



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS
MATEMÁTICAS

FACULTAD DE CIENCIAS

MODELOS MATEMÁTICOS DE LA
DINÁMICA DE LA FORMACIÓN DE
ÓRGANOS FLORALES

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
MAESTRA EN CIENCIAS

P R E S E N T A

YURIRIA CORTÉS POZA

DIRECTOR DE LA TESIS:
DR. PABLO PADILLA LONGORIA

MÉXICO, D.F.

MAYO, 2012

Modelos matemáticos de la dinámica de la formación de órganos florales



Yuriria Cortés Poza

Índice general

Resumen	5
Introducción	7
Capítulo 1. Antecedentes	13
1. La flor	14
2. Modelo ABC	16
3. Redes de regulación genética	20
4. Paisaje epigenético	23
5. Morfogenénesis	25
6. Teoría de Sturm-Liouville	27
7. Soluciones en series de potencias	46
Capítulo 2. Construcción del modelo y resultados	57
1. Red booleana	57
2. Reducción de coordenadas	60
3. Paisaje epigenético	63
4. Sistema de reacción difusión	65
Capítulo 3. Conclusiones	85
Apéndice A. Algoritmos	87
Apéndice B. Reglas lógicas	91
Apéndice. Bibliografía	101

Resumen

En este trabajo desarrollamos un modelo matemático que logra recuperar la configuración espacial de la flor de la planta *Arabidopsis thaliana*. Dicha configuración es observada todas las Angiospermas (aproximadamente 250,000 especies) y en todas ellas, excepto en la *Lacandonia schismatica* consta de sépalos, pétalos, estambres y carpelos de la periferia al centro de la flor, respectivamente. En la *Lacandonia schismatica* los estambres son centrales y los carpelos los rodean.

Iniciamos construyendo un sistema dinámico discreto a partir de datos experimentados formalizados en reglas lógicas por estudios previos. De éste obtenemos información que nos servirá para construir un campo potencial que gobernará la dinámica del modelo continuo, que consta de un sistema de ecuaciones diferenciales parciales de reacción difusión. El potencial construido estará definido por trozos y constará de cuatro cuencas, la localización y tamaño de éstas cuencas estarán dados por la información obtenida del sistema dinámico discreto. Analizando las ecuaciones obtenidas, a partir de hechos biológicos y resultados matemáticos, observamos que el sistema se puede simplificar, dando lugar a dos ecuaciones diferenciales ordinarias desacopladas.

Empezamos por resolver las ecuaciones en la primera cuenca en la que tenemos condiciones de frontera. Para encontrar la solución en este primer caso utilizamos la teoría de Sturm-Liouville (S-L) y encontramos que, ajustando parámetros, el problema de valores propios de S-L se reduce a resolver la ecuación de Bessel. Resolvemos esta última utilizando el método de Frobenius. Para las cuencas subsecuentes, tendremos condiciones iniciales completas por lo que nos quedará resolver

problemas de valores iniciales. Finalmente, *pegando* suavemente las soluciones obtenidas recuperamos el orden espacial observado en flores reales.

Habiendo construido el modelo y comprobado que se comporta como esperado, buscaremos validarlo para flores mutantes y lo utilizaremos para plantear predicciones novedosas. La investigación desarrollada en esta tesis sienta las bases para dar una explicación para arquitectura única de la flor de *Lacandonia schismática*. La metodología aquí propuesta proporciona una forma de identificar qué genes o combinaciones de genes pudieran haber sido responsables de la inversión de verticilos. Por último consideramos que esta metodología es lo suficientemente general, como para ser utilizada para estudiar otros organismos vivos.

Introducción

El campo de las biomatemáticas, que surge de la interacción entre dos grandes disciplinas, es cada vez más grande y especializado. En particular, gracias a los avances en los últimos cincuenta años en la biología molecular, surge un nuevo campo de estudio multidisciplinario, llamado biología de sistemas, que requiere de la participación de la biología, las matemáticas, la física, la química y las ciencias de la computación.

En la década de los cincuenta y sesenta se descubrió la estructura del ADN y el código genético. Se encontró que la información contenida en los genes determina la estructura de las proteínas involucradas en el metabolismo celular [CBBWT61]. En 1995 se obtuvo el primer genoma completo de un organismo vivo, la *Haemophilus influenzae* [FAW+95]. Actualmente se conoce el genoma completo de alrededor de 1500 especies, incluyendo la secuencia completa del ser humano [Ste01]. Gracias a estos avances, se lograron entender fenómenos que pueden asociarse a un solo gen o a un controlador genético compuesto de unos cuantos genes. Sin embargo en los últimos años, se ha visto que la compleja estructura y funcionamiento de los seres vivos no es resultado directo de la acción de genes individuales, sino que emerge de la interacción entre éstos y los mecanismos de regulación de la expresión genética en todo el genoma en conjunto con otras fuentes de restricciones, tales como la geometría de los dominios de diferenciación celular y morfogénesis, esfuerzos mecánico-elásticos o los gradientes químicos (FALTA REFERENCIA). De esta forma, ciertas características fenotípicas sólo pueden entenderse estudiando la estructura y la dinámica de las interacciones entre el conjunto completo de genes y las proteínas regulatorias

que éstos generan. Estas interacciones forman una compleja red, llamada red de regulación genética. Así, estas redes rigen el desarrollo de un organismo. Dentro de las proteínas regulatorias están los factores de transcripción. Éstos se unen a regiones regulatorias en los genes, activando o inhibiendo su expresión, controlando de esta forma que conjuntos de genes son activados en patrones temporales y espaciales específicos.

A través de los años se han propuesto diversos modelos matemáticos de redes de regulación genética, que han ido contribuyendo a entender este complejo fenómeno [SB07]. En 1961 François Jacob y Jacques Monod modelaron por primera vez una red genética utilizando ecuaciones diferenciales que describían las concentraciones de las proteínas producidas por los genes encargados de regular el transporte y metabolismo de la lactosa en la bacteria *Escherichia coli* [JM61]. Mediante este trabajo, ellos lograron distinguir entre sustancias regulatorias y los sitios donde éstas actúan para cambiar la expresión de un gen. Años después, en 1969 Stuart Kauffman modeló las redes regulatorias genéticas utilizando redes Booleanas [Kau69]. En su modelo, Kauffman centró el interés en el estado de expresión de los genes en lugar de en la concentración de las proteínas. Así, cada gen es representado por una variable booleana con dos posibles estados (prendido o apagado) y las interacciones entre estas variables están dadas por un conjunto de reglas lógicas que se construyen con base en datos experimentales. Un resultado sumamente importante del modelo de Kauffman es la existencia de puntos fijos o de órbitas periódicas en la red. Generalmente, una red tiene varios puntos fijos, cada uno de los cuales queda identificado de forma única por el conjunto de genes que están prendidos (o activados) en él. Kauffman conjeturó que los puntos fijos de la red genética correspondían a los diferentes tipos o destinos celulares. Lo anterior ha sido comprobado por varios grupos de investigación alrededor del mundo [AO03],[MAB98]. En particular, la primera red de

regulación genética anclada en datos experimentales que validó la propuesta de Kauffman es la que se utiliza en este estudio y su primera versión se encuentra en [MAB98].

Posteriormente, en 1973 René Thomas, propuso un modelar las redes regulatorias genéticas mediante sistemas dinámicos discretos y demostró que todos los estados estables pueden encontrarse mediante estos sistemas discretos [Tho73]. Thomas desarrolló una descripción lógica detallada de la mecánica que gobierna la regulación genética, incluyendo los efectos del ADN como los promotores, inicializadores, terminadores y los conceptos de dominancia y recesividad genética. Este formalismo fue después refinado para estudiar ciclos de retroalimentación [TD90]. El marco lógico introducido por Thomas ha sido aplicado de forma exitosa a diversas redes de regulación genética, incluyendo la de *Arabidopsis thaliana* [MTAB99] y la de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* [ST01],[GT03].

El analizar las propiedades estructurales y dinámicas de las redes genéticas permite entender la gran diversidad y complejidad de los seres vivos. En esta tesis se investiga la dinámica de la formación de órganos florales en la planta *Arabidopsis-thaliana*. En trabajos anteriores ([ABBC+06], [ABBC+08], [ABCA+08]) se analizó la dinámica temporal, verificando que el modelo reproduce adecuadamente el orden temporal en el que se forman los diferentes órganos florales. Aquí estudiamos la configuración espacial con la que aparecen los órganos en la flor durante su desarrollo.

Se construyó un sistema dinámico discreto (una red booleana) basado en información experimental, que consta de quince nodos (cada uno de los cuales representa a uno de los genes que participan en el desarrollo floral) y un conjunto de reglas lógicas [ABCA+08], [ESPLAB04], [ABBCP+10]. Se encontró que esta red tiene diez puntos fijos, correspondientes a los estados de expresión observados experimentalmente en los distintos tipos celulares pertenecientes a los órganos florales. En este trabajo, a partir de información obtenida de la red booleana, se

construye un sistema dinámico continuo que consta de un sistema de ecuaciones diferenciales parciales de reacción-difusión de tipo Turing, que nos permite no sólo investigar las propiedades de un ensamble de células, sino también explorar la dinámica espacial de una colección de células que se supone están conectadas por difusión. Este trabajo está organizado de la siguiente forma:

En el Capítulo 1 se exponen los antecedentes biológicos que motivan esta investigación y las técnicas matemáticas que se utilizan para la construcción del modelo. Se comienza por explorar de forma general cómo está estructurada una flor y la manera en la que se desarrolla. Posteriormente se explica en qué consiste el modelo ABC, el cual analiza las bases moleculares y genéticas de la formación de órganos florales. En la tercera sección describimos los *paisajes epigenéticos de Waddington* que utilizamos en nuestro modelo. A continuación presentamos las redes de regulación genética que rigen el desarrollo de un organismo. Por último se da una breve reseña acerca de la morfogénesis, el proceso biológico que construye la forma y estructura de los seres vivos. Posteriormente, se presenta una perspectiva general del problema de Sturm-Liouville, haciendo énfasis en resultados que se utilizarán más adelante en el trabajo y en la última sección se desarrolla la teoría necesaria para resolver en series de potencias algunas ecuaciones diferenciales que aparecen en el modelo.

En el Capítulo 2 se explica detalladamente cómo fue construido nuestro modelo y se resuelve analíticamente el sistema de ecuaciones diferenciales obtenido. Empezamos por construir un sistema dinámico discreto, basado en el modelo de Kauffman, a partir de información experimental. De este modelo se recuperan los puntos fijos que corresponden a cada uno de los órganos florales. Utilizamos esta información, junto con el número de condiciones iniciales que van a dar a cada punto fijo para construir el paisaje epigenético de la flor y definir el tamaño y ubicación de las cuencas. Puesto que no estamos interesados en los

órganos vegetativos, sólo consideraremos los puntos fijos de los cuatro órganos florales (sépalos, pétalos, estambres y carpelos). Los atractores están en un espacio de dimensión trece. Para poder trabajar con un sistema más manejable, hacemos una reducción de coordenadas usando el método de descomposición en valores singulares, de tal forma que las coordenadas de los centros de los puntos fijos queden en un espacio bidimensional. Definimos el paisaje epigenético que consta de un potencial con cuatro cuencas (cada una correspondiente a un órgano floral). El centro de cada una de las cuencas está determinada por los respectivos puntos de equilibrio del sistema discreto y su radio es inversamente proporcional al número de condiciones iniciales que fue atraído por cada uno de los puntos fijos. Definimos un sistema de dos ecuaciones diferenciales parciales de reacción difusión gobernadas por el potencial que construimos (el paisaje epigenético). Buscamos entonces las soluciones estacionarias al sistema de ecuaciones. Por la forma del potencial, éstas se desacoplan. Además utilizando un conocido teorema de simetría, debido a Gidas, Ni y Nirenberg ([Eva10], pág. 518-522) concluimos que las soluciones a nuestro sistema serán radialmente simétricas por lo que el sistema se reduce a dos ecuaciones diferenciales ordinarias. El potencial está definido por trozos, uno para cada una de las cuencas de atracción. Empezamos resolviendo nuestras ecuaciones en la cuenca de sépalos. Aquí tendremos condiciones de frontera, por lo que resolvemos como un problema de Sturm-Liouville, que se reduce en este caso a una ecuación de Bessel. Se obtiene una solución a esta última utilizando series de potencias (método de Frobenius). La solución queda expresada en términos de integrales, que se aproximan numéricamente para obtener la solución final. Al salir de la cuenca de sépalos, tendremos condiciones iniciales bien determinadas, por lo que resolveremos las ecuaciones en las cuencas subsecuentes como problemas de valores iniciales. Finalmente *pegamos* suavemente las soluciones obtenidas para obtener la solución completa a nuestro problema.

En el Capítulo 3 presentamos las conclusiones y por último incluimos

en un apéndice los códigos utilizados (en *Maple*) para resolver las integrales, *pegar* de manera suave las soluciones obtenidas y graficar los resultados.

Capítulo 1

Antecedentes

A lo largo de la historia, ha sido de gran interés entender los procesos y mecanismos mediante los cuales los seres vivos crecen y se desarrollan. El desarrollo de un organismo está caracterizado por tres eventos claves:

- El control la proliferación celular mediante el cual las células se desarrollan y se dividen, aumentando así, la población celular.

- La diferenciación celular a través de la cual las células pluripotentes, capaces de transformarse en cualquier tipo celular del organismo, adquieren sus destinos finales. Éstas sufren modificaciones y adquieren una forma y función determinada, transformando dramáticamente su tamaño, forma y actividad metabólica. La diferenciación ocurre durante el desarrollo embrionario cuando un organismo pasa de ser un cigoto a un sistema complejo de tejidos y tipos celulares; y en organismos adultos cuando hay reparación de tejidos y renovación celular normal. En las plantas este proceso se perpetúa durante todo el ciclo de vida en los meristemos (cúmulos de células indiferenciadas).

- La morfogénesis determina la forma de los tejidos, órganos y organismos enteros y la ubicación final que tendrán los tipos celulares específicos. En otras palabras, controla el surgimiento de estructuras formadas por tejidos organizados, con una distribución espacio-temporal específica. En las plantas la morfogénesis ocurre en los meristemos durante toda la vida del organismo.

Cada uno de estos procesos involucra señales que se mandan de un tejido a otro. Estas señales son el resultado de la interacción de la información genética contenida en el ADN con diversas señales ambientales.

Los mecanismos que conllevan al desarrollo de un organismo, en particular aquellos responsables de la diferenciación celular y la morfogénesis, aún no se han entendido bien, por lo que resulta de sumo interés estudiarlos y analizarlos mediante herramientas matemáticas y computacionales que permiten seguir la acción concertada de muchos componentes moleculares. En este capítulo se exponen las bases necesarias para entender el problema biológico que se trata en esta tesis.

Referencias: [Alo06], [WT10]

1. La flor

El objeto de estudio de este trabajo es la flor de la planta *Arabidopsis thaliana* (figura 1). Esta planta fue la primera cuyo genoma completo fue secuenciado. Es pariente cercano del brócoli y la coliflor. Pertenece a las plantas crucíferas o brasicáceas, una familia de la división de angiospermas dicotiledóneas que se incluyen en el orden Brassicales. Su flor se ha vuelto un sistema modelo en estudios de la diferenciación y morfogénesis, tanto experimental como teórica ([ABBCP+10]).

Las angiospermas, son plantas que producen flores, se dividen en dos grandes grupos: monocotiledóneas y dicotiledóneas. Las angiospermas están conformadas por el conjunto más diverso de plantas terrestres. Éstas se diferencian del resto de las espermatofitas (plantas vasculares que producen semillas) en que poseen verticilos o espirales ordenadas. El verticilo exterior se llama cáliz, el siguiente corola, el tercero androceo y el central gineceo, éstos están conformadas respectivamente por los sépalos, pétalos, estambres y carpelos (ver figura 2).

A pesar de que la flor es la característica esencial de las angiospermas (véase figura 3), aún no se entiende como emerge la disposición espacio-temporal de sus órganos. La secuencia espacio-temporal de los diferentes órganos florales, se conserva entre las aproximadamente 250 mil especies de angiospermas.

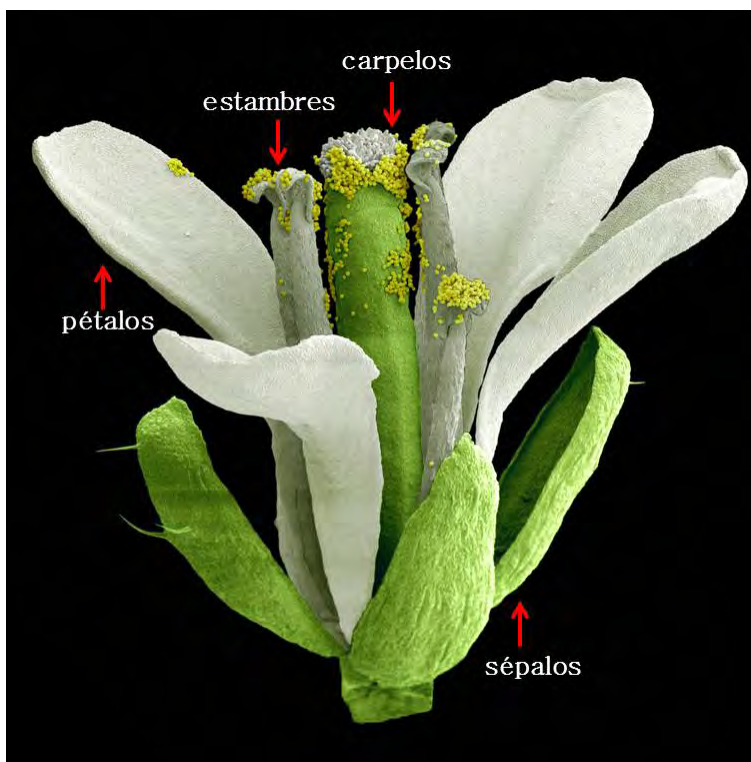


FIGURA 1. *Arabidopsis thaliana* (fotografía tomada del Instituto Max Planck)

La única excepción conocida se da en la flor de una planta micoheterótrofa (depende de un hongo para vivir) que habita en el estado mexicano de Chiapas, llamada *Lacandonia schismática* (ver figura 4), en la cual la posición espacial de los estambres y carpelos está intercambiada.

En las plantas, las células no diferenciadas o meristemáticas, se encuentran en los meristemos. Las células meristemáticas se dividen activamente y son las responsables de formar los diversos órganos de las plantas y de mantener a la planta en crecimiento. Hay dos meristemos principales en las plantas: uno en el ápice del vástago aéreo que da lugar a hojas, flores y tallos y otro en la parte de la raíz que da lugar a todas las estructuras subterráneas.

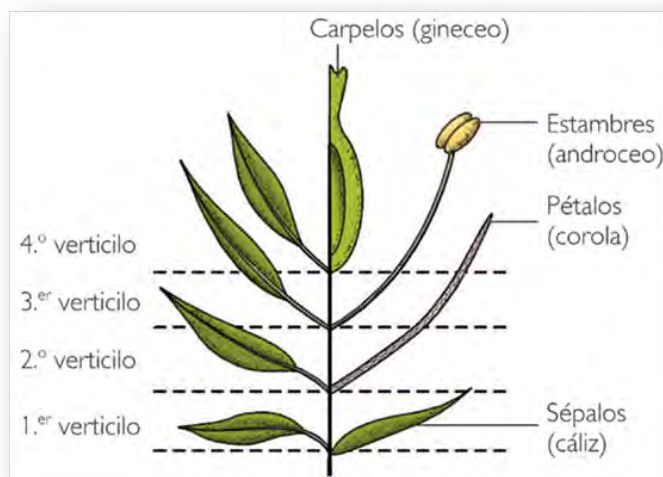


FIGURA 2. Verticilos

Cuando una planta angiosperma madura sexualmente inicia la fase de floración, el inicio de esta fase es provocado por un estímulo externo. En este momento, el meristemo apical del tallo (un meristemo vegetativo) se transforma en un meristemo de inflorescencia, en cuyos flancos aparecen posteriormente los meristemas florales. Las células del meristemo floral, se subdividen en cuatro anillos concéntricos de células primordias que darán lugar a cada uno de los órganos florales: sépalos, pétalos, estambres y carpelos.

Referencias: [Glo08],[ABBCP+10].

2. Modelo ABC

El modelo ABC, propuesto en 1991 por Enrico Coen y Elliot Meyerowitz,[CM91], logra describir las bases biológicas de la formación floral desde una perspectiva molecular y del desarrollo genético y ha sido la base para diversos estudios en angiospermas y ha permitido desarrollar nuevas hipótesis evolutivas. El modelo ABC inicialmente fue basado puramente en datos genéticos, pero desde que fue propuesto ha sido corroborado y afinado mediante técnicas de biología molecular. Este modelo ha sido



FIGURA 3. Nueve especies de angiospermas

útil no solo para llevar a cabo estudios en las dos especies de plantas en las cuales fue basado (*Arabidopsis thaliana* y *Antirrhinum majus*), sino que también ha sugerido estudios en numerosas especies de plantas, demostrando que es aplicable a casi todas las especies de plantas angiospermas [ABBCP+10].

El ADN, está compuesto de un cierto número de genes, la unidad básica de la herencia. Cada gen es un trozo de información que puede estar activo o no (prendido o apagado). Al estar activo, la célula lo utiliza para sintetizar una proteína específica. Los genes además pueden prenderse o apagarse, lo cual es fundamental para la forma en la que se desarrolla un organismo. La flor *Arabidopsis* tiene alrededor de 25,000 genes, por lo que tiene información suficiente para sintetizar al menos 25,000 proteínas diferentes (al mutarse alteran la identidad de un órgano en una porción por la de otra que normalmente se diferencia

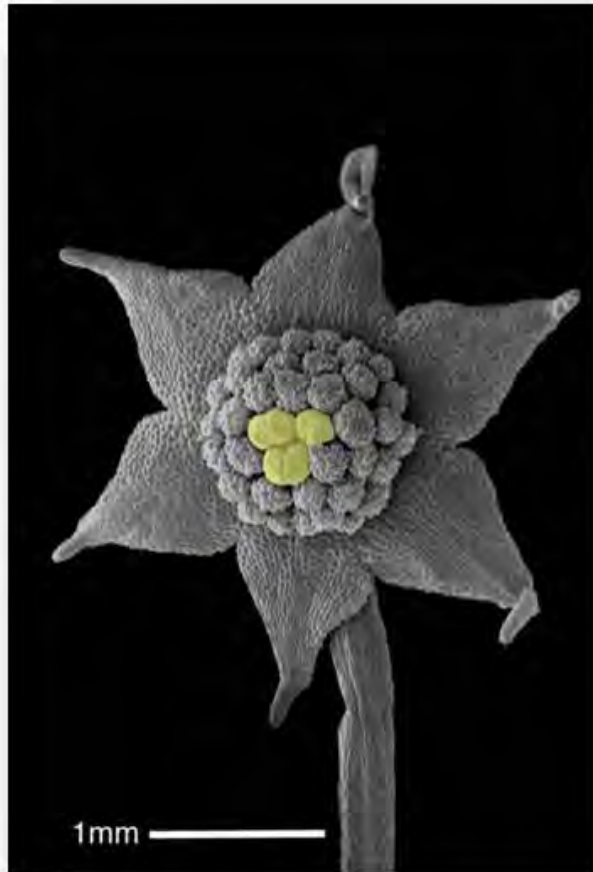


FIGURA 4. *Lacandonia schismática*

en otra posición). Estas proteínas llevan a cabo diversas funciones. Es interesante conocer y entender los mecanismos genéticos colectivos que establecen la identidad de cada órgano.

El modelo ABC, es un sencillo modelo que explica cómo la actividad y la interacción de tres genes homeóticos, tipo A, B y C, determinan la identidad de los cuatro órganos florales. Temprano en el desarrollo floral, las células del meristemo floral se encuentran ya divididas en cuatro anillos concéntricos (verticilos). En los dos verticilos exteriores

está activo el gen A; el gen B está activo en el segundo y tercer verticilo y el gen C está activo en el tercero y cuarto (central). Así, se observa que los genes A y C se requieren para diferenciar la identidad de los dos verticilos exteriores (sépalos y pétalos) o tépalos (si los sépalos y pétalos no están diferenciados) con la de los verticilos reproductivos (estambres y carpelos). Estos genes son excluyentes, por lo que la ausencia de uno de ellos da lugar a que el otro gen determine la identidad de los verticilos de la flor. El gen B es el encargado de diferenciar pétalos de sépalos y estambres de carpelos. En el esquema (5) se muestra el funcionamiento de este modelo.

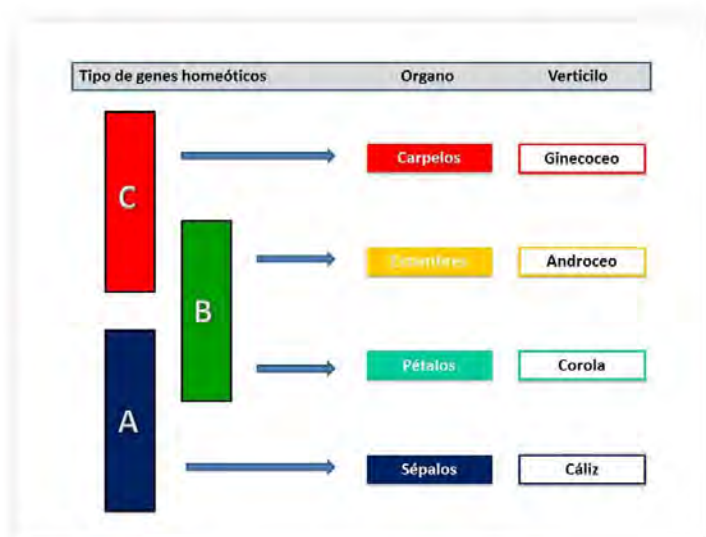


FIGURA 5. Modelo ABC

y en la figura (6) se ve cómo están activados los tres genes (A,B y C) en cada uno de los cuatro verticilos.

Con esto se puede afirmar que los reguladores principales de la identidad de los órganos florales han sido identificados. Sin embargo, se sabe que los genes A,B y C prenden toda una cascada de genes que probablemente representan miles de genes adicionales que son necesarios para que cada una de las células de los órganos florales se desarrollen de

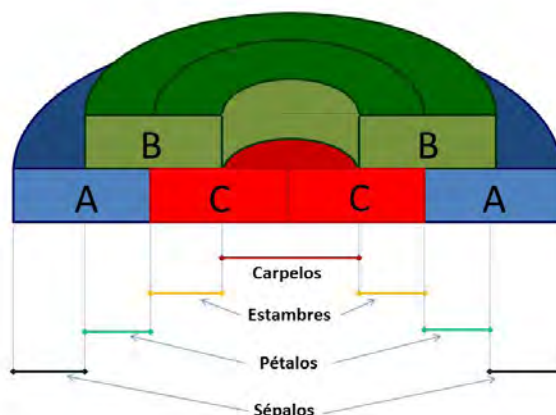


FIGURA 6. Modelo ABC

forma normal. Queda entonces por desentrañar esta cascada de actividades genéticas, que además depende de factores externos (no sólo genéticos) y que da lugar a la diferenciación de las células individuales dentro de los órganos. En este sentido, el identificar las metas directas de los genes responsables de la identidad de los órganos será un paso esencial en la tarea de entender este complejo proceso.

3. Redes de regulación genética

La interacción que se da entre los múltiples componentes de una célula, en particular entre genes y proteínas, es lo que da lugar a la regulación de los procesos celulares fundamentales. Cada proteína desempeña una función que puede promover cambios en otras moléculas de la célula. Estas moléculas pueden representarse como los nodos de una red y las interacciones como sus enlaces, con lo que podemos definir complejas redes de regulación genética que son las responsables del sostenimiento de la funcionalidad celular. Estas redes regulatorias son el objeto de estudio de este capítulo.

Las células son las unidades estructurales y funcionales básicas de los seres vivos. Todas las células en un organismo, salvo unas cuantas excepciones contienen el mismo material genético. Esto implica que, para poder entender la forma en que los genes están involucrados en el control de procesos intracelulares e intercelulares, se tienen que estudiar los sistemas regulatorios, es decir, los sistemas encargados de determinar la ubicación y el momento preciso en el que se expresa (activa) cada gen en el organismo.

Los genes proporcionan a la célula la información necesaria para la síntesis de proteínas. Las proteínas son parte fundamental de los organismos vivos pues construyen y mantienen a las células y participan en casi todos los procesos que ocurren dentro de éstas. Entre las funciones principales que cumplen las proteínas están las enzimáticas que catalizan reacciones bioquímicas, las estructurales o mecánicas que mantienen la forma de la célula, las encargadas de mandar señales y respuestas inmunológicas y las responsables del ciclo celular. Las proteínas se sintetizan dependiendo de cómo se encuentren regulados los genes que las codifican, por lo que son susceptibles a señales o factores externos.

De particular interés en este trabajo, son las proteínas llamadas factores de transcripción, que se encuentran en todos los organismos vivos y cuya función es la de participar, junto con otras proteínas, en la activación o inhibición de la expresión de ciertos genes específicos. Éstos, al controlar la expresión genética, regulan las tasas de producción de proteínas, las cuales a su vez, pueden actuar como factores de transcripción de otros genes. Los genes que sintetizan factores de transcripción, son también activados o desactivados selectivamente por proteínas. Esta cadena de transmisión de señales intracelulares, donde los factores de transcripción son los elementos esenciales, forma una compleja red de interacciones llamada red de regulación genética (RRG). Una RRG está formada entonces, por un conjunto de genes, proteínas y pequeñas moléculas y sus interacciones regulatorias mutuas. El desarrollo y

funcionamiento de los seres vivos, emerge de las interacciones en las RRG. El adquirir un entendimiento de como emergen patrones, que son sumamente complejos, a partir de las interacciones entre genes en las RRG es un reto enorme.

Gracias a proyectos de secuenciación genética se conocen ahora grandes cantidades de genes y sus sitios regulatorios. En algunos casos, las proteínas involucradas en el control de la expresión de estos genes, así como los mecanismos moleculares a través de los cuales se logra la regulación, han sido identificados. Sin embargo, queda aún por entender de manera más precisa, como interactúan estos genes de forma individual dentro sus sitios regulatorios. Puesto que los sistemas regulatorios de interés involucran redes grandes y complejas un entendimiento intuitivo sobre su dinámica es difícil de obtener, por lo que además de las herramientas experimentales, es indispensable utilizar métodos formales para el modelado y la simulación de las RRG. La modelación matemática y computacional proveen una descripción clara y precisa acerca de las interacciones que ocurren en las redes, además de una derivación sistemática de predicciones en el comportamiento [Bo108], [ESPLAB04], [CAES+06].

La forma más directa de modelar una RRG es mediante una red booleana, que consta de una gráfica dirigida, donde los vértices son los genes y las aristas corresponden a los factores de transcripción. El estado de un gen es descrito como una variable booleana que está activa (preendida) o inactiva (apagada) y que por lo tanto sus productos están presentes o ausentes. Las interacciones entre elementos son representados mediante funciones booleanas que calculan el estado de un gen a partir de la activación de genes adyacentes. Dos genes son adyacentes, es decir, están unidos mediante una arista que va del primero al segundo cuando la proteína producida por el primero actúa como factor de transcripción del segundo. En los casos en los que la proteína producida por un cierto gen actúa como factor de transcripción de sí mismo,

tendremos un lazo. El modelar redes regulatorias mediante redes booleanas se volvió popular a partir del estudio de Kauffman [Kau69]. Al localizar atractores, trayectorias y cuencas de atracción en el espacio de estados, es posible investigar sistemáticamente las implicaciones de propiedades de la dinámica de las redes. Las redes Booleanas permiten analizar redes regulatorias grandes en una forma eficiente, haciendo suposiciones adecuadas que simplifican la estructura y la dinámica de sistemas regulatorios genéticos.

Además de las redes booleanas existen otras herramientas que pueden ser utilizadas para describir sistemas de regulación genética. Éstas incluyen redes Bayesianas [FLNP00], [ZC05] que permiten tratar aspectos estocásticos de la expresión genética e incorporar mediciones con ruido de forma natural y ecuaciones diferenciales y estocásticas [CQZ12], [TBBM07],[GRW07]. En particular, estas últimas han sido ampliamente utilizadas. Los modelos matemáticos y computacionales han contribuido de forma importante a descifrar la relación entre la actividad coordinada entre grupos de genes y las funciones celulares.

4. Paisaje epigenético

Aunque la mayoría de las células en los organismos multicelulares tienen la misma información genética, es decir un genotipo idéntico, durante el desarrollo, los organismos generan una diversidad de tipos celulares, donde la expresión genética y las funciones celulares son estables. La diferenciación celular puede ser considerada como un fenómeno epigenético.

La palabra epigenético históricamente ha sido utilizada para describir principios no genéticos. Conrad Waddington en 1942 [Wad42] utilizó por primera vez el término y lo definió como la rama de la biología que estudia las interacciones entre genes y sus productos, dando lugar al fenotipo, la expresión del genotipo en función de un determinado ambiente. En 1957 Waddington propuso el concepto de paisaje

epigenético, el cual representa el proceso de la toma de decisiones celulares durante el desarrollo de un organismo. En esta metáfora visual dinámica, la célula, representada por una pelota, se encuentra en una superficie en el espacio, que tiene varios pozos o cuencas, correspondientes a destinos celulares distintos, como se observa en la figura (7). Así la célula puede tomar trayectorias específicas permitidas, que conllevan a diferentes destinos celulares. Así, la diferenciación celular es gobernada por cambios en el paisaje epigenético y no por alteraciones genéticas. De esta forma, la epigenética es un enlace entre el genotipo y el fenotipo, es decir, un fenómeno que cambia el producto final de un cromosoma sin cambiar la secuencia de ADN subyacente. Más específicamente, la epigenética estudia los cambios en la expresión genética o en el fenotipo celular que pueden ser potencialmente estables y heredables, y que no modifican el ADN.

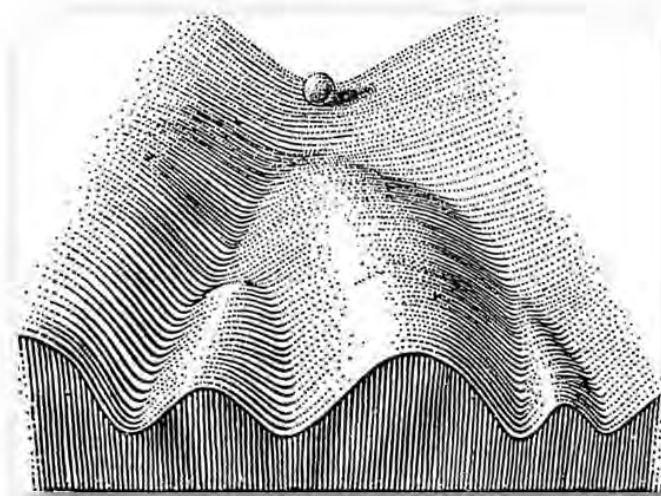


FIGURA 7. Paisaje epigenético, figura tomada de [Wad42]

En este trabajo, construimos un paisaje epigenético que gobierna la dinámica de las ecuaciones diferenciales del modelo, como veremos más adelante.

Referencias: [GAB07]

5. Morfogenénesis

En paralelo con la cascada genética que controla la expresión genética, ocurre la morfogénesis, proceso biológico que construye la forma y estructura de un organismo, controlando la distribución espacial organizada de las células durante el desarrollo embrionario de un organismo. La morfogénesis es uno de los aspectos fundamentales que estudia la biología del desarrollo y ocurre mediante la diferenciación de células, tejidos y órganos de acuerdo a su información genética y las condiciones ambientales.

Las primeras ideas sobre cómo procesos físicos y matemáticos afectan el crecimiento fueron escritas por D'Arcy Wentworth Thompson [Tho17] y Alan Turing [Tur52]. En sus trabajos, postularon la presencia de señales químicas y procesos físico químicos como difusión, activación e inhibición en el crecimiento celular y de los organismos. En particular, Alan Turing en 1951 en su trabajo: Las bases bioquímicas de la morfogénesis, plantea un sistema de reacción difusión como la base de desarrollo de patrones en plantas y animales. Posteriormente, gracias al descubrimiento del ADN y a los avances en la biología molecular y la bioquímica, se ha logrado un entendimiento mucho más completo de los mecanismos involucrados en el crecimiento de los organismos.

En organismos multicelulares, cada que una célula se divide, da lugar a dos células, que aunque contienen el mismo genoma, pueden diferir en los genes que tiene prendidos y están produciendo proteínas. Una característica esencial en organismos multicelulares, es el uso de gradientes de morfógenos. Un morfógeno es una sustancia que se extiende a partir de una fuente localizada y forma un gradiente de concentración en el tejido en desarrollo. Éstos gobiernan los patrones del desarrollo de tejidos y las posiciones de los varios tipos de células especializadas

dentro de un tejido, mandando señales que actúan directamente sobre las células produciendo una respuesta específica dependiendo de la concentración que alcancen. Así, los morfógenos aportan un sistema de posicionamiento que le indican a la célula en qué parte del cuerpo se encuentra, y por lo tanto en qué clase de célula se debe de convertir.

Durante el desarrollo inicial de un organismo multicelular, los gradientes de morfógenos generan diferentes tipos de células en un orden espacial dado. El morfógeno transmite información espacial, al formar un gradiente de concentración que subdivide grupos de células al introducir o mantener la expresión de ciertos genes específicos en diferentes umbrales de concentración. Así las células lejos de la fuente del morfógeno, recibirán niveles bajos y se expresarán solo los genes que tengan umbrales bajos. En contraste, las células cerca de la fuente, recibirán altos niveles y se expresarán tanto los genes con bajos umbrales como los genes con altos umbrales. Diferentes tipos celulares surgirán como consecuencia de las diferentes combinaciones de expresiones genéticas. Las células dentro del grupo al que afecta el morfógeno son subdivididas en diferentes tipos de acuerdo a su posición relativa a la fuente de morfógenos. Mediante este mecanismo ocurre la diversidad celular dentro de un tejido.

La morfogénesis fue un área importante de estudio durante la década de los 70's y principios de los 80's. Posteriormente, el interés se volcó al estudio y descubrimiento de las redes regulatorias genéticas. Sin embargo, actualmente la morfogénesis es nuevamente un tema de mucho interés, debido principalmente al descubrimiento de las moléculas que controlan la organización de tejidos, de forma que técnicas moleculares pueden ser aplicadas al análisis de la morfogénesis. El resultado ha sido una cantidad enorme de trabajo en la primera década del siglo 21 [[Bar92](#)], que ha logrado explicar mucho sobre las bases moleculares de la morfogénesis, aunque aun queda por entender como éstas se integran a nivel celular.

6. Teoría de Sturm-Liouville

En esta sección explicamos las bases teóricas de la teoría de Sturm-Liouville que se utilizarán en la construcción del modelo.

Una ecuación de Sturm-Liouville, es una ecuación diferencial de segundo orden de la forma

$$(1) \quad -\frac{d}{dx} \left(p(x) \frac{d}{dx} \right) + q(x)u = -\lambda\sigma(x)u,$$

donde u es una función que depende de la variable independiente x y $\sigma(x)$ es una función de peso. La función $u(x)$ será la solución de (1) si es continuamente diferenciable y satisface la ecuación. Además se le imponen ciertas condiciones de frontera. Los valores del parámetro desconocido λ se buscarán de tal forma que exista una solución no trivial a (1) que además satisfaga las condiciones de frontera. Estos son llamados valores propios del problema. Las soluciones correspondientes (a cada valor de λ) serán las funciones propias del problema. Las condiciones sobre los parámetros y la forma de las condiciones de frontera se especifican en (6.1).

El propósito de esta sección es demostrar que todos los valores propios del problema de Sturm-Liouville regular (pág. 28) son reales y simples. Además el conjunto de valores propios es infinito, sin puntos de acumulación, acotado por abajo (y no por arriba) y las funciones propias correspondientes forman una base ortonormal completa en el espacio H que definimos a continuación.

6.1. Introducción. Definimos el espacio de producto interior H como

$$H := \left\{ f \in \mathcal{C}^2([a, b] \rightarrow \mathbb{R}) : \int_a^b |f(x)|^2 \sigma(x) dx < \infty \right\}$$

donde el producto interior está definido como

$$(2) \quad (u, v)_\sigma = \int_a^b u(x) \overline{v(x)} \sigma(x) dx \quad u, v \in H,$$

$\overline{v(x)}$ es el complejo conjugado de $v(x)$ y $\sigma(x)$ es una función continua positiva de peso en $[a, b]$.

Consideremos el problema de valores propios de Sturm-Liouville

$$(3) \quad -(p(x)u')' + q(x)u + \lambda\sigma(x)u = 0$$

para $u \in H$, y las funciones $p = p(x) \in \mathcal{C}^1([a, b]) > 0$ y $q = q(x) \in \mathcal{C}^0([a, b])$, donde $a, b \in \mathbb{R}$ y $a < b$, junto con las condiciones de frontera

$$(4) \quad B_a u := c_1 u(a) + c_2 u'(a) = 0, \quad B_b u := d_1 u(b) + d_2 u'(b) = 0.$$

donde $c_1, c_2, d_1, d_2 \in \mathbb{R}$, $|c_1| + |c_2| > 0$, $|d_1| + |d_2| > 0$.

Bajo estas suposiciones, el problema de valores propios (3), (4) es llamado un problema de Sturm-Liouville **regular**. Si cualquiera de las funciones p o σ se hace cero o es discontinua en al menos un punto de la frontera, o si el problema es definido en un intervalo infinito, entonces se dice que el problema de Sturm-Liouville es **singular**.

Nos será de utilidad definir el siguiente operador, llamado operador de Sturm-Liouville:

$$(5) \quad \mathcal{L} := -\frac{d}{dx} \left(p(x) \frac{d}{dx} \right) + q(x), \quad x \in [a, b], \quad u \in H$$

Trabajaremos entonces con el problema de valores propios

$$(6) \quad \mathcal{L}u(x) = \lambda\sigma(x)u(x).$$

6.2. Propiedades del operador de Sturm-Liouville. En esta sección demostraremos varias propiedades del teorema de Sturm-Liouville que usaremos más adelante.

1. Simetría

Sea \mathcal{L} un operador de Sturm-Liouville de la forma (5). Consideremos la expresión $u\mathcal{L}v - v\mathcal{L}u$ para $u, v \in H$. Usando la regla del producto para derivadas tenemos:

$$\begin{aligned} u\mathcal{L}v - v\mathcal{L}u &= u(pv')' + uqv - v(pu')' - vqu \\ &= (upv')' - u'pv' - (vpu')' + u'pv'. \end{aligned}$$

Y obtenemos la **identidad de Lagrange**:

$$(7) \quad u\mathcal{L}v - v\mathcal{L}u = [p(uv' - vu')]'$$

Integrando (7) en el intervalo $[a, b]$ obtenemos **la fórmula de Green**:

$$\int_a^b (u\mathcal{L}v - v\mathcal{L}u)dx = p(uv' - vu') \Big|_a^b.$$

Si u y v satisfacen las condiciones de frontera (4) entonces

$$p(uv' - vu') \Big|_a^b = 0$$

por lo tanto,

$$(8) \quad \int_a^b (u\mathcal{L}v - v\mathcal{L}u)dx = 0$$

y entonces \mathcal{L} es un **operador simétrico** en H con respecto al producto interior (2) con $\sigma = 1$.

2. Ortogonalidad

TEOREMA 6.1. *Las funciones propias del problema de Sturm-Liouville regular (3) junto con las condiciones de frontera (4) correspondientes a diferentes valores propios, son ortogonales con respecto al producto interior (2), i.e.,*

$$\int_a^b u(x)v(x)\sigma(x)dx = 0$$

DEMOSTRACIÓN. Sean ϕ_n y ϕ_m dos funciones propias que pertenecen a los valores propios $\lambda_m \neq \lambda_n$ respectivamente: Nótese que ϕ_n y ϕ_m satisfacen las ecuaciones diferenciales:

$$\mathcal{L}\phi_n = \lambda_n\sigma\phi_n \quad \text{y} \quad \mathcal{L}\phi_m = \lambda_m\sigma\phi_m$$

Ya que ϕ_n y ϕ_m satisfacen las condiciones iniciales (4), por (8) entonces

$$\begin{aligned} \int_a^b (\phi_m\lambda_n\sigma\phi_n - \phi_n\lambda_m\sigma\phi_m) dx &= 0 \Leftrightarrow \\ (\lambda_n - \lambda_m) \int_a^b \phi_n\phi_m\sigma dx &= 0 \Leftrightarrow \\ (\lambda_n - \lambda_m)(\phi_m, \phi_n)_\sigma &= 0 \end{aligned}$$

pero como por hipótesis $\lambda_n \neq \lambda_m$ entonces $(\phi_n, \phi_m)_\sigma = 0$

□

3. Eigenvalores reales

TEOREMA 6.2. *Los valores propios de un problema regular de Sturm-Liouville son todos reales.*

DEMOSTRACIÓN. Supongamos que $\lambda \in \mathbb{C}$ es un valor propio cuya función propia correspondiente es ϕ . Sea $\lambda = \mu + i\nu$ y $\phi(x) = U(x) + iV(x)$, donde $\mu, \nu, U(x), V(x) \in \mathbb{R}$. Ya que ϕ satisface (4) entonces

$$(\mathcal{L}\phi, \phi) = (\phi, \mathcal{L}\phi)$$

Sabemos que $\mathcal{L}\phi = \lambda\sigma\phi$, entonces

$$(\lambda\sigma\phi, \phi) = (\phi, \lambda\sigma\phi)$$

esto es,

$$\int_a^b \lambda\sigma(x)\phi(x)\overline{\phi(x)}dx = \int_a^b \phi(x)\overline{\lambda\sigma(x)\phi(x)}dx.$$

Pero como $\sigma(x) \in \mathbb{R}$ obtenemos

$$\begin{aligned} (\lambda - \bar{\lambda}) \int_a^b \sigma(x)\phi(x)\overline{\phi(x)}dx &= 0 \\ \Leftrightarrow \\ (\lambda - \bar{\lambda}) \int_a^b \sigma(x) [U^2(x) + V^2(x)] dx &= 0 \end{aligned}$$

Como $\sigma(x)[U^2(x) + V^2(x)] > 0$ por continuidad, la integral es positiva, por lo tanto $\lambda - \bar{\lambda} = 2i\nu = 0$ por lo tanto $\nu = 0$ y entonces $\lambda \in \mathbb{R}$. \square

4. Eigenvalores simples

TEOREMA 6.3. *Los valores propios del problema de Sturm-Liouville regular son todos simples.*

DEMOSTRACIÓN. Sean ϕ_1 y ϕ_2 dos funciones propias pertenecientes al mismo valor propio λ . Entonces

$$\mathcal{L}\phi_1 = \lambda\sigma\phi_1 \quad \text{y} \quad \mathcal{L}\phi_2 = \lambda\sigma\phi_2.$$

Por lo tanto $\phi_2\mathcal{L}\phi_1 - \phi_1\mathcal{L}\phi_2 = 0$. Por la identidad de Lagrange:

$$0 = \phi_2\mathcal{L}\phi_1 - \phi_1\mathcal{L}\phi_2 = [-p(\phi_2\phi_1' - \phi_1\phi_2')]'$$

Entonces $F(x) := [-p(\phi_2\phi_1' - \phi_1\phi_2')]$ es igual a una constante. Ya que ambos ϕ_1 y ϕ_2 satisfacen (4) tenemos que $F(a) = 0, F(b) = 0$. Además $p(x) > 0 \forall x \in [a, b]$ por lo que concluimos que el Wronskiano

$$W(\phi_1, \phi_2, x) := \phi_2\phi_1' - \phi_1\phi_2'$$

se anula en $x = a$ y $x = b$. Por otro lado, ϕ_1 y ϕ_2 son soluciones de la misma ecuación diferencial ordinaria lineal (4), por lo que $W(\phi_1, \phi_2, v) = 0 \forall x$. Por lo tanto ϕ_1 y ϕ_2 son linealmente dependientes, i.e., existe solamente una función propia linealmente independiente y por lo tanto la función propia es única. \square

6.3. La función de Green para el operador de Sturm-Liouville.

6.3.1. Construcción de \mathcal{T} .

El operador de Sturm-Liouville, no necesariamente está acotado en H , por lo tanto, es conveniente construir el operador inverso \mathcal{T} del operador de Sturm-Liouville, con la ayuda de la función de Green, que veremos que es acotada. Habiendo hecho esto, transformaremos (6) en un problema de valores propios para el operador acotado \mathcal{L}^{-1} , es decir

$$\mathcal{L}^{-1}u(x) = \frac{1}{\lambda}\sigma(x)u(x), \quad u \in H$$

Para la construcción del inverso consideramos la ecuación diferencial ordinaria (5) y observamos que:

$$\begin{aligned} \mathcal{L}u(x) &= -(p(x)u'(x))' + q(x)u(x) \\ (9) \quad &= -p(x)u''(x) - p'(x)u'(x) + q(x)u(x) \\ &:= f(x), \quad a \leq x \leq b \end{aligned}$$

para $f \in \mathcal{C}^0([a, b])$.

Consideremos el problema homogéneo $\mathcal{L}u(x) = 0$. Supongamos que $\phi_1(x)$ y $\phi_2(x)$ forman un sistema fundamental de soluciones, por lo tanto satisfacen:

$$\mathcal{L}\phi_1(x) = \mathcal{L}\phi_2(x) = 0 \quad \in [a, b].$$

Construiremos una solución de (9) usando el método de variación de parámetros, esto es, suponemos que existe una solución de la forma:

$$(10) \quad \varphi(x) = \alpha(x)\phi_1(x) + \beta(x)\phi_2(x), \quad \alpha \leq x \leq \beta$$

Diferenciando ambos lados de (10) obtenemos

$$\varphi'(x) = \alpha'(x)\phi_1(x) + \alpha(x)\phi_1'(x) + \beta'(x)\phi_2(x) + \beta(x)\phi_2'(x)$$

Además, sea φ tal que cumple la condición

$$(11) \quad \alpha'(x)\phi_1(x) + \beta'(x)\phi_2(x) = 0$$

entonces

$$(12) \quad \varphi'(x) = \alpha(x)\phi_1'(x) + \beta(x)\phi_2'(x)$$

y

$$(13) \quad \varphi''(x) = \alpha'(x)\phi_1'(x) + \alpha(x)\phi_1''(x) + \beta'(x)\phi_2'(x) + \beta(x)\phi_2''(x)$$

Insertando (10), (12) y (13) en (9) obtenemos

$$\begin{aligned} f(x) &= \mathcal{L}u(x) \\ &= \alpha(x)\mathcal{L}\phi_1(x) + \beta(x)\mathcal{L}\phi_2(x) - p(x) [\alpha'(x)\phi_1'(x) + \beta'(x)\phi_2'(x)] \end{aligned}$$

los primeros dos términos del lado derecho de la ecuación anterior son cero, por lo tanto

$$(14) \quad -p(x) [\alpha'(x)\phi_1'(x) + \beta'(x)\phi_2'(x)] = f(x), \quad a \leq x \leq b.$$

Las ecuaciones (11) y (14) forman un sistema de ecuaciones lineales algebraicas, donde las incógnitas son $\alpha'(x)$ y $\beta'(x)$, resolviendo el sistema, obtenemos

$$(15) \quad \alpha'(x) = \frac{\phi_2(x)f(x)}{p(x)W(\phi_1, \phi_2)}, \quad \beta'(x) = -\frac{\phi_1(x)f(x)}{p(x)W(\phi_1, \phi_2)},$$

donde $W(\phi_1, \phi_2)$ es el Wronskiano de ϕ_1 y ϕ_2 , es decir $W(\phi_1, \phi_2) = \phi_1\phi_2' - \phi_1'\phi_2$.

Por la sección (6.2), sabemos que la relación $p(x)[\phi_1(x)\phi_2'(x) - \phi_1'(x)\phi_2(x)]$ en $[a, b]$, es igual a una constante, que llamaremos w . Entonces integrando ambas ecuaciones en (15), obtenemos:

$$(16) \quad \alpha(x) = \frac{1}{w} \int_a^x \phi_2(y)f(y)dy + c_1, \quad \beta(x) = \frac{1}{w} \int_x^b \phi_1(y)f(y)dy + c_2,$$

donde c_1 y c_2 son constantes arbitrarias.

En particular, podemos elegir las funciones $\phi_1 = \phi_1(x)$ y $\phi_2 = \phi_2(x)$ de tal manera que resuelvan la ecuación homogénea $\mathcal{L}u(x) = 0$ y satisfagan

$$p(x)[\phi_1(x)\phi_2'(x) - \phi_1'(x)\phi_2(x)] = 1 \quad \in [a, b]$$

y las condiciones (4), esto es

$$(17) \quad \begin{aligned} c_1\phi_2(a) + c_2\phi_2'(a) &= 0, \\ d_1\phi_1(b) + d_2\phi_1'(b) &= 0. \end{aligned}$$

donde c_1, c_2, d_1, d_2 son constantes.

Así, tendremos los siguientes problemas de valores iniciales:

- a) $\mathcal{L}\phi_1(x) = 0 \in [a, b]$ con $\phi_1(b) = d_2$ y $\phi_1'(b) = -d_1$
- b) $\mathcal{L}\phi_2(x) = 0 \in [a, b]$ con $\phi_2(a) = c_2/M$ y $\phi_2'(a) = -c_1/M$

Evaluando las ecuaciones diferenciales en a y b obtenemos que M debe de satisfacer:

$$p(a)[\phi_1(a)\phi_2'(a) - \phi_1'(a)\phi_2(a)] = -\frac{1}{M}[c_1\phi_1(a) + c_2\phi_1'(a)] = 1$$

y por lo tanto $M = -p(a)[c_1\phi_1(a) + c_2\phi_1'(a)]$.

Entonces ϕ_1 y ϕ_2 forman un conjunto fundamental de soluciones de $\mathcal{L}u(x) = 0$ y satisfacen $w := p(x)W(\phi_1, \phi_2) = 1$. A partir de esto y tomando en cuenta (10) y (16), obtenemos que la ecuación de Sturm-Liouville $\mathcal{L}u = f$ para $u \in H$ con $f \in C^0([a, b])$ se resuelve de la siguiente manera

$$\begin{aligned} \varphi(x) &= \phi_1(x) \int_a^x \phi_2(y)f(y)dy + \phi_2(x) \int_x^b \phi_1(y)f(y)dy, \\ &= \int_a^b k(x, y)f(y)dy \end{aligned}$$

donde $k(x, y) \in (C^0([a, b] \times [a, b]))$.

Utilizando el sistema fundamental de ecuaciones $\{\phi_1, \phi_2\}$ de la ecuación diferencial homogénea $\mathcal{L}u(x) = 0$, definimos la función de Green $k = k(x, y)$ del operador de Sturm-Liouville como:

$$k(x, y) = \begin{cases} \phi_1(x)\phi_2(y), & a \leq y \leq x \\ \phi_2(x)\phi_1(y), & x \leq y \leq b. \end{cases}$$

Sabemos que $\varphi(x)$ satisface la ecuación diferencial $\mathcal{L}u(x) = f(x)$. Podemos fácilmente verificar que además satisface las condiciones (17), notando que

$$\varphi(a) = \phi_2(a) \int_a^b \phi_1(y)f(y)dy \quad \text{y} \quad \varphi'(a) = \phi_2'(a) \int_a^b \phi_1(y)f(y)dy$$

por lo tanto, substituyendo en (17) vemos que

$$c_1\varphi(a) + c_2\varphi'(a) = (c_1\phi_2(a) + c_2\phi_2'(a)) \int_a^b \phi_1(y)f(y)dy = 0.$$

De la misma manera, tenemos que

$$\varphi(b) = \phi_1(b) \int_a^b \phi_2(y)f(y)dy \quad \text{y} \quad \varphi'(b) = \phi_1'(b) \int_a^b \phi_2(y)f(y)dy$$

por lo tanto

$$d_1\varphi(b) + d_2\varphi'(b) = (d_1\phi_1(b) + d_2\phi_1'(b)) \int_a^b \phi_2(y)f(y)dy = 0.$$

Así, hemos visto que para $f \in \mathcal{C}^0([a, b])$, $u \in H$ y $x \in [a, b]$ los problemas:

- a) $\mathcal{L}u(x) = \lambda\sigma u(x)$ y
- b) $\int_a^b k(x, y)u(y)dy = \frac{1}{\lambda}u(x)$

son equivalentes, es decir, si $\varphi(x) \in H$, con $\varphi(x) \neq O$ es solución de (a), entonces es también solución de (b), y viceversa, además, si λ es un valor propio de (a), entonces $\mu = 1/\lambda$ es un valor propio de (b) y si μ es un valor propio de (b) entonces $\lambda = 1/\mu$ es un valor propio de (a).

6.3.2. *Propiedades del operador \mathcal{T} .*

Estudiaremos las propiedades del operador \mathcal{T} , definido como

$$(18) \quad \mathcal{T}f(x) := \int_a^b k(x, y)f(y)dy \quad x \in [a, b], \quad f \in \mathcal{C}^0([a, b])$$

1. Cotas

Recordemos la desigualdad de Cauchy-Schwartz:

$$(19) \quad |(f, g)| \leq \|f\|_2 \|g\|_2$$

PROPOSICIÓN 6.4. *Existe una constante C , tal que*

$$(20) \quad \|\mathcal{T}f\|_2^2 \leq C \|f\|_2^2, \quad \text{for } f \in \mathcal{C}^0([a, b])$$

DEMOSTRACIÓN. Usando (19) tenemos que

$$\begin{aligned} \|\mathcal{T}f\|_2^2 &= \int_a^b \left| \int_a^b k(x, y)f(y)dy \right|^2 dx \\ &\leq \int_a^b \left[\int_a^b |k(x, y)|^2 dy \int_a^b |f(y)|^2 dy \right] dx \\ &= \left[\int_a^b \int_a^b |k(x, y)|^2 dy dx \right] \left[\int_a^b |f(y)|^2 dy \right] \\ &= C \|f\|_2^2 \end{aligned}$$

□

Además tenemos las siguientes cotas

PROPOSICIÓN 6.5.

$$|\mathcal{T}f(x)| \leq \int_a^b |k(x, y)||f(y)|dy$$

DEMOSTRACIÓN. Sabemos que existe una constante $c \in (0, \infty)$ tal que

$$(21) \quad \int_a^b |k(x, y)|^p dy \leq c \quad \forall x \in [a, b]$$

donde $1 \leq p < \infty$.

Recordemos la desigualdad de Hölder: Sea $p \geq 1, q \leq \infty$ con $1/p + 1/q = 1$, entonces para $f, g \in H$, se cumple la siguiente desigualdad:

$$(22) \quad \begin{aligned} \left| \int f(x)g(x) dx \right| &\leq \int |f(x)g(x)| dx \\ &\leq \left(\int |f(x)|^p dx \right)^{1/p} \left(\int |g(x)|^q dx \right)^{1/q} \end{aligned}$$

Entonces por (21) y (22)

$$\begin{aligned}
|\mathcal{T}f(x)| &\leq \int_a^b |k(x, y)| |f(y)| dy \\
&\leq \left(\int_a^b |k(x, y)|^p dy \right)^{1/p} \left(\int_a^b |f(y)|^q dy \right)^{1/q} \\
&\leq c^{1/p} \left(\int_a^b |f(x)|^p dx \right)^{1/p} \\
&= C \|f\|_p
\end{aligned}$$

$\forall f \in H$ y para $x \in [a, b]$ y p, q tales que $1/p + 1/q = 1$ como antes. \square

PROPOSICIÓN 6.6. *Para todo $\varepsilon > 0$ existe $\delta = \delta(\varepsilon)$ que depende solo de \mathcal{T} y ε tal que si $|x - y| < \delta$ entonces $|\mathcal{T}f(x) - \mathcal{T}f(y)| \leq \varepsilon \|f\|_2 (b - a)^{1/2}$.*

DEMOSTRACIÓN. Puesto que \mathcal{T} es uniformemente continua en $[a, b] \times [a, b]$ entonces, dado $\varepsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que si $|x - y| < \delta$ entonces $|\mathcal{T}(x, t) - \mathcal{T}(y, t)| < \varepsilon$. Ahora, aplicando la desigualdad de Cauchy Schwartz obtenemos $|\mathcal{T}f(x) - \mathcal{T}f(y)| \leq \varepsilon \|f\|_2 (b - a)^{1/2}$. \square

Puesto que \mathcal{T} cumple (20) podemos definir su norma como

$$(23) \quad \|\mathcal{T}\| = \sup_{\|f\|=1} \|\mathcal{T}f\|_2$$

LEMA 6.7. *Sea \mathcal{T} como se definió en (18) y $\|\mathcal{T}\|$ definida por (23). Entonces se satisface la siguiente identidad*

$$\|\mathcal{T}\| = \sup_{u \in \mathcal{C}^0([a, b]), \|u\|_2=1} |(\mathcal{T}u, u)|.$$

DEMOSTRACIÓN. Llamaremos $\eta := \sup_{u \in \mathcal{C}^0([a, b]), \|u\|_2=1} |(\mathcal{T}u, u)|$. Sea $u \in \mathcal{C}^0([a, b])$, y $\|u\|_2 = 1$, entonces por la desigualdad de Cauchy-Schwartz

$$|(\mathcal{T}u, u)| \leq \|\mathcal{T}u\|_2 \|u\|_2 \leq \|\mathcal{T}\|,$$

es decir $\eta \leq \|\mathcal{T}\|$.

Para demostrar que $\eta \geq \|\mathcal{T}\|$, consideramos $u, v \in \mathcal{C}^0([a, b])$, tal que $\|u\|_2 = 1$ y $\|v\|_2 = 1$, entonces

$$\begin{aligned}
(24) \quad (\mathcal{T}(u + v), u + v) &= (\mathcal{T}u, u) + (\mathcal{T}v, v) + 2(\mathcal{T}u, v) \\
&\leq \eta \|u + v\|_2^2
\end{aligned}$$

por la definición de η y puesto que \mathcal{T} es simétrico.

Análogamente, tenemos que

$$(25) \quad \begin{aligned} (\mathcal{T}(u-v), u-v) &= (\mathcal{T}u, u) + (\mathcal{T}v, v) - 2(\mathcal{T}u, v) \\ &\geq -\eta \|u-v\|_2^2 \end{aligned}$$

Restando (24) de (25) obtenemos la llamada **identidad del paralelogramo**:

$$(26) \quad 4(\mathcal{T}u, v) \leq \eta(\|u+v\|_2^2 + \|u-v\|_2^2) = 2\eta(\|u\|_2^2 + \|v\|_2^2).$$

Como $\|u\|_2 = 1$, tomando $v = \mathcal{T}u / (\|\mathcal{T}u\|_2)$ en (26), obtenemos

$$4 \left(\mathcal{T}u, \frac{\mathcal{T}u}{\|\mathcal{T}u\|_2} \right) \leq 2\eta(\|u\|_2^2 + 1) = 4\eta$$

es decir, $\|\mathcal{T}u\|_2 \leq \eta$, y por lo tanto $\|\mathcal{T}\| \leq \eta$ lo cual implica que $\|\mathcal{T}\| = \eta$. \square

2. Simetría

Sabemos por (8) que si $u, v \in H$ entonces

$$(27) \quad (u, \mathcal{L}V) = (\mathcal{L}u, v)$$

Por lo tanto, si $f, g \in \mathcal{C}^0([a, b])$ y llamamos $u = \mathcal{T}f$ y $v = \mathcal{T}g$, entonces por (27)

$$(\mathcal{T}f, g) = (f, \mathcal{T}g)$$

por lo que \mathcal{T} es también simétrico en $\mathcal{C}^0([a, b])$. Como consecuencia, $k(x, y)$ satisface la condición $k(x, y) = k(y, x)$ para $x, y \in [a, b]$.

6.3.3. Eigenvalores de \mathcal{T} .

Empezamos con algunos resultados.

LEMA 6.8. **Ascoli-Arzelá.** Sea $K \subset \mathbb{R}^n$ un conjunto compacto. Sea $\{u_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ una sucesión de funciones real-valuadas, continuas en K , entonces satisfacen

1. (Acotada puntualmente) Existe una constante C , con $0 < C < \infty$ tal que $|u_n(x)| \leq C$ para todo $x \in K$ y todo $n \in \mathbb{N}$.

2. (*Uniformemente continuo*) Para todo $\varepsilon > 0$, existe $\delta > 0$ tal que si $x, y \in K$,

$$|x - y| < \delta \Rightarrow |u_n(x) - u_n(y)| < \varepsilon$$

para todo $n \in \mathbb{N}$.

La demostración se omite en este trabajo, pero se puede consultar en ([Rud76], page 180).

TEOREMA 6.9. *Sea*

$$X = \{\mathcal{T}f : f \in H, \|f\|_2 = 1\}$$

entonces X *satisface*

1. X *es uniformemente acotado, i.e., existe una constante $C > 0$, tal que $|\mathcal{T}f(x)| \leq C \ \forall x \in [a, b]$ y toda f tal que $\|f\|_2 \leq 1$.*
2. X *es uniformemente continuo, es decir, para todo $\varepsilon > 0$, existe $\delta > 0$ tal que si $x, y \in [a, b]$,*

$$|x - y| < \delta \Rightarrow |\mathcal{T}f(x) - \mathcal{T}f(y)| < \varepsilon$$

$$\forall \mathcal{T}f \in X.$$

DEMOSTRACIÓN. (1) Se sigue directamente de la desigualdad (6.5) y por el hecho de que $\|f\|_2 \leq 1$. (2) Es una implicación directa de (6.6) y $\|f\|_2 \leq 1$. \square

Este último teorema nos permite concluir que para el conjunto de funciones que satisfacen las hipótesis para X en (6.9) la propiedad Bolzano-Weierstrass para convergencia uniforme que afirma que *toda sucesión de funciones en X tiene una subsucesión uniformemente convergente*, se satisface. Esto se demuestra en el lema anterior (Ascoli-Azerlá).

TEOREMA 6.10. *Consideremos el operador $\mathcal{T} : H \rightarrow H$, definido en (18). Sea $\lambda = \|\mathcal{T}\|$, entonces se cumple que ya sea λ o $-\lambda$ es un valor propio de \mathcal{T} .*

DEMOSTRACIÓN. Por el lema (6.7) sabemos que existe una sucesión $\{u_n\}_{n \in \mathbb{N}} \subset \mathcal{C}^0([a, b])$, $\|u_n\|_2 = 1$ para todo $n \in \mathbb{N}$ que satisface

$$\lim_{n \rightarrow \infty} |(\mathcal{T}u_n, u_n)| = \|\mathcal{T}\| = \lambda.$$

Por lo tanto podemos suponer que existe una subsucesión $\{u_{k_n}\}$ tal que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} (\mathcal{T}u_{k_n}, u_{k_n}) = \|\mathcal{T}\| = \lambda \quad \text{o} \quad \lim_{n \rightarrow \infty} (\mathcal{T}u_{k_n}, u_{k_n}) = \|\mathcal{T}\| = -\lambda.$$

Supondremos sin pérdida de generalidad que la primera de estas dos igualdades ocurre.

Para mantener la notación sencilla, denotaremos la subsucesión de nuevo como $\{u_n\}_{n \in \mathbb{N}}$. Por el lema de Ascoli-Arzelá y el teorema (6.9) sabemos que existe una subsucesión, que denotaremos como $\{\mathcal{T}u_n\}_{n \in \mathbb{N}} \subset \mathcal{C}^0([a, b])$, que converge uniformemente a una función continua ϕ , es decir $\lim_{n \rightarrow \infty} \mathcal{T}u_n = \phi$ (uniformemente). Entonces

$$(28) \quad \lim_{n \rightarrow \infty} \|\mathcal{T}u_n - \phi\|_2^2 = \lim_{n \rightarrow \infty} \int_a^b |\mathcal{T}u_n(x) - \phi(x)|^2 dx = 0$$

y

$$(29) \quad \lim_{n \rightarrow \infty} (\mathcal{T}u_n, u_n) = \lambda.$$

Por la continuidad de la norma y por (28),

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \|\mathcal{T}u_n\|_2 - \|\phi\|_2 \leq \lim_{n \rightarrow \infty} \|\mathcal{T}u_n - \phi\|_2^2 = 0$$

es decir,

$$(30) \quad \lim_{n \rightarrow \infty} \|\mathcal{T}u_n\|_2 = \|\phi\|_2.$$

Ahora demostraremos que ϕ satisface $\mathcal{T}\phi = \lambda\phi$, con lo que verificamos que λ es un valor propio de \mathcal{T} . Primero demostraremos que $\phi \neq 0$. Tenemos que

$$(31) \quad 0 \leq \|\mathcal{T}u_n - \lambda u_n\|_2^2 = \|\mathcal{T}u_n\|_2^2 + \lambda^2 \|u_n\|_2^2 - 2\lambda(\mathcal{T}u_n, u_n).$$

Tomando los límites de esta ecuación y considerando que (29), (30) y el hecho de que $\|u_n\|_2 = 1$ obtenemos que

$$0 \leq \lim_{n \rightarrow \infty} \|\mathcal{T}u_n - \lambda u_n\|_2^2 = \|\phi\|_2^2 - \lambda^2.$$

Por lo tanto

$$\|\phi\|_2^2 \geq \lambda^2 > 0$$

lo cual implica que $\phi \neq 0$.

Por otro lado, dada la definición de λ se tiene que

$$\|\mathcal{T}u_n\|_2^2 \leq \lambda^2$$

y por lo tanto, de (31) concluimos que

$$(32) \quad \lim_{n \rightarrow \infty} \|\mathcal{T}u_n - \lambda u_n\|_2^2 \leq 2\lambda^2 - 2\lambda \lim_{n \rightarrow \infty} (\mathcal{T}u_n, u_n) = 0$$

y por la desigualdad del triángulo

$$\begin{aligned} 0 &\leq \|\mathcal{T}\phi - \lambda\phi\|_2 \\ &\leq \|\mathcal{T}\phi - \mathcal{T}(\mathcal{T}u_n)\|_2 + \|\mathcal{T}(\mathcal{T}u_n) - \lambda\mathcal{T}u_n\|_2 + \|\lambda\mathcal{T}u_n - \lambda\phi\|_2 \\ &\leq \|\mathcal{T}\| \|\phi - \mathcal{T}u_n\|_2 + \|\mathcal{T}\| \|\mathcal{T}u_n - \lambda u_n\|_2 + \lambda \|\mathcal{T}u_n - \phi\|_2. \end{aligned}$$

Nótese que en la última ecuación, el primer y tercer término tienden a cero por (28) y el segundo tiende a cero por (32). Por lo tanto $\|\mathcal{T}\phi - \lambda\phi\|_2^2 = 0$. Así, tenemos que $\mathcal{T}\phi = \lambda\phi$ con $\phi \neq 0$. Concluimos que λ es un valor propio de \mathcal{T} . \square

Hemos demostrado que existen valores propios de \mathcal{T} . Ahora veremos cuántos valores propios tiene \mathcal{T} .

TEOREMA 6.11. *El operador \mathcal{T} , definido en (18), tiene una sucesión infinita de valores propios $\{\lambda_n\}_{n \in \mathbb{N}}$, que pueden ordenarse de la siguiente forma*

$$|\lambda_0| \geq |\lambda_1| \geq \dots \geq |\lambda_k| \geq |\lambda_{k+1}| \geq \dots$$

DEMOSTRACIÓN. Sea λ_0 el valor propio encontrado en el teorema (6.10), y ϕ_0 su función propia correspondiente, tal que $\|\phi_0\|_2 = 1$. Consideremos la función

$$k_1(x, y) = k(x, y) - \lambda_0\phi_0(x)\phi_0(y)$$

que satisface las mismas propiedades que $k(x, y)$. Definimos el operador

$$\mathcal{T}_1 : \mathcal{C}^0([a, b]) \rightarrow \mathcal{C}^0([a, b])$$

como

$$\mathcal{T}_1 f(x) = \int_a^b k_1(x, y) f(y) dy.$$

\mathcal{T}_1 es simétrica y compacta (por los mismos argumentos usados para demostrar estas mismas propiedades para \mathcal{T}). Podemos aplicar el teorema (6.10) a \mathcal{T}_1 , y así, por el lema (6.7) podemos definir su norma como

$$\|\mathcal{T}_1\| = \sup_{u \in \mathcal{C}^0([a, b]), \|u\|_2=1} |(\mathcal{T}_1 u, u)|,$$

entonces $\lambda_1 = \|\mathcal{T}_1\|$ o $\lambda_1 = -\|\mathcal{T}_1\|$ será un valor propio de \mathcal{T}_1 . Sea ϕ_1 la función propia correspondiente normalizada, esto es,

$$\begin{cases} \mathcal{T}_1 \phi_1 = \lambda_1 \phi_1 \\ \|\phi_1\|_2 = 1 \end{cases}$$

Demostremos que ϕ_1 es una función propia, correspondiente al valor propio λ_1 , para \mathcal{T} . Si $f \in \mathcal{C}^0([a, b])$, entonces

(33)

$$\begin{aligned} (\mathcal{T}_1 f, \phi_0) &= \int_a^b \mathcal{T}_1 f(x) \phi_0(x) dx \\ &= \int_a^b \left(\int_a^b \mathcal{T}_1(x, y) f(y) dy \right) \phi_0(x) dx \\ &= \int_a^b \left(\int_a^b \mathcal{T}(x, y) \phi_0(x) dx \right) f(y) dy - \lambda_0 \int_a^b \left(\int_a^b f(y) \phi_0(y) dy \right) \phi_0^2(x) dx \\ &= \lambda_0 \int_a^b f(y) \phi_0(y) dy - \lambda_0 \int_a^b f(y) \phi_0(y) dy \\ &= 0. \end{aligned}$$

esto sucede porque ϕ_0 es una función propia de \mathcal{T} y $k(x, y) = (y, x)$ (ya que el operador es auto adjunto).

La ecuación (33) implica que

$$0 = (\mathcal{T}_1 \phi_1, \phi_0) = \lambda_1 (\phi_1, \phi_0)$$

lo que significa que ϕ_1 y ϕ_0 son ortogonales, entonces

$$\begin{aligned} \mathcal{T} \phi_1(x) &= \int_a^b k(x, y) \phi_1(y) dy \\ &= \int_a^b (\mathcal{T}_1(x, y) + \lambda_0 \phi_0(x) \phi_0(y)) \phi_1(y) dy \\ &= \int_a^b \mathcal{T}_1(x, y) \phi_1(y) dy \\ &= \mathcal{T}_1 \phi_1(x) \\ &= \lambda_1 \phi_1(x). \end{aligned}$$

Hemos demostrado que λ_1 es un valor propio y que ϕ_1 es una función propia de \mathcal{T} . Ahora, supongamos que hemos encontrado $\{\lambda_0, \lambda_1, \dots, \lambda_{m-1}\}$ valores propios de \mathcal{T} y sus funciones propias correspondientes $\{\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{m-1}\}$ que forman un sistema ortonormal. Procederemos por inducción.

Sea

$$\begin{aligned} k_m(x, y) &= k_m(x, y) - \lambda_{m-1}\phi_{m-1}(x)\phi_{m-1}(y) \\ &= k(x, y) - \sum_{j=0}^{m-1} \lambda_j\phi_j(x)\phi_j(y). \end{aligned}$$

El operador correspondiente a k_m es definido como

$$\mathcal{T}_m f(x) = \int_a^b k_m(x, y) f(y) dy,$$

y satisface las mismas propiedades que \mathcal{T} , por lo tanto, el mismo proceso que se siguió con \mathcal{T}_1 puede ser repetido.

Este proceso iterativo puede continuar siempre si $\|\mathcal{T}_m\| \neq 0$. Supongamos que para alguna $m \in \mathbb{N}$ $\|\mathcal{T}_m\| = 0$, i.e., $\mathcal{T}_m = 0$. Entonces para $f \in \mathcal{C}^0([a, b])$ se tiene que

$$\begin{aligned} 0 &= \mathcal{L}\mathcal{T}_m f(x) \\ (34) \quad &= f(x) - \sum_{j=0}^{m-1} \lambda_j \mathcal{L}\phi_j(x) \int_a^b f(y)\phi_j(y) dy \\ &= f(x) - \sum_{j=0}^{m-1} \phi_j(x)(f, \phi_j) \end{aligned}$$

y puesto que \mathcal{L} es el inverso de \mathcal{T} , concluimos que $\mathcal{L}\phi_j(x) = \frac{1}{\lambda_j}\phi_j(x)$.

La ecuación (34) implica que toda función continua f puede expresarse como una suma finita de funciones propias que tienen dos derivadas continuas, por lo tanto, lo mismo debe de ocurrir para f (i.e. debe de tener dos derivadas continuas), lo cual es una contradicción, ya que $f \in \mathcal{C}^0([a, b])$, por lo tanto, $\mathcal{T}_m \neq 0$ para toda $m \in \mathbb{N}$, y entonces \mathcal{T} tiene una sucesión infinita de valores propios.

Por construcción concluimos que

$$|\lambda_0| \geq |\lambda_1| \geq \dots \geq |\lambda_k| \geq |\lambda_{k+1}| \geq \dots$$

□

Demostraremos ahora que $\lim_{n \rightarrow \infty} |\lambda_n| = 0$, para lo cual necesitamos los siguientes resultados:

DEFINICIÓN 6.12. Sea $\{\phi_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ un sistema ortonormal en H y $f \in H$. Entonces

1. Definimos la **proyección** de f sobre ϕ_k como

$$(f, \phi_k)\phi_k(x).$$

2. Los **coeficientes de Fourier** de f con respecto a $\{\phi_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ están definidos como la sucesión

$$\{(f, \phi_n)\}_{n \in \mathbb{N}}.$$

Entonces, dada la sucesión de funciones propias normalizadas obtenidas en el teorema (6.11), podemos escribir la serie de Fourier de una función propia $f \in H$ como

$$\sum_{k=0}^{\infty} (f, \phi_k)\phi_k(x).$$

LEMA 6.13. *Desigualdad de Bessel* Sea $\{\phi_n\}_{n \in \mathbb{N}} \subset H$ un sistema ortonormal de funciones, y $f \in H$, entonces

$$\sum_{k=0}^{\infty} |(f, \phi_k)|^2 \leq \|f\|_2^2$$

DEMOSTRACIÓN. Sea $n \in \mathbb{N}$, entonces

$$\begin{aligned} 0 &\leq \|f - \sum_{k=0}^n (f, \phi_k)\phi_k\|_2^2 \\ &= \|f\|_2^2 - 2\Re \sum_{k=1}^n |(f, \phi_k)|^2 + \sum_{k=1}^n |(f, \phi_k)|^2 \\ &= \|f\|_2^2 - \sum_{k=1}^n |(f, \phi_k)|^2 \end{aligned}$$

Ya que la desigualdad anterior es cierta para cualquier n , la demostración queda terminada. \square

TEOREMA 6.14. *La sucesión de valores propios de \mathcal{T} , encontrada en el teorema (6.11) satisface*

$$\lim_{k \rightarrow \infty} |\lambda_k| = 0$$

DEMOSTRACIÓN. Sea $\{\lambda_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ la sucesión de valores propios encontrada en (6.11). Para todo λ_n , consideremos la función propia normalizada ϕ_n . Definimos

$$\psi_n(x, y) = \phi_n(x)\phi_n(y).$$

Como se puede observar la sucesión $\{\psi_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ es un sistema ortonormal en H . Además, los coeficientes de Fourier de la función de Green se calculan como sigue

$$\begin{aligned} (\mathcal{T}, \psi_n) &= \int_a^b \int_a^b k(x, y) \psi_n(x, y) dx dy \\ &= \int_a^b \left(\int_a^b k(x, y) \phi_n(y) dy \right) \phi_n(x) dx \\ &= \int_a^b \lambda_n \phi_n^2(x) dx \\ &= \lambda_n. \end{aligned}$$

Usando la desigualdad de Bessel, obtenemos

$$\sum_{n=0}^{\infty} |(k(x, y), \psi_n(x, y))|^2 \leq \int_a^b \int_a^b |k(x, y)|^2 dx dy < \infty$$

y por el criterio de convergencia de Cauchy, podemos concluir que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} |\lambda_n| = 0$$

□

6.4. Eigenvalores del problema de Sturm-Liouville.

Consideremos el problema de Sturm-Liouville (3), junto con (4), entonces tenemos el siguiente teorema

TEOREMA 6.15. *El conjunto de todos los valores propios de un problema regular de Sturm-Liouville forma una sucesión estrictamente monótona no acotada, denotada como*

$$\lambda_0 < \lambda_1 < \dots < \lambda_n < \lambda_{n+1} < \dots$$

y

$$\lim_{i \rightarrow \infty} \lambda_i = \infty.$$

DEMOSTRACIÓN. Empezaremos por demostrar que la sucesión de valores propios está acotada por abajo. Sea $q_{inf} := \inf_{a \leq x \leq b} q(x)$. Si $u(x)$ es una solución de $\mathcal{L}u(x) = \lambda u(x)$, con las condiciones de frontera $u(a) = 0$, $u(b) = 0$, entonces

$$\begin{aligned} \lambda \int_a^b |u(x)|^2 dx &= \lambda \int_a^b \overline{u(x)} u(x) dx \\ &= \int_a^b \overline{\mathcal{L}u(x)} u(x) dx \\ &= \int_a^b [p(x)|u'(x)|^2 + q(x)|u(x)|^2] dx \\ &\geq q_{inf} \int_a^b |u(x)|^2 dx \end{aligned}$$

por lo tanto

$$(35) \quad \lambda \geq q_{inf}$$

Ahora demostramos que el operador \mathcal{L} posee a lo mas dos valores propios más pequeños que q_{inf} . Supongamos que existen tres funciones propias $\phi_1, \phi_2, \phi_3 \in H$ que satisfacen $\mathcal{L}\phi_i = \lambda_i \phi_i$, para $i = 1, 2, 3$ y $\lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \lambda_3 < q_{inf}$. Entonces podemos encontrar $c_1, c_2, c_3 \in \mathbb{C}$, tal que $|c_1|^2 + |c_2|^2 + |c_3|^2 = 1$, y

$$\xi := \sum_{i=1}^3 c_i \phi_i$$

donde ξ satisface $\mathcal{L}u(x) = \lambda \sigma u(x)$, y $u(a) = 0$, $u(b) = 0$. Entonces

$$\begin{aligned} q_{inf} \int_a^b |\xi(x)|^2 dx &\leq \int_a^b \overline{\mathcal{L}\xi(x)} \xi(x) dx \\ &= \int_a^b \left(\sum_{i=1}^3 \overline{\lambda_i \sigma c_i \phi_i(x)} \right) \left(\sum_{j=1}^3 c_j \phi_j(x) \right) dx \\ &= \int_a^b \sum_{i=1}^3 \lambda_i \sigma |c_i|^2 |\phi_i(x)|^2 dx \\ &\leq \lambda_3 \int_a^b \sum_{i=1}^3 |c_i|^2 |\phi_i(x)|^2 dx \\ &= \lambda_3 \int_a^b |\xi(x)|^2 dx \end{aligned}$$

Por lo tanto $\lambda_3 \geq q_{inf}$, y entonces hay a lo más dos valores propios más pequeños que q_{inf} como queríamos demostrar.

En la sección (6.3) demostramos que para $f \in \mathcal{C}^0([a, b])$, $u \in H$ y $x \in [a, b]$ los problemas:

- a. $\mathcal{L}u(x) = \lambda \sigma u(x)$,
- b. $\int_a^b k(x, y) u(y) dy = \frac{1}{\lambda} u(x)$

son equivalentes. Por lo tanto, si μ_i es un valor propio del problema (b) entonces $\lambda_i = 1/\mu_i$ es un valor propio del problema (a). Por lo tanto, por el teorema (6.11) sabemos que el problema (b) tiene una sucesión infinita de valores propios $\{\lambda_n\}_{n \in \mathbb{N}}$. Por la parte anterior de esta demostración, sabemos que los valores propios de (b) están acotados por abajo, por lo que

$$\lambda_0 < \lambda_1 < \dots < \lambda_n < \lambda_{n+1} < \dots$$

más aun, por el teorema (6.14) podemos concluir que

$$\lim_{i \rightarrow \infty} \lambda_i = \infty.$$

□

Referencias: [AG07]

7. Soluciones en series de potencias

Por último estudiaremos la forma de resolver ecuaciones diferenciales ordinarias lineales de segundo grado con coeficientes variables alrededor de un punto singular regular.

Consideremos la ecuación diferencial

$$N(x) \frac{d^2 y}{dx^2} + P(x) \frac{dy}{dx} + Q(x)y = 0$$

Supongamos que $N(x)$, $P(x)$ y $Q(x)$ son funciones analíticas. Sean $p(x) = P(x)/N(x)$ y $q(x) = Q(x)/N(x)$.

DEFINICIÓN 7.1. El punto x_0 es un **punto ordinario** si las funciones $p(x)$ y $q(x)$ son analíticas en $x = x_0$, en otro caso, x_0 es un **punto singular**.

DEFINICIÓN 7.2. Un punto singular x_0 es un **punto singular regular** si $p(x)$ tiene un polo a lo más de orden 1 en $x = x_0$ y $q(x)$ tiene un polo a lo más de orden 2 en $x = x_0$, es decir si $a(x) = (x - x_0)p(x)$ y $b(x) = (x - x_0)^2 q(x)$ son analíticas en x_0 , y por lo tanto

$$\lim_{x \rightarrow x_0} (x - x_0)p(x) < \infty \quad \text{y} \quad \lim_{x \rightarrow x_0} (x - x_0)^2 q(x) < \infty.$$

Si cualquiera de las dos funciones $a(x)$ y $b(x)$ (o ambas) no es analítica en x_0 , llamamos a x_0 **punto singular irregular**.

7.1. Método de Frobenius. Consideremos entonces la ecuación diferencial

$$(36) \quad y'' + p(x)y' + q(x)y = 0$$

y supongamos que x_0 es un punto singular regular. Queremos resolver (36) en una vecindad del punto $x = x_0$.

Puesto que x_0 es singular regular, $(x - x_0)p(x)$ y $(x - x_0)^2q(x)$ son analíticas, por lo que tienen expansiones en series de potencias convergentes, de la forma

$$(37) \quad (x - x_0)p(x) = \sum_{n=0}^{\infty} p_n(x - x_0)^n$$

y

$$(38) \quad (x - x_0)^2q(x) = \sum_{n=0}^{\infty} q_n(x - x_0)^n$$

en algún intervalo $|x - x_0| < \rho$, con $\rho > 0$ en la vecindad del punto x_0 .

Para mantener la notación sencilla, supondremos a partir de este momento que $x_0 = 0$. Si no fuera el caso, se puede hacer una traslación, haciendo el cambio de variable $\tilde{x} = x - x_0$ de tal forma que el punto singular regular quede ubicado en el origen.

Multiplicando la ecuación diferencial (36) por $(x - x_0)^2 = x^2$ obtenemos

$$(39) \quad L_s[y](x) := x^2y'' + (xp(x))xy' + (x^2q(x))y = 0$$

Donde estamos llamando L_s al operador diferencial. Nótese que cuando $xp(x) = \sum_{n=0}^{\infty} p_nx^n = p_0$ y $x^2q(x) = \sum_{n=0}^{\infty} q_nx^n = q_0$ la ecuación diferencial se reduce a la ecuación de Euler:

$$(40) \quad x^2y'' + p_0xy' + q_0y = 0.$$

Para encontrar las soluciones a la ecuación diferencial, utilizamos el método de Frobenius. Para esto, suponemos que las soluciones, para

$x > 0$ son de la forma

$$(41) \quad y = \phi(x) = x^\xi \sum_{n=0}^{\infty} a_n x^n = \sum_{n=0}^{\infty} a_n x^{\xi+n}$$

donde $a_0 \neq 0$ y el exponente ξ puede ser real o complejo. Esta serie es llamada **serie de Frobenius**.

La primera y segunda derivada de ϕ son respectivamente

$$\phi'(x) = \sum_{n=0}^{\infty} (\xi + n) a_n x^{\xi+n-1}$$

y

$$\phi''(x) = \sum_{n=0}^{\infty} (\xi + n - 1)(\xi + n) a_n x^{\xi+n-2}.$$

Ahora, sustituyendo el valor de ϕ y de sus derivadas, y (37), (38) en el término correspondiente de (39) obtenemos

$$(42) \quad x^2 \phi''(x) = \sum_{n=0}^{\infty} (\xi + n - 1)(\xi + n) a_n x^{\xi+n},$$

$$(43) \quad [xp(x)]x\phi'(x) = \left(\sum_{n=0}^{\infty} p_n x^n \right) \sum_{n=0}^{\infty} (\xi + n) a_n x^{\xi+n},$$

y

$$(44) \quad [x^2 q(x)]\phi(x) = \left(\sum_{n=0}^{\infty} q_n x^n \right) \sum_{n=0}^{\infty} a_n x^{\xi+n}$$

Sea $F(\xi) = \xi(\xi - 1) + p_0 \xi + q_0$, donde podemos calcular p_0 y q_0 de

$$p_0 = \lim_{x \rightarrow x_0} xp(x), \quad y \quad q_0 = \lim_{x \rightarrow x_0} x^2 q(x).$$

Sustituyendo las ecuaciones (42), (43) y (44) en (39), realizando los productos correspondientes y agrupando términos obtenemos

$$(45) \quad \begin{aligned} 0 &= L_s[\phi](x, \xi) \\ &= a_0 F(\xi) x^\xi \\ &+ \sum_{n=1}^{\infty} \left(F(\xi + n) a_n + \sum_{j=0}^{n-1} a_j ((\xi + j) p_{n-j} + q_{n-j}) \right) x^{\xi+n}. \end{aligned}$$

Para que la ecuación anterior se cumpla, es necesario que el coeficiente de cada término sea igual a cero, es decir,

$$(46) \quad a_0 F(\xi) = 0$$

y

$$(47) \quad F(\xi + n)a_n + \sum_{j=0}^{n-1} a_j((\xi + j)p_{n-j} + qn - j) = 0,$$

para $n = 1, 2, 3, \dots$. Puesto que $a_0 \neq 0$ entonces (46) se reduce a

$$F(\xi) = \xi(\xi - 1) + p_0\xi + q_0 = 0,$$

éste último es el polinomio indicial de la ecuación. Formalmente tenemos que

DEFINICIÓN 7.3. El coeficiente de la potencia menor de x en la serie infinita es llamado **polinomio indicial**.

Nótese que el polinomio indicial es la misma ecuación que obtendríamos al buscar soluciones de la forma $y = x^r$ en la ecuación de Euler asociada (40).

DEFINICIÓN 7.4. Las raíces del polinomio indicial son llamadas **exponentes de la singularidad**.

Los exponentes de la singularidad, en este caso ξ_1 y ξ_2 determinan el comportamiento cualitativo de la solución en una vecindad del punto singular x_0 . Éstos serán los valores de ξ para los cuales (41) es en efecto una solución de la ecuación diferencial. En este caso

$$\begin{aligned} F(\xi) = \xi(\xi - 1) + p_0\xi + q_0 = 0 &\Leftrightarrow \\ \xi^2 + \xi(p_0 - 1) + q_0 = 0 &\Leftrightarrow \\ \xi_{1,2} = \frac{1}{2} \left((1 - p_0) \pm \sqrt{(p_0 - 1)^2 - 4q_0} \right) \end{aligned}$$

Por otro lado de (47) obtendremos una relación de recurrencia a partir de la cual podremos obtener los coeficientes de la serie.

$$(48) \quad F(\xi + n)a_n + \sum_{j=0}^{n-1} a_j((\xi + j)p_{n-j} + q_{n-j}) = 0 \Leftrightarrow$$

$$(49) \quad a_n = -\frac{1}{F(\xi + n)} \sum_{j=0}^{n-1} a_j((\xi + j)p_{n-j} + q_{n-j}),$$

para $n = 1, 2, 3, \dots$. Se observa que los coeficientes a_n dependen del valor de ξ y de los coeficientes anteriores a_j , $j = 1, \dots, n-1$. Podemos así calcular los coeficientes a_n , ($n = 1, 2, \dots$) en términos del coeficiente a_0 y los coeficientes en las series $xp(x)$ y $x^2q(x)$, siempre que $F(\xi + n) \neq 0 \forall n \geq 1$.

Queremos encontrar dos soluciones linealmente independientes para obtener un conjunto fundamental de soluciones. Recordemos que $F(\xi) = 0$ solo cuando $\xi = \xi_1, \xi_2$. Si $\xi_1, \xi_2 \in \mathbb{R}$, suponemos sin pérdida de generalidad que $\xi_1 \geq \xi_2$, entonces $\xi_1 + n \neq \xi_1$ y $\xi_1 + n \neq \xi_2$. En el caso de que $\xi_1, \xi_2 \in \mathbb{C}$, entonces $\xi_1 = \bar{\xi}_2$ (una raíz es el complejo conjugado de la otra), por lo que $\xi_1 + n \neq \xi_1, \xi_2$. En ambos casos $F(\xi_1 + n) \neq 0$ para toda $n = 1, 2, \dots$, por lo que la fórmula recursiva está bien definida y se pueden calcular los coeficientes a_1, a_2, \dots .

La solución entonces estará dada por

$$(50) \quad y = \phi_1(x) = a_0 x^{\xi_1} + \sum_{n=1}^{\infty} a_n^{(\xi_1)} x^{\xi_1 + n} = x^{\xi_1} \left(a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} a_n^{(\xi_1)} x^n \right)$$

con $x > 0$ y donde los coeficientes $a_n^{(\xi_1)}$ se obtienen sustituyendo el valor de ξ_1 en la fórmula de recurrencia, i.e.

$$a_n^{(\xi_1)} = -\frac{1}{F(\xi_1 + n)} \sum_{j=0}^{n-1} a_j^{(\xi_1)}((\xi_1 + j)p_{n-j} + q_{n-j}).$$

Para $x < 0$, basta hacer el cambio de variable $x = -\tilde{x}$, con $\tilde{x} > 0$. Obtenemos que las soluciones difieren solamente por el signo de x^ξ por

lo que esta primera solución en todo el intervalo estará dada por

$$(51) \quad y = \phi_1(x) = |x|^{\xi_1} \left(a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} a_n^{(\xi_1)} x^n \right)$$

en el intervalo $0 < |x| < \rho$, $\rho > 0$. Para obtener una segunda solución linealmente independiente tenemos los siguientes casos.

7.1.1. Raíces diferentes que no difieren por un entero. En primer lugar consideremos el caso en el que $\xi_1, \xi_2 \in \mathbb{R}$, $\xi_1 \neq \xi_2$ y $\xi_1 - \xi_2$ no es un entero, entonces $\xi_2 + n \neq \xi_1$ para cualquier valor de $n \geq 1$. Por otro lado si $\xi_1, \xi_2 \in \mathbb{C}$, entonces una será el complejo conjugado de la otra y $\xi_2 + n \neq \xi_1$, $\forall n \geq 1$. Por lo tanto en estos dos casos, $F(\xi_2 + n) \neq 0$ y una segunda solución estará dada por

$$(52) \quad y = \phi_2(x) = a_0 x^{\xi_2} + \sum_{n=1}^{\infty} a_n^{(\xi_2)} x^{\xi_2+n} = x^{\xi_2} \left(a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} a_n^{(\xi_2)} x^n \right)$$

con $x > 0$, donde como en el caso anterior

$$a_n^{(\xi_2)} = -\frac{1}{F(\xi_2 + n)} \sum_{j=0}^{n-1} a_j^{(\xi_2)} ((\xi_2 + j)p_{n-j} + q_{n-j}).$$

Las soluciones (51) y (52) son linealmente independientes puesto que ϕ_2/ϕ_1 no es una constante (pues $\xi_2 - \xi_1$ no es un entero). Las series que encontramos en las soluciones ψ_1 y ψ_2 , es decir $a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} a_n^{(\xi_1)} x^n$ y $a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} a_n^{(\xi_2)} x^n$ convergen al menos en el intervalo $|x| < \rho$, donde convergen las series de $xp(x)$ y $x^2q(x)$. Dentro de su radio de convergencia definen funciones analíticas en $x = x_0$.

7.1.2. Raíces iguales. Cuando las raíces de la ecuación indicial son iguales, i.e. $\xi_1 = \xi_2$, entonces la ecuación indicial puede factorizarse como

$$F(\xi) = (\xi - \xi_1)^2.$$

Consideremos a ξ como una variable continua y a los coeficientes a_n como funciones de ξ , i.e.,

$$(53) \quad a_n(\xi) = -\frac{1}{(\xi - \xi_1)^2} \sum_{j=0}^{n-1} a_j(\xi)((\xi + j)p_{n-j} + q_{n-j}),$$

con $n = 1, 2, \dots$. Sustituyendo estos valores de $a_n(\xi)$ ($n \geq 1$) en la ecuación diferencial (45) obtenemos

$$L_s[\phi](x, \xi) = a_0 F(\xi)x^\xi + \sum_{n=1}^{\infty} \left(F(\xi + n)a_n(\xi) + \sum_{j=0}^{n-1} a_j(\xi)((\xi + j)p_{n-j} + q_{n-j}) \right) x^{\xi+n}$$

nótese que insertando (53) en la ecuación anterior ésta se reduce a

$$L_s[\phi](x, \xi) = a_0 F(\xi)x^\xi = a_0(\xi - \xi_1)^2 x^\xi$$

AFIRMACIÓN 7.5. *La ecuación $\phi_1(x) := \phi(x, \xi_1)$ (como en la ecuación (51)), y la derivada de ésta con respecto a ξ son ambas soluciones de la ecuación diferencial. Esto es:*

$$L_s[\phi](x, \xi_1) = 0 \quad y \quad L_s \left[\frac{\partial \phi}{\partial \xi} \right] (x, \xi_1) = 0$$

DEMOSTRACIÓN. Verificamos que $\phi_1(x) = \phi(x, \xi_1)$ es solución

$$L_s[\phi](x, \xi_1) = a_0(\xi - \xi_1)^2 x^\xi|_{\xi=\xi_1} = 0$$

(esto ya fue comprobado en la sección anterior).

Calculemos ahora $L_s[\frac{\partial \phi}{\partial \xi}]$. Recordando que $\frac{\partial x^\xi}{\partial \xi} = x^\xi \ln x$, tenemos que

$$\begin{aligned} L_s \left[\frac{\partial \phi}{\partial \xi} \right] (x, \xi) &= \frac{\partial}{\partial \xi} L[\psi](x, \xi) \\ &= \frac{\partial}{\partial \xi} [a_0(\xi - \xi_1)^2 x^\xi] \\ &= a_0 [2(\xi - \xi_1)x^\xi + ((\xi - \xi_1)^2 x^\xi \ln x)] \end{aligned}$$

evaluando en ξ_1 obtenemos que

$$L_s \left[\frac{\partial \phi}{\partial \xi} \right] (x, \xi_1) = 0$$

□

Llamemos $b_n^{(\xi_1)} = a'_n(\xi_1)$, es decir a la derivada con respecto a ξ del coeficiente n -ésimo evaluado en ξ_1 , entonces la segunda solución queda como

$$\begin{aligned} y = \phi_2(x) &= \frac{\partial \phi(x, \xi_1)}{\partial \xi} \\ &= \frac{\partial}{\partial \xi} \left(x^\xi \left(a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} a_n(\xi) x^n \right) \right) \Big|_{\xi_1} \\ &= (x_1^{\xi_1} \ln x) \left(a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} a_n^{(\xi_1)} x^n \right) + x^{\xi_1} \sum_{n=1}^{\infty} b_n^{(\xi_1)} x^n \\ &= \phi_1(x) \ln x + x_1^{\xi_1} \sum_{n=1}^{\infty} b_n^{(\xi_1)} x^n. \end{aligned}$$

7.1.3. Raíces reales que difieren por un entero. Si las raíces del polinomio indicial ξ_1 y ξ_2 difieren por un entero positivo m , es decir $\xi_1 = \xi_2 + m$, procedemos como sigue.

Si la expresión $\sum_{j=0}^{n-1} a_j(p_{n-j}(j+\xi) + q_{n-j})$ es divisible entre $\xi - \xi_2 = \xi - \xi_1 - m$ entonces $F(\xi)$ es también divisible entre $\xi - \xi_2$. El término $a_m^{(\xi_2)}$ generado a partir de la fórmula de recurrencia (49) con $\xi = \xi_2$ está bien definido, y por lo tanto también los términos $a_{m+1}^{(\xi_2)}, a_{m+2}^{(\xi_2)}, \dots$. Por lo tanto una segunda solución de (39) será de la forma

$$y = \phi_2(x) = x^{\xi_2} \left(a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} a_n^{(\xi_2)} x^n \right).$$

Ahora bien, si la expresión $\sum_{j=0}^{n-1} a_j(p_{n-j}(j+\xi) + q_{n-j})$ no es divisible entre $\xi - \xi_2 = \xi - \xi_1 - m$ entonces, nuevamente consideremos a ξ como una variable continua y a los coeficientes a_n como funciones de ξ , y sea $a_0 := a_0(\xi_1) = \xi - \xi_0$.

AFIRMACIÓN 7.6. *Definamos*

$$(54) \quad \psi(x, \xi) := x^\xi \sum_{n=0}^{\infty} a_n(\xi) x^n,$$

Las funciones $\psi(x, \xi_2)$ y $\frac{\partial \psi(x, \xi_2)}{\partial \xi}$ son ambas soluciones de la ecuación diferencial (39).

DEMOSTRACIÓN. Calculemos entonces $L[\psi]$ diferenciando $\psi(x, \xi)$ con respecto a x e insertando en la ecuación diferencial

$$\begin{aligned}
L[\psi](x, \xi) &= x^2\psi_{xx} + (xp(x))x\psi_x + x^2q(x)\psi \\
&= \sum_{n=0}^{\infty} a_n(\xi)(n + \xi)(n + \xi - 1)x^{n+\xi} \\
&+ \left(\sum_{n=0}^{\infty} p_n x^n \right) \sum_{n=0}^{\infty} a_n(\xi)(n + \xi)x^{n+\xi} \\
&+ \left(\sum_{n=0}^{\infty} q_n x^n \right) \sum_{n=0}^{\infty} a_n(\xi)x^{n+\xi} \\
&= (\xi - \xi_2)F(\xi)x^\xi \\
&+ \sum_{n=1}^{\infty} \left(a_n(\xi)F(n + r) + \sum_{j=0}^{n-1} a_j(\xi)((\xi + j)p_{n-j} + q_{n-j}) \right) x^{n+\xi} \\
&= (\xi - \xi_2)F(\xi)x^\xi
\end{aligned}$$

esto último puesto que $a_n(\xi)$ satisface la fórmula de recurrencia (49). Por lo tanto si fijamos $\xi = \xi_2$ la expresión $(\xi - \xi_2)F(\xi)x^\xi = 0$ y en efecto, $\psi(x, \xi)$ es solución de la ecuación diferencial. Si derivamos ahora $\psi(x, \xi)$ con respecto a ξ , nuevamente sustituyendo en la ecuación diferencial obtenemos

$$\begin{aligned}
L \left[\frac{\partial \psi}{\partial \xi} \right] (x, \xi) &= \frac{\partial}{\partial \xi} [x^2\psi_{xx} + (xp(x))x\psi_x + x^2q(x)\psi] \\
&= \frac{\partial}{\partial \xi} [(\xi - \xi_2)F(\xi)x^\xi] \\
&= x^2 \frac{\partial^2}{\partial x^2} \left(\frac{\partial \psi}{\partial \xi} \right) + x(xp(x)) \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial \psi}{\partial \xi} \right) + x^2q(x) \left(\frac{\partial \psi}{\partial \xi} \right) \\
&= F(\xi)x^\xi + (\xi - \xi_2)F'(\xi)x^\xi + (\xi - \xi_2)F(\xi)(\ln x)x^\xi
\end{aligned}$$

Por lo tanto vemos que cuando $\xi = \xi_2$ la función $\frac{\partial \psi}{\partial \xi}(x, \xi_2)$ satisface la ecuación diferencial, es decir $L \left[\frac{\partial \psi}{\partial \xi} \right] = 0$. Consideremos como en el caso anterior, $a_n^{(\xi)} = a_n(\xi)$ y $b_n^{(\xi)} = a_n'(\xi)$. Derivamos $\psi(x, \xi)$ con respecto a

ξ ,

$$\frac{\partial \psi(x, \xi)}{\partial \xi} = (\ln x) x^\xi \sum_{n=0}^{\infty} a_n^{(\xi)} x^n + x^\xi \sum_{n=0}^{\infty} b_n^{(\xi)} x^n$$

entonces

$$y = \phi_2(x) = \frac{\partial \psi(x, \xi_2)}{\partial \xi} = (\ln x) x^{\xi_2} \sum_{n=0}^{\infty} a_n^{(\xi_2)} x^n + x^{\xi_2} \sum_{n=0}^{\infty} b_n^{(\xi_2)} x^n$$

Nótese que al usar $\xi = \xi_2$ en la fórmula de recurrencia (49) eligiendo $a_0 = \xi - \xi_2$, obtendremos un factor en el numerador que se cancelará con el factor $\xi - \xi_2$ de la ecuación indicial. De esta forma, tenemos

$$\begin{aligned} a_0^{(\xi_2)} &= (\xi - \xi_2)|_{\xi=\xi_2} = 0 \\ a_1^{(\xi_2)} &= \frac{-a_0^{(\xi_2)}(\xi_2(p_1 + q_1))}{F(\xi_2 - 1)} = 0 \\ &\vdots \\ a_{m-1}^{(\xi_2)} &= -\frac{\sum_{j=0}^{m-2} a_j^{(\xi_2)}(p_{m-j-1}(j + \xi_2) + q_{m-j-1})}{F(m + \xi_2 - 1)} = 0 \end{aligned}$$

y así tenemos que

$$\begin{aligned} y = \phi_2(x) &= (\ln x) x^{\xi_2} \sum_{n=0}^{\infty} a_n^{(\xi_2)} x^n + x^{\xi_2} \sum_{n=0}^{\infty} b_n^{(\xi_2)} x^n \\ &= (\ln x) x^{\xi_2} \sum_{n=m}^{\infty} a_n^{(\xi_2)} x^n + x^{\xi_2} \sum_{n=0}^{\infty} b_n^{(\xi_2)} x^n \\ &= (\ln x) x^{\xi_1 - m} \sum_{n=m}^{\infty} a_n^{(\xi_2)} x^n + x^{\xi_2} \sum_{n=0}^{\infty} b_n^{(\xi_2)} x^n \\ &= (\ln x) x^{\xi_1} \sum_{n=m}^{\infty} a_n^{(\xi_2)} x^{n-m} + x^{\xi_2} \sum_{n=0}^{\infty} b_n^{(\xi_2)} x^n \\ &= (\ln x) x^{\xi_1} \sum_{n=0}^{\infty} a_{n+m}^{(\xi_2)} x^n + x^{\xi_2} \sum_{n=0}^{\infty} b_n^{(\xi_2)} x^n \end{aligned}$$

□

Referencias: [Wal98], [Bra92]

Capítulo 2

Construcción del modelo y resultados

El objetivo de este trabajo es construir un modelo que reproduzca la dinámica espacial de la formación de órganos florales en la flor *Arabidopsis thaliana*. Una vez construido un modelo sobre premisas fenomenológicamente válidas, podemos modificar ciertos datos y condiciones iniciales, con lo que verificaremos cuándo es que se da intercambio en el orden espacial de los órganos. Para construir el modelo definiremos el paisaje epigenético de la flor, utilizando datos obtenidos de la red de regulación genética que construiremos a partir de información experimental. Mediante el paisaje epigenético podremos modelar como actúan las diferentes fuerzas ambientales y genéticas en la diferenciación celular. Esto nos permitirá definir un modelo continuo, que consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales de reacción-difusión. Al resolver este sistema con técnicas analíticas y numéricas, observamos cómo el modelo reproduce adecuadamente la dinámica espacial de la formación de órganos florales.

Empezamos entonces por construir el sistema dinámico discreto que modela la formación de órganos en nuestro objeto de estudio: la flor *Arabidopsis thaliana*.

1. Red booleana

Mediante un sistema dinámico discreto exploraremos la dinámica de las decisiones de destino celular durante etapas tempranas del desarrollo floral. El sistema con el que trabajaremos es una red de regulación genética booleana que converge a diez atractores, cada uno correspondiente a uno de los tipos principales de células observados durante etapas iniciales de desarrollo floral:

- ◊ Las células meristemáticas de la inflorescencia, que a su vez es particionada en cuatro regiones.
- ◊ Células primordias en los meristemos florales de sépalos, pétalos, estambres y carpelos.

Esta red está basada en datos experimentales para 13 genes:

FUL, *FT*, *AP1*, *EMF1*, *LFY*, *AP₂*, *WUS*,
AG, *TFL1*, *P1*, *SEP*, *AP3*, *UFO*

Nuestra red es entonces una gráfica dirigida compuesta por trece nodos (figura 1), donde cada uno puede tener dos posibles estados: 0 o 1 (prendido o apagado). Las reglas de actualización de la red, que se encuentran en el Apéndice II, son las interacciones entre los genes que pueden ser de dos tipos: de activación o de inhibición. Éstas fueron obtenidas experimentalmente.

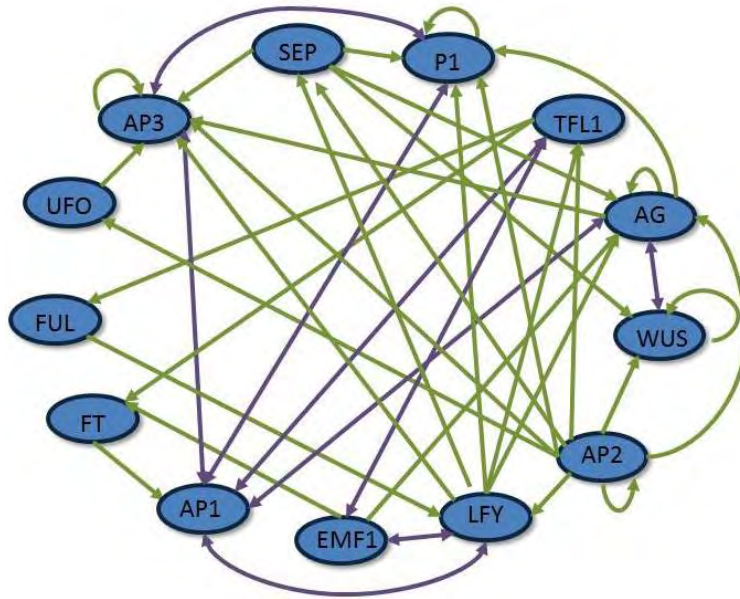


FIGURA 1. Autómata

En la figura (2) se muestra la matriz de incidencia de la gráfica, donde la entrada ij es 1 si existe conexión entre el nodo i y el nodo j y cero en caso contrario.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
		FUL	FT	AP1	EMF1	LYF	AP2	WUS	AG	TFL1	P1	SEP	AP3	UFO
1	FUL	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2	FT	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
3	AP1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0
4	EMF1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
5	LYF	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
6	AP2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
7	WUS	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0
8	AG	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0
9	TFL1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
10	P1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0
11	SEP	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
12	AP3	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1
13	UFO	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

FIGURA 2. Matriz de incidencia

Dado que cada nodo tiene dos posibles estados, tenemos $2^{13} + 1$ condiciones iniciales (números binarios del 0 al 2^{13}). Iteramos el sistema a partir de cada una de las posibles condiciones iniciales y obtenemos los 10 puntos fijos ([ESPLAB04]). Cada uno de éstos tiene trece componentes por lo que definen vectores en un espacio de dimensión 13. Éstos son los siguientes:

Órgano floral	Atractor
Inflorescencia 1	$q_1 = [0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0]$
Inflorescencia 2	$q_2 = [0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 1]$
Inflorescencia 3	$q_3 = [0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 1, 0, 0, 0, 0]$
Inflorescencia 4	$q_4 = [0, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 1, 0, 0, 0, 1]$
Sépalos	$q_5 = [0, 1, 1, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0]$
Pétalos (sin UFO)	$q_6 = [0, 1, 1, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 0]$
Pétalos (con UFO)	$q_7 = [0, 1, 1, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 1]$
Estambres (sin UFO)	$q_8 = [1, 1, 0, 0, 1, 1, 0, 1, 0, 1, 1, 1, 0]$
Estambres (con UFO)	$q_9 = [1, 1, 0, 0, 1, 1, 0, 1, 0, 1, 1, 1, 1]$
Carpelos	$q_{10} = [1, 1, 0, 0, 1, 1, 0, 1, 0, 1, 1, 0, 0]$

Ya que cuatro de los atractores (q_1, q_2, q_3 y q_4), están asociados a órganos vegetativos, no los tomaremos en cuenta. Así, para el resto del trabajo nos concentraremos únicamente los cuatro atractores correspondientes a los órganos florales (ignorando los correspondientes a pétalos y estambres sin UFO): sépalos, pétalos (con UFO), estambres (con UFO) y carpelos. Del número total de condiciones iniciales posibles ($2^4 + 1$), contamos cuántas van a dar a cada uno de los puntos fijos y obtenemos los siguientes datos:

$$c_S = 152, c_P = 160, c_E = 3744, c_C = 3608,$$

donde los subíndices S, P, E y C corresponden a sépalos, pétalos, estambres y carpelos, respectivamente.

Referencias: [\[ESPLAB04\]](#), [\[ABCA+08\]](#), [\[ABBC+06\]](#).

2. Reducción de coordenadas

Nos interesa ahora interpolar el sistema discreto para obtener uno continuo. Recordemos que cada uno de los componentes de los vectores corresponde a un gen específico del órgano, que puede estar en uno de dos estados diferentes: (0 ó 1). Dado que la red está formada por trece genes, al hacer la interpolación obtendríamos un sistema en un espacio con 13 dimensiones que sería sumamente costoso resolver. Por este motivo optamos por hacer una reducción del sistema, eligiendo mediante un ajuste de mínimos cuadrados, el plano bidimensional que mejor se ajusta a los cuatro puntos fijos (i.e. minimiza el cuadrado de la suma de las distancias de cada uno de los cuatro puntos fijos a él) y proyectamos los puntos en dimensión 13 en este plano. El problema es entonces el que sigue:

Sean e_1 y e_2 dos vectores ortonormales en \mathbb{R}^{13} y $\Pi = \langle e_1, e_2 \rangle$ el plano generado por estos vectores. Queremos encontrar e_1 y e_2 tales que la suma de las distancias de cada vector (atractor) q_1, q_2, q_3, q_4 al

plano Π sea mínima. Para esto tenemos que minimizar la cantidad:

$$(55) \quad S = \sum_i d^2(q_i, \Pi)$$

donde $S := S(e_1, e_2)$, y $d^2(q_i, \Pi)$ es el cuadrado de la distancia del vector q_i al plano Π . Esto es

$$(56) \quad d^2(q_i, \Pi) = \|q_i - Pq_i\|^2,$$

donde Pq_i es la proyección del vector q_i al plano Π ,

$$(57) \quad Pq_i = (q_i \cdot e_1)e_1 + (q_i \cdot e_2)e_2,$$

y (\cdot) denota el producto escalar entre los correspondientes vectores.

Para minimizar S utilizaremos la herramienta de descomposición en valores singulares (DVS), la cuál sirve para trabajar con conjuntos de ecuaciones o matrices que son singulares o numéricamente casi singulares. Mediante esta técnica ajustaremos un plano al conjunto de vectores $\{q_1, q_2, q_3, q_4\}$

Sea Q la matriz de tamaño $m \times n$ ($m = 13, n = 4$) formada acomodando los vectores q_i como columnas, i.e.

$$(58) \quad Q = (q_1 |, q_2 |, \dots |, q_4)$$

Mediante la técnica DVS podemos descomponer la matriz Q en tres factores, y de esta manera encontrar sus valores singulares. Expresaremos a la matriz Q como el producto de tres matrices: la matriz U , ortogonal (por columnas) de tamaño $m \times n$, D una matriz diagonal de tamaño $n \times n$ con elementos mayores o iguales a cero y V , la matriz transpuesta de una matriz ortogonal de tamaño $n \times n$. Esto es,

$$(59) \quad Q = U \cdot D \cdot V^T$$

Puesto que ambas U y V tienen columnas ortogonales, tenemos que $U^T U = V^T V = I$ y $V \cdot V^T = I$, por lo que D será la matriz diagonal

dada por:

$$D = \begin{bmatrix} w_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & w_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & w_n \end{bmatrix}$$

donde w_i serán los valores singulares de Q y $w_i \geq 0 \forall i$.

Habiendo obtenido las matrices U , V y D tomaremos e_1 y e_2 como la primera y segunda columna de V^T (las cuales son ortogonales entre sí) respectivamente. El plano formado por estos vectores ortonormales, es el plano que minimiza la suma de las distancias de cada vector q_i a él. Ahora procedemos a calcular la proyección Pq_i de cada vector q_i al plano $\Pi = \Pi \langle e_1, e_2 \rangle$, dado por,

$$(60) \quad Pq_i = (q_i \cdot e_1)e_1 + (q_i \cdot e_2)e_2$$

Si tomamos e_1 como el vector que genera al eje x y e_2 como el vector que genera al eje y de un sistema de coordenadas bidimensional, podemos calcular las coordenadas $x - y$ de cada vector q_i respecto a la pareja $\{e_1, e_2\}$ en este plano mediante la siguiente ecuación

$$(61) \quad x_{q_i} = Pq_i \cdot e_1, \quad y_{q_i} = Pq_i \cdot e_2$$

en este caso

$$e_1 = [-0.2202, -0.4050, -0.1848, 0, -0.4050, -0.4050, 0, -0.2202, 0, -0.3291, -0.4050, -0.2286, -0.2286]$$

y

$$e_2 = [-0.5118, 0.1032, 0.6150, 0, 0.1032, 0.1032, 0, -0.5118, 0, -0.2273, 0.1032, 0.0422, 0.0422]$$

Al hacer esto obtenemos para el vector original (que se encontraba en un espacio de dimensión 13) el siguiente en el nuevo sistema de coordenadas en \mathbb{R}^2 :

Órgano floral	Atractor
Sépalos	$p_S = (u_S, v_S) = (-1.8048, 1.0278)$
Pétalos	$p_P = (u_P, v_P) = (-2.5911, 0.8850)$
Estambres	$p_E = (u_E, v_E) = (-2.8466, -0.7537)$
Carpelos	$p_C = (u_C, v_C) = (-2.3893, -0.8381)$

La gráfica de los cuatro vectores en el plano e_1, e_2 se observa en la figura (3).

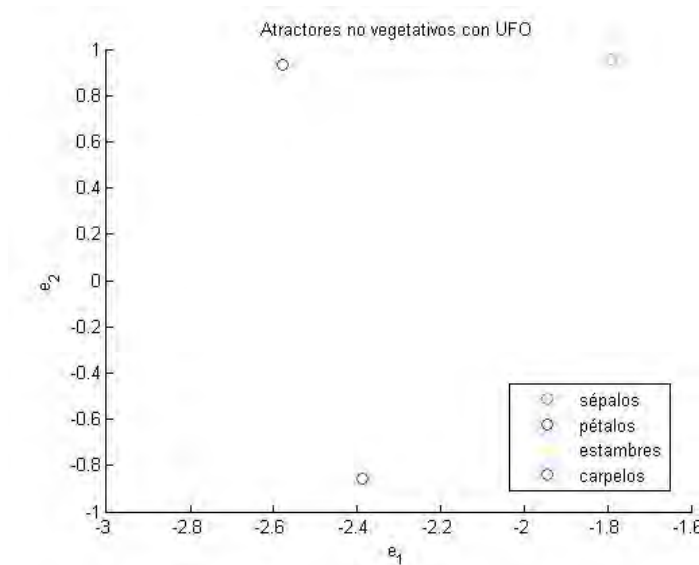


FIGURA 3. Reducción de coordenadas

Referencias: [Wat10], [ABCA⁺08].

3. Paisaje epigenético

Los paisajes epigenéticos introducidos por Waddington en 1975 [Wad42] son modelos de desarrollo que ilustran la mecánica de la diferenciación celular. Estos modelos hacen una analogía con una masa en un potencial con un cierto número de pozos o cuencas de atracción y canales que conducen a éstos. Las fuerzas genéticas están representadas por los canales que corren por el paisaje, la pendiente de la figura

simboliza las fuerzas ambientales y la masa es alguna característica del organismo en desarrollo (ver figura 7). El centro de cada pozo es una etapa final de esta característica. Este modelo señala un par de puntos importantes: Primero los cambios en el ambiente (las pendientes en la superficie) pueden modificar la trayectoria de la masa y alterar radicalmente el resultado final; y segundo, si los canales son mas hondos, se necesitarán fuerzas ambientales mucho mayores (cambios en la pendiente) para influir en el resultado.

A partir de los datos obtenidos del sistema dinámico discreto y de la reducción de coordenadas, construimos el paisaje epigenético, es decir, construimos un potencial con cuatro pozos, cada uno de los cuales centrado en los puntos atractores: p_S, p_P, p_E y p_C . Es decir, se sustituye el problema en trece dimensiones por una reducción a dos dimensiones, correspondiente a un sistema gradiente.

El tamaño de cada pozo está dado por el recíproco del número inicial de condiciones iniciales que van a dar a cada punto de equilibrio en el sistema discreto, i.e.,

$$a_S = \frac{1}{c_S}, \quad a_P = \frac{1}{c_P}, \quad a_E = \frac{1}{c_E}, \quad a_C = \frac{1}{c_C}$$

El potencial determinado por el paisaje epigenético lo definimos entonces de la siguiente manera y se puede ver en la figura 4:

$$F(u, v) = \text{mín}\{a_S[(u - u_S)^2 + (v - v_S)^2], a_P[(u - u_P)^2 + (v - v_P)^2], \\ a_E[(u - u_E)^2 + (v - v_E)^2], a_C[(u - u_C)^2 + (v - v_C)^2]\}$$

Como podemos observar, cada uno de los cuatro pozos está centrado en uno de los puntos p_S, p_P, p_E y p_C . Además, al multiplicar cada término por a_S, a_P, a_E o a_C , garantizamos que el radio de cada uno de los pozos sea directamente proporcional al número de condiciones iniciales que atrae.

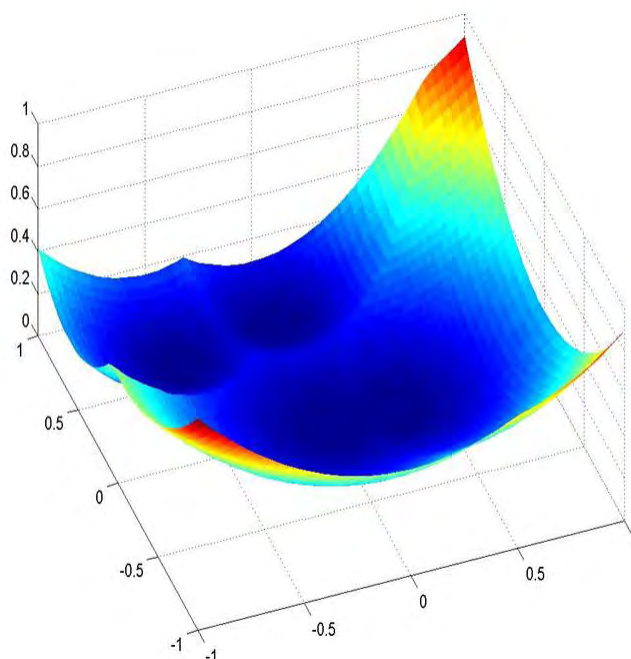


FIGURA 4. Potencial

4. Sistema de reacción difusión

Los sistemas de reacción-difusión son modelos matemáticos que describen cómo una o más sustancias distribuidas en el espacio cambian bajo la influencia de dos procesos: reacciones químicas locales en las que las sustancias se transforman las unas en las otras, y difusión, que provoca que las sustancias se dispersen en el espacio. El resultado de este proceso es una configuración estable en la que la composición química es no uniforme en un dominio espacial. Desde que en 1952 Alan Turing los propuso como *La base química de la morfogénesis*, los sistemas de reacción-difusión se han utilizado para modelar diversos procesos biológicos de formación de patrones [Mur03].

Para obtener el sistema de reacción difusión con el que trabajaremos, *interpolamos* el sistema dinámico discreto para obtener uno continuo cuya dinámica está dada por las siguientes ecuaciones diferenciales

parciales gobernadas por el potencial definido anteriormente $F(u, v)$,

$$(62) \quad \begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= d_1 \Delta u + f(u, v) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= d_2 \Delta v + g(u, v) \end{aligned}$$

donde $(f, g) = -\nabla F$, y d_1, d_2 son constantes de difusión.

El anterior es un sistema de reacción difusión, en el cual u y v representan una combinación lineal de los estados de activación de los genes, como resultado de elegir un sistema de ejes coordenados en el plano bidimensional que se ajustó para la proyección .

El objetivo es ahora, encontrar las soluciones estacionarias de (62), es decir,

$$(63) \quad \begin{aligned} d_1 \Delta u + f(u, v) &= 0 \\ d_2 \Delta v + g(u, v) &= 0 \end{aligned}$$

Dada la geometría de la flor, consideramos un dominio cerrado anular Ω , centrado en el origen. Es decir, un disco de radio R , con una perforación concéntrica de radio r_ϵ (para evitar singularidades en el origen), definido como

$$(64) \quad \Omega = \{z : r_\epsilon \leq |z| \leq R\}.$$

Es más natural trabajar con coordenadas polares (r, θ) , donde $r^2 = x^2 + y^2$ y $\theta = \arctan(y/x)$. Notemos que

$$r_x = \frac{x}{\sqrt{x^2+y^2}} = \frac{r \cos \theta}{r} = \cos \theta$$

y

$$\theta_x = -\frac{y}{x^2} \left(\frac{1}{1+(y/x)^2} \right) = \frac{-y}{x^2+y^2} = \frac{-\text{sen } \theta}{r}$$

análogamente

$$r_y = \text{sen } \theta, \quad y \quad \theta_y = \frac{\cos \theta}{r}$$

entonces

$$u_x = u_r r_x + u_\theta \theta_x = (\cos \theta) u_r - \frac{\text{sen } \theta}{r} u_\theta$$

y

$$u_y = u_r r_y + u_\theta \theta_y = (\sin \theta) u_r + \frac{\cos \theta}{r} u_\theta$$

por lo tanto

$$\frac{\partial}{\partial x} = (\cos \theta) \frac{\partial}{\partial r} - \frac{\sen \theta}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} \quad \text{y} \quad \frac{\partial}{\partial y} = (\sen \theta) \frac{\partial}{\partial r} + \frac{\cos \theta}{r} \frac{\partial}{\partial \theta}$$

obtenemos entonces que

$$\begin{aligned} u_{xx} &= (\cos \theta) \frac{\partial}{\partial r} - \frac{\sen \theta}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} (u_r r_x + u_\theta \theta_x) = (\cos \theta) u_r - \frac{\sen \theta}{r} u_\theta \\ &= \cos^2 \theta u_{rr} + \frac{\sen^2 \theta}{r^2} u_{\theta\theta} - \frac{2 \sen \theta \cos \theta}{r} u_{r\theta} + \frac{2 \sen \theta \cos \theta}{r^2} u_\theta + \frac{\sen^2 \theta}{r^2} u_r \end{aligned}$$

y análogamente

$$u_{yy} = \sen^2 \theta u_{rr} + \frac{\cos^2 \theta}{r^2} u_{\theta\theta} + \frac{2 \sen \theta \cos \theta}{r} u_{r\theta} - \frac{2 \sen \theta \cos \theta}{r^2} u_\theta + \frac{\cos^2 \theta}{r^2} u_r$$

Sumando estas últimas dos ecuaciones obtenemos

$$\Delta u = u_{rr} + \frac{1}{r} u_r + \frac{1}{r^2} u_{\theta\theta},$$

de la misma manera obtenemos

$$\Delta v = v_{rr} + \frac{1}{r} v_r + \frac{1}{r^2} v_{\theta\theta}.$$

Nuestro sistema (63) queda como

$$(65) \quad \begin{aligned} d_1 (u_{rr} + \frac{1}{r} u_r + \frac{1}{r^2} u_{\theta\theta}) + f(u, v) &= 0 \\ d_2 (v_{rr} + \frac{1}{r} v_r + \frac{1}{r^2} v_{\theta\theta}) + g(u, v) &= 0 \end{aligned}$$

Recordemos que el potencial F está definido como

$$(66) \quad F(u, v) = \min_j \{a_j [(u - u_j)^2 + (v - v_j)^2]\}$$

con $j = s, p, e, c$. Si suponemos que para un (u, v) dado $k \in \{S, P, E, C\}$ es tal que $F(u, v) = a_k [(u - u_k)^2 + (v - v_k)^2]$ el gradiente de F , $(f, g) = -\nabla F$, queda como

$$f = -2a_k(u - u_k), \quad g = -2a_k(v - v_k).$$

Nótese que f solo depende de u y g solo depende de v por lo que las dos ecuaciones en (65) están desacopladas y podemos entonces resolver cada una de forma independiente.

Para continuar, requerimos del siguiente teorema de simetría radial debido a Gidas, Ni y Nirenberg.

TEOREMA 4.1. *Sea $U = B^0(0, 1)$ la bola abierta unitaria en \mathbb{R}^n . Consideremos el problema de valores en la frontera*

$$\begin{cases} -\nabla u = f(u), & \text{en } U \\ u = 0 & \text{sobre } \partial U. \end{cases}$$

con $u > 0$ en U , donde $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ es Lipschitz continua. Supongamos $u \in \mathcal{C}^2(\bar{U})$ es la solución. Entonces u tiene simetría radial, es decir

$$u(x) = v(r),$$

con $r = |x|$, para alguna función estrictamente decreciente $v : [0, 1] \rightarrow [0, \infty]$.

La demostración de este Teorema se puede encontrar en ([Eva10], pág. 518-522).

Nótese que las variables u y v dependen de x, y y t y que dado que f y g son lineales, las ecuaciones (65) son lineales. Para que nuestras soluciones cumplan con las hipótesis del teorema, empezamos por hacer una traslación de la forma

$$u(x, y, t) + \tilde{u}, \quad v(x, y, t) + \tilde{v}$$

donde \tilde{u} es una constante tal que $u_S + \tilde{u}, u_P + \tilde{u}, u_E + \tilde{u}, u_C + \tilde{u} > 0$ Por el principio del máximo para ecuaciones lineales ([Eva10], pág. 375-377) sabemos que si $u(x, y, 0) \geq 0$ y $u \geq 0$ en la frontera del dominio (en este caso el octante positivo) entonces

$$u(x, y, t) \geq 0$$

y análogamente

$$v(x, y, t) \geq 0.$$

Nótese que en el caso general (i.e. sin considerar que las ecuaciones son lineales), podemos utilizar el principio del máximo para desigualdades donde $u_t - d_1 \Delta u \geq f(u) \geq 0$ (y lo mismo para la segunda ecuación diferencial).

Habiendo hecho esto, podemos utilizar el resultado anterior para concluir que son radialmente simétricas, es decir, $u_\theta = 0, v_\theta = 0$ y

por tanto las funciones u y v dependerán sólo de r . Las ecuaciones diferenciales parciales (65) se simplifican y se reducen a las ecuaciones diferenciales ordinarias siguientes:

$$(67) \quad d_1 \left[u'' + \frac{1}{r} u' \right] + f(u) = 0$$

$$(68) \quad d_2 \left[v'' + \frac{1}{r} v' \right] + g(v) = 0$$

donde u', v' son derivadas con respecto a r de u y v , respectivamente.

4.1. Problema de valores en la frontera. Resolveremos ambas ecuaciones (67) y (68) en el dominio anular Ω (definido en (64)) centrado en el origen. Resulta natural iniciar en un punto (u_0, v_0) que se encuentre dentro de la cuenca de sépalos. Por otra parte, para poder trabajar con condiciones de frontera homogéneas, hacemos una traslación del dominio de $-r_\epsilon$ en el eje r . El nuevo dominio $\tilde{\Omega}$ queda definido como

$$\tilde{\Omega} = \{z : 0 \leq |z - r_\epsilon| \leq R - r_\epsilon\}.$$

Pediremos ahora que la derivada de la solución en $r = 0$ sea cero. Así tendremos las condiciones de frontera de Neumann siguientes:

$$(u, v)(R) = (u_0, v_0) \quad \text{y} \quad (u, v)'(0) = (0, 0).$$

Resolveremos el problema de valores en la frontera desde $r = R - r_\epsilon$ hasta $r = 0$. El cálculo de la solución de las ecuaciones cuando el punto (u, v) se encuentre en cualquiera de las otras tres cuencas, se detallará en la siguiente sección.

Los problemas de valores en la frontera a resolver, quedan como sigue:

$$(69) \quad \begin{cases} d_1 \left[u'' + \frac{1}{r} u' \right] + f(u) = 0 \\ u(R) = u_0; \quad u'(0) = 0 \end{cases}$$

y

$$(70) \quad \begin{cases} d_2 \left[v'' + \frac{1}{r} v' \right] + g(v) = 0 \\ v(R) = v_0; \quad v'(0) = 0 \end{cases}$$

donde $f = -2a_S(u - u_S)$ y $g = -2a_S(v - v_S)$.

Sustituyendo la expresión f t g las ecuaciones diferenciales anteriores quedan como:

$$\begin{aligned} d_1 \left[u''(r) + \frac{1}{r}u'(r) \right] - 2a_S(u - u_S) &= 0, \\ d_2 \left[v''(r) + \frac{1}{r}v'(r) \right] - 2a_S(v - v_S) &= 0. \end{aligned}$$

Hacemos el cambio de variables $\tilde{u} = u - u_0$ y $\tilde{v} = v - v_0$, para trabajar con condiciones de frontera homogéneas, obteniendo

$$(71) \quad \begin{cases} d_1 \left[\tilde{u}''(r) + \frac{1}{r}\tilde{u}'(r) \right] - 2a_S(\tilde{u} + u_0 - u_S) = 0 \\ \tilde{u}(R) = 0; \tilde{u}'(0) = 0 \end{cases}$$

y

$$(72) \quad \begin{cases} d_2 \left[\tilde{v}''(r) + \frac{1}{r}\tilde{v}'(r) \right] - 2a_S(\tilde{v} + v_0 - v_S) = 0 \\ \tilde{v}(R) = 0; \tilde{v}'(0) = 0 \end{cases}$$

Puesto que excepto por los valores de los parámetros, ambas ecuaciones son idénticas, basta entonces presentar los detalles de una de ellas, por ejemplo la la primera. Empezamos por multiplicar cada término por r/d_1 y la reescribimos en forma de Sturm-Liouville (1). Además, renombramos \tilde{u} como u para mantener la notación sencilla, así obtenemos

$$(73) \quad [ru']' + c_1ru = c_2r$$

donde $c_1 = -2a_S/d_1$ y $c_2 = c_1(u_S - u_0)$.

Sea $h(r) = c_2r$. Definimos el operador diferencial \mathcal{L} (como en 5) de la siguiente forma:

$$\mathcal{L} = \frac{d}{dr} \left[r \frac{d}{dr} \right] + c_1r$$

por lo que (73) queda como

$$(74) \quad \mathcal{L}u = h(r),$$

donde $h(r) \leq c_2r$. Consideraremos el problema de valores propios

$$(75) \quad \mathcal{L}\phi(r) = -\lambda\phi(r)\sigma(r),$$

sujeto a las condiciones de frontera

$$\phi(R) = 0, \quad \phi'(0) = 0,$$

donde λ es el valor propio asociado a la función propia ϕ y σ es una función de peso por ajustar. Supongamos que la solución $u(r)$ de (74), puede escribirse como una expansión en funciones propias del problema (75), es decir

$$(76) \quad u(r) = \sum_{n=0}^{\infty} b_n \phi_n(r)$$

donde los b_n son los coeficientes de expansión y se determinan a continuación.

Sustituyendo la suma (76) en la ecuación diferencial (74), obtenemos

$$h(r) = \mathcal{L}u = \mathcal{L} \left[\sum_{n=0}^{\infty} b_n \phi_n(r) \right] = - \sum_{n=0}^{\infty} b_n \lambda_n \sigma(r) \phi_n(r)$$

Para encontrar los coeficientes de expansión b_n multiplicamos la última ecuación por ϕ_m e integramos de 0 a $\tilde{R} = R - r_\epsilon$, obteniendo

$$\int_0^{\tilde{R}} h(r) \phi_m(r) dr = - \sum_{n=0}^{\infty} b_n \lambda_n \int_0^{\tilde{R}} \phi_n(r) \phi_m(r) \sigma(r) dr$$

Debido a la ortogonalidad de las funciones propias ϕ (teorema 6.1), obtenemos

$$\int_0^{\tilde{R}} h(r) \phi_m(r) dr = -b_m \lambda_m \int_0^{\tilde{R}} \phi_m^2(r) \sigma(r) dr$$

resolviendo para b_m nos queda que

$$(77) \quad b_m = - \frac{\int_0^{\tilde{R}} h(r) \phi_m(r) dr}{\lambda_m \int_0^{\tilde{R}} \phi_m^2(r) \sigma(r) dr}$$

Nos interesa entonces encontrar la forma explícita de las funciones propias y valores propios del problema (75).

4.2. Problema de Sturm-Liouville. Buscamos las soluciones del problema de valores propios

$$\mathcal{L}\phi = -\lambda\phi\sigma.$$

Reorganizando términos, obtenemos

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\phi(\mu, r) &= -\lambda\sigma\phi \Leftrightarrow \\ \frac{d}{dr} \left[r \frac{d}{dr} \phi \right] + c_1 r \phi &= -\lambda\sigma\phi \Leftrightarrow \\ r\phi'' + \phi' + (c_1 r + \lambda\sigma)\phi &= 0 \Leftrightarrow \\ r^2\phi'' + r\phi' + (c_1 r^2 + \lambda\sigma r)\phi &= 0 \end{aligned}$$

Sea $\xi^2 = \lambda$ (por los teoremas (6.2) y (6.2) sabemos que los valores propios λ son todos reales y simples). Para simplificar la ecuación, hacemos $c_1 = 1$ lo cual implica que $d = -2a_S$, (recordemos que d es una constante de difusión que queremos ajustar para que nuestro modelo funcione correctamente) y que $c_2 = (u_S - u_0)$. Haciendo $\sigma = -1/r$, la última ecuación se reduce a

$$r^2\phi'' + r\phi' + (r^2 - \xi^2)\phi = 0,$$

la ecuación de Bessel.

4.2.1. Ecuación de Bessel. Resolveremos ahora la ecuación de Bessel. Definimos el operador diferencial \mathcal{L}_B como

$$(78) \quad \mathcal{L}_B := r^2 \frac{d^2}{dr^2} + r \frac{d}{dr} + (r^2 - \xi^2),$$

Supondremos que $\xi \geq 0$. Podemos observar que $r = 0$ es un punto singular (7.1). Sea $p(r) = 1/r$, $q(r) = 1 - (\xi/r)^2$, entonces podemos reescribir la ecuación $\mathcal{L}_B\phi = 0$ como

$$\phi'' + p(r)\phi' + q(r)\phi = 0.$$

Observamos que $rp(r) = 1$ y $r^2q(r) = r^2 - \xi^2$ son ambas funciones analíticas por lo que $r = 0$ es un punto regular singular (7.2).

Buscamos entonces una solución a la ecuación de Bessel en series de Frobenius (7.1), suponiendo que la solución es de la forma

$$(79) \quad \phi = J(r) = r^\mu \sum_{n=0}^{\infty} a_n r^n = \sum_{n=0}^{\infty} a_n r^{n+\mu}$$

donde μ es un valor por determinar y $a_0 \neq 0$. La primera y la segunda derivada de (79) son

$$J'(r) = \sum_{n=0}^{\infty} (n + \mu) a_n r^{n+\mu-1}$$

y

$$J''(r) = \sum_{n=0}^{\infty} (n + \mu)(n + \mu - 1) a_n r^{n+\mu-2}.$$

respectivamente. Sustituyendo $J(r)$ y sus derivadas en (78), obtenemos

$$\begin{aligned} \mathcal{L}_B J(r) &= \sum_{n=0}^{\infty} r^{\mu+n} [(n + \mu)(n + \mu - 1) + (n + \mu) - \xi^2] a_n + \sum_{n=0}^{\infty} a_n r^2 \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} r^{\mu+n} [(n + \mu)(n + \mu - 1) + (n + \mu) - \xi^2] a_n + \sum_{n=2}^{\infty} a_{n-2} \\ &= [\mu(\mu - 1) + \mu - \xi^2] a_0 + [(1 + \mu)\mu r + (1 + \mu)r - \xi^2 r] a_1 \\ &\quad + \sum_{n=2}^{\infty} r^{n+\mu} [(n + \mu)(n + \mu - 1) + (n + \mu) - \xi^2] a_n + a_{n-2} \end{aligned}$$

Puesto que $\mathcal{L}_B J(r) = 0$, notamos que cada uno de los tres términos en la última ecuación debe de ser igual a cero. Del primero obtenemos lo siguiente:

$$[\mu(\mu - 1) + \mu - \xi^2] a_0 = 0$$

puesto que $a_0 \neq 0$ entonces necesariamente

$$\mu(\mu - 1) + \mu - \xi^2 = \mu^2 - \xi^2 = 0$$

ésta última es la ecuación indicial (7.3), e implica que los exponentes de la singularidad (7.4) son $\mu = \pm \xi$. Del segundo término tenemos que

$$[(1 + \mu)\mu + 1 + \mu - \xi^2] a_1 = [(\mu + 1)^2 - \xi^2] a_1 = 0$$

lo cual implica que $a_1 = 0$ (pues supusimos que $\xi \geq 0$). Del último término, obtenemos la fórmula recursiva

$$\begin{aligned} \sum_{n=2}^{\infty} r^{n+\mu} [a_n((n + \mu)(n + \mu - 1) + (n + \mu) - \xi^2) + a_{n-2}] = 0 \Rightarrow \\ a_n((n + \mu)(n + \mu - 1) + (n + \mu) - \xi^2) + a_{n-2} = 0 \Rightarrow \end{aligned}$$

$$a_n = \frac{-a_{n-2}}{(n + \mu)^2 - \xi^2}$$

para $\mu = \xi$, la ecuación anterior queda como

$$a_n = \frac{-a_{n-2}}{(n + \xi)^2 - \xi^2} = \frac{-a_{n-2}}{n^2 + 2\xi n}$$

Ya que $a_1 = 0$, todos los coeficientes con índice impar serán iguales a cero. Los de índice par, se pueden obtener a partir de la siguiente fórmula recursiva:

$$a_{2n} = \frac{-a_{2n-2}}{2n(2n + 2\xi)}$$

que en términos de a_0 queda como:

$$(80) \quad a_{2n} = \frac{(-1)^n a_0}{2^{2n} n! (\xi + 1)(\xi + 2)(\xi + 3) \dots (\xi + n)}$$

multiplicando el numerador y denominador en la ecuación anterior por la función gama $\Gamma(\xi + 1)$, obtenemos en el denominador

$$\Gamma(\xi + 1)(\xi + 1)(\xi + 2)(\xi + 3) \dots (\xi + n) = \Gamma(\xi + n + 1)$$

además para simplificar los cálculos más adelante, multiplicamos el numerador y denominador por 2^ξ . Así la ecuación (80) queda como

$$a_{2n} = \frac{(-1)^n \Gamma(\xi + 1) 2^\xi a_0}{2^{2n+\xi} n! \Gamma(\xi + n + 1)}$$

Ya que la constante a_0 es arbitraria, le asignamos el valor

$$a_0 = \frac{1}{2^\xi \Gamma(\xi + 1)}$$

la fórmula para los coeficientes queda entonces como

$$a_{2n} = \frac{(-1)^n}{2^{2n+\xi} n! \Gamma(\xi + n + 1)}$$

Una primera solución puede escribirse entonces como

$$(81) \quad J_\xi(r) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n! \Gamma(\xi + n + 1)} \left(\frac{r}{2}\right)^{\xi+2n}$$

ésta es la función de Bessel de primera especie, de orden ξ . Ya que la ecuación de Bessel no tiene puntos singulares (finitos), excepto por el origen, la serie converge para todos los valores de r siempre que $\xi \geq 0$.

Para la segunda solución, tenemos dos casos: Si ξ no es entero (estamos en el caso (7.1.1) y la segunda solución estará dada por $J_{-\xi}$, para esto repetimos el procedimiento anterior para $\mu = -\xi$ y obtenemos

$$(82) \quad J_{-\xi}(r) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n! \Gamma(-\xi + n + 1)} \left(\frac{r}{2}\right)^{-\xi+2n}$$

en este caso, la solución general de la ecuación (78) quedará como

$$(83) \quad \phi(r) = k_1 J_{\xi}(r) + k_2 J_{-\xi}(r)$$

donde k_1 y k_2 son constantes por determinar.

Si ξ es entero, entonces el denominador en la solución (caso (7.1.3)), $J_{-\xi}$ no estará definido cuando $-\xi + n + 1 \leq 0$, es decir cuando $n \leq \xi - 1$ (recordemos que la función gama $\Gamma(z)$ está definida para todo número complejo excepto los enteros no positivos), por lo que será necesario buscar una segunda solución diferente. La siguiente función es solución de la ecuación y es linealmente independiente de la primera

$$(84) \quad Y_{\xi}(r) = \frac{J_{\xi}(r) \cos(\xi\pi) - J_{-\xi}(r)}{\sin(\xi\pi)}.$$

la ecuación anterior es llamada función de Bessel de segunda especie, de orden ξ . La solución general del problema (78) quedará entonces como

$$(85) \quad \phi(r) = k_1 J_{\xi}(r) + k_2 Y_{\xi}(r).$$

4.2.2. Condiciones de Frontera. Necesitamos que nuestra solución cumpla con las condiciones de frontera: $\phi(R) = 0$ y $\phi'(0) = 0$. Utilizando estas condiciones obtendremos información acerca de los valores propios $\lambda = \xi^2$. Por el teorema (6.15) sabemos que éstos forman una sucesión infinita estrictamente monótona no acotada.

Analizamos primero el caso en el que ξ no es entero, es decir, donde la solución general está dada por (83). Como primer paso, observamos para qué valores de ξ la derivada de la solución evaluada en cero está

bien definida. Derivando (81) término a término obtenemos

$$J'_\xi(r) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n! \Gamma(\xi + n + 1)} (\xi + 2n) r^{\xi+2n-1} \frac{1}{2^{\xi+2n}}.$$

Para que esta función esté bien definida en $r = 0$, necesitamos que, por un lado el exponente de r sea mayor o igual a cero, es decir, $\xi + 2n - 1 \geq 0 \Rightarrow \xi \geq 1 - 2n$ para $n = 0, 1, 2, \dots$. Sin embargo, si el exponente de r es cero (i.e. $\xi = 1 - 2n$) entonces $J'_\xi(0) \neq 0$, por lo que requerimos que se cumpla la desigualdad estricta $\xi > 1 - 2n$ para todo n , lo cual implica que $\xi > 1$. Además, ya que la función $\Gamma(z)$ es meromorfa con polos simples en $z = 0, -1, -2, \dots$, es necesario que $\xi + n + 1 > 0 \Rightarrow \xi > -(1 + n)$ para $n = 0, 1, \dots$, i.e. $\xi > -1$. Basta entonces con que $\xi > 1$ para que la ecuación anterior esté bien definida.

Por otro lado haciendo lo mismo con la segunda solución (82) obtenemos

$$J'_{-\xi}(r) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n! \Gamma(-\xi + n + 1)} (-\xi + 2n) r^{-\xi+2n-1} \frac{1}{2^{-\xi+2n}}.$$

Nuevamente, para que esta ecuación esté bien definida en $r = 0$, es necesario que el exponente de r sea mayor o igual a cero y estrictamente mayor para que $J'_{-\xi}(0) = 0$. Así $-\xi + 2n - 1 > 0 \Rightarrow \xi < 2n - 1$ para $n = 0, 1, \dots$, i.e. $\xi < -1$, lo cual es imposible pues $\xi \geq 0$. Concluimos entonces que la constante k_2 en (83) debe de ser igual a cero.

Ahora bien, si ξ es un entero, entonces la segunda solución estará dada por (84). Al derivar esta expresión con respecto a r , obtenemos

$$Y'_\xi(r) = \frac{J'_\xi(r) \cos(\xi\pi) - J'_{-\xi}(r)}{\sin(\xi\pi)}$$

y al evaluar en $r = 0$, tenemos que

$$Y'_\xi(0) = \frac{J'_\xi(0) \cos(\xi\pi) - J'_{-\xi}(0)}{\sin(\xi\pi)}$$

como ya vimos en el caso anterior para que $J_{-\xi}$ esté bien definida, es necesario que $\xi < -1$, lo cual no es posible. Por lo tanto, en este caso la constante k_2 en (85) también debe de ser igual a cero.

Podemos entonces concluir que sea ξ entero o no, la solución general (haciendo $k_1 = 1$) queda como

$$\phi(x) = J_\xi(r)$$

. Expresamos ahora $J_\xi(r)$ en su forma integral

$$J_\xi(r) = \frac{1}{\pi} \int_0^\pi \cos(r \sin \theta - \xi \theta) d\theta$$

queremos que $\phi'(0) = J'_\xi(0) = 0$, derivando J con respecto a r obtenemos

$$\begin{aligned} J'_\xi(r) &= \frac{1}{\pi} \frac{d}{dr} \int_0^\pi \cos(r \sin \theta - \xi \theta) d\theta \\ &= \frac{1}{\pi} \int_0^\pi \frac{d}{dr} (\cos(r \sin \theta - \xi \theta)) d\theta \\ &= \frac{1}{\pi} \int_0^\pi -\sin(r \sin \theta - \xi \theta) \sin \theta d\theta \\ &= \frac{1}{\pi} \int_0^\pi \sin(\xi \theta - r \sin \theta) \sin \theta d\theta \end{aligned}$$

evaluando en $r = 0$ e integrando:

$$\begin{aligned} J'_\xi(0) &= \frac{1}{\pi} \int_0^\pi \sin(\xi \theta) \sin \theta d\theta \\ &= \frac{1}{\pi} \left(\frac{\sin((1-\xi)\theta)}{2(1-\xi)} - \frac{\sin((1+\xi)\theta)}{2(1+\xi)} \right) \Big|_0^\pi \\ &= \frac{1}{2\pi} \frac{(1+\xi) \sin((1-\xi)\pi) - (1-\xi) \sin((1+\xi)\pi)}{(1-\xi^2)} \end{aligned}$$

al igualar $J'_\xi(0) = 0$, obtenemos

$$(1 + \xi) \sin((1 - \xi)\pi) - (1 - \xi) \sin((1 + \xi)\pi) = 0$$

(con $\xi \neq \pm 1$). Simplificando

$$\begin{aligned} 0 &= (1 + \xi) \sin((1 - \xi)\pi) - (1 - \xi) \sin((1 + \xi)\pi) \\ &= [\sin((1 - \xi)\pi) - \sin((1 + \xi)\pi)] + \xi [\sin((1 - \xi)\pi) + \sin((1 + \xi)\pi)] \\ &= 2 \cos(\pi) \sin(-\pi\xi) + 2\xi \sin(\pi) \cos(-\pi\xi) \\ &= 2 \sin(\pi\xi) \end{aligned}$$

Y esta última ecuación es igual a cero cuando $\sin(\pi\xi) = 0$, lo que implica que $\xi = n \Rightarrow \lambda = \xi^2 = n^2$, con $n = 2, 3, 4, \dots$, es decir, los valores propios del problema (75) están dados los cuadrados de los números naturales mayores que uno y sus funciones propias son:

$$\phi_n(r) = J_\xi^{(n)}(r) = \frac{1}{\pi} \int_0^\pi \cos(r \sin \theta - n\theta) d\theta$$

donde $n = 2, 3, \dots$

Hemos resuelto el problema de valores propios (75). Para obtener la solución del problema de valores en la frontera (74) nos resta únicamente calcular los coeficientes b_n en (76). Como ya vimos en (77) éstos se obtienen a partir de la siguiente fórmula

$$\begin{aligned} b_n &= -\frac{\int_0^{\tilde{R}} h(r)\phi_n(r)dr}{\lambda_n \int_0^{\tilde{R}} \phi_n^2(r)\sigma(r)dr} \\ &= \frac{u_S - u_0}{n^2} \frac{\int_0^{\tilde{R}} r\phi_n(r)dr}{\int_0^{\tilde{R}} \frac{1}{r}\phi_n^2(r)dr} \\ &= \frac{(u_S - u_0)\pi}{n^2} \frac{\int_0^{\tilde{R}} r \left(\int_0^\pi \cos(r \sin \theta - n\theta) d\theta \right) dr}{\int_0^{\tilde{R}} \frac{1}{r} \left(\int_0^\pi \cos(r \sin \theta - n\theta) d\theta \right)^2 dr} \end{aligned}$$

donde sustituimos los valores $c_1 = 1$, por lo que $h(r) = c_2 r = c_1(u_S - u_0)r = (u_S - u_0)r$, $\sigma(r) = -1/r$, y $\lambda_n = n^2$ donde $n = 2, 3, \dots$

Queda entonces la solución al problema (71) como

$$(86) \quad u(r) = \sum_{n=2}^{\infty} \frac{b_n}{\pi} \int_0^\pi \cos(r \sin \theta - n\theta) d\theta$$

con

$$(87) \quad b_n = \frac{(u_S - u_0)\pi}{n^2} \frac{\int_0^{\tilde{R}} r \left(\int_0^\pi \cos(r \sin \theta - n\theta) d\theta \right) dr}{\int_0^{\tilde{R}} \frac{1}{r} \left(\int_0^\pi \cos(r \sin \theta - n\theta) d\theta \right)^2 dr}.$$

La solución para (72) cuya variable dependiente es v , se calcula de forma idéntica, ya que las dos ecuaciones varían solo en el valor de sus parámetros. Así, la solución será:

$$(88) \quad v(r) = \sum_{n=2}^{\infty} \frac{c_n}{\pi} \int_0^\pi \cos(r \sin \theta - n\theta) d\theta$$

donde

$$(89) \quad c_n = \frac{(v_S - v_0)\pi}{n^2} \frac{\int_0^{\tilde{R}} r \left(\int_0^\pi \cos(r \sin \theta - n\theta) d\theta \right) dr}{\int_0^{\tilde{R}} \frac{1}{r} \left(\int_0^\pi \cos(r \sin \theta - n\theta) d\theta \right)^2 dr}.$$

Queda por ajustar el valor de \tilde{R} . Para esto utilizamos la primera condición de frontera $(u, v)(R) = (0, 0)$, es decir, buscaremos el valor de \tilde{R} para el cual la solución (para u y v) en ese valor sea cero. Para esto, resolvemos iterativamente las integrales que aparecen en las ecuaciones (86,88) y (87,89), ajustando los valores de \tilde{R} hasta alcanzar el valor deseado $(u, v)(\tilde{R}) = (0, 0)$. Las sumas (86) y (88) se truncan y sumaremos únicamente M términos, buscaremos la mínima M necesaria para la cual la solución haya convergido.

Las soluciones (u, v) fueron trasladadas una distancia (u_0, v_0) y un valor $-r_\epsilon$ en el eje r . Las regresamos ahora a su lugar, para recuperar así la solución a los problemas originales (69) y (70) en el dominio Ω . Obtenemos de esta forma que

$$(90) \quad u(r) = u_0 + \tilde{u}(r + r_\epsilon),$$

y

$$(91) \quad v(r) = v_0 + \tilde{v}(r + r_\epsilon),$$

donde se nombraron \tilde{u} y \tilde{v} a las soluciones (86) y (88), para conservar la u y la v para las soluciones al problema original.

4.3. Problema de valores iniciales. Las soluciones de los problemas de valores en la frontera obtenidas la sección anterior, serán válidas únicamente en un intervalo $I_1 = [r_1, R]$ donde $r_1 \in [r_\epsilon, R]$ es tal que $F((u_S, v_S)(r)) = P_S$ para todo $r \in I_1$ pero $F((u_S, v_S)(r_1 - \Delta r)) \neq P_S$ para un Δr dado (el potencial $F(u, v)$ está definido en (66)). En otras palabras, estas soluciones serán válidas mientras nos encontremos en la cuenca de sépalos, pero al salir de esta cuenca, puesto que los parámetros cambian, habrá que calcular de nuevo la solución (ver figura 5). Llamaremos a esta primera pareja de soluciones (90,91) $u_S(r), v_S(r)$.

Analizamos entonces las soluciones u_S y v_S , desde $r = R$, con un salto de $-\Delta r$ para encontrar el valor $r = r_1$. Utilizamos el siguiente algoritmo:

- a) Sean $r_1 = R$, $\Delta r = .01$.

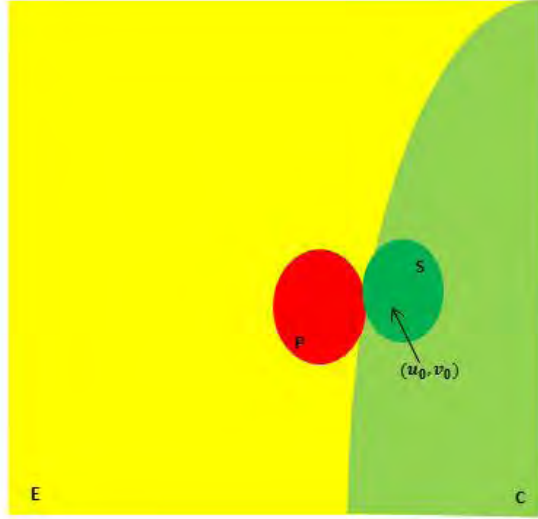


FIGURA 5. Cuencas de atracción

- b) Evaluamos u_S y v_S en r_1 , i.e. $\tilde{u} = u_S(r_1)$ y $\tilde{v} = v_S(r_1)$.
- c) Calculamos $F(\tilde{u}, \tilde{v}) = \min\{p_S, p_P, p_E, p_C\}$, donde
- d) $p_S = a_S[(\tilde{u} - u_S)^2 + (\tilde{v} - v_S)^2]$, $p_P = a_P[(\tilde{u} - u_P)^2 + (\tilde{v} - v_P)^2]$,
 $p_E = a_E[(\tilde{u} - u_E)^2 + (\tilde{v} - v_E)^2]$, $p_C = a_C[(\tilde{u} - u_C)^2 + (\tilde{v} - v_C)^2]$.
- e) Si $F = p_S$ aún nos encontramos en la cuenca de sépalos, reducimos entonces el valor del radio $r_1 \leftarrow r_1 - \Delta r$ y regresamos al inciso (b). En otro caso, hemos salido ya de la cuenca de sépalos y el valor r_1 ha sido encontrado.

Supongamos que $\tilde{r} = r_1 + \Delta r$ es tal que $F((u_S, v_S)(\tilde{r})) = P_k$, donde $k = \{P, E, C\}$, y sean $\tilde{u} = u_S(r_1)$, $\tilde{v} = v_S(r_1)$ (figura 6). Además calculamos

$$\tilde{u}' = \frac{d}{dr}u_S(r_1) \quad \text{y} \quad \tilde{v}' = \frac{d}{dr}v_S(r_1).$$

Tenemos entonces, los siguientes problemas de valores iniciales:

$$\begin{cases} d_1 [u'' + \frac{1}{r}u'] + f(u) = 0 \\ u(r_1) = \tilde{u}; \quad u'(r_1) = \tilde{u}' \end{cases}$$

y

$$\begin{cases} d_2 \left[v'' + \frac{1}{r} v' \right] + g(v) = 0 \\ v(r_1) = \tilde{v}; \quad v'(r_1) = \tilde{v}' \end{cases}$$

donde $f(u) = -2a_k(u - u_k)$, $g(v) = -2a_k(u - u_k)$ (recordemos que nos encontramos en la cuenca $k \in \{P, E, C\}$).

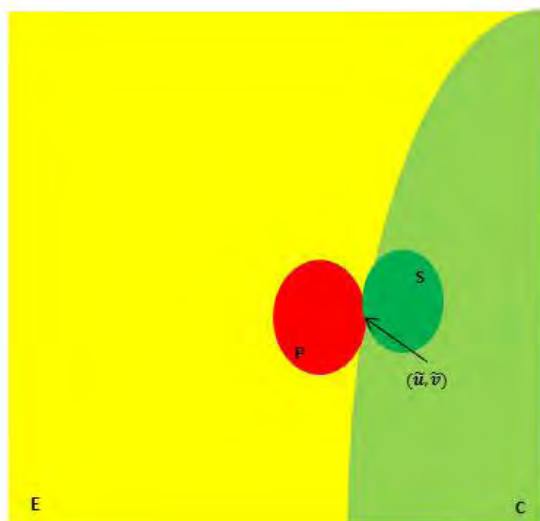


FIGURA 6. Cuencas de atracción

Nuevamente, las soluciones $u = u_k(r)$ y $v = v_k(r)$ encontradas para estos problemas de valores iniciales, serán válidas mientras me encuentre en la cuenca k . Repetimos entonces el algoritmo anterior, buscando ahora el primer valor de $r = r_2$, para el cual $F((u_k, v_k)(r_2 - \Delta r)) \neq P_k$. Esta nueva solución será válida para $r \in [r_2, r_1)$, ($r_2 < r_1$). Evaluando ahora el valor de las nuevas soluciones y las derivadas en r_2 , tendremos una nueva pareja de problemas de valores iniciales a resolver. Continuaremos esto hasta que para alguna j (j -ésima iteración), $r_j \leq r_\epsilon$.

Tendremos así, un conjunto de j soluciones, la primera será válida en el intervalo $[r_1, R]$, la segunda en $[r_2, r_1)$, y así sucesivamente (ver figura 9). Pegando el conjunto de soluciones obtendremos la solución

al problema, que será continua y diferenciable (por la forma en la que fue construida).

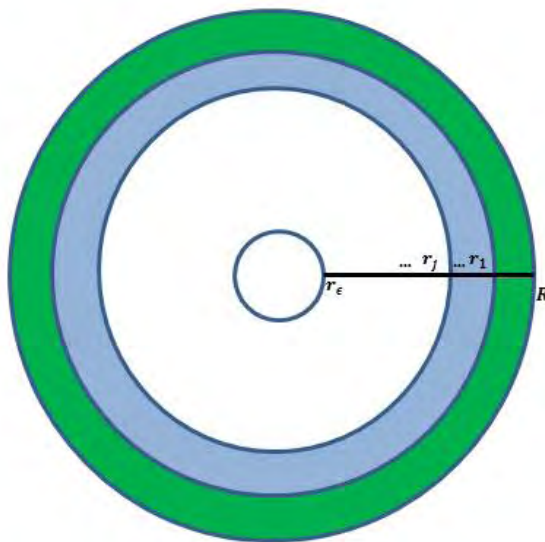


FIGURA 7. Intervalos de solución

Nótese que la solución al problema de valores en la frontera que calculamos en la sección anterior, será tan solo una aproximación, puesto que tenemos que truncar la suma infinita $u(r) = \sum_{n=1}^{\infty} \phi(r)_n b_n$, (y lo mismo para $v(r)$) conviene entonces, una vez obtenida esta primer solución, encontrar la derivada de u y v en $r = R$, y resolver como problema de valores iniciales en $r = R$.

En la figura (8) se muestran las soluciones al pasar por las cuatro cuencas. La distribución de la porción del radio total R , en la que la solución está en cada una de las cuencas se muestra en la figura (9). Graficamos además los valores de las soluciones $u(r)$ contra $v(r)$ en el espacio $u - v$ (figura 10).

Como podemos apreciar la solución, que empieza en la cuenca de sépalos, continúa a la cuenca de pétalos. Estas dos cuencas son muy pequeñas, por lo que el radio que abarcan es una porción pequeña del radio total, como se ve en la figura (9). Al salir de la cuenca de pétalos

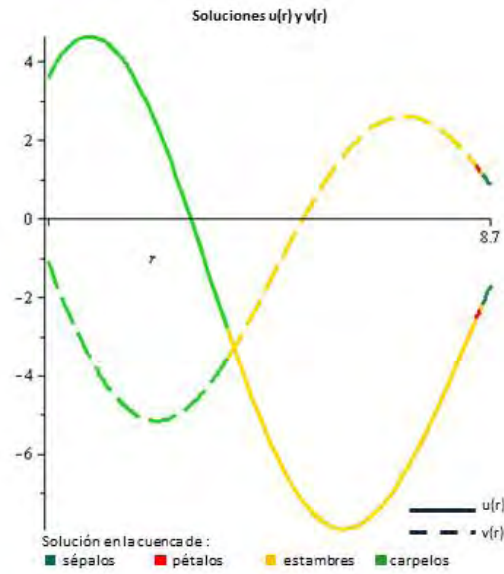


FIGURA 8. Soluciones $u(r)$, $v(r)$

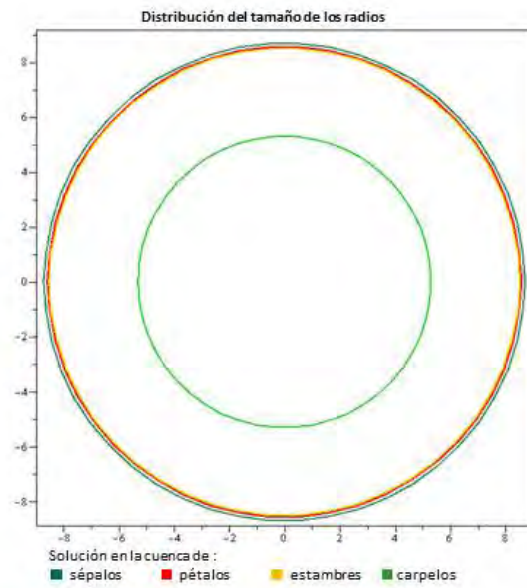
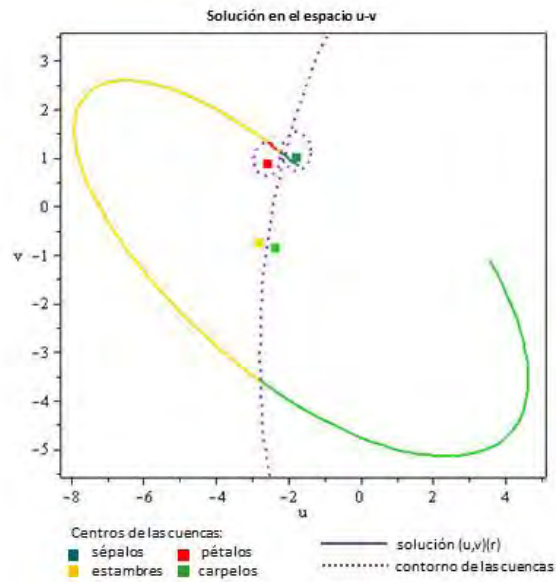


FIGURA 9. Distribución de radios

pasa a la cuenca de estambres y termina en carpelos. Estas últimas

FIGURA 10. Solución $(u, v)(r)$

dos cuencas son mucho más grandes por lo que se ve que el radio que abarcan es mayor.

Nuestros resultados coinciden con la distribución espacial que se observa en la naturaleza.

Referencias: [Mur03], [Eva10], [Pad97], [Fri92], [AG07] y [Wal98].

Capítulo 3

Conclusiones

Los mecanismos que dan lugar al desarrollo de los seres vivos, aun no se han entendido bien, por lo que su estudio es de suma importancia. Gracias al desarrollo de la biología molecular de las últimas décadas, se ha obtenido una gran cantidad de información acerca de los componentes que la integran, en particular genes y proteínas. El conocer esta información ha sido de suma utilidad para entender cómo funcionan estos elementos de manera individual. Queda ahora la tarea de estudiar la red de interacciones que éstos forman. Puesto que estas redes son sumamente complejas se utilizan modelos matemáticos y computacionales, que tomando en cuenta sólo la información crucial, nos permiten comprender de manera sistemática el funcionamiento de estas redes.

En este trabajo logramos modelar el proceso de determinación de destino celular en órganos florales en la planta *Arabidopsis thaliana* durante la diferenciación celular. Al resolver las ecuaciones del modelo, recuperamos la configuración espacial de los órganos florales que aparece en la flor analizada. Es decir, los sépalos quedan en el verticilo exterior, en el siguiente están los pétalos, después los estambres y en el centro los carpelos. Este modelo tiene la cualidad de estar basado en datos experimentales detallados.

El hecho de que logremos recuperar la configuración espacial de los órganos florales, verifica que nuestro modelo está bien construido. Continuaremos trabajando en este proyecto y las siguientes metas serán:

- Verificar que el modelo funciona para las flores mutantes, las cuales son construidas en laboratorio, apagando o prendiendo ciertos genes sistemáticamente. Las redes de regulación genética asociadas a cada mutante son diferentes y dan lugar a que los órganos florales tengan

una configuración espacio-temporal diferente e incluso llegan a estar ausentes algunos de los órganos. - Dar una posible explicación de por qué en las 250,000 plantas de la división de angiospermas, la organización en verticilos se mantiene constante (sépalos, pétalos, estambres y carpelos). Esto nos permitiría entender por qué la *Lacandonia schismatica*, la única excepción conocida a esta arquitectura estándar dentro de las angiospermas, tiene estambres y carpelos intercambiados, lo cual además generaría nuevos escenarios experimentales.

Apéndice A

Algoritmos

En esta sección se detallan los algoritmos utilizados para resolver las integrales en términos de las cuales queda expresada la solución de las ecuaciones diferenciales del modelo. Estos algoritmos fueron programados en *Maple*.

I. Solución del problema de valores en la frontera

```
# Inicializaciones
 $u_S := -1.8048; v_S := 1.0278;$  # centro de la cuenca de sépalos
 $u_P := -2.5911; v_P := .8850;$  # centro de la cuenca de sépalos
 $u_E := -2.8466; v_E := -.7537;$  # centro de la cuenca de sépalos
 $u_C := -2.3893; v_C := -.8381;$  # centro de la cuenca de sépalos
 $R := 8.7; r_{\epsilon} := .1;$  # radio
 $s_u := .1; s_v := -.2;$ 
 $t_u := u_S + s_u; t_v := v_S + s_v;$  # valor de  $(u, v)(R)$ 
 $M := 6;$  # número de términos a sumar
# Resuelve el problema de valores en la frontera
cuenca := calculaCuenca(0.0, 0.0,  $t_u, t_v$ );
# 1: sépalos, 2: pétalos, 3: carpelos, 4: estambres
 $U[1] := u_S; V[1] := v_S; U[2] := u_P; V[2] := v_P;$ 
 $U[3] := u_E; V[3] := v_E; U[4] := u_C; V[4] := v_C$ 
for  $j$  to 4 do # traslación de los ejes
     $U[j] := U[j] - t_u; V[j] := V[j] - t_v$ 
end do;
 $u_K := U[\text{cuenca}]; v_K := V[\text{cuenca}];$ 
# encuentra solución
 $u := 0; v := 0; i := 1;$ 
```

```

 $\tilde{R} := R - r_\epsilon;$ 
for  $m$  from 2 to  $M$  do
   $e_u := m;$    $e_v := m;$ 
   $I1_u := \frac{1}{\pi} \int_0^\pi (\cos(r \sin(x) - e_u x)) dx;$ 
   $I1_v := \frac{1}{\pi} \int_0^\pi (\cos(r \sin(x) - e_v x)) dx;$ 
   $I2_u := \int_0^{\tilde{R}} r I1_u;$    $I2_v := \int_0^{\tilde{R}} r I1_v;$ 
   $I3_u := \int_0^{\tilde{R}} \frac{I1_u^2}{r} dr;$    $I3_v := \int_0^{\tilde{R}} \frac{I1_v^2}{r} dr;$ 
   $b_u := (u_K + t_u) \frac{I2_u}{e_u^2 I3_u};$    $b_v := (v_K + t_v) \frac{I2_v}{e_v^2 I3_v};$ 
   $u := u + b_u I1_u;$    $v := v + b_v I1_v;$  #suma M términos
end do;
# calcula derivadas de las sols  $u$  y  $v$ 
 $du := \text{diff}(u, r);$    $dv := \text{diff}(v, r);$ 

```


II. Solución del problema de valores de valores iniciales

```

#coordenadas originales
  u := u(r + r $\epsilon$ );  v := v(r + r $\epsilon$ );  u := u + tu;  v := v + tv;
#condiciones iniciales en r = R
uc := evalf(eval(u, r = R));
vc := evalf(eval(v, r = R));
up := evalf(eval(du, r = R));
vp := evalf(eval(dv, r = R));
#inicializaciones
rc := R;
U[1] := uS; V[1] := vS; U[2] := uP; V[2] := vP;
U[3] := uE; V[3] := vE; U[4] := uC; V[4] := vC
while (rc > r $\epsilon$ ) do
  uK := U[cuenca];  vK := V[cuenca];
  aK := a[cuenca];  d := -2aK :
  f := d(x(r) - uK);  g := d(y(r) - vK);
  odeU := d(diff(x(r), r, r) + (diff(x(r), r))/r) + f;
  odeV := d(diff(y(r), r, r) + (diff(y(r), r))/r) + g;
  icsU := x(R) = uc,  (D(x))(R) = up;
  icsV := y(R) = vc,  (D(y))(R) = vp;
  solx := dsolve(icsU, odeU);  soly := dsolve(icsV, odeV)
  solu := rhs(solx);  solv := rhs(soly);
  dsolu := diff(solu, r);  dsolv := diff(solv, r);
  enr := plot([solu, solv], r = 1..R);
  if cuenca = 1 then c := "SeaGreen";
  elif cuenca = 2 then c := "Red";
  elif cuenca = 3 then c := "Gold";
  else c := "LimeGreen";
endif:

```

```

cambio := 0;
rc := R; dr := .01;
while(cambio ≠ 1 and rc > rε) do
  uc := evalf(eval(solu, r = rc));
  vc := evalf(eval(solv, r = rc));
  cuencaN := calculaCuenca(uc, vc, 0.0, 0.0)
  if cuencaN = cuenca then
    rc := rc - dr;
  else
    cambio := 1;
    cuenca := cuencaN;
  end if;
end do;
# evalúa las derivadas de u y v en r = rc
up := evalf(eval(dsolu, r = rc));
vp := evalf(eval(dsolv, r = rc));
# gráficas en la cuenca actual
graf[i] := plot([solu, solv], r = rc..R, color = c);
plano[i] := plot([solu, solv, r = rc..R], color = c);
circulo[i] := circle([0, 0], R, color = c);
R := rc; i := i + 1;
end do:

```

III. Gráficas

```

p1 := point([U[1], V[1]], color = "SeaGreen");
p2 := point([U[2], V[2]], color = "Red");
p3 := point([U[3], V[3]], color = "Gold");
p4 := point([U[4], V[4]], color = "LimeGreen");
plots[display]({graf[1], graf[2], graf[3], graf[4]});
plots[display]({p1, p2, p3, p4, plano[1], plano[2], plano[3], plano[4]});
display(circulo[2], circulo[3], circulo[1], circulo[4]);

```

Apéndice B

Reglas lógicas

1. **FUL** Entradas: **AP1**, **TFL1**

00		1
01		0
10		0
11		0

2. **FT** Entradas: **EMF1**

0		1
1		0

3. **AP1** Entradas: **FT**, **LFY**, **AG**, **TFL1**, **PI**, **AP3**

000000		1
000001		1
000010		1
000011		1
000100		0
000101		0
000110		0
000111		0
001000		0
001001		0
001010		0
001011		0
001100		0
001101		0
001110		0

001111		0
010000		1
010001		1
010010		1
010011		1
010100		1
010101		1
010110		1
010111		0
011000		0
011001		0
011010		0
011011		0
011100		0
011101		0
011110		0
011111		0
100000		1
100001		1
100010		1
100011		1
100100		1
100101		1
100110		1
100111		0
101000		0
101001		0

00000101		1	00100111		1
00000110		0	00101000		1
00000111		0	00101001		1
00001000		1	00101010		1
00001001		1	00101011		1
00001010		0	00101100		1
00001011		0	00101101		1
00001100		1	00101110		1
00001101		1	00101111		1
00001110		0	00110000		1
00001111		0	00110001		1
00010000		0	00110010		1
00010001		0	00110011		1
00010010		0	00110100		1
00010011		0	00110101		1
00010100		0	00110110		1
00010101		0	00110111		1
00010110		0	00111000		1
00010111		0	00111001		1
00011000		0	00111010		1
00011001		0	00111011		1
00011010		0	00111100		1
00011011		0	00111101		1
00011100		0	00111110		1
00011101		0	00111111		1
00011110		0	01000000		0
00011111		0	01000001		0
00100000		1	01000010		0
00100001		1	01000011		0
00100010		1	01000100		0
00100011		1	01000101		0
00100100		1	01000110		0
00100101		1	01000111		0
00100110		1	01001000		0

01001001		0	01101011		0
01001010		0	01101100		0
01001011		0	01101101		0
01001100		0	01101110		0
01001101		0	01101111		0
01001110		0	01110000		0
01001111		0	01110001		0
01010000		0	01110010		0
01010001		0	01110011		0
01010010		0	01110100		0
01010011		0	01110101		0
01010100		0	01110110		0
01010101		0	01110111		0
01010110		0	01111000		0
01010111		0	01111001		0
01011000		0	01111010		0
01011001		0	01111011		0
01011010		0	01111100		0
01011011		0	01111101		0
01011100		0	01111110		0
01011101		0	01111111		0
01011110		0	10000000		1
01011111		0	10000001		1
01100000		0	10000010		0
01100001		0	10000011		0
01100010		0	10000100		1
01100011		0	10000101		1
01100100		0	10000110		0
01100101		0	10000111		0
01100110		0	10001000		1
01100111		0	10001001		1
01101000		0	10001010		0
01101001		0	10001011		0
01101010		0	10001100		1

10001101		1	10101111		1
10001110		0	10110000		0
10001111		0	10110001		0
10010000		0	10110010		0
10010001		0	10110011		0
10010010		0	10110100		0
10010011		0	10110101		1
10010100		0	10110110		0
10010101		0	10110111		0
10010110		0	10111000		1
10010111		0	10111001		1
10011000		0	10111010		1
10011001		0	10111011		1
10011010		0	10111100		1
10011011		0	10111101		1
10011100		0	10111110		1
10011101		0	10111111		1
10011110		0	11000000		0
10011111		0	11000001		0
10100000		1	11000010		0
10100001		1	11000011		0
10100010		1	11000100		0
10100011		1	11000101		0
10100100		1	11000110		0
10100101		1	11000111		0
10100110		1	11001000		0
10100111		1	11001001		0
10101000		1	11001010		0
10101001		1	11001011		0
10101010		1	11001100		0
10101011		1	11001101		0
10101100		1	11001110		0
10101101		1	11001111		0
10101110		1	11010000		0

11010001		0		
11010010		0	11110011	0
11010011		0	11110100	0
11010100		0	11110101	0
11010101		0	11110110	0
11010110		0	11110111	0
11010111		0	11111000	0
11011000		0	11111001	0
11011001		0	11111010	0
11011010		0	11111011	0
11011011		0	11111100	0
11011100		0	11111101	0
11011101		0	11111110	0
11011110		0	11111111	0
11011111		0		
11100000		0		
11100001		0		
11100010		0		
11100011		0	0000	0
11100100		0	0001	0
11100101		0	0010	0
11100110		0	0011	0
11100111		0	0100	1
11101000		0	0101	1
11101001		0	0110	0
11101010		0	0111	0
11101011		0	1000	0
11101100		0	1001	0
11101101		0	1010	0
11101110		0	1011	0
11101111		0	1100	0
11110000		0	1101	0
11110001		0	1110	0
11110010		0	1111	0

9. **TFL1** Entradas: **AP1**,
EMF1, **LFY**, **AP2**

10. **PI** Entradas: **AP1, LFY,**
AG, PI, SEP, AP3

000000		0	100000		0
000001		0	100001		0
000010		0	100010		0
000011		0	100011		0
000100		0	100100		0
000101		0	100101		0
000110		0	100110		0
000111		0	100111		1
001000		0	101000		0
001001		0	101001		0
001010		0	101010		0
001011		0	101011		0
001100		0	101100		0
001101		0	101101		0
001110		0	101110		0
001111		1	101111		1
010000		0	110000		0
010001		1	110001		1
010010		0	110010		0
010011		1	110011		1
010100		0	110100		0
010101		1	110101		1
010110		0	110110		0
010111		1	110111		1
011000		1	111000		1
011001		1	111001		1
011010		1	111010		1
011011		1	111011		1
011100		1	111100		1
011101		1	111101		1
011110		1	111110		1
011111		1	111111		1

11. **SEP** Entradas: **LFY**

0		0	0011101		0
1		1	0011110		1
			0011111		1

12. **AP3** Entradas: **AP1, LFY, AG, PI, SEP, AP3, UFO**

0000000		0	0100000		0
0000001		0	0100001		1
0000010		0	0100010		0
0000011		0	0100011		1
0000100		0	0100100		0
0000101		0	0100101		1
0000110		0	0100110		0
0000111		0	0100111		1
0001000		0	0101000		0
0001001		0	0101001		1
0001010		0	0101010		0
0001011		0	0101011		1
0001100		0	0101100		0
0001101		0	0101101		1
0001110		0	0101110		0
0001111		0	0101111		1
0001111		0	0110000		0
0001111		0	0110001		1
0010000		0	0110010		0
0010001		0	0110011		1
0010010		0	0110100		0
0010011		0	0110101		1
0010100		0	0110110		0
0010101		0	0110111		1
0010110		0	0111000		0
0010111		0	0111001		1
0011000		0	0111010		0
0011001		0	0111011		1
0011010		0	0111100		0
0011011		0	0111101		1
0011100		0	0111110		1

0111111		1	1100001		1
1000000		0	1100010		0
1000001		0	1100011		1
1000010		0	1100100		0
1000011		0	1100101		1
1000100		0	1100110		0
1000101		0	1100111		1
1000110		0	1101000		0
1000111		0	1101001		1
1001000		0	1101010		0
1001001		0	1101011		1
1001010		0	1101100		0
1001011		0	1101101		1
1001100		0	1101110		1
1001101		0	1101111		1
1001110		1	1110000		0
1001111		1	1110001		1
1010000		0	1110010		0
1010001		0	1110011		1
1010010		0	1110100		0
1010011		0	1110101		1
1010100		0	1110110		0
1010101		0	1110111		1
1010110		0	1111000		0
1010111		0	1111001		1
1011000		0	1111010		0
1011001		0	1111011		1
1011010		0	1111100		0
1011011		0	1111101		1
1011100		0	1111110		1
1011101		0	1111111		1
1011110		1			
1011111		1			
1100000		0			

13. **UFO** *Sin entradas*

Bibliografía

- [ABBC⁺06] E. Alvarez-Buylla, M. Benítez, A. Chaos, M. Aldana, Y. Cortes-Poza, C. Espinosa-Soto, and P. Padilla-Longoria, *La física biológica en México: temas selectos*, ch. De genes a patrones: una propuesta metodológica, pp. 473–486, El Colegio Nacional, 2006.
- [ABBC⁺08] E. Alvarez-Buylla, M. Benítez, A. Chaos, Y. Cortes-Poza, G. Escalera-Santos, C. Espinosa-Soto, and P. Padilla-Longoria, *Singularities in pde and the calculus of variations*, CRM Proceedings and lecture notes, vol. 44, ch. Variational problems arising in biology, pp. 1–10, American mathematical society, 2008.
- [ABBCP⁺10] E. Alvarez-Buylla, M. Benítez, A. Corvera-Poiré, A. Chaos, S. Folter, A. Gamboa de Buen, A. Garay-Arroyo, B. García-Ponce, F. Jaimes-Miranda, R. Pérez-Ruiz, A. Piñeyro-Nelson, and Y. Sánchez-Corrales, *Flower development*, The Arabidopsis Book **8** (2010).
- [ABCA⁺08] E. Alvarez-Buylla, A. Chaos, M. Aldana, M. Benítez, Y. Cortes-Poza, C. Espinosa-Soto, D. Hartasánchez, B. Lotto, D. Malkin, G. Escalera-Santos, and P. Padilla-Longoria, *Floral morphogenesis: Stochastic explorations of a gene network epigenetic landscape*, PLoS ONE **3** (2008), no. 11, e3626.
- [AG07] M. A. Al-Gwaiz, *Sturm-liouville theory and its applications*, 1 ed., Springer, 2007.
- [Alo06] U. Alon, *An introduction to systems biology: Design principles of biological circuits*, Mathematical and Computational Biology, Chapman and Hall, 2006.
- [AO03] R. Albert and H. Othmer, *The topology of the regulatory interactions predicts the expression pattern of the drosophila segment polarity genes*, Theoretical Biology **223** (2003), 1–18.
- [Bar92] J. Bard, *Morphogenesis: The cellular and molecular processes of developmental anatomy*, Cambridge University Press, 1992.
- [Bol08] H. Bolouri, *Computational modelling of gene regulatory networks*, 1 ed., Imperial College Press, 2008.

- [Bra92] M. Braun, *Differential equations and their applications*, 4 ed., Texts in Applied Mathematics, vol. 11, Springer, 1992.
- [CAES⁺06] A. Chaos, M. Aldana, C. Espinosa-Soto, B. Ponce, A. Garay-Arroyo, and E. Alvarez-Buylla, *From genes to flower patterns and evolution: Dynamic models of gene regulatory networks*, *Plant growth regulation* **25** (2006), 278–289.
- [CBBWT61] F. H. C. Crick, L. Barnett, S. Brenner, and R. J. Watts-Tobin, *General nature of the genetic code for proteins*, *Nature* (1961), no. 192, 1227–1232.
- [CM91] E. S. Coen and E. M. Meyerowitz, *The war of the whorls: genetic interactions controlling flower development*, *Nature* **353** (1991), 31–37.
- [CQZ12] J. Cao, X. Qi, and H. Zhao, *Modeling gene regulation networks using ordinary differential equations*, *Methods in molecular biology* **802** (2012), 185–197.
- [ESPLAB04] C. Espinosa-Soto, P. Padilla-Longoria, and E. Alvarez-Buylla, *A gene regulatory network model for cell-fate differentiation during arabidopsis thaliana flower development that is robust and recovers experimental gene expression profiles*, *Plant Cell* **16** (2004), 2923–2939.
- [Eva10] L. C. Evans, *Partial differential equations*, 2 ed., American Mathematical Society, 2010.
- [FAW⁺95] R. Fleischmann, M. Adams, O. White, R. Clayton, E. Kirkness, A. Kerlavage, C. Bult, J. Tomb, B. Dougherty, and J. Merrick, *Whole-genome random sequencing and assembly of haemophilus influenzae rd*, *Science* **269** (1995), no. 5223, 496–512.
- [FLNP00] N. Friedman, M. Liliyal, I. Nachman, and D. Pe’er, *Using bayesian networks to analyze expression data*, *Computational Biology* **7** (2000), no. 3-4, 601–620.
- [Fri92] J. Fritz, *Partial differential equations*, 4 ed., Applied Mathematical Sciences, vol. 1981, Springer, 1992.
- [GAB07] A. D. Goldberg, C. D. Allis, and E. Bernstein, *Epigenetics: A landscape takes shape*, *Cell* **128** (2007), no. 4, 635–638.
- [Glo08] B. Glover, *Understanding flowers and flowering: An integrated approach*, Oxford Biology, Oxford University Press, 2008.
- [GRW07] J. Gebert, N. Radde, and G. Weber, *Modeling gene regulatory networks with piecewise linear differential equations*, *European Journal Of Operational Research* **181** (2007), no. 3, 1148–1165.

- [GT03] A. Ghysen and R. Thomas, *The formation of sense organs in drosophila: a logical approach*, BioEssays **25** (2003), no. 8, 802–807.
- [JM61] F. Jacob and J. Monod, *Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins*, Molecular Biology **3** (1961), no. 3, 318–356.
- [Kau69] S. Kauffman, *Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets*, Theoretical Biology **22** (1969), no. 22, 437–467.
- [MAB98] L. Mendoza and E. Alvarez-Buylla, *Dynamics of the genetic regulatory network for arabidopsis thaliana flower morphogenesis.*, Theoretical Biology **193** (1998), no. 2, 307–319.
- [MTAB99] L. Mendoza, D. Thieffry, and E. Alvarez-Buylla, *Genetic control of flower morphogenesis in arabidopsis thaliana: a logical analysis*, Bioinformatics **15** (1999), no. 7-8, 593–606.
- [Mur03] J. D. Murray, *Mathematical biology*, 3 ed., vol. I,II, Springer, 2003.
- [Pad97] P. Padilla, *The principal eigenvalue and maximum principle for second order elliptic operators on riemannian manifolds*, Mathematical analysis and applications **205** (1997), 285–312.
- [Rud76] W. Rudin, *Principles of mathematical analysis*, McGraw-Hill Science, 1976.
- [SB07] T. Schlitt and A. Brazma, *Current approaches to gene regulatory network modelling*, BMC Bioinformatics **8** (2007), no. 6.
- [ST01] L. Sanchez and D. Thieffry, *A logical analysis of the drosophila gap-gene system*, Theoretical biology **211** (2001), no. 2, 115–141.
- [Ste01] L. Stein, *Genome annotation: from sequence to biology*, Nature reviews. Genetics **2** (2001), no. 7, 493–503.
- [TBBM07] T. Tiana, K. Burragea, P. M. Burragea, and Carlettib M., *Stochastic delay differential equations for genetic regulatory networks*, Computational and Applied Mathematics **205** (2007), no. 2, 696–707.
- [TD90] R. Thomas and R. DŠari, *Biological feedback*, CRC Press (1990), 316.
- [Tho17] D. W. Thompson, *On growth and form: The complete revised edition*, Dover Books on Biology, 1992 (1st ed 1917).
- [Tho73] R. Thomas, *Boolean formalization of genetic control circuits*, Theoretical Biology **42** (1973), 563–585.
- [Tur52] A. M. Turing, *The chemical basis of morphogenesis*, Philosophical Transactions of the Royal Society of London **B 237** (1952), no. 641, 37–72.
- [Wad42] C. H. Waddington, *The epigenotype*, Endeavour **1** (1942), 18–20.

- [Wal98] W. Walter, *Ordinary differential equations*, 1 ed., Graduate Texts in Mathematics, Springer, 1998.
- [Wat10] D. D. Watkins, *Fundamentals of matrix computations*, 3 ed., Pure and Applied Mathematics, Wiley, 2010.
- [WT10] L. Wolpert and Ch. Tickle, *Principles of development*, 4 ed., Oxford University Press, 2010.
- [ZC05] M. Zou and S. D. Conzen, *A new dynamic bayesian network (dbn) approach for identifying gene regulatory networks from time course microarray data*, *Bioinformatics* **21** (2005), no. 1, 71–79.