija $\varphi \in \mathfrak{3}^{U \times U}$. Para cada partícula $p_i \in U$ con $i \in \mathbb{N}$ se tienen los conjuntos $N_g^-(p_i)$ y $N_r^-(p_i)$. Ahora, tómesese un estado inicial $e = (e_1, e_2, e_3, \dots) \in [0, 1]^U$ del universo al que se le permitirá variar bajo las relaciones establecidas en φ . Es importante notar que, en este caso, $e_i \in [0, 1]$. Entonces —recordando la Fórmula Binaria Canónica— se definen las funciones $\psi_i^\varphi : \mathbb{N} \times [0, 1]^U \longrightarrow [0, 1]$ como:

$$\psi_i^\varphi(t+1, e) = \left[1 - (1 - \psi_i^\varphi(t, e)) \prod_{\{j: p_j \in N_g^-(p_i)\}} (1 - \psi_j^\varphi(t, e)) \right] \prod_{\{k: p_k \in N_r^-(p_i)\}} (1 - \psi_k^\varphi(t, e))$$

Finalmente, la función $\Psi^\varphi(t, e) = (\psi_1^\varphi(t, e), \psi_2^\varphi(t, e), \psi_3^\varphi(t, e), \dots)$ resulta ser un sistema dinámico de la forma:

$$\Psi^\varphi : \mathbb{N} \times [0, 1]^U \longrightarrow [0, 1]^U$$

Quizá parezca que lo que se acaba de desarrollar sobre la Función Unitaria del Todo es poca cosa, un cambio mínimo de su versión booleana. Sin embargo, estimado lector, note que se pasó de un sistema dinámico en donde las partículas del universo sólo conocían dos palabras —«sí» y «no»— a otro en el que están dotadas de un lenguaje infinito. Resulta ser tan grande este conjunto nuevo de palabras que se le otorgó a cada partícula que: ¡ni siquiera se puede contar! Este modelo ha dotado a las partículas de más palabras que las que los seres humanos han sido y serán capaces de producir. ¡Qué sabias son ahora! En términos oraculares, se pasó de tener una respuesta binaria a toda una *paideia* infinita de saberes. A esta función $\Psi^\varphi : \mathbb{N} \times [0, 1]^U \longrightarrow [0, 1]^U$ se le denominará, en este honor, el **Oráculo Unitario Canónico** y las funciones $\psi_i^\varphi : \mathbb{N} \times [0, 1]^U \longrightarrow [0, 1]$ se considerarán sus neuronas.

Imagínese en las épocas de la antigua Grecia, geográficamente ubíquese en Delfos,

cuando Creso —el último Rey de Lidia— mandó a su mensajero a preguntar al oráculo si debía o no invadir a los persas. Supóngase que su pregunta puntual hubiese sido: «¡Oh gran oráculo de Delfos! Si el rey Creso invade a los persas, ¿destruirá un imperio?». Ante esta pregunta el Oráculo Binario Canónico hubiera respondido simplemente: «sí». Sin embargo, el Oráculo Unitario Canónico pudo haber elaborado un poco más y haber advertido: «Sí, pero el imperio que destruirá será el suyo». Lástima que Creso perdió su imperio por no elegir correctamente al oráculo.

Este ejercicio ha sido de utilidad para probar que se pueden construir sistemas dinámicos sobre un conjunto de vértices que tengan una digráfica bicoloreada asociada[1]. El objetivo de esta sección ha sido lograr entender al universo y sus procesos —quizá nunca se logre definir lo que es «vida», pero quizá algún día se consiga entender las interacciones que en ella suceden—. Se utilizará entonces, este modelo, para estudiar un grano de arena en el mar de desiertos infinitos del conocimiento.

2.4.3. Un sistema dinámico para la célula estelar hepática

Como se ha destacado en la sección anterior, existe una cantidad finita de genes. Esto quiere decir que, si se pretende utilizar el sistema dinámico \mathfrak{K} para modelar el comportamiento del estado de las células estelares hepáticas a través del tiempo, es necesario considerar el conjunto de genes U tal que $|U| = n \in \mathbb{N}$. En el caso de este trabajo se tiene que $n = 38$. Adicionalmente se han reportado varias interacciones entre los genes de las HSC basados en artículos de investigación médica, es por esto que se cuenta con una $\varphi \in \mathcal{G}$ fija. Dado este preámbulo se considerará el sistema dinámico $(\mathbb{N}, [0, 1]^{38}, \Psi)$:

$$\Psi^\varphi : \mathbb{N} \times [0, 1]^{38} \longrightarrow [0, 1]^{38}$$

Donde la función $\Psi^\varphi(t, e) = (\psi_1^\varphi(t, e), \psi_2^\varphi(t, e), \dots, \psi_{38}^\varphi(t, e))$ y para cada $i \in \{1, 2, \dots, 38\}$ se tiene una neurona $\psi_i^\varphi : \mathbb{N} \times [0, 1]^{38} \longrightarrow [0, 1]$.

Nótese que la Función Booleana Canónica —sobre la que se construyeron los sistemas dinámicos de la sección anterior— no puede ser utilizada para cualquier modelo (fig. 2.7). En este caso particular, no se desempeña con precisión biológica sobre las dependencias entre genes para su expresión dentro de las HSC. Es decir, se deben elegir neuronas que no sean modeladas por la FBC. Esto se debe a que dicha función establece una lógica predeterminada de interacción para los invecinos de cada vértice.

En caso de que no se conozca la lógica entre la interacción de los elementos de U , la FBC resulta ser extremadamente útil. Con esta fórmula sólo es necesario conocer la digráfica bicoloreada asociada a dichos elementos para construir un sistema dinámico completo. En caso de que se conozcan las reglas lógicas de interacción entre los elementos

de U entonces, por la forma normal disyuntiva, se pueden escribir dichas ecuaciones lógicas de la forma:

$$x = \bigvee_i \bigwedge_j x_{ij}$$

En esta fórmula cada x_{ij} representa una proposición que puede ser de la forma $x_{ij} = y$ o $x_{ij} = \neg y$ y corresponde a un vecino de x que le activa o inhibe respectivamente. Con esta aproximación —y como se verá más detalladamente en el siguiente capítulo— se puede establecer un sistema de ecuaciones real de la forma

$$x = 1 - \prod_i (1 - \prod_j x_{ij})$$

En el siguiente capítulo se expresarán las ecuaciones lógicas reportadas para la interacción genética de las HSC en su forma normal disyuntiva así como las reglas básicas de traducción de esta forma para obtener una ecuación real —unitaria—. Estas ecuaciones serán, entonces, las «neuronas» del sistema dinámico basadas en proposiciones lógicas y un —simple pero efectivo— sistema de traducción.

«Nada está inmóvil; todo se mueve:
todo vibra»

Capítulo 3

Diseño del modelo

La digráfica que modela a la célula estelar hepática (HSC por sus siglas en inglés) sobre la que se basa esta investigación (García [2]) fue resultado de la reducción de una digráfica original más compleja basada en dicha célula. Dicho modelo originario cuenta con 67 vértices y 127 flechas. Cada flecha corresponde a una interacción entre proteínas de las HSCs. Cada interacción (flecha) está asociada a una publicación científica que le respalda[2].

El modelo original fue reducido utilizando la herramienta NET-SYNTHESIS¹ y, posteriormente, una simplificación (eliminación) de vértices de grado 2 que no jugaban un papel biológico primordial. En la digráfica resultante de dicha reducción (fig 3.1) las flechas verdes denotan activación del vértice receptor por el vértice emisor, así mismo las flechas rojas denotan inhibición del vértice receptor por el vértice emisor.

3.1. Contexto biológico

Para dar un contexto biológico claro se presenta una pequeña descripción de cada una de las 34 moléculas estudiadas en este modelo (fig 3.1). Primero se detallarán las 5 moléculas extracelulares: LEPTINA, ADIPOQ, PDGF, TNF Y TGF β . Estas moléculas activan caminos de señalización, al entrar en contacto con sus receptores afines, y esto puede derivar en un cambio del comportamiento de las HSC. Es por esto que se consideran las entradas del modelo.

- **LEPTINA** (o *LEPTIN* en inglés): es una hormona que balancea la energía y

¹NET-SYNTHESIS es una herramienta utilizada para simplificar y reducir redes booleanas

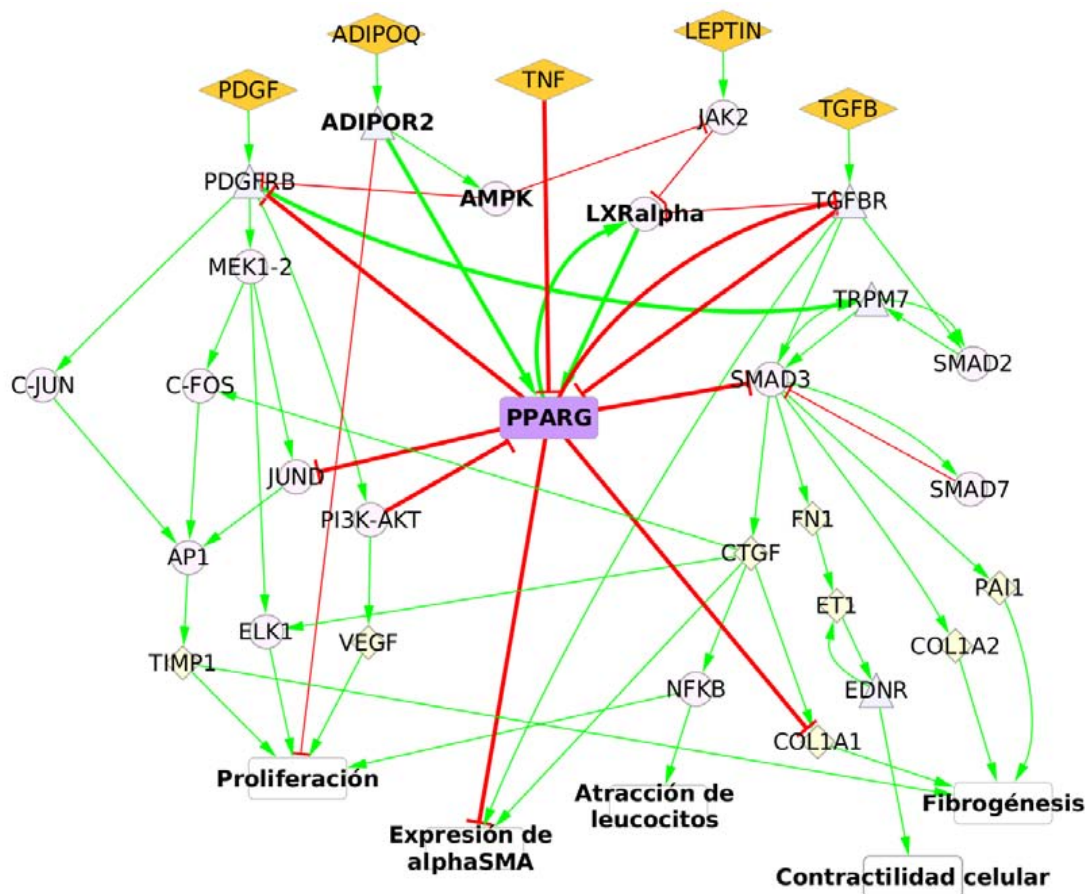


Figura 3.1: Modelo de la célula estelar hepática como digráfica bicoloreada resultante de la reducción de una digráfica de 67 vértices y 127 flechas con NET-SYNTHESIS y eliminación de vértices de grado 2 sin relevancia biológica. Las flechas verdes denotan una interacción de activación y las rojas de inhibición.

controla el apetito. Su receptor es JAK2.[34].

- **ADIPOQ:** también conocida como adiponectin, es una hormona que participa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos [35]. Su receptor es ADIPOR2.
- **PDGF** (por *platelet derived growth factor* en inglés, i.e. factor de crecimiento derivado de plaquetas): también conocida como PDGFB, es una glucoproteína¹ que se encarga de regular el crecimiento y la división celular así como inhibir la

¹Una glucoproteína es una molécula compuesta por una proteína unida a uno o varios glúcidos, simples o compuestos

apoptosis¹[36]. Su receptor es PDGFR β .

- **TNF** (por *tumor necrosis factor* en inglés): es una proteína conocida como el factor de necrosis tumoral que interviene en la inflamación, la apoptosis y la destrucción articular secundaria a la artritis reumatoide entre otras patologías[37]. Su receptor es PPAR γ .
- **TGF β** (por *transforming growth factor beta* en inglés, i.e. factor de crecimiento transformante beta): es una proteína que participa en procesos como la hematopoyesis², la proliferación celular, la diferenciación, la migración y la apoptosis celular[38]. Su receptor es TGF β R.

A continuación se presenta un listado de las moléculas que forman parte de la célula estelar hepática pero ya no se consideran entradas del modelo. Su estado, en este modelo, depende únicamente de las interacciones de inhibición y activación entre ellas mismas y las proteínas de entrada previamente descritas. Es decir son moléculas que forman parte de la señalización desencadenada por las 5 moléculas previamente descritas.

- **PDGFR β** : Es un gen, conocido como el receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas, que codifica una tirosina³ quinasa⁴ en la superficie de la célula. La activación de este receptor induce a la proliferación, diferenciación, supervivencia y migración celular[39]. Este gen es activado por PDGF e inhibido por PPAR γ y AMPK.
- **ADIPOR2**: Es un gen receptor para ADIPOQ. Está relacionado con el incremento de AMPK y PPAR γ , así como la oxidación de ácidos grasos y el consumo de glucosa por adiponectin[40]. Este gen es activado por ADIPOQ.
- **JAK2**: Es un gen que codifica una tirosina quinasa. Está relacionado con la proliferación celular así como el control de la cantidad de glóbulos rojos, blancos y plaquetas producidos en la médula ósea[41]. Este gen es activado por LEPTIN e inhibido por AMPK.
- **TGF β R**: Es el gen receptor para TGF β , este receptor codifica una serina/treonina quinasa necesaria para el factor de crecimiento transformante beta[42]. Este gen es activado por TGF β e inhibido por PPAR γ .

¹La apoptosis es el proceso de muerte celular programada.

²La hematopoyesis es el proceso de formación, desarrollo y maduración de los elementos figurados de la sangre.

³La tirosina es uno de los veinte aminoácidos que forman las proteínas.

⁴La quinasa (o cinasa) es una enzima que cataliza la transferencia de fosfatos de moléculas donantes a sustratos específicos. A este proceso se le conoce como fosforilación.

3. DISEÑO DEL MODELO

- **AMPK**: es un complejo enzimático que detecta la energía celular ayudando así con el balance energético de la célula y el consumo de calorías a través del consumo y generación de ATP. Así mismo fosforila enzimas que participan en la síntesis de colesterol y ácidos grasos[43]. Este gen es activado por ADIPOQ.
- **PI3K-AKT**: es una proteína encargada de generar lípidos específicos para la regulación del crecimiento, proliferación, supervivencia, diferenciación y cambios citoesqueléticos de las células[44]. Este gen es activado por PDGF.
- **C-JUN**: es una proteína que al combinarse con C-FOS conforman el factor de transcripción AP1, esta proteína es muy similar a una del virus 17 de sarcoma aviar[45]. Este gen es activado por PDGF
- **SMAD3** (por *Mothers Against Decantaplegic homolog* en inglés): es una proteína que sirve como mediador directo de activación transcripcional para TGF β [46]. Este gen es activado por TGF β y TRPM7 e inhibido por PPAR γ y SMAD7.
- **SMAD2**: similar a SMAD3, esta proteína sirve de mediador directo de activación transcripcional para TGF β [47]. Este gen es activado por TGF β y TRPM7.
- **PPAR γ** (por *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* en inglés): es una proteína que contribuye en la oxidación de ácidos grasos, sirve como un sensor de lípidos que puede redirigir el metabolismo de manera notable [48]. Cabe mencionar que este gen fue el principal estudiado en [2] como una propuesta de tratamiento médico para frenar el proceso de fibrogénesis en las HSCs, abordando así el interés principal de dicho trabajo: la cirrosis hepática. Este gen es inhibido por PI3K-AKT, TNF y TGF β y es activado por ADIPOQ y LXRalpha.
- **MEK1-2**: es una proteína quinasa que participa en la regulación de la apoptosis, la progresión del ciclo de la célula, su migración, diferenciación, metabolismo y proliferación [49]. Este gen es activada por PDGF.
- **CTGF** (por *connective tissue growth factor* en inglés, i.e. factor de crecimiento de tejido conectivo): es una proteína que participa en procesos biológicos como la regulación del ciclo celular, migración, adhesión y angiogénesis¹. El aumento de esta proteína está asociada a la fibrogénesis así como múltiples enfermedades renales[50]. Este gen es activada por SMAD3.
- **SMAD7**: es un gen que sintetiza una citoquina que regula el crecimiento, la diferenciación y la función de las células inmunes y no-inmunes a través de la interacción con receptores de membrana[51]. Este gen es activado por SMAD3.
- **FN1**: es un gen que sintetiza una glucoproteína involucrada en los procesos adhesivos y migratorios de la célula[52]. Este gen es activado por SMAD3

¹Angiogénesis es el proceso de formación de vasos sanguíneos

- **TRPM7**: es una proteína involucrada en la fosforilación de diferentes sustratos y la regulación del estrés oxidativo[53]. Este gen es activado por SMAD3, PDGF y SMAD2.
- **LXR α** : Es una proteína que funciona como receptor nuclear, es clave en la regulación de la función macrófaga, en el control de funciones transcripcionales relacionados con la homeostasis de lípidos y la inflamación [54]. Este gen es activado por PPAR γ e inhibido por LEPTIN y TGF β .
- **JUND**: es un oncogén¹ componente del factor de transcripción AP1, está relacionado con la protección de las células contra la respuesta de senescencia² o apoptosis derivada de los estímulos de estrés[55]. Este gen es activado por MEK1-2 e inhibido por PPAR γ .
- **C-FOS**: Es un oncogén relacionado con la regulación del desarrollo de células. Al igual que JUND es un componente del factor de transcripción AP1[56]. Este gen es activado por MEK1-2 y CTGF.
- **ELK1**: es un oncogén que participa en la transición de las células de músculos lisos entre el fenotipo diferenciado y proliferativo[57]. Este gen es activado por MEK1-2 y CTGF.
- **COL1A1**: es un gen que provee instrucciones para la síntesis de una molécula más grande llamada colágeno³ tipo I[58]. Este gen es activado por CTGF e inhibido por PPAR γ .
- **ET1**: es un gen relacionado con acciones vasoconstrictoras⁴ así como efectos sobre el sistema nervioso central y la excitación neuronal [59]. Este gen es activado por FN1 y EDNR.
- **VEGF** (por *vascular endothelial growth factor* en inglés, i.e. factor de crecimiento endotelial vascular): es una proteína implicada en la angiogénesis[60]. Este gen es activado por PI3K-AKT.
- **AP1**: se refiere a un factor de transcripción compuesto por proteínas implicado en diversos procesos celulares como la proliferación y apoptosis celular. Las proteínas que la componen principalmente corresponden a las familias de FOS, JUN y ATF[61]. Este gen es activado por C-JUN, JUND y C-FOS.

¹Un oncogén es un gen anormal o activado producto de la mutación de un alelo de un gen normal.

²La senescencia se refiere a los cambios relacionales entre los elementos del sistema por el paso del tiempo. Está relacionado con el envejecimiento genético.

³Los colágenos son una familia de proteínas que refuerzan y le dan estructura a muchos tejidos del cuerpo.

⁴La vasoconstricción es el estrechamiento de los vasos sanguíneos por la reducción de su diámetro.

- **COL1A2**: es un gen que, al igual que COL1A1, provee instrucciones para la síntesis de una molécula más grande llamada colágeno tipo I [62]. Este gen es activado por SMAD3.
- **EDNR**: es un gen receptor que está ligado directamente con procesos de contractilidad de células vasculares de músculos lisos [63]. Este gen es activado por ET1.
- **NFκB**: es un grupo de proteínas que ayudan a controlar funciones de la célula como el crecimiento y la supervivencia. Estas proteínas también controlan las respuestas inmunes e inflamatorias de la célula [64][65]. Este gen es activado por CTGF.
- **TIMP1**: es un gen que sintetiza proteínas que inhiben la metaloproteínasa de matriz¹. Adicionalmente están relacionadas a la proliferación e inhiben la apoptosis celular [66]. Este gen es activado por AP1.
- **PAI1**: es un gen relacionado principalmente con la inhibición de la fibrinólisis² [67]. Este gen es activado por SMAD3.

Como se puede apreciar (fig. 3.1), existen 5 vértices cuyo conjunto de exvecindad es vacío. Esto se debe a que dichos vértices representan 5 aberraciones que pueden presentar las células estelares hepáticas al activarse. Estos procesos o respuestas celulares son los que ayudan a identificar y diagnosticar la fibrosis hepática. A continuación se describe cada uno de estos procesos biológicos de la célula.

- **Proliferación**: la proliferación celular se entiende como el aumento del número de células resultante del crecimiento y la división celular [68].
- **Atracción de leucocitos**: es el proceso en el que los leucocitos se trasladan desde la sangre hasta un tejido particular debido a que se encuentra lesionado o está infectado. Esta es la respuesta inmune del cuerpo humano por antinomasia.
- **Expresión de αSMA** (por *alpha smooth muscle actin* en inglés): la expresión de esta proteína sirve como un marcador esencial para detectar que una HSC se encuentra activa. [26].
- **Fibrogénesis**: se entiende como el desarrollo de tejido fibroso y es consecuencia de una reparación tisular exagerada. En este caso dicha reparación se debe a un daño hepático crónico.

¹La metaloproteínasa de matriz es una enzima que puede descomponer proteínas como el colágeno y degrada la matriz extracelular.

²La fibrinólisis es el proceso corporal que impide que los coágulos de sangre crezcan y causen problemas.

- **Contractilidad celular:** Cuando las células adquieren un fenotipo contráctil pueden modular el diámetro de los sinusoides¹. El resultado de la constricción de estos impide el flujo de sangre y deriva en hipertensión[19].

3.2. Modelo de ecuaciones

Dadas las interacciones genéticas estudiadas (García [2]), se propuso un sistema de reglas booleanas para analizar el comportamiento genético de las HSC. Dichas reglas muestran claramente la dependencia entre las distintas proteínas dentro del modelo, es decir, estas reglas capturan la topología de la digráfica (fig. 3.1). Estas reglas están dotadas, también, de una lógica que preserva los significados biológicos de las proteínas en las HSCs. En este trabajo se realizaron algunas modificaciones a las reglas originales basadas en interacciones reportadas en la literatura así como aclaraciones sobre la notación.

En el modelo original se encontró que una de las reglas booleanas en la red reducida determinaba, para α SMA, lo siguiente:

$$\alpha\text{SMA} *= \text{TGF}\beta\text{R} \wedge \neg\text{PPAR}\gamma$$

Sin embargo, por [20], [21] y [22] así como la interacción entre α SMA y CTGF observada en la digráfica (fig. 3.1), se puede concluir que CTGF activa a α SMA. Es por esto que se transformó la ecuación previamente mostrada a la siguiente ecuación:

$$\alpha\text{SMA} *= \text{TGF}\beta\text{R} \wedge \neg\text{PPAR}\gamma \wedge \text{CTGF}$$

Por otro lado, en el modelo original de reglas booleanas de la red reducida se estableció para Proliferación la siguiente dinámica:

$$\text{PROLIFERACION} *= (\text{ELK1} \wedge \text{VEGF}) \vee (\text{ELK1} \wedge \text{TIMP1}) \vee (\text{ELK1} \wedge \text{NF-}\kappa\text{B}) \vee (\text{TIMP1} \wedge \text{VEGF}) \vee (\text{VEGF} \wedge \text{NF-}\kappa\text{B}) \vee (\text{TIMP1} \wedge \text{NF-}\kappa\text{B}) \wedge \neg\text{ADIPOR2}$$

Esta notación no deja claro cómo \neg ADIPOR2 se relaciona con el conjunto de disyunciones restantes por lo que se tradujo a la siguiente ecuación:

$$\text{PROLIFERACION} *= [(\text{ELK1} \wedge \text{VEGF}) \vee (\text{ELK1} \wedge \text{TIMP1}) \vee (\text{ELK1} \wedge \text{NF-}\kappa\text{B}) \vee (\text{TIMP1} \wedge \text{VEGF}) \vee (\text{VEGF} \wedge \text{NF-}\kappa\text{B}) \vee (\text{TIMP1} \wedge \text{NF-}\kappa\text{B})] \wedge \neg\text{ADIPOR2}$$

Por último, se puede consultar que PPAR γ inhibe a CTGF en [27] y también se

¹los sinusoides del hígado son capilaridades que sirven para oxigenar y nutrir a dicho órgano.

3. DISEÑO DEL MODELO

tiene que inhibe a PAI1 en [28]. Por lo que a las ecuaciones

$$CTGF \text{ *= SMAD3}$$

$$PAI1 \text{ *= SMAD3}$$

Se les integró esta relación de inhibición con $PPAR\gamma$ de la siguiente manera

$$CTGF \text{ *= SMAD3} \wedge \neg PPAR\gamma$$

$$PAI1 \text{ *= SMAD3} \wedge \neg PPAR\gamma$$

A continuación se presenta la digráfica bicolorada resultante de las adecuaciones realizadas.

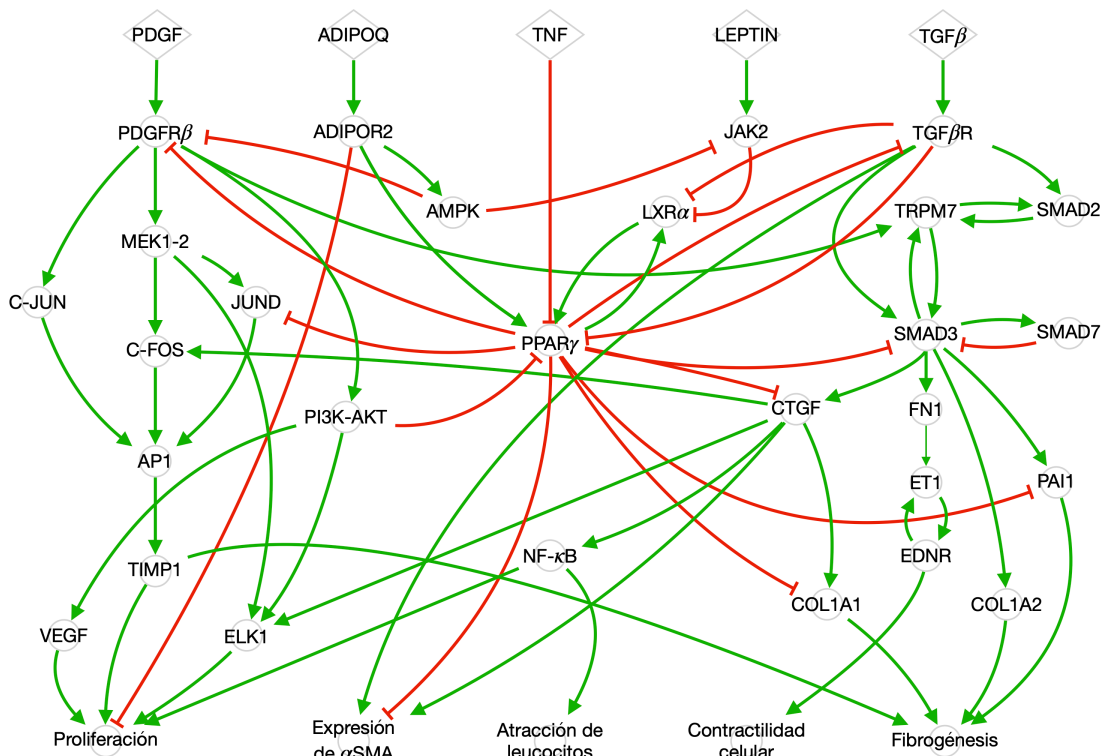


Figura 3.2: Digráfica bicolorada resultante de las adecuaciones al modelo basadas en la literatura.

3.2.1. Proposiciones del modelo en forma normal disyuntiva

Como se mencionó en el capítulo anterior, cualquier proposición lógica se puede presentar en su forma normal disyuntiva. Esta forma ayuda —como se verá en la siguiente sección— a poder generar un modelo basado en tres simples reglas de traducción. Las reglas originales obtenidas de [2] se pueden consultar en el apéndice A. A continuación se muestran las proposiciones lógicas en su forma normal disyuntiva sobre las que se modeló el sistema final:

$$\text{ADIPOR2} * = \text{ADIPOQ}$$

$$\alpha\text{SMA} * = \text{TGF}\beta\text{R} \wedge \neg\text{PPAR}\gamma \wedge \text{CTGF}$$

$$\text{AMPK} * = \text{ADIPOR2}$$

$$\text{AP1} * = (\text{JUND} \wedge \text{C-FOS}) \vee (\text{C-JUN} \wedge \text{C-FOS})$$

$$\text{ATRACCION} * = \text{NF-}\kappa\text{B}$$

$$\text{C-FOS} * = \text{MEK1-2} \vee \text{CTGF}$$

$$\text{C-JUN} * = \text{PDGFR}\beta$$

$$\text{COL1A1} * = \text{CTGF} \wedge \neg\text{PPAR}\gamma$$

$$\text{COL1A2} * = \text{SMAD3}$$

$$\text{CONTRACTILIDAD} * = \text{EDNR}$$

$$\text{CTGF} * = \text{SMAD3} \wedge \neg\text{PPAR}\gamma$$

$$\text{EDNR} * = \text{ET1}$$

$$\text{ELK1} * = \text{MEK1-2} \vee \text{CTGF}$$

$$\text{ET1} * = \text{FN1}$$

$$\text{FIBROGENESIS} * = (\text{COL1A1} \wedge \text{COL1A2}) \vee (\text{COL1A1} \wedge \text{TIMP1}) \vee (\text{COL1A1} \wedge \text{PAI1})$$

$$\text{FN1} * = \text{SMAD3}$$

$$\text{JAK2} * = \text{LEPTIN} \wedge \neg\text{AMPK}$$

$$\text{JUND} * = \text{MEK1-2} \wedge \neg\text{PPAR}\gamma$$

$$\text{LXRalpha} * = \text{PPAR}\gamma \wedge \neg\text{TGF}\beta\text{R} \wedge \neg\text{JAK2}$$

$$\text{MEK1-2} * = \text{PDGFR}\beta$$

$$\text{NF-}\kappa\text{B} * = \text{CTGF}$$

$$\text{PAI1} * = \text{SMAD3} \wedge \neg\text{PPAR}\gamma$$

$$\text{PDGFR}\beta * = \text{PDGF} \wedge \neg\text{PPAR}\gamma \wedge \neg\text{AMPK}$$

$$\text{PI3K-AKT} * = \text{PDGFR}\beta$$

$$\text{PPAR}\gamma * = (\text{ADIPOR2} \wedge \neg\text{TGF}\beta\text{R} \wedge \neg\text{TNF} \wedge \neg\text{PI3K-AKT}) \vee (\text{LXRalpha} \wedge \neg\text{TGF}\beta\text{R} \wedge \neg\text{TNF} \wedge \neg\text{PI3K-AKT})$$

$$\text{PROLIFERACION} * = (\text{ELK1} \wedge \text{VEGF} \wedge \neg\text{ADIPOR2}) \vee (\text{ELK1} \wedge \text{TIMP1} \wedge \neg\text{ADIPOR2}) \vee (\text{ELK1} \wedge \text{NF-}\kappa\text{B} \wedge \neg\text{ADIPOR2}) \vee (\text{TIMP1} \wedge \text{VEGF} \wedge \neg\text{ADIPOR2}) \vee (\text{VEGF} \wedge \text{NF-}\kappa\text{B} \wedge \neg\text{ADIPOR2}) \vee$$

3. DISEÑO DEL MODELO

(TIMP1 \wedge NF- κ B \wedge \neg ADIPOR2)

SMAD2 $\ast =$ TGF β R \vee TRPM7

SMAD3 $\ast =$ (TGF β R \wedge \neg SMAD7 \wedge \neg PPAR γ) \vee (TRPM7 \wedge \neg SMAD7 \wedge \neg PPAR γ)

SMAD7 $\ast =$ SMAD3

TGF β R $\ast =$ TGF β \wedge \neg PPAR γ

TIMP1 $\ast =$ AP1

TRPM7 $\ast =$ SMAD2 \vee PDGFR β

VEGF $\ast =$ PI3K-AKT

3.2.2. Transformación del modelo

Para transformar las reglas booleanas en un sistema de ecuaciones se propone la siguiente asignación:

- $X_1 \wedge X_2 \wedge \dots \wedge X_n$ se transformará en $\prod_{i=1}^n X_i$ con $n \in \mathbb{N}$
- $X_1 \vee X_2 \vee \dots \vee X_n$ se transformará en $1 - \prod_{i=1}^n (1 - X_i)$ con $n \in \mathbb{N}$
- $\neg X$ se transformará en $1 - X$

A continuación se muestran las tablas de verdad junto con los resultados aritméticos —de sus ecuaciones asignadas— para la negación, la conjunción y la disyunción respectivamente. Esto con el fin de corroborar que esta transformación funciona.

X	$\neg X$	$1 - X$
0	1	$1 - 0 = 1$
1	0	$1 - 1 = 0$

Tabla 3.1: Negación: Tabla de verdad para $\neg X$ con $1 - X$

X	Y	$X \wedge Y$	XY
0	0	0	$0 * 0 = 0$
0	1	0	$0 * 1 = 0$
1	0	0	$1 * 0 = 0$
1	1	1	$1 * 1 = 1$

Tabla 3.2: Conjunción: Tabla de verdad para $X \wedge Y$ con XY

X	Y	$X \vee Y$	$1 - (1 - X)(1 - Y)$
0	0	0	$1 - (1 - 0)(1 - 0) = 0$
0	1	1	$1 - (1 - 0)(1 - 1) = 1$
1	0	1	$1 - (1 - 1)(1 - 0) = 1$
1	1	1	$1 - (1 - 1)(1 - 1) = 1$

Tabla 3.3: Disyunción: Tabla de verdad para $X \vee Y$ con $1 - (1 - X)(1 - Y)$

3.2.3. Modelo final

Sea G el conjunto de genes y $\varphi \in 3^{G \times G}$ la digráfica bicolorada en cuestión (fig. 3.2). Nótese que φ es fija y $|G| = 38$. Retomando al sistema dinámico $\zeta : T \times M \rightarrow M$ —y su ejemplo de construcción $\Psi : \mathbb{N} \times [0, 1]^U \rightarrow [0, 1]^U$ — se comenzará con la construcción de las neuronas del sistema dinámico $H : \mathbb{N} \times [0, 1]^{38} \rightarrow [0, 1]^{38}$ para la célula estelar hepática. Si se etiquetan g_1, g_2, \dots, g_{38} a los elementos de G entonces se tiene que las neuronas de H deben ser funciones de la forma $\eta_i^\varphi : \mathbb{N} \times [0, 1]^{38} \rightarrow [0, 1]$ para cada $i \in \{1, 2, \dots, 38\}$

Dado un estado inicial $e = (e_1, e_2, \dots, e_{38}) \in [0, 1]^{38}$ de tal manera que para cada $i \in \{1, 2, \dots, 38\}$ e_i es el estado del gen g_i , la función $\eta_i^\varphi(t + 1, e)$ debe calcular el valor de la entrada i del siguiente estado —que corresponde al gen $g_i \in G$ —. Más aún, $\eta_i^\varphi(t + 1, e)$ debe basarse en los valores de las funciones $\eta_k^\varphi(t, e)$ cuyos genes correspondientes cumplen $g_k \in N^-(g_i)$. Nótese que, para este caso en el que no existen bucles, $\forall i \in \{1, 2, \dots, 38\}$ se cumple $N^-(g_i) = N_g^-(g_i) \cup N_r^-(g_i)$. Obsérvese que dado un $g_k \in N^-(g_i)$, si $g_k \in N_g^-(g_i)$ entonces g_k activa a g_i y si $g_k \in N_r^-(g_i)$ entonces g_k inhibe a g_i

Para iterar sobre el sistema dinámico se debe fijar un estado inicial $e \in [0, 1]^{38}$.

3. DISEÑO DEL MODELO

Sin embargo, antes de continuar, se simplificará un poco la notación de las neuronas a construir usando una función auxiliar $\psi_t(g_i) = \eta_i^\varphi(t, e)$. Adicionalmente se etiquetarán a los g_i con los nombres de los vértices de G . Nótese que la función auxiliar definida en este párrafo es tal que $\psi_t(g_i) : \mathbb{N} \times [0, 1]^{38} \rightarrow [0, 1]$

Con base en el modelo de ecuaciones booleano presentado previamente —y las reglas de transformación propuestas de un sistema booleano a uno real— las ecuaciones para los 38 vértices del modelo de la HSC se definen como, $\forall t \in \mathbb{N}$:

$$\psi_{t+1}(\text{ADIPOQ}) = \psi_t(\text{ADIPOQ}) \quad (3.1)$$

$$\psi_{t+1}(\text{ADIPOR2}) = \psi_t(\text{ADIPOR2}) \quad (3.2)$$

$$\psi_{t+1}(\alpha\text{SMA}) = \psi_t(\text{TGF}\beta\text{R})(1 - \psi_t(\text{PPAR}\gamma))\psi_t(\text{CTGF}) \quad (3.3)$$

$$\psi_{t+1}(\text{AMPK}) = \psi_t(\text{ADIPOR2}) \quad (3.4)$$

$$\psi_{t+1}(\text{AP1}) = 1 - [1 - \psi_t(\text{JUND})\psi_t(\text{C-FOS})][1 - \psi_t(\text{C-JUN})\psi_t(\text{C-FOS})] \quad (3.5)$$

$$\psi_{t+1}(\text{Atracción}) = \psi_t(\text{NF-}\kappa\text{B}) \quad (3.6)$$

$$\psi_{t+1}(\text{C-FOS}) = 1 - [1 - \psi_t(\text{MEK1-2})][1 - \psi_t(\text{CTGF})] \quad (3.7)$$

$$\psi_{t+1}(\text{C-JUN}) = \psi_t(\text{PDGFR}\beta) \quad (3.8)$$

$$\psi_{t+1}(\text{COL1A1}) = \psi_t(\text{CTGF})(1 - \psi_t(\text{PPAR}\gamma)) \quad (3.9)$$

$$\psi_{t+1}(\text{COL1A2}) = \psi_t(\text{SMAD3}) \quad (3.10)$$

$$\psi_{t+1}(\text{Contractilidad}) = \psi_t(\text{EDNR}) \quad (3.11)$$

$$\psi_{t+1}(\text{CTGF}) = \psi_t(\text{SMAD3})(1 - \psi_t(\text{PPAR}\gamma)) \quad (3.12)$$

$$\psi_{t+1}(\text{EDNR}) = \psi_t(\text{ET1}) \quad (3.13)$$

$$\psi_{t+1}(\text{ELK1}) = 1 - [1 - \psi_t(\text{MEK1-2})][1 - \psi_t(\text{CTGF})] \quad (3.14)$$

$$\psi_{t+1}(\text{ET1}) = \psi_t(\text{FN1}) \quad (3.15)$$

$$\psi_{t+1}(\text{Fibrogénesis}) = 1 - [1 - \psi_t(\text{COL1A1})\psi_t(\text{COL1A2})][1 - \psi_t(\text{COL1A1})\psi_t(\text{TIMP1})][1 - \psi_t(\text{COL1A1})\psi_t(\text{PAI1})] \quad (3.16)$$

$$\psi_{t+1}(\text{FN1}) = \psi_t(\text{SMAD3}) \quad (3.17)$$

$$\psi_{t+1}(\text{JAK2}) = \psi_t(\text{Leptin})(1 - \psi_t(\text{AMPK})) \quad (3.18)$$

$$\psi_{t+1}(\text{JUND}) = \psi_t(\text{MEK1-2})(1 - \psi_t(\text{PPAR}\gamma)) \quad (3.19)$$

$$\psi_{t+1}(\text{LEPTIN}) = \psi_t(\text{LEPTIN}) \quad (3.20)$$

$$\psi_{t+1}(\text{LXR}\alpha) = \psi_t(\text{PPAR}\gamma)(1 - \psi_t(\text{TGF}\beta\text{R}))(1 - \psi_t(\text{JAK2})) \quad (3.21)$$

$$\psi_{t+1}(\text{MEK1-2}) = \psi_t(\text{PDGFR}\beta) \quad (3.22)$$

$$\psi_{t+1}(\text{NF-}\kappa\text{B}) = \psi_t(\text{CTGF}) \quad (3.23)$$

$$\psi_{t+1}(\text{PAI1}) = \psi_t(\text{SMAD3})(1 - \psi_t(\text{PPAR}\gamma)) \quad (3.24)$$

$$\psi_{t+1}(\text{PDGF}) = \psi_t(\text{PDGF}) \quad (3.25)$$

$$\psi_{t+1}(\text{PDGFR}\beta) = \psi_t(\text{PDGF})(1 - \psi_t(\text{PPAR}\gamma))(1 - \psi_t(\text{AMPK})) \quad (3.26)$$

$$\psi_{t+1}(\text{PI3K-AKT}) = \psi_t(\text{PDGFR}\beta) \quad (3.27)$$

$$\begin{aligned} \psi_{t+1}(\text{PPAR}\gamma) = 1 - [1 - \psi_t(\text{ADIPOR2})(1 - \psi_t(\text{TGF}\beta\text{R}))(1 - \psi_t(\text{TNF})) \\ (1 - \psi_t(\text{PI3K-AKT}))] [1 - \psi_t(\text{LXR}\alpha)(1 - \psi_t(\text{TGF}\beta\text{R})) \\ (1 - \psi_t(\text{TNF}))(1 - \psi_t(\text{PI3K-AKT}))] \end{aligned} \quad (3.28)$$

$$\begin{aligned} \psi_{t+1}(\text{Proliferación}) = 1 - [1 - \psi_t(\text{ELK1})\psi_t(\text{VEGF})(1 - \psi_t(\text{ADIPOR2}))] \\ [1 - \psi_t(\text{ELK1})\psi_t(\text{TIMP1})(1 - \psi_t(\text{ADIPOR2}))] \\ [1 - \psi_t(\text{ELK1})\psi_t(\text{NF-}\kappa\text{B})(1 - \psi_t(\text{ADIPOR2}))] \\ [1 - \psi_t(\text{TIMP1})\psi_t(\text{VEGF})(1 - \psi_t(\text{ADIPOR2}))] \\ [1 - \psi_t(\text{VEGF})\psi_t(\text{NF-}\kappa\text{B})(1 - \psi_t(\text{ADIPOR2}))] \\ [1 - \psi_t(\text{TIMP1})\psi_t(\text{NF-}\kappa\text{B})(1 - \psi_t(\text{ADIPOR2}))] \end{aligned} \quad (3.29)$$

$$\psi_{t+1}(\text{SMAD2}) = 1 - [1 - \psi_t(\text{TGF}\beta\text{R})] [1 - \psi_t(\text{TRPM7})] \quad (3.30)$$

$$\begin{aligned} \psi_{t+1}(\text{SMAD3}) = 1 - [1 - \psi_t(\text{TGF}\beta\text{R})(1 - \psi_t(\text{SMAD7}))(1 - \psi_t(\text{PPAR}\gamma))] \\ [1 - \psi_t(\text{TRPM7})(1 - \psi_t(\text{SMAD7}))(1 - \psi_t(\text{PPAR}\gamma))] \end{aligned} \quad (3.31)$$

$$\psi_{t+1}(\text{SMAD7}) = \psi_t(\text{SMAD3}) \quad (3.32)$$

$$\psi_{t+1}(\text{TGF}\beta) = \psi_t(\text{TGF}\beta) \quad (3.33)$$

$$\psi_{t+1}(\text{TGF}\beta\text{R}) = \psi_t(\text{TGF}\beta)(1 - \psi_t(\text{PPAR}\gamma)) \quad (3.34)$$

$$\psi_{t+1}(\text{TIMP1}) = \psi_t(\text{AP1}) \quad (3.35)$$

$$\psi_{t+1}(\text{TNF}) = \psi_t(\text{TNF}) \quad (3.36)$$

$$\psi_{t+1}(\text{TRPM7}) = 1 - [1 - \psi_t(\text{SMAD2})] [1 - \psi_t(\text{PDGFR}\beta)] \quad (3.37)$$

$$\psi_{t+1}(\text{VEGF}) = \psi_t(\text{PI3K-AKT}) \quad (3.38)$$

Sea, entonces $H^\varphi : \mathbb{N} \times [0, 1]^{38} \rightarrow [0, 1]^{38}$ el sistema dinámico definido como:

$$H^\varphi(t, e) = (\eta_1^\varphi(t, e), \eta_2^\varphi(t, e), \dots, \eta_{38}^\varphi(t, e)) = (\psi_t(g_1), \psi_t(g_2), \dots, \psi_t(g_{38}))$$

Cada función $\eta_i^\varphi : \mathbb{N} \times [0, 1]^{38} \rightarrow [0, 1]$ es la i -ésima neurona que calcula el valor del

siguiente estado del i -ésimo gen. Se recuerda que $\varphi \in 3^{G \times G}$ representa las relaciones topológicas de la digráfica bicoloreada presentada (fig. 3.2). Estas ecuaciones conforman un sistema dinámico en donde los receptores de los vértices de entrada son inhibibles (en caso de que exista alguna relación inhibitoria hacia el receptor correspondiente a cada entrada).

3.3. Resultados de la modelación

En esta sección se presentarán los resultados de un análisis con valores booleanos para las distintas condiciones iniciales de los valores de entrada del modelo. Posteriormente se analizará el comportamiento de genes específicos y se utilizarán valores reales para el modelo.

Se catalogan 3 diagnósticos distintos que puede presentar una célula estelar hepática:

- **Activación total:** se entiende como el punto o ciclo atractor en el que los vértices de salida de la digráfica se encuentran encendidos constantemente. Es decir, todos los elementos del ciclo atractor deben tener valor 1 para los vértices de salida.
- **Quiescencia:** se entiende como el punto o ciclo atractor en el que los vértices de salida de la digráfica se encuentran apagados constantemente. Es decir, todos los elementos del ciclo atractor deben tener valor 0 para los vértices de salida.
- **Activación parcial:** se entiende como cualquier punto en el que el conjunto de los vértices de salida encendidos y el conjunto de los vértices de salida apagados sean no vacíos al mismo tiempo. También se entiende como algún ciclo atractor en el que uno o más vértices de salida de la digráfica oscilen entre 1 y 0.

3.3.1. Análisis de 32 estados iniciales

Al hacer un primer análisis se generó una tabla (tabla 3.4) en donde la primer columna contiene la condición inicial dada para las entradas PDGF, ADIPOQ, TNF, LEPTIN y TGF β en el orden correspondiente. Es decir, si la condición inicial es 10011, esto quiere decir que PDGF = 1, ADIPOQ = 0, TNF = 0, LEPTIN = 1 y TGF β = 1.

En las columnas Dx¹ n con $n \in \{50, 51, 52, 53\}$ se reporta si alguno de los vértices de salida de la digráfica se encontró encendido, es decir el diagnóstico de la HSC al paso n . En estas columnas se utilizan los siguientes términos:

¹Dx es una abreviatura para Diagnóstico

Condición inicial	Tamaño ciclo	Dx 50	Dx 51	Dx 52	Dx 53
00000	1				
00001	4	P, AL, CC	CC	EA	P, EA, AL, F
00010	1				
00011	4	P, AL, CC	CC	EA	P, EA, AL, F
00100	1				
00101	4	P, AL, CC	CC	EA	P, EA, AL, F
00110	1				
00111	4	P, AL, CC	CC	EA	P, EA, AL, F
01000	1				
01001	4	AL, CC	CC	EA	EA, AL, F
01010	1				
01011	4	AL, CC	CC	EA	EA, AL, F
01100	1				
01101	4	AL, CC	CC	EA	EA, AL, F
01110	1				
01111	4	AL, CC	CC	EA	EA, AL, F
10000	4	P, AL, F	P, AL, CC, F	P, CC	P
10001	4	P, AL, CC, F	P, CC	P, EA	P, EA, AL, F
10010	4	P, AL, F	P, AL, CC, F	P, CC	P
10011	4	P, AL, CC, F	P, CC	P, EA	P, EA, AL, F
10100	4	P, AL, F	P, AL, CC, F	P, CC	P
10101	4	P, AL, CC, F	P, CC	P, EA	P, EA, AL, F
10110	4	P, AL, F	P, AL, CC, F	P, CC	P
10111	4	P, AL, CC, F	P, CC	P, EA	P, EA, AL, F
11000	1				
11001	4	AL, CC	CC	EA	EA, AL, F
11010	1				
11011	4	AL, CC	CC	EA	EA, AL, F
11100	4	AL, F	AL, CC	CC	
11101	4	AL, CC	CC	EA	EA, AL, F
11110	4	AL, F	AL, CC	CC	
11111	4	AL, CC	CC	EA	EA, AL, F

Tabla 3.4: Análisis de 32 condiciones iniciales booleanas para el modelo con sus respectivos tamaños de ciclo atractor y diagnóstico en 4 estados subsecuentes.

3. DISEÑO DEL MODELO

- P para proliferación
- AL para atracción de leucocitos
- CC para contractilidad celular
- EA para expresión de α SMA
- F para fibrogénesis

Como se puede observar, todos los estados iniciales tienen un punto atractor o un ciclo atractor de tamaño 4. A los ciclos atractores se les conoce como ciclos de activación parcial ya que no llegan a estar activados todos los vértices de salida al mismo tiempo.

Adicionalmente se puede apreciar que en todos los estados iniciales en los que $TGF\beta = 1$ se activa la contractilidad celular, fibrogénesis, atracción de leucocitos y la expresión de α SMA en algún vértice de su ciclo atractor correspondiente. Si de este subconjunto de condiciones iniciales se observan las que cumplen $ADIPOQ = 0$ se puede notar que adicionalmente se presenta la proliferación celular.

En este trabajo es de interés encontrar un punto atractor en el que el sistema llegue a activar totalmente todos los vértices de salida del modelo, es decir encontrar las condiciones para llegar a la activación total de la HSC. Es por esto que estas condiciones ($TGF\beta = 1$ y $ADIPOQ = 0$) saltan a la vista ya que colocan al modelo de la HSC en una activación parcial muy cercana a la activación total.

3.3.2. El papel de SMAD7 sobre la activación total de la célula estelar hepática

Como se puede apreciar (tabla 3.4), ninguna de las condiciones iniciales logra llegar a un estado de activación total, sin embargo las condiciones $TGF\beta = 1$ y $ADIPOQ = 0$ se acercan a dicho estado considerablemente. Al estudiar la dinámica de la digráfica se puede observar que existe un ciclo de inhibición y activación entre SMAD3 y SMAD7 (*i.e.* SMAD7 inhibe a SMAD3 y, a su vez, SMAD3 activa a SMAD7). SMAD3 está posicionado en un lugar estratégico de la digráfica ya que de este devienen caminos de activación hacia la expresión de α SMA, atracción de leucocitos, contractilidad celular y fibrogénesis. En otras palabras, la activación de todos estos vértices de salida depende de la activación (o no inhibición) de SMAD3.

Existen dos genes que inhiben directamente a SMAD3: $PPAR\gamma$ y SMAD7. $PPAR\gamma$ es un gen que es activado siempre que $ADIPOQ = 1$ por lo que, ya que se están considerando los escenarios en los que $ADIPOQ = 0$, esta regla de inhibición es despreciable

para llegar a la activación total de las HSC. SMAD7 es activado por el gen SMAD3, no cuenta con algún gen que lo inhiba y es activado indirectamente por $TGF\beta = 1$. Es por esto que el gen SMAD7 presenta una participación fundamental entre la activación total y parcial de la HSC.

Al fijar $ADIPOQ = 0$ y $TGF\beta = 1$ se obtienen 8 posibles combinaciones restantes para los estados iniciales de los vértices de entrada. Como se puede apreciar (tabla 3.4), estos 8 escenarios caen en un ciclo atractor de tamaño 4. Contemplando alguno de estos 8 casos —y completando los valores iniciales del resto de los vértices de φ con 0 o 1 de manera aleatoria—, al forzar $SMAD7 = 0$ el sistema alcanza la activación total de la HSC.

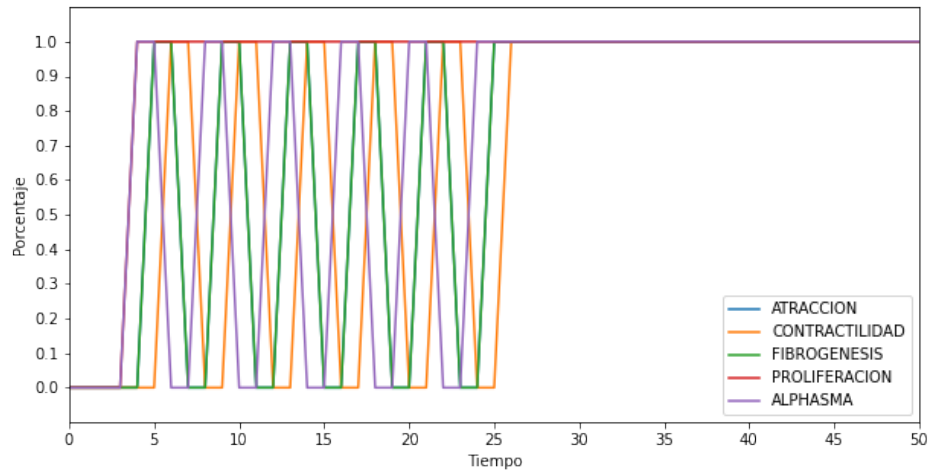


Figura 3.3: Simulación del modelo de la HSC con las condiciones iniciales $PDGF = 1$, $ADIPOQ = 0$, $TNF = 1$, $LEPTIN = 1$ y $TGF\beta = 1$ forzando $SMAD7 = 0$ a partir de $t = 20$.

Se realizaron dos experimentos (figs. 3.3 y 3.4) con condiciones iniciales distintas en el que se iteró el modelo durante 50 unidades de tiempo y, a partir de $t = 20$, se forzó $SMAD7 = 0$. Al modelo le tomó 5 pasos más, posteriores a la desactivación de $SMAD7$, en llegar a una activación total —el estado en el que los vértices correspondientes a la activación de atracción de leucocitos, contractilidad celular, fibrogénesis, proliferación y expresión de α SMA se establecen y mantienen en el valor 1—. Es por esto que, a pesar de contar con 38 vértices, el estado de activación total de la célula estelar hepática parece depender únicamente de $ADIPOQ$, $TGF\beta$ y $SMAD7$ (o $SMAD3$ en su defecto).

Para corroborar la hipótesis anterior se promediaron 100 simulaciones distintas. Para cada simulación se escogieron condiciones iniciales con valores aleatorios 0 o 1 para los

3. DISEÑO DEL MODELO

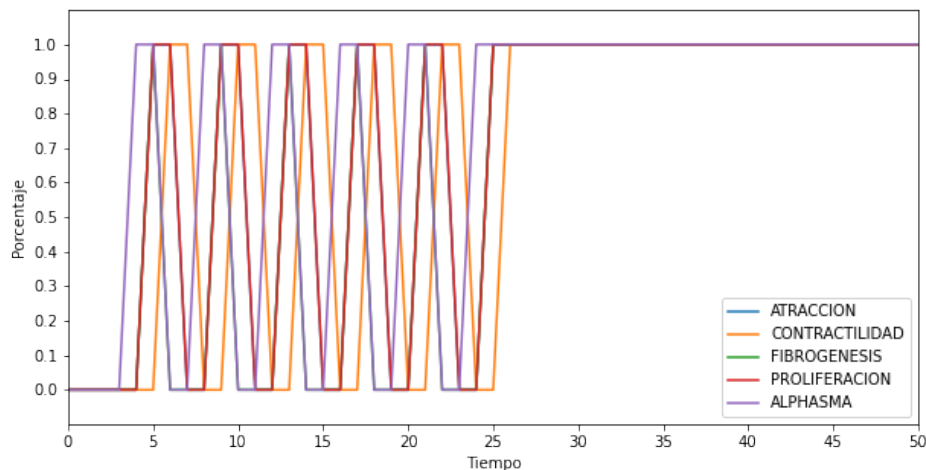


Figura 3.4: Simulación del modelo de la HSC con las condiciones iniciales $PDGF = 0$, $ADIPOQ = 0$, $TNF = 0$, $LEPTIN = 0$ y $TGF\beta = 1$ forzando $SMAD7 = 0$ a partir de $t = 20$.

vértices de φ salvo para $ADIPOQ = 0$, $TGF\beta = 1$. En cada una de las simulaciones, adicionalmente, se forzó $SMAD7 = 0$ para $t \geq 20$. Como resultado, el 100% de las simulaciones finalizó con los vértices de salida —correspondientes a cada aberración— en el valor 1 (fig. 3.5). Esto corrobora la suposición de que las condiciones $ADIPOQ = 0$, $TGF\beta = 1$ y $SMAD7 = 0$ son suficientes para llevar a la HSC a su activación total.

De manera análoga se realizaron 50 iteraciones del modelo en donde, a partir de $t = 20$, se forzó $SMAD7 = 1$ (fig. 3.6). En este caso, el modelo llegó a un punto estable en el que se inhiben totalmente la atracción de leucocitos, la contractilidad celular, la fibrogénesis y la expresión de α SMA. Es decir, las aberraciones tomaron y mantuvieron el valor 0. Sin embargo la proliferación mantuvo un estado de activación constante.

Al fallar $SMAD7$ en desactivar el estado de activación total de la HSC al ser activado no se le puede considerar como un gen que por si solo funcione como tratamiento para evitar todas las «aberraciones» asociadas a la cirrosis hepática.

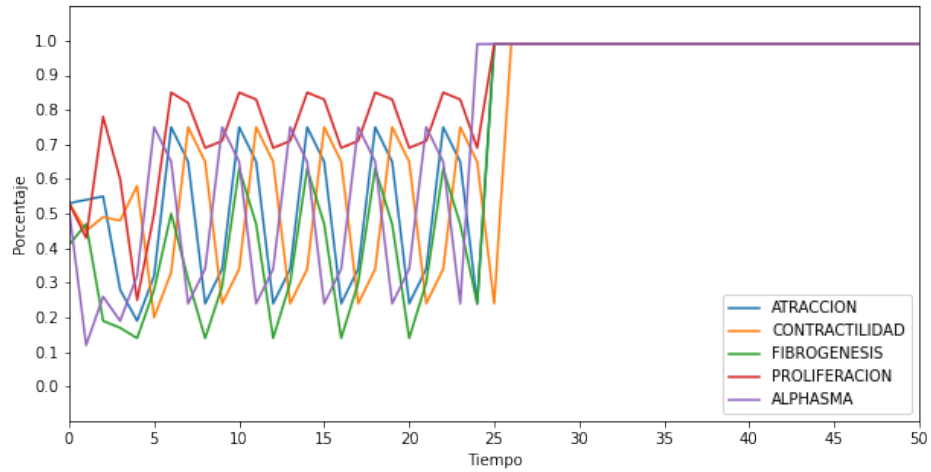


Figura 3.5: Promedio de 100 simulaciones del modelo de la HSC con las condiciones iniciales $ADIPOQ = 0$ y $TGF\beta = 1$ forzando $SMAD7 = 0$ a partir de $t = 20$.

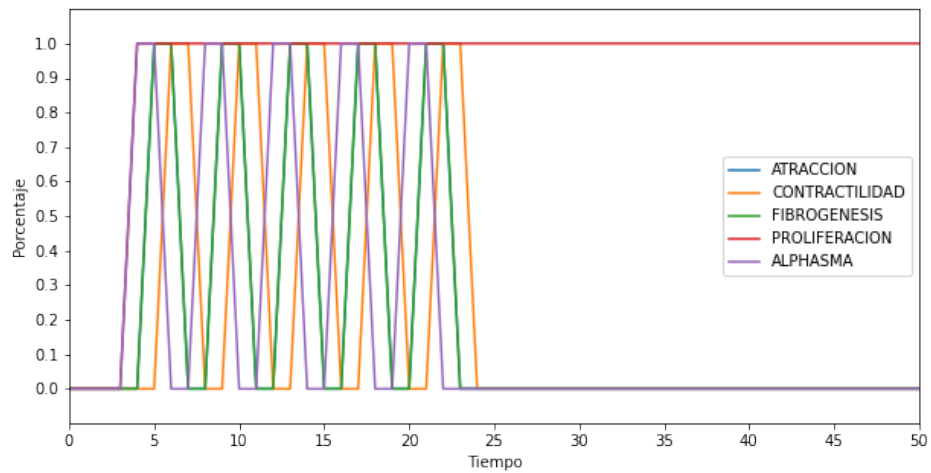


Figura 3.6: Simulación del modelo de la HSC con las condiciones iniciales $PDGF = 1$, $ADIPOQ = 0$, $TNF = 1$, $LEPTIN = 1$ y $TGF\beta = 1$ forzando $SMAD7 = 1$ a partir de $t = 20$.

3.3.3. El papel de $PPAR\gamma$ sobre la quiescencia de la célula estelar hepática

Al igual que se observó para SMAD3, $PPAR\gamma$ tiene una posición topológica muy interesante al presentar varias relaciones de inhibición hacia otros vértices de la digráfica. Sobre este punto: $PPAR\gamma$ no sólo inhibe a dos receptores de los vértices de entrada y directamente a un vértice de salida; sino que además inhibe directamente a SMAD3 (motivo por el cual se analizaron de los efectos de la activación e inhibición forzada de SMAD7 sobre las HSCs).

Como se notó previamente, la activación de $PPAR\gamma$ depende de la activación de ADIPOQ. A pesar de que $LXR\alpha$ también activa a $PPAR\gamma$, para que $LXR\alpha$ se active es necesario que $PPAR\gamma$ esté activado. Es por esto que $LXR\alpha$, a pesar de activar directamente a $PPAR\gamma$, no resulta ser tan relevante para su activación general.

En el análisis de la interacción de SMAD7 en la HSC para su activación total, se estableció que era necesaria la condición $ADIPOQ = 0$. Esto se debe, en parte, a que si ADIPOQ se activa entonces $PPAR\gamma$ también y esto aleja a la HSC de dicho estado. Es por esto que, contrario al papel de SMAD7, $PPAR\gamma$ se posiciona dentro de la digráfica como un gen relevante para llegar al estado de quiescencia de la HSC y resolver así el diagnóstico de cirrosis hepática.

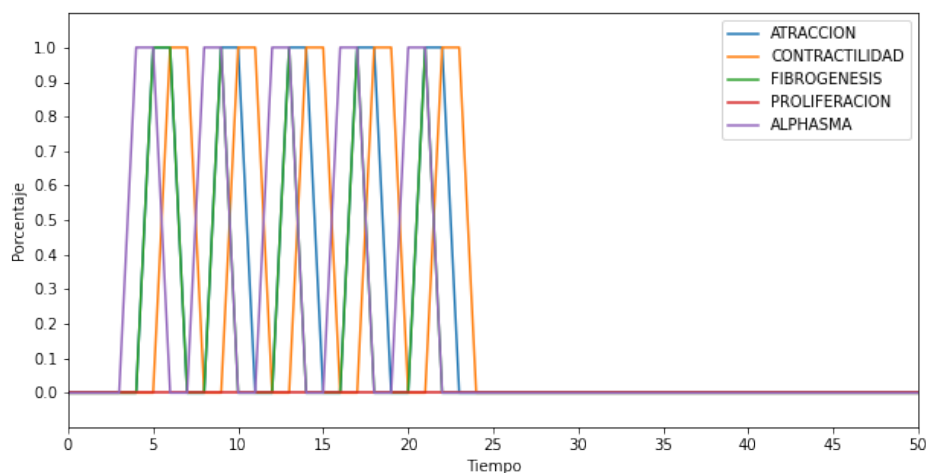


Figura 3.7: Simulación del modelo de la HSC con las condiciones iniciales $PDGF = 1$, $ADIPOQ = 1$, $TNF = 1$, $LEPTIN = 1$ y $TGF\beta = 1$ forzando $PPAR\gamma = 1$ a partir de $t = 20$.

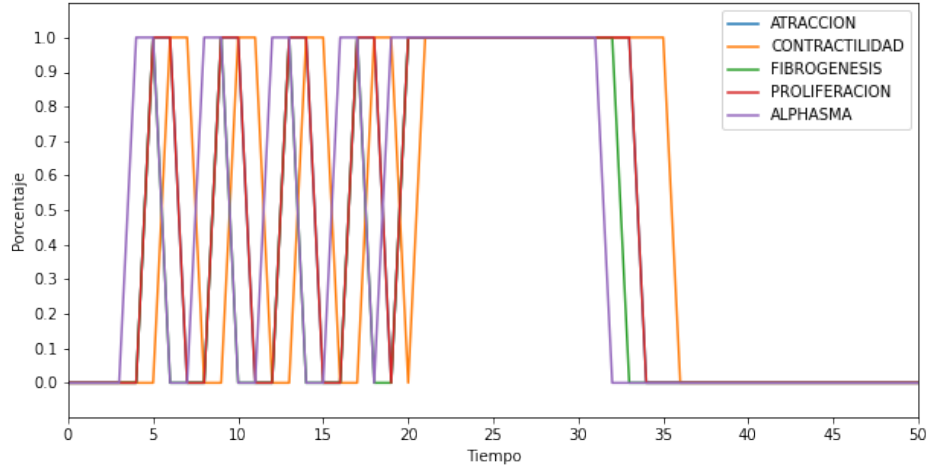


Figura 3.8: Simulación del modelo de la HSC con las condiciones iniciales $PDGF = 0$, $ADIPOQ = 0$, $TNF = 0$, $LEPTIN = 0$ y $TGF\beta = 1$ forzando $SMAD7 = 0$ a partir de $t = 15$ y $PPAR\gamma = 1$ a partir de $t = 30$.

Dada una condición inicial en la que todos los vértices de entrada se encuentren encendidos, si se fuerza la condición $PPAR\gamma = 1$, entonces la HSC llega a un estado quiescente estable (fig. 3.7). Incluso si se toma alguno de los 8 escenarios que llevan a la activación total de la HSC por la activación forzada de $SMAD7$, forzar $PPAR\gamma = 1$ es condición suficiente para pasar del estado de activación total al de quiescencia (fig. 3.8).

De manera análoga a la sección anterior, se realizó un análisis robusto para corroborar la activación total de la HSC (fig. 3.9). En este análisis se observa la gráfica resultante del promedio de 100 simulaciones con valores 0 o 1 asignados de manera aleatoria para cada gen, salvo para $PPAR\gamma$ que se forzó a tomar el valor 1 para $t \geq 20$. El resultado confirma de manera robusta que $PPAR\gamma$ lleva a la HSC a su estado quiescente dada una condición inicial aleatoria.

Así mismo, se realizó un experimento para probar de manera robusta que la activación de $PPAR\gamma$ lleva a la HSC a su estado de quiescencia incluso ante la inhibición forzada de $SMAD7$. Para esto se promediaron 100 simulaciones con valores 0 o 1 asignados de manera aleatoria para cada gen salvo para las condiciones iniciales de $ADIPOQ$ y $TGF\beta$ que se fijaron en 0 y 1 respectivamente. Posteriormente se forzó a $SMAD7$ a tomar el valor 0 para $t \geq 15$ y a $PPAR\gamma$ a tomar el valor 1 para $t \geq 30$ (fig. 3.10). El resultado probó de manera robusta la hipótesis planteada.

3. DISEÑO DEL MODELO

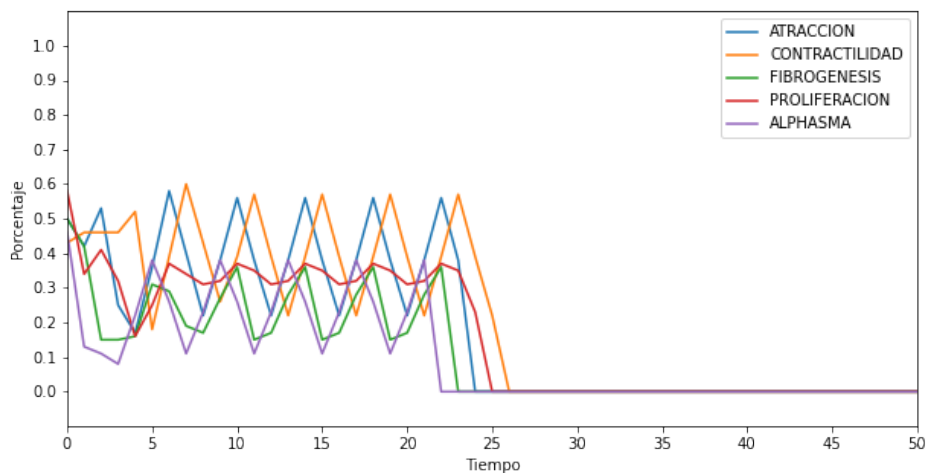


Figura 3.9: Promedio de 100 simulaciones del modelo de la HSC con las condiciones iniciales aleatorias forzando $PPAR\gamma = 1$ a partir de $t = 20$.

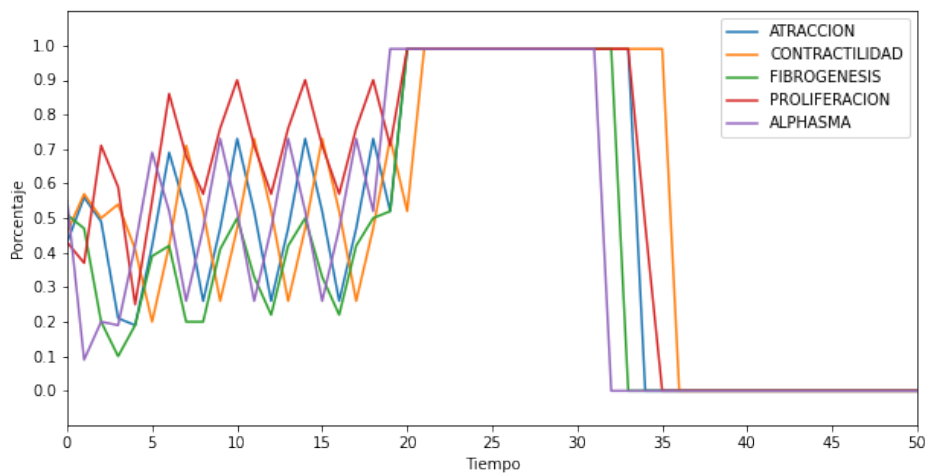


Figura 3.10: Promedio de 100 simulaciones del modelo de la HSC con las condiciones iniciales aleatorias excepto por $ADIPOQ = 0$ y $TGF\beta = 1$ forzando $SMAD7 = 0$ a partir de $t = 15$ y $PPAR\gamma = 1$ a partir de $t = 30$.

3.3.4. Máxima incertidumbre del modelo y $\text{PPAR}\gamma$

Hasta el momento se han usado únicamente valores 0 o 1 para el modelo; es decir, a pesar de los hallazgos sobre las 3 condiciones iniciales que llevan al modelo a un estado de activación total, no se ha aprovechado el modelo en su totalidad.

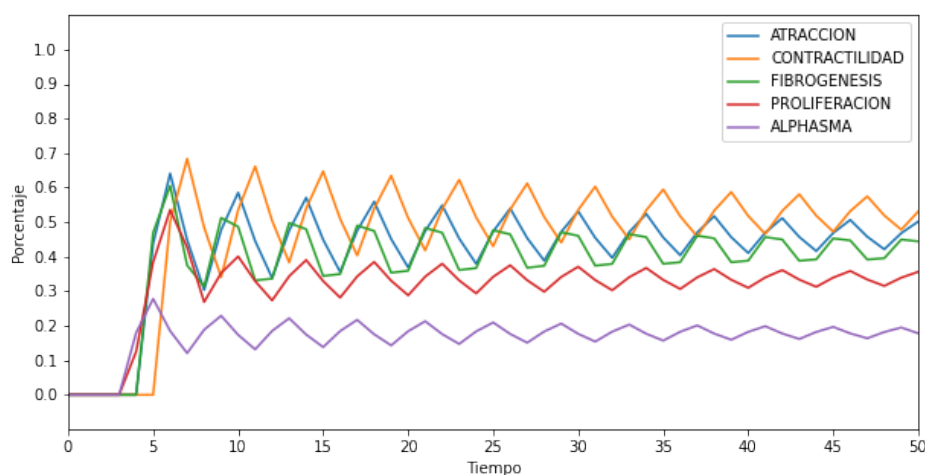


Figura 3.11: Simulación del modelo de la HSC con las condiciones iniciales $\text{PDGF} = 0.5$, $\text{ADIPOQ} = 0.5$, $\text{TNF} = 0.5$, $\text{LEPTIN} = 0.5$ y $\text{TGF}\beta = 0.5$.

Al usar el valor 0.5 para los vértices de entrada se observó que las gráficas resultantes de las aberraciones se va regulando hacia valores estables (fig. 3.11). Es decir, a diferencia de lo que mostraba el modelo booleano, la HSC tiene un comportamiento convergente —hacia algún porcentaje— de sus vértices de salida dada una condición inicial 0.5 —no booleana— para sus vértices de entrada.

A pesar de presentar un movimiento oscilatorio convergente se corroboró que el impacto de $\text{PPAR}\gamma$ sobre la quiescencia de la HSC sigue siendo el mismo. Es decir, si a partir de cierto $t \in \mathbb{N}$ se fuerza la condición $\text{PPAR}\gamma = 1$, los valores de los vértices de salida del modelo llegan y se mantienen en el valor 0. Esto sucede a pesar de que los vértices de entrada estén establecidos en valores reales —no booleanos— (fig. 3.12).

Como se ha mencionado previamente, los genes activan —o inhiben— a otros dependiendo de su acumulación. Es por esto que se realizó un experimento en el que se va aumentando gradualmente la presencia de $\text{PPAR}\gamma$ —a modo de tratamiento progresivo—. El resultado mostró que, conforme $\text{PPAR}\gamma$ aumenta gradualmente, las aberraciones disminuyen de manera gradual (fig. 3.13).

3. DISEÑO DEL MODELO

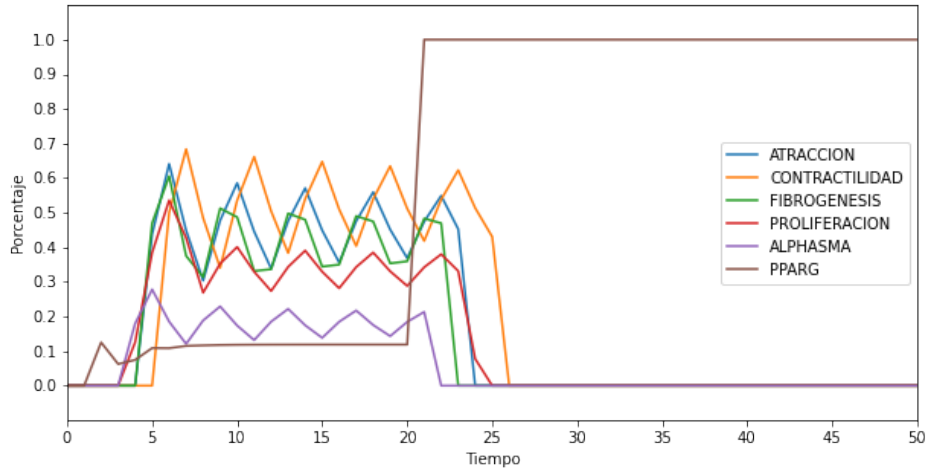


Figura 3.12: Simulación del modelo de la HSC con las condiciones iniciales $PDGF = 0.5$, $ADIPOQ = 0.5$, $TNF = 0.5$, $LEPTIN = 0.5$ y $TGF\beta = 0.5$ forzando $PPAR\gamma = 1$ a partir de $t = 20$.

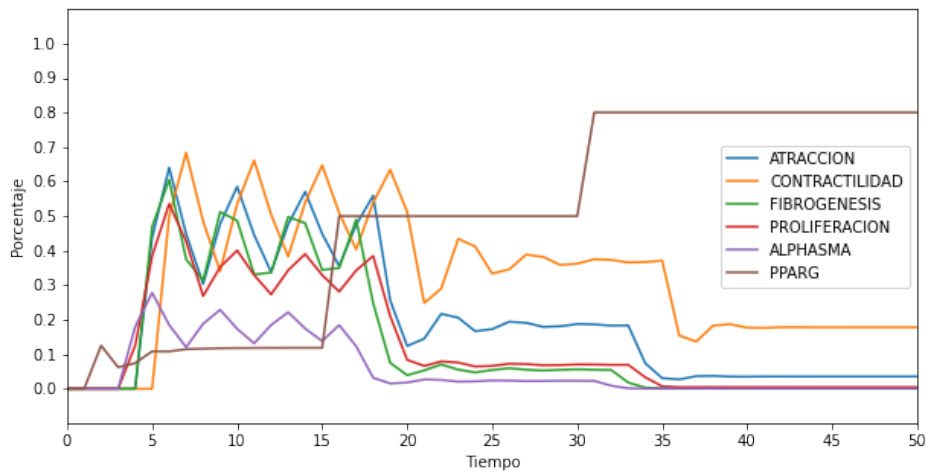


Figura 3.13: Simulación del modelo de la HSC con las condiciones iniciales $PDGF = 0.5$, $ADIPOQ = 0.5$, $TNF = 0.5$, $LEPTIN = 0.5$ y $TGF\beta = 0.5$ forzando $PPAR\gamma = 0.5$ a partir de $t = 15$ y $PPAR\gamma = 0.8$ a partir de $t = 30$.

Como se puede apreciar en la simulación de dicho tratamiento, la activación gradual de $\text{PPAR}\gamma$ ya no reduce a 0 a ninguno de los vértices de salida del modelo pero sí reduce el porcentaje al que convergen y su magnitud de oscilación. La activación momentánea de $\text{PPAR}\gamma$, por otro lado, cambia el comportamiento de las oscilaciones en las curvas de los vértices de salida (fig. 3.14).

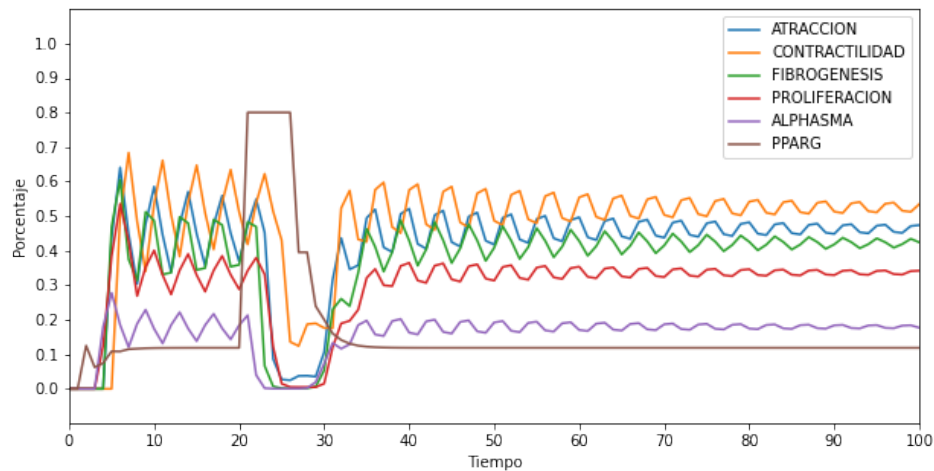


Figura 3.14: Simulación del modelo de la HSC con las condiciones iniciales $\text{PDGF} = 0.5$, $\text{ADIPOQ} = 0.5$, $\text{TNF} = 0.5$, $\text{LEPTIN} = 0.5$ y $\text{TGF}\beta = 0.5$ forzando $\text{PPAR}\gamma = 0.8$ con $20 \leq t \leq 25$.

Esta activación parcial de $\text{PPAR}\gamma$ ayuda a reducir los efectos negativos en las HSC; pero, en cuanto se deja de forzar $\text{PPAR}\gamma$ a cierto valor, la HSC regresa a la tendencia original de los valores de sus aberraciones. Adicionalmente se observó que una activación demasiado corta de $\text{PPAR}\gamma$ puede tener un efecto de «rebote» sobre los valores de los vértices de salida. Para ilustrar esto se realizó un experimento forzando $\text{PPAR}\gamma = 0.8$ únicamente en el tiempo $t = 20$. Es decir, para $0 \leq t \leq 19$ y $21 \leq t$, $\text{PPAR}\gamma$ se comportó de manera «natural» según las interacciones del modelo (fig. 3.15).

3. DISEÑO DEL MODELO

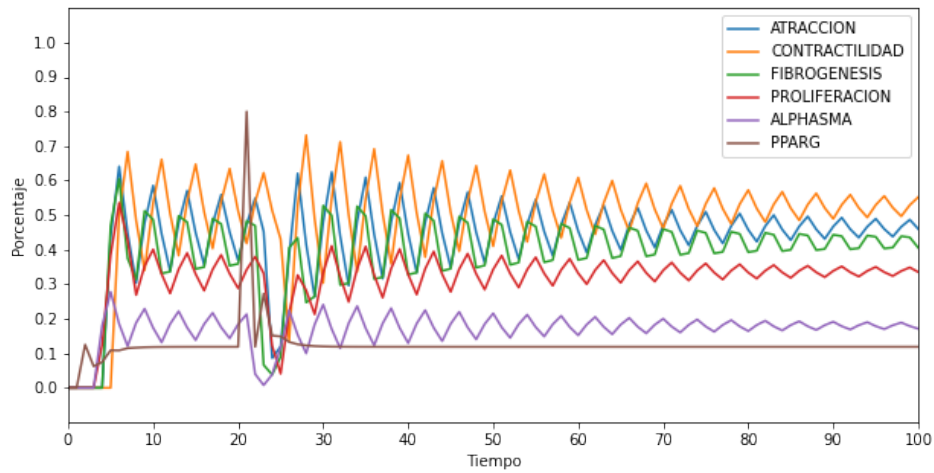


Figura 3.15: Simulación del modelo de la HSC con las condiciones iniciales $PDGF = 0.5$, $ADIPOQ = 0.5$, $TNF = 0.5$, $LEPTIN = 0.5$ y $TGF\beta = 0.5$ forzando $PPAR\gamma = 0.8$ en $t = 20$.

3.3.5. PPAR γ como factor convergente

Como se observó en las iteraciones de las ecuaciones de ψ_t , existe una tendencia de los valores de los vértices de salida del modelo a converger sinusoidalmente a algún valor. Al hacer un análisis (fig. 3.16) y distintas pruebas entre los valores de entrada del sistema se detectó que ADIPOQ es el gen que produce este efecto.

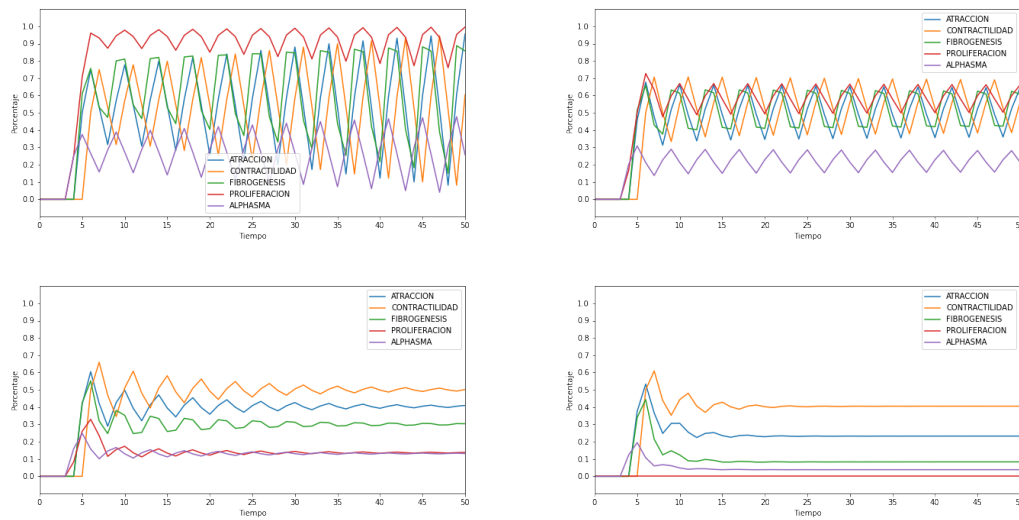


Figura 3.16: Simulaciones del modelo de la HSC con las condiciones iniciales PDGF = 0.5, TNF = 0.5, LEPTIN = 0.5 y TGF β = 0.5. Adicionalmente se estableció la condición inicial ADIPOQ = 0, ADIPOQ = $\frac{1}{3}$, ADIPOQ = $\frac{2}{3}$ y ADIPOQ = 1 para la esquina superior izquierda, la esquina superior derecha, la esquina inferior izquierda y la esquina inferior derecha respectivamente.

Sin embargo, dada la notable participación de PPAR γ en el comportamiento de las HSC, se debe recordar que ADIPOQ activa directamente a este gen (fig 3.2). En los experimentos realizados con el modelo se observó que, en momento en el que PPAR γ se inactiva, las gráficas de los vértices de salida del modelo vuelven a adquirir su dinámica divergente (fig. 3.17).

3. DISEÑO DEL MODELO

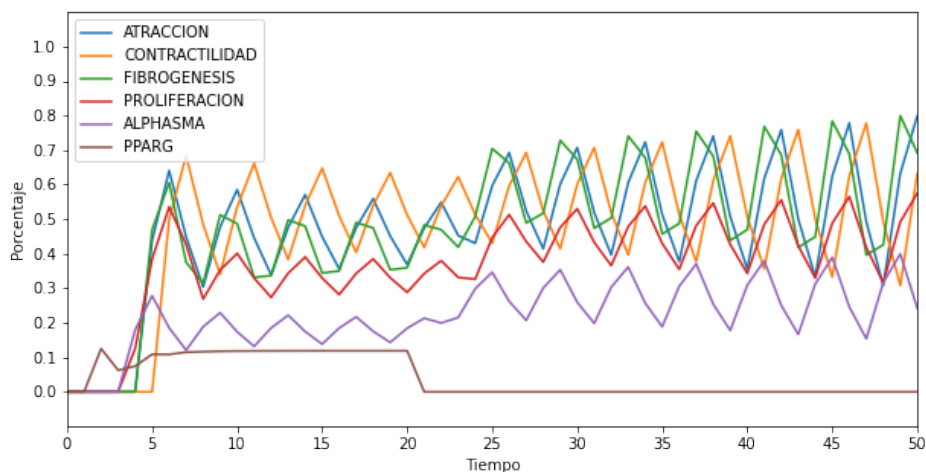


Figura 3.17: Simulaciones del modelo de la HSC con las condiciones iniciales $PDGF = 0.5$, $ADIPOQ = 0.5$, $TNF = 0.5$, $LEPTIN = 0.5$ y $TGF\beta = 0.5$ forzando $PPAR\gamma = 0$ a partir de $t = 20$.

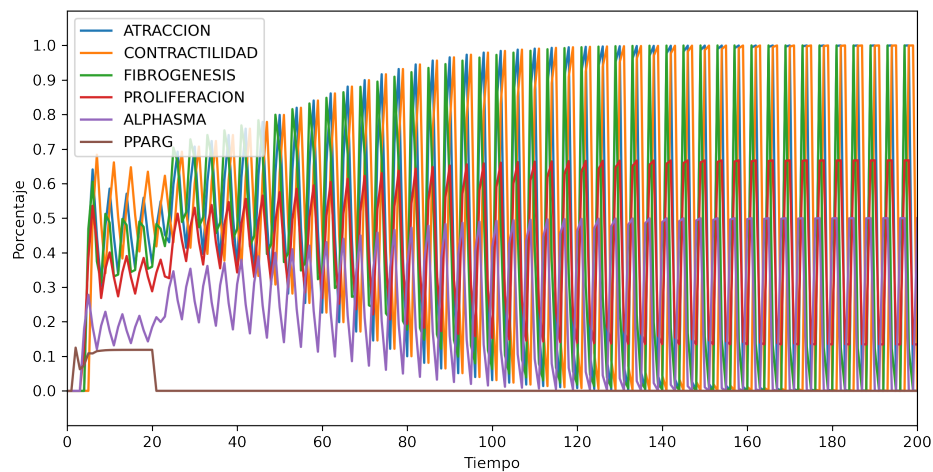


Figura 3.18: Simulaciones del modelo de la HSC con las condiciones iniciales $PDGF = 0.5$, $ADIPOQ = 0.5$, $TNF = 0.5$, $LEPTIN = 0.5$ y $TGF\beta = 0.5$ forzando $PPAR\gamma = 0$ a partir de $t = 20$ durante 200 unidades de tiempo.

El impacto de esta divergencia llega a ser tal que, al observar el comportamiento del modelo durante más unidades de tiempo, se puede notar que la activación de las aberraciones de la célula estelar hepática comienzan a oscilar alcanzando los valores 0 y 1 (fig. 3.18). Este comportamiento, resultante del cambio de valor de $PPAR\gamma$ de 0.1 a 0 —un cambio pequeño—, es muy similar al comportamiento de la HSC en el caso booleano de activación parcial.

Esto plasma el efecto de $PPAR\gamma$ en este nuevo modelo afectando las curvas generadas por las ecuaciones de los vértices de salida de la digráfica. Este efecto se da de tal suerte que a mayor sea el porcentaje de activación de este gen, mayor será la velocidad de convergencia de cada curva. La activación gradual de $PPAR\gamma$ sirve entonces como un estabilizador de los valores de salida. En términos biológicos esto quiere decir que, $PPAR\gamma$ no sólo es efectivo para inhibir la activación de las HSC, si no que también hace que las aberraciones de las HSCs activadas converjan a un punto.

Conclusiones

Los modelos dinámicos construidos sobre digráficas bicoloreadas pueden aportar mucha información sobre el comportamiento de ciertos procesos biológicos. A pesar de las esperanzas que estas funciones —a las que se nombraron oráculos— puedan presentar para quitar el velo que separa a la humanidad de su futuro y poder predecirlo; se debe notar que las piezas fundamentales de los oráculos son sus neuronas. Es decir, para lograr estudiar al universo con estos modelos, no sólo se tendría el reto de estudiar las partículas que componen al universo así como sus interacciones —que si se cuenta con suerte será una cantidad a lo más numerable—, si no que también se deberían calcular —para cada partícula— sus neuronas correspondientes que, además, variarían con el tiempo.

Adicionalmente se debe notar que, si bien se pudiera identificar y cuantificar las partículas del universo, puede que no tengan sólo tres tipos de interacciones —positiva, negativa o nula— entre ellas. Es por esto que probablemente dos colores no sean suficientes para alcanzar a describir las interacciones que suceden en el universo. Incluso puede que se necesiten \aleph_0 colores —y esto complicaría mucho la lógica de construcción de las neuronas—. Sin embargo para este caso en particular el modelo arroja resultados que son congruentes con los estudios médicos realizados alrededor de las células estelares hepáticas.

Durante la construcción de las neuronas para el sistema dinámico H surgió la inquietud sobre la relevancia que tienen los genes para afectarse entre ellos. Es decir, dado un gen g_2 afectado por otro gen g_1 —supóngase que dicha afectación es por una relación de activación ($g_1 \rightarrow g_2$)— podría ser que con poco que se active g_1 resulte que g_2 se encuentre expresándose a una gran escala. Este tipo de relaciones se pueden apreciar en las curvas de activación entre genes (fig. 2.8). Para esto se propone estudiar si existen factores $r \in \mathbb{R}$ tales que $r > 0$ y —por ejemplo— $\psi_{t+1}(g_2) = \psi_t(g_1)^r$. Es importante notar que r sería un valor que represente específicamente la interacción entre g_1 y g_2 .

4. CONCLUSIONES

Nótese que si $r \in (0, 1)$ el gen g_1 afecta «fuertemente» al gen g_2 pero si $r \in (1, \infty)$ el gen g_1 lo afecta «suavemente» —esto al menos en comparación con las afectaciones lineales presentadas por las neuronas η_i^φ del sistema dinámico H —.

Más aún, se podría extender el estudio para cada par de moléculas que tengan algún tipo de relación (activación o inhibición) de tal suerte que se modele una función

$$f_{g_1}^{g_2} : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$$

En donde se capture la curva de respuesta de la interacción de g_1 hacia g_2 para integrar al modelo de la siguiente manera:

$$\psi_{t+1}(g_2) = f_{g_1}^{g_2} \circ \psi_t(g_1)$$

Es decir, lo que se busca es contar con un mecanismo que no sólo contemple relaciones lineales de activación e inhibición entre genes; si no con uno que dote de mayor riqueza biológica al modelo presentado en este trabajo contemplando las curvas de activación e inhibición entre moléculas dentro de sus vías de señalización.

Se puede apreciar que, contar con un modelo dinámico real —no booleano— ofrece una perspectiva más apegada a la realidad genética y biológica de las células. Esto es debido a que, al activarse un gen, se producen varias copias del mismo que, a su vez, se utilizan para sintetizar una o más proteínas asociadas a éste. Gracias a esta representación también se logró observar el factor de convergencia de PPAR γ que —si bien no lleva a las HSC a un estado de quiescencia— al menos estabiliza los efectos de las mismas en su estado de activación total.

Desde un punto de vista matemático un modelo real ofrece más posibilidades de análisis —que uno booleano— debido a la norma inducida por el producto interno en el subespacio $[0, 1]^n \subset \mathbb{R}^n$ con $n \in \mathbb{N}$. Es decir —sobre el sistema dinámico $(\mathbb{N}, [0, 1]^{38}, H)$ construido en el capítulo anterior— se puede medir la distancia entre $H(t_a, e_b)$ y $H(t_x, e_y)$ utilizando $\|H(t_a, e_b) - H(t_x, e_y)\|$. Nótese que a , b , x y y no forzosamente están relacionados, esto quiere decir que se puede estudiar la distancia entre dos estados iniciales distintos a tiempos distintos —también se podría estudiar la distancia del mismo estado inicial a tiempos distintos o, análogamente, de dos estados iniciales distintos al mismo tiempo—. En principio, en el caso booleano también podría utilizarse la norma inducida por el producto interno en el subespacio $\{0, 1\}^n \subset \mathbb{R}^n$ pero la noción de convergencia deja de ser tan «fina» ya que la distancia mínima entre dos puntos es 1.

Por otro lado el modelo ofrece resultados bastante útiles para la dosología¹ en términos de un posible tratamiento. En los experimentos en los que se activó de manera

¹La dosología es la parte de la medicina que estudia la dosificación de los medicamentos.

momentánea a PPAR γ (fig. 3.15) se observó que dicha activación puede tener efectos contrarios a los deseados. Es decir, la activación momentánea de PPAR γ ocasionó un aumento momentáneo en las «aberraciones» expresadas por las células estelares hepáticas —que son factor fundamental del desarrollo de la fibrosis hepática—. En otras palabras: este modelo no sólo demuestra la efectividad de ciertos genes para revertir la fibrosis hepática, sino que también permite estudiar la dosis necesaria (en porcentaje de activación) durante el tiempo necesario para frenar dicha patología.

Funciones booleanas

A continuación se muestran las proposiciones lógicas entre los genes de las HSC extraídos de [2] sobre los cuales se realizaron modificaciones relatadas en el capítulo 3 y fueron transformadas a su forma normal disyuntiva.

ADIPOR2 *= ADIPOQ

α SMA *= $TGF\beta R \wedge \neg PPAR\gamma$

AMPK *= ADIPOR2

AP1 *= $(JUND \wedge C-FOS) \vee (C-JUN \wedge C-FOS)$

ATRACCION *= $NF-\kappa B$

C-FOS *= $MEK1-2 \vee CTGF$

C-JUN *= $PDGFR\beta$

COL1A1 *= $CTGF \wedge \neg PPAR\gamma$

COL1A2 *= SMAD3

CONTRACTILIDAD *= EDNR

CTGF *= SMAD3

EDNR *= ET1

ELK1 *= $MEK1-2 \vee CTGF$

ET1 *= FN1

FIBROGENESIS *= $COL1A1 \wedge (COL1A2 \vee TIMP1 \vee PAI1)$

FN1 *= SMAD3

JAK2 *= $LEPTIN \wedge \neg AMPK$

JUND *= $MEK1-2 \wedge \neg PPAR\gamma$

LXRalpha *= $PPAR\gamma \wedge \neg TGF\beta R \wedge \neg JAK2$

MEK1-2 *= $PDGFR\beta$

A. FUNCIONES BOOLEANAS

$NF-\kappa B * = CTGF$

$PAI1 * = SMAD3$

$PDGFR\beta * = PDGF \wedge \neg PPAR\gamma \wedge \neg AMPK$

$PI3K-AKT * = PDGFR\beta$

$PPAR\gamma * = (ADIPOR2 \vee LXRalpha) \wedge \neg TGF\beta R \wedge \neg TNF \wedge \neg PI3K-AKT$

$PROLIFERACION * = (ELK1 \wedge VEGF) \vee (ELK1 \wedge TIMP1) \vee (ELK1 \wedge NF-\kappa B) \vee (TIMP1 \wedge VEGF)$

$\vee (VEGF \wedge NF-\kappa B) \vee (TIMP1 \wedge NF-\kappa B) \wedge \neg ADIPOR2$

$SMAD2 * = TGF\beta R \vee TRPM7$

$SMAD3 * = (TGF\beta R \vee TRPM7) \wedge \neg SMAD7 \wedge \neg PPAR\gamma$

$SMAD7 * = SMAD3$

$TGF\beta R * = TGF\beta \wedge \neg PPAR\gamma$

$TIMP1 * = AP1$

$TRPM7 * = SMAD2 \vee PDGFR\beta$

$VEGF * = PI3K-AKT$

Para la elaboración de los cálculos del modelo se utilizó el lenguaje de programación Python

B.1. Función IterarDinamica

La función IterarDinamica es la función principal de este trabajo. Esta cuenta con un bucle iterativo dentro del cual se tradujeron las ecuaciones presentadas en el capítulo 3. IterarDinamica recibe 3 argumentos:

- Una tabla con 38 columnas (una por cada gen) y una única fila que contiene los valores iniciales de cada uno de ellos
- Un entero μ que define la cantidad de veces que se iterará la función. El valor predeterminado de este argumento es 50.
- Una tabla de alteraciones en donde se puede forzar el valor de algún gen de la iteración i a la j con $i, j \in \mathbb{N}$ y $i < j$. El valor predeterminado de este argumento es una lista vacía.

En cada iteración la función genera una nueva tabla con el nuevo valor de cada vértices dados los valores anteriores de todos los vértices que están relacionados con dicho vértice. Una vez terminados los cálculos concatena la nueva tabla a la anterior almacenando así, en una única tabla, todos los valores de cada vértice bajo ψ_t con $0 \leq t \leq \mu$.

A continuación se muestra el código de la función IterarDinamica

B. CÓDIGOS

```
1 def IterarDinamica(M, iteraciones=50, alteraciones=[]):
2     for i in range(0, iteraciones):
3         NE = {} #Nuevos estados
4         NE["ADIPOQ"] = M["ADIPOQ"][i]
5         NE["ADIPOR2"] = M["ADIPOQ"][i]
6         NE["ALPHASMA"] = M["TGFBR"][i]*(1-M["PPARG"][i])*M["CTGF"][i]
7         NE["AMPK"] = M["ADIPOR2"][i]
8         NE["AP1"] = 1-(1-M["JUND"][i]*M["CFOS"][i])*(1-M["CJUN"][i]*M["
9         CFOS"][i])
10        NE["ATRACCION"] = M["NFKB"][i]
11        NE["CFOS"] = 1-(1-M["MEK12"][i])*(1-M["CTGF"][i])
12        NE["CJUN"] = M["PDGFRB"][i]
13        NE["COL1A1"] = M["CTGF"][i]*(1-M["PPARG"][i])
14        NE["COL1A2"] = M["SMAD3"][i]
15        NE["CONTRACTILIDAD"] = M["EDNR"][i]
16        NE["CTGF"] = M["SMAD3"][i]*(1-M["PPARG"][i])
17        NE["EDNR"] = M["ET1"][i]
18        NE["ELK1"] = 1-(1-M["MEK12"][i])*(1-M["CTGF"][i])
19        NE["ET1"] = M["FN1"][i]
20        NE["FIBROGENESIS"] = 1-(1-M["COL1A1"][i]*M["COL1A2"][i])*(1-M["
21        COL1A1"][i]*M["TIMP1"][i])*(1-M["COL1A1"][i]*M["PAI1"][i])
22        NE["FN1"] = M["SMAD3"][i]
23        NE["JAK2"] = M["LEPTIN"][i]*(1-M["AMPK"][i])
24        NE["JUND"] = M["MEK12"][i]*(1-M["PPARG"][i])
25        NE["LEPTIN"] = M["LEPTIN"][i]
26        NE["LXRALPHA"] = M["PPARG"][i]*(1-M["TGFBR"][i])*(1-M["JAK2"][i]
27        ])
28        NE["MEK12"] = M["PDGFRB"][i]
29        NE["NFKB"] = M["CTGF"][i]
30        NE["PAI1"] = M["SMAD3"][i]*(1-M["PPARG"][i])
31        NE["PDGF"] = M["PDGF"][i]
32        NE["PDGFRB"] = M["PDGF"][i]*(1-M["PPARG"][i])*(1-M["AMPK"][i])
33        NE["PI3KAKT"] = M["PDGFRB"][i]
34        NE["PPARG"] = 1-(1-M["ADIPOR2"][i]*(1-M["TGFBR"][i])*(1-M["TNF"
35        ] [i])*(1-M["PI3KAKT"][i]))*(1-M["LXRALPHA"][i]*(1-M["TGFBR"][i])*(1-M
36        ["TNF"][i])*(1-M["PI3KAKT"][i]))
```

```

32     NE["PROLIFERACION"] = 1-(1-M["ELK1"][i]*M["VEGF"][i]*(1-M["
ADIPOR2"][i]))*(1-M["ELK1"][i]*M["TIMP1"][i]*(1-M["ADIPOR2"][i]))*(1-
M["ELK1"][i]*M["NFKB"][i]*(1-M["ADIPOR2"][i]))*(1-M["TIMP1"][i]*M["
VEGF"][i]*(1-M["ADIPOR2"][i]))*(1-M["VEGF"][i]*M["NFKB"][i]*(1-M["
ADIPOR2"][i]))*(1-M["TIMP1"][i]*M["NFKB"][i]*(1-M["ADIPOR2"][i]))
33     NE["SMAD2"] = 1-(1-M["TGFBR"][i]*(1-M["TRPM7"][i]))
34     NE["SMAD3"] = 1-(1-M["TGFBR"][i]*(1-M["SMAD7"][i]*(1-M["PPARG"
][i]))*(1-M["TRPM7"][i]*(1-M["SMAD7"][i]*(1-M["PPARG"][i]))))
35     NE["SMAD7"] = M["SMAD3"][i]
36     NE["TGFB"] = M["TGFB"][i]
37     NE["TGFBR"] = M["TGFB"][i]*(1-M["PPARG"][i])
38     NE["TIMP1"] = M["AP1"][i]
39     NE["TNF"] = M["TNF"][i]
40     NE["TRPM7"] = 1-(1-M["SMAD2"][i]*(1-M["PDGFRB"][i]))
41     NE["VEGF"] = M["PI3KAKT"][i]
42
43     if len(alteraciones) != 0:
44         for ALT in alteraciones:
45             if((ALT[0]<=i and i<=ALT[1]) or (ALT[0]<=i and ALT
[1]==-1)):
46                 NE[ALT[2]]=ALT[3]
47
48     NEDF = pd.DataFrame(NE, index=[0])
49
50     M = pd.concat([M,NEDF], ignore_index= True)
51     return M

```

B.2. Función AnalisisRobusto

La función AnalisisRobusto es una función que comprueba la robustez de los resultados a los que se llegaron en tanto a la activación o quiescencia de las HSC en los análisis booleanos. Esta cuenta con un bucle iterativo dentro del cual genera un vector aleatorio por cada iteración y reemplaza los valores fijos a estudiar; posteriormente utiliza la función IterarDinamica previamente descrita para calcular la dinámica de la célula y guarda cada tabla resultante de esta función en un diccionario. Finalmente realiza un

B. CÓDIGOS

promedio, por entrada, de las matrices almacenadas para generar una nueva matriz que almacena dichos promedios.

Es decir, si M_1, M_1, \dots, M_n son las n matrices generadas por las n corridas de la función `IterarDinamica` sobre los vectores con valores aleatorios —salvo los que se fijaron como condiciones iniciales—, entonces la función `AnalisisRobusto` regresa una matriz P tal que $\forall i, j \in \{1, 2, \dots, n\}$:

$$P_{ij} = \frac{\sum_{k=1}^n (M_k)_{ij}}{n}$$

La función `AnalisisRobusto` recibe 3 argumentos:

- Una tabla con tantas columnas como genes se hayan fijado y una única fila que contiene los valores iniciales de cada uno de ellos
- Un entero x que define la cantidad de tablas a generar por `IterarDinamica`. El valor predeterminado de este argumento es 10.
- Un entero μ que define la longitud de las tablas a crear por la función `IterarDinamica`. El valor predeterminado de este argumento es 50.
- Una tabla de alteraciones en donde se puede forzar el valor de algún gen de la iteración i a la j con $i, j \in \mathbb{N}$ y $i < j$. El valor predeterminado de este argumento es una lista vacía.

A continuación se muestra el código de la función `AnalisisRobusto`:

```
1 def AnalisisRobusto(M, Tablas=10, iteraciones=50, alteraciones=[]):
2     D={}
3     for i in range(0, Tablas):
4         EI = pd.DataFrame(np.random.randint(2, size=(1, len(genes))),
5                             columns=genes)
6         for column in M:
7             EI[column]=M[column][0]
8         D[i] = IterarDinamica(EI, iteraciones, alteracion)
9         RC = pd.DataFrame(np.zeros((iteraciones+1, len(genes))), columns=
10            genes)
11         for column in D[0]:
12             for i in range(0, iteraciones+1):
```

```
11         valor = 0
12         for t in range(0,Tablas):
13             valor += D[t][column][i]
14         RC[column][i] = valor/Tablas
15     return RC
```


«Los labios de la sabiduría permanecen cerrados, excepto para el oído capaz de comprender.»

Bibliografía

- [1] Strausz R. What is life, beyond physics?. 2020. (en progreso) [30](#)
- [2] Diana E. García, Modelación de la red de regulación del factor de transcripción de PPAR γ asociada a fibrosis hepática. 2016 pp. 75, Ciudad Universitaria, CDMX. [11](#), [33](#), [36](#), [39](#), [41](#), [67](#)
- [3] Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter. Molecular Biology of the cell. 6th ed. Capítulo 6 pp 299–368, 2015. [7](#), [8](#)
- [4] Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter. Molecular Biology of the cell. 6th ed. Capítulo 15 pp 813–888, 2015. [9](#), [14](#), [28](#)
- [5] Dahm, Ralf. Friedrich Miescher and the discovery of DNA. Developmental Biology 278. 2005. pp 274-288 [5](#)
- [6] Dahm, R. Discovering DNA: Friedrich Miescher and the early years of nucleic acid research. Hum Genet 122. 2008. pp 565-581 [5](#)
- [7] Levene, Phoebus. The structure of yeast nucleic acid. J Biol Chem 40. 1919. pp 415-424. [5](#)
- [8] Dhanda, J. S.; Shyam, S. Chauhan. Structural Levels of Nucleic Acids and Sequencing All India Institute of Medical Sciences, ed. Molecular Biology. 2008. [5](#)
- [9] Astbury, W. Nucleic acid. Symp. SOC. Exp. Bbl 1 (66). 1947 [5](#)
- [10] Hutter, Carolyn M. Haploide. National Human Genome Research Institute. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Haploide> [6](#)
- [11] ¿Qué es el ADN no codificante?. MedlinePlus, Información de salud para usted. <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/basica/adnocodificante/> [6](#)

BIBLIOGRAFÍA

- [12] Herrero Uribe, Libia ¿Qué es la vida? ¿La ciencia, se atreve a definirla?. *Diálogos Revista Electrónica de Historia* [en línea]. 2006, 7(1), 1-35. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43970102> 1
- [13] Zell-Ravenheart, Oberon. *Creating circles & ceremonies: rituals for all seasons and reasons*. 2006. pp 192-196. 1
- [14] Sayés, José Antonio. *Escatologías*. Capítulo VI: La retribución ultraterrena. 2006. pp 117-136. 1
- [15] National Human Genome Research Institute. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/organo> 10
- [16] Stanford Children's Health. <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anatomyandfunctionoftheliver-90-P06162> 10
- [17] Hepatic stellate cells: it's role in normal and pathological conditions. *Gastroenterología y Hepatología*. Vol. 29. Núm. 2. pp 93-101. 2006 10
- [18] Bandyopadhyay, K., Marrero, I. & Kumar, V. NKT cell subsets as key participants in liver physiology and pathology. *Cell Mol Immunol* 13, 337–346 (2016). 10, 11
- [19] D Rockey. The cellular pathogenesis of portal hypertension: stellate cell contractility, endothelin, and nitric oxide. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 25(1):2–5, 1997. 10, 39
- [20] Runping Gao and David R. Brigstock. Connective Tissue Growth Factor (CCN2) Induces Adhesion of Rat Activated Hepatic Stellate Cells by Binding of Its C-terminal Domain to Integrin $\alpha\beta3$ and Heparan Sulfate Proteoglycan. *Journal of Biological Chemistry*, 279(10):8848–8855, 2004. 39
- [21] G Huang and D R Brigstock. Regulation of hepatic stellate cells by connective tissue growth factor. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 17:2495–2507, 2012. 39
- [22] A. Rachfal and D. Brigstock. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in hepatic fibrosis. *Hepatology Research*, 26(1):1–9, 2003. 39
- [23] Purves, W. K., Sadava, D. E., Orians, G. H., y Heller, H.C. (2003). Figura 14.11. Potential points for the regulation of gene expression in eukaryotes (Puntos potenciales de la regulación de la expresión génica en eucariontes). En *Life: The science of biology* (7a ed., p. 290). Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- [24] Geerts A (2001). "History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells". *Semin Liver Dis*. 21 (3): 311–35. doi:10.1055/s-2001-17550. PMID 11586463. 10

-
- [25] | Bernhard Saile, Nina Matthes, H El Armouche, Katrin Neubauer, and Giuliano Ramadori. The bcl, NFkappaB and p53/p21W AF 1 systems are involved in spontaneous apoptosis and in the anti-apoptotic effect of TGF-beta or TNF-alpha on activated hepatic stellate cells. *European journal of cell biology*, 80(8):554–561, 2001.
- [26] Scott L. Friedman. Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. *Physiol. Rev.*, 88:125–172, 2008. 38
- [27] Kai Sun, Qian Wang, and Xiao-Hui Huang. PPAR gamma inhibits growth of rat hepatic stellate cells and TGF beta-induced connective tissue growth factor expression. *Acta pharmacologica Sinica*, 27(6):715–723, 2006. 39
- [28] Caiyan Zhao, Wei Chen, Liu Yang, Lihong Chen, Stephen a. Stimpson, and Anna Mae Diehl. PPAR γ agonists prevent TGF β 1/Smad3-signaling in human hepatic stellate cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 350(2):385–391, 2006. 40
- [29] Célula. NIH, Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/celula> 5
- [30] Chromosome. MedlinePlus, Trusted Health Information for You. <https://medlineplus.gov/ency/article/002327.htm> 6
- [31] What is a gene?. MedlinePlus, Trusted Health Information for You. <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/basics/gene/>
- [32] Culebras, Jesús M, San Mauro Martin, Ismael, & Vicente-Vacas, Luis. (2020). COVID-19 y otras pandemias. *Journal of Negative and No Positive Results*, 5(6), 644-664. Epub 03 de mayo de 2021. <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.3750> 2
- [33] Terminación del Proyecto Genoma Humano: Preguntas frecuentes. NIH, Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.genome.gov/11510905/preguntas-maacutes-frecuentes> 8
- [34] A. Hamosh. (2020). LEPTIN; LEP. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/164160> 34
- [35] P. J. Converse (2013). ADIPOCYTE-, C1q-, AND COLLAGEN DOMAIN-CONTAINING; ADIPOQ. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/605441> 34
- [36] P. J. Converse (2017). PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR, BETA POLYPEPTIDE; PDGFB. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/190040> 35

- [37] P. J. Converse (2016). TUMOR NECROSIS FACTOR; TNF. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/191160> 35
- [38] A. Hamosh (2020). TRANSFORMING GROWTH FACTOR, BETA-1; TGF β 1. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/190180> 35
- [39] C. A. Bocchini (2021), PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR, BETA; PDGFRB. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/173410> 35
- [40] A. Hamosh (2019), ADIPONECTIN RECEPTOR 2; ADIPOR2. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/607946> 35
- [41] A. Hamosh (2020), JANUS KINASE 2; JAK2. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/147796> 35
- [42] C. L. Kniffin (2011), TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA RECEPTOR, TYPE I; TGFBR1. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/190181> 35
- [43] A. Hamosh (2017). PROTEIN KINASE, AMP-ACTIVATED, CATALYTIC, ALPHA-1; PRKAA1. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/602739> 36
- [44] E. S. Partan (2021). AKT SERINE/THREONINE KINASE 1; AKT1. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/164730> 36
- [45] A. Hamosh (2013). V-JUN AVIAN SARCOMA VIRUS 17 ONCOGENE HOMOLOG; JUN. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/165160> 36
- [46] B. Lige (2019). SMAD FAMILY MEMBER 3; SMAD3. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/603109> 36
- [47] A. Hamosh (2018). SMAD FAMILY MEMBER 2; SMAD2. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/601366> 36

-
- [48] E. S. Partan (2020). PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR-GAMMA; PPARG. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/601487> 36
- [49] R. Roskoski (2012), MEK1/2 dual-specificity protein kinases: structure and regulation. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177953/> 36
- [50] E. Sánchez-López, et al. (2009), El factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF): factor clave en el inicio y la progresión del daño renal. SciELO. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952009000500002 36
- [51] P. A. Hartz (2015), SMAD FAMILY MEMBER 7; SMAD7. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/602932> 36
- [52] M. J. F. O'Neill (2017), FIBRONECTIN 1; FN1. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/135600> 36
- [53] C. L. Kniffin (2017), TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL, SUBFAMILY M, MEMBER 7; TRPM7. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/605692> 37
- [54] P. J. Converse (2016), NUCLEAR RECEPTOR SUBFAMILY 1, GROUP H, MEMBER 3; NR1H3. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/602423> 37
- [55] A. Hamosh (2012), ONCOGENE JUN-D; JUND. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/165162> 37
- [56] P. A. Hartz (2005), FOS PROTOONCOGENE, AP1 TRANSCRIPTION FACTOR SUBUNIT; FOS. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/164810> 37
- [57] A. Hamosh (2016), ELK1, MEMBER OF ETS ONCOGENE FAMILY; ELK1. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/311040> 37
- [58] COL1A1 gene. collagen type I alpha 1 chain. MedlinePlus, Trusted Health Information for You. <https://medlineplus.gov/genetics/gene/coll1a1/> 37
-

BIBLIOGRAFÍA

- [59] A. Hamosh (2016), ENDOTHELIN 1; EDN1. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/131240> 37
- [60] B. Lige (2019), VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR A; VEGFA. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/192240> 37
- [61] M. Karin, et al. (1997), AP-1 function and regulation. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9069263/> 37
- [62] S. A. Rasmussen (2020), COLLAGEN, TYPE I, ALPHA-2; COL1A2. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/120160> 38
- [63] A. Hamosh (2018), ENDOTHELIN RECEPTOR, TYPE A; EDNRA. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/131243> 38
- [64] C. L. Kniffin (2021), NUCLEAR FACTOR KAPPA-B, SUBUNIT 1; NFKB1. OMIM[®], Online Mendelian Inheritance in Man[®], An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/entry/164011> 38
- [65] NF- κ B. NIH, Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/nf-kb> 38
- [66] (2021) TIMP1 TIMP metallopeptidase inhibitor 1 [Homo sapiens (human)]. NCBI, National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7076> 38
- [67] (2021) SERPINE1 serpin family E member 1 [Homo sapiens (human)]. NCBI, National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5054> 38
- [68] Proliferación celular. NIH, Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/proliferacion-celularatra> 38