



**UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN**

Campus Loma Bonita

LICENCIATURA EN MATEMÁTICAS APLICADAS

VÉRTICES DOMINANTES EN REDES BOOLEANAS

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN MATEMÁTICAS APLICADAS

**PRESENTA:**

EMMANUEL MENDOZA TRINIDAD

**ASESORA DE TESIS:**

DRA. BEATRIZ CARELY LUNA OLIVERA

LOMA BONITA, OAXACA,

DICIEMBRE 2015

# Índice general

<b>Agradecimientos</b>	<b>II</b>
<b>Lista de figuras</b>	<b>V</b>
<b>Lista de tablas</b>	<b>VI</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Preliminares</b>	<b>3</b>
2.1. Gráficas . . . . .	3
2.2. Redes Booleanas . . . . .	5
2.3. Distancia . . . . .	6
2.4. Determinación y dominación . . . . .	7
2.5. Anidación de ecuaciones . . . . .	7
2.6. Obtención del conjunto dominante . . . . .	8
<b>3. Teorema</b>	<b>11</b>
<b>4. Ejemplos</b>	<b>13</b>
4.1. Ejemplo 1 . . . . .	13
4.2. Ejemplo 2 . . . . .	17
4.3. Ejemplo 3 . . . . .	22
<b>5. Conclusiones</b>	<b>27</b>

***Dedicado a  
mi familia***

# Agradecimientos

*Este trabajo de tesis representa un logro y el inicio de mi aventura dentro del mundo de la ciencia y la investigación, en lo personal representa el primer paso dentro del basto camino de las matemáticas.*

*A mis padres Crescencio y Refugio, a mi hermano Adan por todo su apoyo incondicional, por ser mi motor y mi inspiración, soy muy afortunado de contar con su confianza, comprensión y ejemplo, en general a toda mi familia que siempre está ahí a cada paso que doy.*

*A mis compañeros de carrera Felix, Patricia, Cristóbal y Alexis por su apoyo y por las aventuras vividas a lo largo de mi experiencia universitaria hasta la conclusión del trabajo de tesis, al M.C. Xaab Nop Vargas por todo su apoyo e invaluable amistad.*

*A mi directora de tesis la Dra. Beatriz Carely Luna Olivera, por plantearme la idea de este proyecto, por todo su apoyo incondicional. su paciencia y por compartir sus conocimientos conmigo en toda la transición de esta etapa.*

*A mis revisores Dr. Eduardo Sánchez Soto, Dr. Marcelino Ramírez Ibáñez, Dra. Mariana Benítez Keinrad, M.C. Juan Antonio Arias Del Angel, por toda su contribución y sus preciados comentarios.*

*A mis profesores por haber compartido sus conocimientos conmigo, por sus valiosas aportaciones a lo largo de esta etapa, y el termino de mi formación, y por brindarme su apoyo y amistad.*

*En memoria de: R. T.R y J.R.M.*

# Resumen

Los estudios y los avances en biología y microbiología han permitido estudiar diversos organismos, desde bacterias hasta humanos; gracias a ello, hoy en día sabemos que en la naturaleza existen diversos sistemas complejos, siendo uno de ellos la regulación genética, en la que interactúan genes y proteínas. Ésta se hace visible en fenómenos como: la sobrevivencia de una bacteria al ataque de un virus, la proliferación del cáncer, la diferenciación celular, y muchas otras enfermedades hereditarias y no hereditarias. Existen algunos formalismos para modelar las redes de regulación genética como son: mapeos acoplados, ecuaciones diferenciales, ecuaciones diferenciales con retardo, ecuaciones diferenciales parciales, redes lógicas y booleanas. Sabemos que el tamaño y la complejidad de las redes no facilita el dar una descripción de su dinámica, debido a esto se recurre a simplificaciones, una de ellas puede ser la localización de los llamados vértices dominantes. Este trabajo se centra en las redes booleanas y su relación con dichos vértices, las redes booleanas son aquellas donde las variables asociadas a los vértices solo toman valores en el conjunto  $\{0,1\}$ , y la evolución de cada variable  $x_v^t$  asociada al gen  $v$ , depende de una regla lógica que se escribe tomando en cuenta qué vértices  $U$  afectan el comportamiento de  $v$ , es decir  $x_v^{t+1} = f(X_U^t)$ . En este trabajo se demuestra que dada una red booleana de tamaño  $n$ , podemos dar un conjunto dominante que nos ayude a describir y controlar la dinámica de esta. Se muestran algunos ejemplos.

**Palabras clave:** redes de regulación genética, redes booleanas, vértices dominantes.

# Abstract

Studies and advances in biology and microbiology have allowed us to study several organisms, from bacteria to humans; as a result, we now know that in nature there are several complex systems, one of them is Gene Regulation, where genes interact with proteins. This is visible in phenomena such as: the survival of bacteria from a virus attack, cancer proliferation, cell differentiation, and many other genetic disorders. There are several formalisms to model genetic regulatory networks, including: coupled maps, differential equations, delay differential equations, partial differential equations, Boolean, and logical networks. We know that the size and complexity of the networks do not facilitate to give a description of their dynamics, for this reason we need to do simplifications, one way of doing this would be to find the so-called dominant vertices. This research focuses on Boolean networks and their connection with dominant vertices, Boolean networks are those where the variables associated to the vertices only take values in the set  $\{0,1\}$ , and the evolution of each variable  $x_v^t$  associated to the gene  $v$ , depends on a logical rule, which is written considering how the vertex  $U$  affect the behavior of  $v$ , that is to say  $x_v^{t+1} = f(X_U^t)$ . In this study we prove that given a Boolean Network with  $n$  vertices, we can give a dominant set that helps us to describe and control the dynamics of the network. We show some examples.

**keywords:** Genetic regulatory networks, Boolean Networks, Dominant set.

# Índice de figuras

2.1. Ejemplo de interacción de tres nodos. Red 1. . . . .	5
2.2. Ejemplo de red. Red 2. . . . .	7
2.3. Ejemplo de red. Red 3. . . . .	9
4.1. Visualización del comportamiento de los estados de la Red 2 mediante el GTE. . . . .	13
4.2. Distancias entre las órbitas de la Red 2. . . . .	16
4.3. Comportamiento dinámico de la Red 3. . . . .	17
4.4. Visualización del comportamiento de los estados de la Red 3 mediante el GTE . . . . .	19
4.5. Red del ciclo celular en mamíferos. Red 4. . . . .	23

# Índice de cuadros

2.1. Ejemplo de función lógica considerando dos entradas. . . . .	5
2.2. Tabla de los posibles valores de $x_3^{t+1} = f(x_1^t, x_2^t)$ [12], pag.67. . . . .	6
2.3. Anidación de ecuaciones . . . . .	7
2.4. Matriz de adyacencia . . . . .	9
2.5. Grado de entrada y grado de salida de cada vértice en la red de la Figura 2.3 . . . . .	9
2.6. $v = 4$ forma parte del conjunto dominante $U$ . . . . .	10
2.7. Marcamos $v = 4$ y $v = 2$ . . . . .	10
2.8. Vértices relacionados con $v = 2$ y $v = 4$ . . . . .	10
4.1. Se muestra la tabla de valores y el GTE de la Red 2 . . . . .	13
4.2. Ejemplo con $x_1$ como dominante. . . . .	14
4.3. Forzamiento con la órbita $x_1^t = 0, x_1^{t+1} = 1, x_1^{t+2} = 0$ . . . . .	14
4.4. Forzamiento con la órbita $x_1^t = 0, x_1^{t+1} = 1, x_1^{t+2} = 1, \dots$ . . . . .	15
4.5. Ejemplo 2. . . . .	17
4.6. Estados de la Red 3. . . . .	18
4.7. Forzamiento con el conjunto dominante $U = \{2, 4\}$ . Ejemplo 1. . . . .	20
4.8. Forzamiento con el conjunto dominante $U = \{2, 4\}$ . Ejemplo 2. . . . .	20
4.9. Forzamiento con el conjunto dominante $U = \{2, 4\}$ . Ejemplo 3. . . . .	21
4.10. Se muestra el comportamiento forzando con el vértice 3. . . . .	21
4.11. Posibles valores que pueden tomar CycD y P27, el símbolo * representa que el vértice puede tomar cualquier valor en el conjunto $\{0, 1\}$ . . . . .	24
4.12. Forzamiento con el conjunto dominante $U$ , y el valor 0 para todos los elementos de $U$ . . . . .	24
4.13. Forzamiento con el conjunto dominante $U$ , y los valores $x_3^t = 1, x_6^t = 1, x_8^t = 0$ . . . . .	24
4.14. Forzamiento con el conjunto dominante $U$ , y los valores $x_3^t = 1, x_6^t = 0, x_8^t = 0$ y $x_3^t = 0, x_6^t = 0, x_8^t = 1$ . . . . .	25
4.15. Forzamiento con el mismo conjunto dominante $U$ , y los valores $x_3^t = 0, x_6^t = 1, x_8^t = 0$ . . . . .	25

4.16. Forzamiento con el conjunto dominante  $U$ , y los valores  $x_3^t = 1, x_6^t = 1, x_8^t = 1$  y  $x_3^t = 0, x_6^t = 0, x_8^t = 0$ . . . . . 25

# Capítulo 1

## Introducción

En la naturaleza existen diversos sistemas complejos, tales como la regulación genética, el sistema inmune o los ecosistemas, estos sistemas están compuestos de múltiples elementos que interactúan entre sí, el funcionamiento de estos sistemas complejos, desde células, bacterias, hasta humanos, es controlado por redes de regulación genética. La mayoría de estas interacciones son llevadas a cabo en el ADN, ARN, proteínas, células y moléculas. Debido a la relación y el tamaño entre los elementos de dichos sistemas, es difícil dar una descripción de su dinámica, por ejemplo, para *E. coli* el número de genes es alrededor de 4000.

La importancia de estudiar la regulación genética radica en que aunque se tengan secuencias genéticas idénticas entre diferentes especies, lo que determina la diferencia entre ellos, es la interacción (relación) entre los genes, en otras palabras, cómo se regulan[1]. Para hacer más sencilla la observación y el tratamiento de la regulación, recurrimos a representarla mediante una red. Donde suponemos que los nodos o vértices representan los genes, y las aristas representan las interacciones químico-biológicas entre ellos.

Se han ocupado diversos formalismos para modelar las redes de regulación genética, algunos de ellos son los que consideran tiempo continuo y valores continuos como: ecuaciones diferenciales, ecuaciones parciales, ecuaciones diferenciales con retardo; los que consideran tiempo discreto y valores continuos como los mapeos acoplados; y aquellos formalismos que consideran tiempo discreto y entre los que las variables toman valores discretos como: redes lógicas y Booleanas. Estas últimas fueron introducidas por Kauffman en 1969 [13]. Como una forma de modelar las redes de regulación genética Kauffman propuso que el genoma podía ser visualizado como una red, debido a que la expresión de un gen es controlada por la expresión de otros genes, donde la arista que va del nodo A al nodo B representa que A regula la expresión de B ya sea activando o inhibiendo, Kauffman generó redes aleatorias dado que no existían datos experimentales, en estas redes se determinaba la expresión de un gen en base

a la expresión de la mayoría de los que le afectaban. Gracias a los estudios y descubrimientos en esta área hoy en día se trabaja con datos experimentales más precisos [18]. Por su parte, René Thomas consideró un formalismo parecido para modelar redes regulatorias, sin embargo, la expresión de un gen en este caso depende de una regla lógica.

Las redes booleanas han sido utilizadas para modelar sistemas biológicos con éxito, algunos ejemplos son: redes de bacterias de regulación genética, ciclos celulares [16], locomoción en salamandras, funciones bioquímicas, etc. [12]. Estudios como estos permiten comprender algunas enfermedades como son: varios tipos de cáncer, obesidad, alzheimer, etc. Uno de los organismos más utilizado para comprender fenómenos relacionados con este tipo de padecimientos es el *C. elegans*, ya que en cuanto a costos, mantenimiento y resultados a corto plazo es rentable, en comparación con otros animales como ratones o mosca de la fruta [2].

Un problema dentro del área de estudio de estas redes de regulación genética es hallar los genes importantes. Ejemplos de dichos genes son los relacionados con el cáncer de mama, donde los genes denominados maestros: MND1 y MEF2C, son los principales reguladores de la fenomenología del cáncer primario de mama así como los responsables de la interrelación entre la malignidad y la disfunción metabólica. Ésta última y la regulación transcripcional pueden entenderse mejor teniendo en cuenta la forma en que los reguladores maestros responden a condiciones fisicoquímicas y condiciones fenotípicas [3] y [14].

Otro ejemplo, son los denominados reguladores globales, determinados teóricamente para la bacteria *E. coli*, siendo estos los que regulan o coregulan con factores sigma a la mayoría de los genes en la red regulatoria, además de pertenecer a ciertas familias evolutivas de genes, y a la gran variedad de funciones en las que influyen (metabolismo, reproducción, etc.) [3].

En este trabajo utilizaremos redes booleanas, como las introducidas por René Thomas, este formalismo está basado en la observación de una red cuyos elementos interactúan, y cada uno de ellos tiene un valor en  $\{0,1\}$ , dicho valor depende de una regla lógica determinada por los vértices vecinos. Nos centraremos en las implicaciones de tener un subconjunto de vértices denominado dominante, probaremos que el conocimiento de la dinámica en este subconjunto permite reconstruir la dinámica en toda la red, o el forzamiento de este subconjunto permite obtener un comportamiento deseado.

La tesis se organiza como sigue: en los capítulos 2 y 3 se proporcionan algunas nociones preliminares, y se muestra el principal resultado de este trabajo, que es un teorema(3.1). En el capítulo 4 se dan a conocer los resultados obtenidos al utilizar el teorema 3.1 en algunos ejemplos particulares. En el capítulo 5 mostramos las conclusiones y los comentarios finales.

# Capítulo 2

## Preliminares

### 2.1. Gráficas

Una **gráfica**  $G$  es una pareja ordenada  $G = (V, E)$ , donde  $V$  es un conjunto de vértices o nodos, y  $E \subset V \times V$  es un multiconjunto de aristas o arcos que relacionan estos nodos. Un elemento de  $E$  se denota como  $\{u, v\}$ , que indica que hay una arista entre  $u$  y  $v$ . Aquí  $\{u, v\} = \{v, u\}$  [10].

Las siguientes definiciones se tomaron del libro [6].

Una **gráfica dirigida**  $D$  es un par ordenado  $D = (V, E)$ , donde:  $V$  es un conjunto de vértices o nodos, y  $E$  es un conjunto de aristas o flechas, que relacionan estos nodos  $E \subset V \times V$ , un elemento de  $E$  se denota como  $(u, v)$ , que indica que hay una arista que sale de  $u$  y llega a  $v$ . Aquí  $(u, v) \neq (v, u)$ .

Se llama **orden** de la gráfica  $G$  a su número de vértices,  $n = |V|$ .

El **grado** de un vértice o nodo  $v \in V$  es igual al número de arcos que lo tienen como extremo.

El **conjunto de entrada**  $I(v)$  de un vértice  $v$  lo definimos como  $I(v) = \{u | (u, v) \in E\}$ , es decir, son todos los vértices que tienen a  $v$  como vértice de llegada.

El **conjunto de salida**  $O(v)$  de un vértice  $v$  lo definimos como  $O(v) = \{u | (v, u) \in E\}$ , es decir, son todos los vértices que tienen a  $v$  como vértice de salida.

El **grado de entrada**  $I(v)$  de un vértice  $v$  en un gráfica dirigida  $D$  lo definimos como  $|I(v)|$ , es decir es el número de flechas que entran al vértice  $v$ .

El **grado de salida**  $O(v)$  de un vértice  $v$  en una gráfica dirigida  $D$  lo definimos como  $|O(v)|$ , es decir, es el número de flechas que salen del vértice  $v$ .

En este caso consideraremos  $V$  finito. Es importante mencionar que muchos resultados importantes sobre gráficas no son aplicables para gráficas infinitas[10].

## 2.2. Redes Booleanas

Consideramos el conjunto de vértices  $V = \{1, 2, 3, \dots, n\}$ , donde cada  $i \in V$  tiene asociado un valor  $x_i$ ,  $i = 1 \dots n$ , que cambia con el tiempo, y toma valores en  $\{0, 1\}$ . Un estado de la red es el vector  $X^t = (x_1^t, x_2^t, \dots, x_n^t)$ . Consideramos una función  $f_i : \{0, 1\} \rightarrow \{0, 1\}$ , donde  $f$  está dado por una regla lógica.  $x_i^{t+1} = f_i(I(x_i^t))$ , y una órbita del vértice  $i$  está dada por los valores :  $x_i^0, x_i^1, \dots, x_i^n$ , o dicho de otra forma  $x_i^0, f_i(I(x_i^0)), f_i(I(x_i^1)), \dots, f_i(I(x_i^{n-1}))$ . Que también puede escribirse de la siguiente manera  $x_i^0, f_i(I(x_i^0)), f_i^2(I(x_i^0)), \dots, f_i^{n-1}(I(x_i^0))$ . El Cuadro 2.1 presenta un ejemplo de los posibles valores para  $(x_1, x_2)$  y lo que se obtiene para  $x_3$  como función de estas entradas (ver Figura 2.1, cada interacción puede ser del tipo  $\wedge$  u  $\vee$  lógico, y considerar  $\neg x_1, x_1, \neg x_2$  o  $x_2$ ) [12].

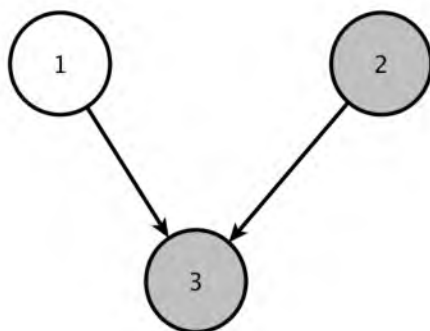


Figura 2.1: Ejemplo de interacción de tres nodos. Red 1.

Explicaremos la implicación, mostrada en el cuadro 2.2 ([12]), en este ejemplo consideramos la función  $x_3^{t+1} = f(x_1^t, x_2^t) = x_1 \vee \neg x_2^t$ , por ejemplo, si  $x_1^t = 0$  y  $x_2^t = 1$ ,  $x_3^{t+1} = 0$  ver cuadro 2.1.

$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^{t+1} = x_1^t \vee \neg x_2^t$
1	0	1
1	1	1
0	0	1
0	1	0

Cuadro 2.1: Ejemplo de función lógica considerando dos entradas.

Nombre	Estados de entrada $(x_1^t, x_2^t)$			
	(0,0)	(0,1)	(1,0)	(1,1)
Contradiction	0	0	0	0
And	0	0	0	1
Transfer	0	0	1	1
Inhibition	0	1	0	0
Or	0	1	1	1
Xor	0	1	1	0
Nor	1	0	0	0
Xnor	1	0	0	1
Complement	1	0	1	0
Implication	1	0	1	1
Nand	1	1	1	0
Tautology	1	1	1	1

Cuadro 2.2: Tabla de los posibles valores de  $x_3^{t+1} = f(x_1^t, x_2^t)$  [12], pag.67.

### 2.3. Distancia

En este apartado definiremos la distancia entre dos estados de una red, dados dos estados  $X = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_n)$ , y  $Y = (y_1, y_2, y_3, \dots, y_n)$ , la distancia está dada de la siguiente manera:

$$D(X, Y) = \sum_{k=1}^n |x_k - y_k| \quad (2.1)$$

2.1 es llamada la distancia  $L_1$ .

Para ilustrar el uso de 2.1 tomaremos dos estados, por ejemplo:  $X = (0, 0, 0, 0, 1)$  y  $Y = (1, 0, 1, 0, 1)$

$$D(X, Y) = \sum_{k=1}^5 |x_k - y_k| = |0 - 1| + |0 - 0| + |0 - 1| + |0 - 0| + |1 - 1| = 2.$$

## 2.4. Determinación y dominación

**Determinación :** Para conjuntos de vértices  $U, U' \subset V$ , decimos que  $U$  determina a  $U'$ , si  $U \supseteq \bigcup_{v \in U'} I(v)$ . Denotamos por  $\partial U$  el conjunto maximal determinado por  $U$ , el cual está dado por:

$$\partial U = \{ v \in V : I(v) \neq \emptyset \text{ y } I(v) \subset U \}, [6].$$

**Conjunto dominante:** Un conjunto de vértices  $U \subset V$  será llamado conjunto dominante si existe una sucesión anidada de conjuntos de vértices,  $U \equiv U_1 \subset U_2 \subset, \dots, \subset U_p \subset U_{p+1} \equiv V$  tales que:

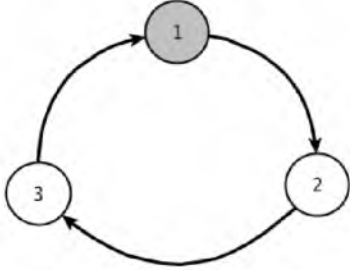
$$U_{i+1} = U_i \cup \partial U_i, i = 1, \dots, p$$

Nos referiremos a  $p$ , la longitud de éstas sucesiones como la profundidad del conjunto dominante  $U$  [10].

Llamamos  $X_U$  **órbita controlada** al forzamiento de los valores (para todo tiempo  $t$ ) de una órbita en el subconjunto  $U$ , o a la observación de los estados en dicho subconjunto.

## 2.5. Anidación de ecuaciones

En esta sección daremos ejemplos de ecuaciones anidadas, esta noción nos servirá para el capítulo 3. En el siguiente ejemplo observaremos las ecuaciones que describen la dinámica de la red 2 (ver cuadro 2.3).

<p>Las ecuaciones que describen la dinámica de la Red (2) son las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <math>x_1^{t+1} = x_3^t</math></li> <li>■ <math>x_2^{t+1} = x_1^t</math></li> <li>■ <math>x_3^{t+1} = x_2^t</math></li> </ul>	 <p>Figura 2.2: Ejemplo de red. Red 2.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Cuadro 2.3: Anidación de ecuaciones

Tomando al vértice 1 como dominante, tenemos que  $U = U_1 = \{1\}$ ,  $\partial U_1 = \{2\}$ ,  $U_2 = \{1, 2\}$ ,  $\partial U_2 = \{3\}$  y  $U_3 = V = \{1, 2, 3\}$ .

Posteriormente escribimos las ecuaciones anidadas, en términos de una sola variable, en este caso quedan de la siguiente manera:

- $X_{U_1}^t = (x_1^t)$ , de acuerdo a las ecuaciones en el Cuadro 2.2, tenemos que:
- $X_{\partial U_1}^{t+1} = (x_2^{t+1}) = (x_1^t)$ ,
- $X_{U_2}^{t+1} = (x_1^{t+1}, x_2^{t+1})$ ,

por lo que:

- $X_{U_2}^{t+1} = (x_1^{t+1}, x_2^{t+1}) = (x_1^{t+1}, x_1^t)$ ,

siguiendo con el procedimiento:

- $X_{\partial U_2}^{t+2} = (x_3^{t+2}) = (x_2^{t+1}) = (x_1^t)$ ,
- $X_{U_3}^{t+2} = (x_1^{t+2}, x_2^{t+2}, x_3^{t+2}) = (x_1^{t+2}, x_1^{t+1}, x_2^{t+1}) = (x_1^{t+2}, x_1^{t+1}, x_1^t)$ ,

por lo que claramente, si conocemos o controlamos el valor en  $x_1$  para todo tiempo  $t$ , podemos determinar los valores en todos los vértices, es decir conoceremos los estados  $X^t$ . Si  $f_i$  y  $g_i$  son funciones lógicas para todo  $i \in \mathbb{N}$ , entonces podemos escribir:

- $X_{U_1}^t = f_1(x_1^t)$ , de acuerdo a las ecuaciones, en el Cuadro 2.2 tenemos que:
- $X_{\partial U_1}^{t+1} = g_1(x_1^t)$ ,
- $X_{U_2}^{t+1} = f_2(x_1^{t+1}, x_1^t)$ ,

siguiendo con el procedimiento:

- $X_{\partial U_2}^{t+2} = g_2(x_1^t)$ ,
- $X_{U_3}^{t+2} = f_3(x_1^{t+2}, x_1^{t+1}, x_1^t)$ .

## 2.6. Obtención del conjunto dominante

Mostraremos cómo se calcula el conjunto dominante usando un ejemplo. Considere que se tiene una red como la de la figura 2.3, se puede observar que hay dos tipos de aristas las que terminan en punta que usualmente representan una activación en la red regulatoria, cuya función lógica se escribirá como

$x_j^{t+1} = f(x_i^t)$  cuando existe la arista  $(i, j)$  y las que terminan en una línea perpendicular a la arista, que usualmente representan una inhibición, cuya función lógica se escribirá como  $x_j^{t+1} = f(-x_i)$ .

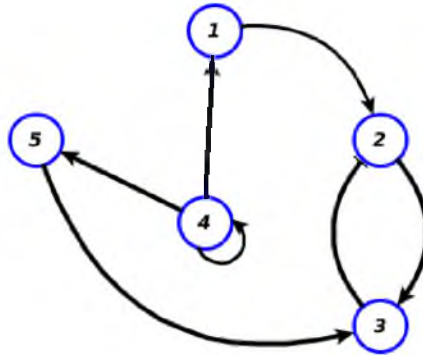


Figura 2.3: Ejemplo de red. Red 3.

A esta red le podemos asociar una matriz de adyacencia  $M$ , donde  $M_{ij} = 1$  si existe la arista  $i, j$ . Para la figura anterior la matriz de adyacencia es la siguiente:

$$M = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Cuadro 2.4: Matriz de adyacencia

$u$	$ Id(u) $	$ Od(u) $
1	1	1
2	2	1
3	2	1
4	1	3
5	1	1

Cuadro 2.5: Grado de entrada y grado de salida de cada vértice en la red de la Figura 2.3

Para hallar un conjunto dominante nos basamos en el algoritmo publicado en [15], este algoritmo nos indica que hay que calcular el grado de salida  $|Od(u)|$ , y el grado de entrada  $|Id(u)|$ , para cada vértice  $u$  de la red. Para la red de la Figura 2.3 los grados se muestran en el cuadro 2.5. En la matriz de adyacencia, el grado de salida  $|Od(u)|$  se obtiene sumando los valores de las filas del vértice seleccionado. El grado de entrada  $|Id(u)|$  se obtiene sumando la columna del vértice seleccionado.

Consideramos como dominantes a los vértices que tienen  $|Id(u)| = 0$ , y a continuación a aquellos que se autorregulan (pueden notarse en la diagonal de la matriz de adyacencia), en este caso  $v = 4$  presenta una autorregulación. Dado este conjunto dominante estudiamos al conjunto al que determina, esto equivale a marcar en la matriz de adyacencia las filas y columnas relacionadas con el conjunto dominante. En este caso particular nos referimos a la fila y columna 4, (ver cuadro 2.6), puede

observarse que los vértices 1 y 5 no tienen más entradas, por lo que quedan determinados por  $v = 4$  (ver cuadro 2.6), sin embargo, el conjunto  $\{1, 4, 5\}$  no determina a toda la red.

	1	2	3	4	5	$ Id(u) $	$ Od(u) $
1	0	1	0	∅	0	1	1
2	0	0	1	∅	0	2	1
3	0	1	0	∅	0	2	1
4	X	∅	∅	X	X	1	3
5	0	0	1	∅	0	1	1

Cuadro 2.6:  $v = 4$  forma parte del conjunto dominante  $U$ .

	1	2	3	4	5	$ Id(u) $	$ Od(u) $
1	0	X	0	∅	0	1	1
2	∅	∅	X	∅	∅	2	1
3	0	X	0	∅	0	2	1
4	X	∅	∅	X	X	1	3
5	0	∅	1	∅	0	1	1

Cuadro 2.7: Marcamos  $v = 4$  y  $v = 2$ .

Del conjunto restante, que ya no puede determinarse, consideramos como dominante al vértice  $u$  con el máximo grado de salida  $|Od(u)|$  y el mínimo grado de entrada  $|Id(u)|$  y observamos el conjunto determinado por el conjunto dominante, este proceso se repite hasta que el conjunto dominante permite determinar a todo el conjunto de vértices.

En este caso ya se encuentra en el conjunto dominante el vértice 4, y están determinados los vértices 1 y 5, por lo que debemos elegir entre los vértices 2 y 3, como ambos tienen los mismos grados de salida y entrada podríamos elegir a cualquiera, elegimos al vértice 2 (ver cuadro 2.7). Se observa que los vértices 1 y 5 quedan determinados por los vértices en el conjunto  $\{2, 4\}$ , y que al determinar a estos vértices, el vértice 3 no tiene más entradas (ver cuadro 2.8).

	X	2	3	4	5	$ d(u) $	$ Od(u) $
X	∅	X	∅	∅	∅	1	1
2	∅	∅	X	∅	∅	2	1
3	∅	X	0	∅	∅	2	1
4	X	∅	∅	X	X	1	3
5	∅	∅	X	∅	∅	1	1

Cuadro 2.8: Vértices relacionados con  $v = 2$  y  $v = 4$ .

## Capítulo 3

# Teorema

En esta sección presentamos el resultado principal de este trabajo de tesis, posteriormente lo implementaremos en algunos ejemplos.

**Teorema 3.1.** *Dado un conjunto  $U$  de vértices dominantes para una gráfica dirigida  $G = (V, E)$ , y dos órbitas  $U$ -controladas  $X_U^t$  y  $Y_U^t$  (forzadas con los mismos valores), si para todo  $t$*

$$\mathbf{D}(X_U^t, Y_U^t) = 0,$$

entonces para todo  $t \geq p$

$$\mathbf{D}(X_V^t, Y_V^t) = 0,$$

donde  $p$  es la profundidad del conjunto dominante.

### Demostración del teorema 3.1

Sea  $U = U_1$  un conjunto dominante de  $G$  y  $\partial U_i$  el conjunto determinado por el conjunto de vértices  $U_i$ , sean  $X_V^0$  y  $Y_V^0$  dos condiciones iniciales distintas, excepto en el conjunto dominante, es decir,  $X_{U_1}^0 = Y_{U_1}^0$ , ya que  $\mathbf{D}(X_U^t, Y_U^t) = 0$ , para todo  $t$ . Sean  $f_i, g_i, F_i$  funciones lógicas no necesariamente diferentes, con  $i \in \mathbb{N}$ .

$$X_{\partial U_1}^1 = g_1(X_{U_1}^0).$$

Como  $U_2 = U_1 \cup \partial U_1$ , se tiene

$$X_{U_2}^1 = f_2(X_{U_1}^1, X_{\partial U_1}^1)$$

$$= f_2(X_{U_1}^1, g_1(X_{U_1}^0)), \text{ lo cual reescribimos como } F_2(X_{U_1}^1, X_{U_1}^0).$$

$$\begin{aligned} X_{\partial U_2}^2 &= g_2(X_{U_2}^1) \\ &= g_2(f_2(X_{U_1}^1, g_1(X_{U_1}^0))). \end{aligned}$$

Similarmente, como  $U_3 = U_2 \cup \partial U_2$ , entonces

$$\begin{aligned} X_{U_3}^2 &= f_3(X_{U_2}^2, X_{\partial U_2}^2) \\ &= f_3(X_{U_2}^2, g_2(f_2(X_{U_1}^1, g_1(X_{U_1}^0)))) \\ &= f_3(f_2(X_{U_1}^2, g_1(X_{U_1}^1)), g_2(f_2(X_{U_1}^1, g_1(X_{U_1}^0)))) \\ &= F_3(X_{U_1}^2, X_{U_1}^1, X_{U_1}^0), \end{aligned}$$

$$X_{\partial U_3}^3 = g_3(X_{U_3}^2),$$

continuando de la misma manera, se tiene que:

$$X_{U_{p+1}}^p = F_{p+1}(X_{U_1}^p, \dots, X_{U_1}^2, X_{U_1}^1, X_{U_1}^0)$$

Un proceso análogo se puede aplicar a la órbita inicial  $Y_{U_1}^0$ , obteniendo

$$Y_{U_{p+1}}^p = F_{p+1}(Y_{U_1}^p, \dots, Y_{U_1}^2, Y_{U_1}^1, Y_{U_1}^0)$$

Como  $U_{p+1} = V$ , los valores de los estados  $X_V$  y  $Y_V$  en el tiempo  $p$  son iguales, dado que cada uno de los valores de los que depende la función  $F_{p+1}$  son iguales, ya que

$$\mathbf{D}(X_U^t, Y_U^t) = 0, \text{ para todo } t,$$

entonces,

$$\mathbf{D}(X_V^p, Y_V^p) = 0$$

al iterar  $m$  veces, con  $m \in \mathbb{N}$  a partir de  $t = p$ ,

$$X_{U_{p+1}}^{p+m} = F_{p+1+m}(X_{U_1}^{p+m}, \dots, X_{U_1}^2, X_{U_1}^1, X_{U_1}^0), \text{ y}$$

$$Y_{U_{p+1}}^{p+m} = F_{p+1+m}(Y_{U_1}^{p+m}, \dots, Y_{U_1}^2, Y_{U_1}^1, Y_{U_1}^0),$$

por lo que

$$\mathbf{D}(X_V^t, Y_V^t) = 0 \text{ para todo } t \geq p. \quad \blacksquare.$$

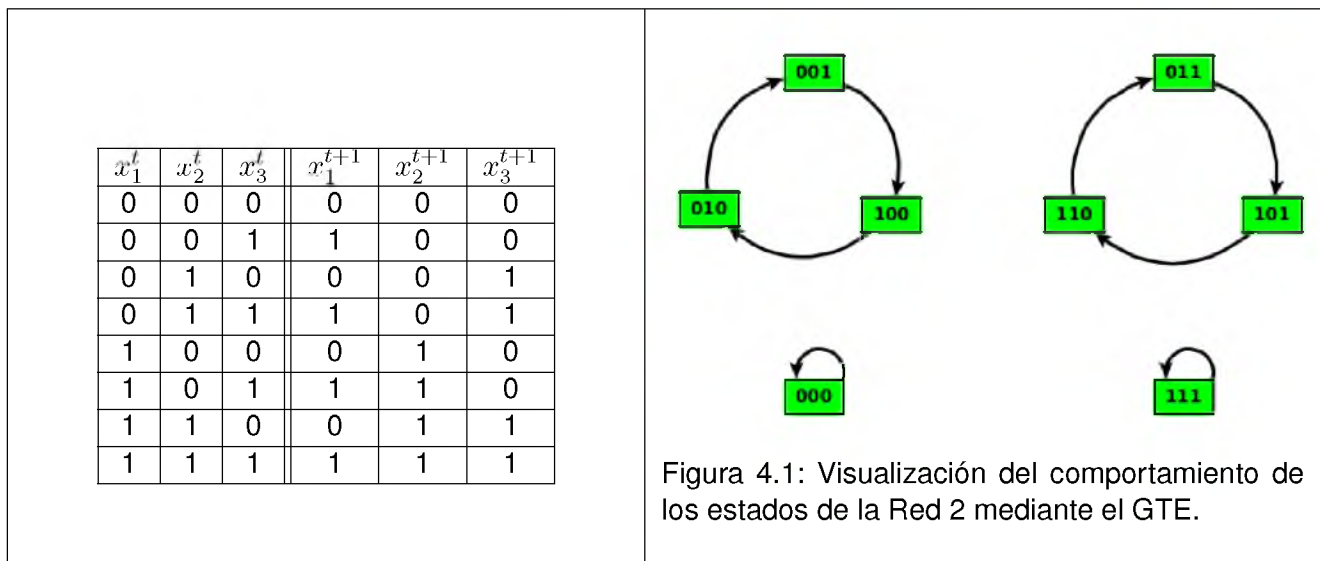
# Capítulo 4

## Ejemplos

Para ejemplificar la acción del teorema 3.1 estudiaremos algunas redes donde los conjuntos dominantes no son difíciles de encontrar.

### 4.1. Ejemplo 1

Considerando la Red 2 ( ver figura 2.2, mostrada en el cuadro 2.2 en la sección 2.5, pag.6 ) procedemos a hacer la tabla de valores, y posteriormente el grafo de transición de estados (GTE), que nos indica la evolución de los estados, ambos se muestran en la siguiente tabla:



Cuadro 4.1: Se muestra la tabla de valores y el GTE de la Red 2

Mediante el GTE podemos visualizar que la red tiene dos órbitas de período 3 así como dos puntos fijos (ver Cuadro 4.1).

A continuación se muestran las iteraciones de los estados de la red considerando a  $x_1$  como dominante, y tomando  $x_1^t = 0 \forall t$ .

<table border="1"> <thead> <tr><th><math>x_1^t</math></th><th><math>x_2^t</math></th><th><math>x_3^t</math></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<table border="1"> <thead> <tr><th><math>x_1^t</math></th><th><math>x_2^t</math></th><th><math>x_3^t</math></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<table border="1"> <thead> <tr><th><math>x_1^t</math></th><th><math>x_2^t</math></th><th><math>x_3^t</math></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<table border="1"> <thead> <tr><th><math>x_1^t</math></th><th><math>x_2^t</math></th><th><math>x_3^t</math></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$																																																																																																																																					
0	0	1																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$																																																																																																																																					
0	1	0																																																																																																																																					
0	0	1																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$																																																																																																																																					
0	1	1																																																																																																																																					
0	0	1																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					
0	0	0																																																																																																																																					

Cuadro 4.2: Ejemplo con  $x_1$  como dominante.

En la tabla anterior podemos visualizar que a partir de  $t = 2$  el comportamiento de los estados es el mismo, en este caso alcanzan un punto fijo, el  $(0, 0, 0)$ , ¿qué pasa si forzamos con una órbita periódica?, este análisis lo describimos a continuación.

Tomamos una órbita para  $x_1$ , por ejemplo:  $x_1^t = 0, x_1^{t+1} = 1, x_1^{t+2} = 0, x_1^{t+3} = 0, x_1^{t+4} = 1, x_1^{t+5} = 0, \dots$ , tomamos los estados de la red y comenzamos a iterar.

Los resultados de las iteraciones muestran que aún forzando con una órbita periódica los estados de la red alcanzan el mismo comportamiento a partir de un  $t = p$ , en este caso  $p = 2$ . (ver Cuadro 4.3).

<table border="1"> <thead> <tr><th><math>x_1^t</math></th><th><math>x_2^t</math></th><th><math>x_3^t</math></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	<table border="1"> <thead> <tr><th><math>x_1^t</math></th><th><math>x_2^t</math></th><th><math>x_3^t</math></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	<table border="1"> <thead> <tr><th><math>x_1^t</math></th><th><math>x_2^t</math></th><th><math>x_3^t</math></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	<table border="1"> <thead> <tr><th><math>x_1^t</math></th><th><math>x_2^t</math></th><th><math>x_3^t</math></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$																																																																																																																									
0	0	1																																																																																																																									
1	0	0																																																																																																																									
0	1	0																																																																																																																									
0	0	1																																																																																																																									
1	0	0																																																																																																																									
0	1	0																																																																																																																									
0	0	1																																																																																																																									
1	0	0																																																																																																																									
0	1	0																																																																																																																									
$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$																																																																																																																									
0	1	0																																																																																																																									
1	0	1																																																																																																																									
0	1	0																																																																																																																									
0	0	1																																																																																																																									
1	0	0																																																																																																																									
0	1	0																																																																																																																									
0	0	1																																																																																																																									
1	0	0																																																																																																																									
0	1	0																																																																																																																									
$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$																																																																																																																									
0	1	1																																																																																																																									
1	0	1																																																																																																																									
0	1	0																																																																																																																									
0	0	1																																																																																																																									
1	0	0																																																																																																																									
0	1	0																																																																																																																									
0	0	1																																																																																																																									
1	0	0																																																																																																																									
0	1	0																																																																																																																									
$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$																																																																																																																									
0	0	0																																																																																																																									
1	0	0																																																																																																																									
0	1	0																																																																																																																									
0	0	1																																																																																																																									
1	0	0																																																																																																																									
0	1	0																																																																																																																									
0	0	1																																																																																																																									
1	0	0																																																																																																																									
0	1	0																																																																																																																									

Cuadro 4.3: Forzamiento con la órbita  $x_1^t = 0, x_1^{t+1} = 1, x_1^{t+2} = 0$ .

¿Qué pasa si forzamos con otra órbita periódica?, por ejemplo, tomamos para  $x_1$  la órbita  $x_1^t = 0, x_1^{t+1} = 1, x_1^{t+2} = 1, \dots$ , como en los casos anteriores suponemos a  $x_1$  como dominante, e iteramos con las mismas ecuaciones, los resultados se muestran en la siguiente tabla (ver Cuadro 4.4) .

$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$
0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0
1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0
1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0
0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1
1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1
1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0
0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1
1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1
1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0

Cuadro 4.4: Forzamiento con la órbita  $x_1^t = 0, x_1^{t+1} = 1, x_1^{t+2} = 1, \dots$

## Gráfica de Distancia de la Red 2

A continuación mostramos la gráfica de las distancias de la Red 2, esta gráfica la obtuvimos calculando la distancia  $D$  en cada tiempo, considerando  $X^0 = (0, 0, 1)$  y diferentes  $Y^0$  (Del cuadro 4.2:  $Y^0 = (0, 1, 0)$ ,  $Y^0 = (0, 1, 1)$ ,  $Y^0 = (0, 0, 0)$ ). Esta gráfica nos proporciona información sobre los valores de cada una de las órbitas a lo largo del tiempo, en este caso podemos observar que la distancia máxima de estas órbitas es  $D = 2$ , en el tiempo 0, entre las órbitas  $X^0 = (0, 0, 1)$  y  $Y^0 = (0, 1, 0)$ , a partir de  $t = p = 2$  los valores de  $D$  tienden a 0. Es decir, a partir de cierto  $t = p$ ,  $X^t = Y^t$ .

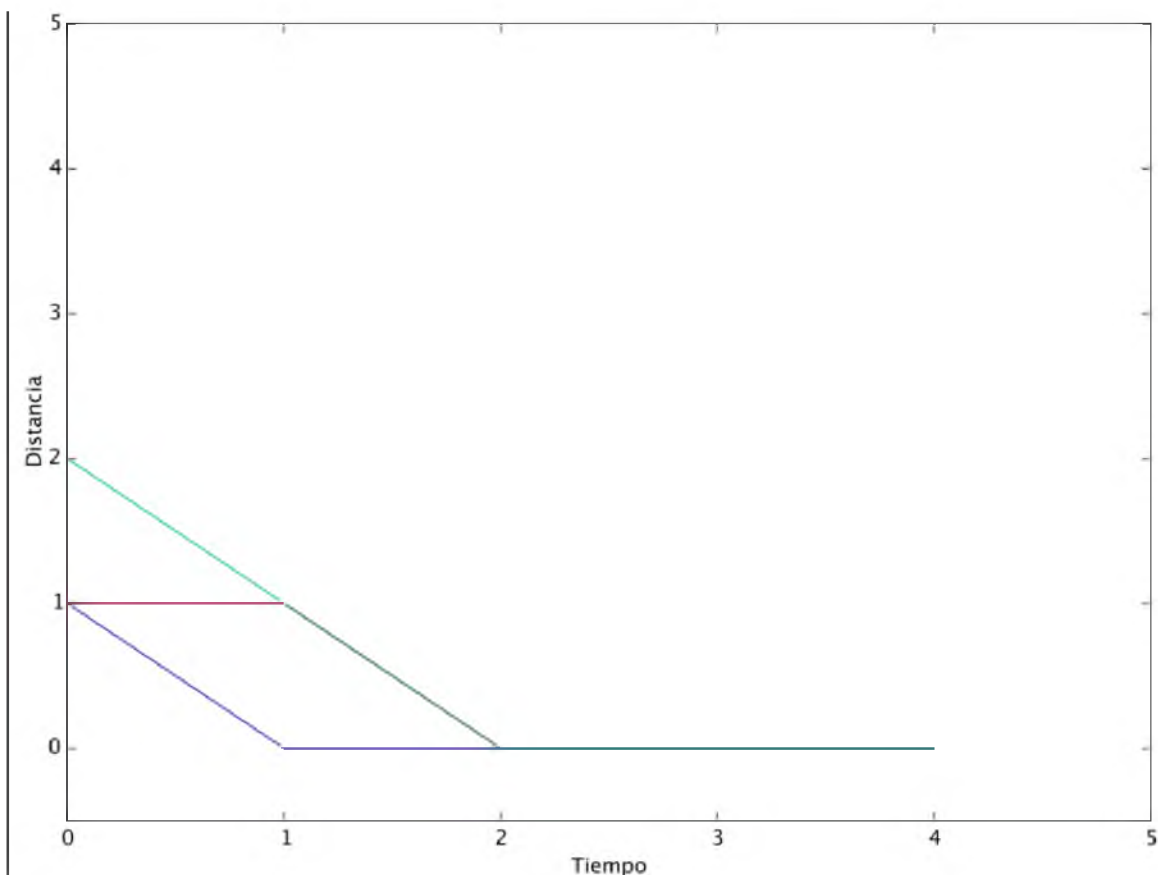
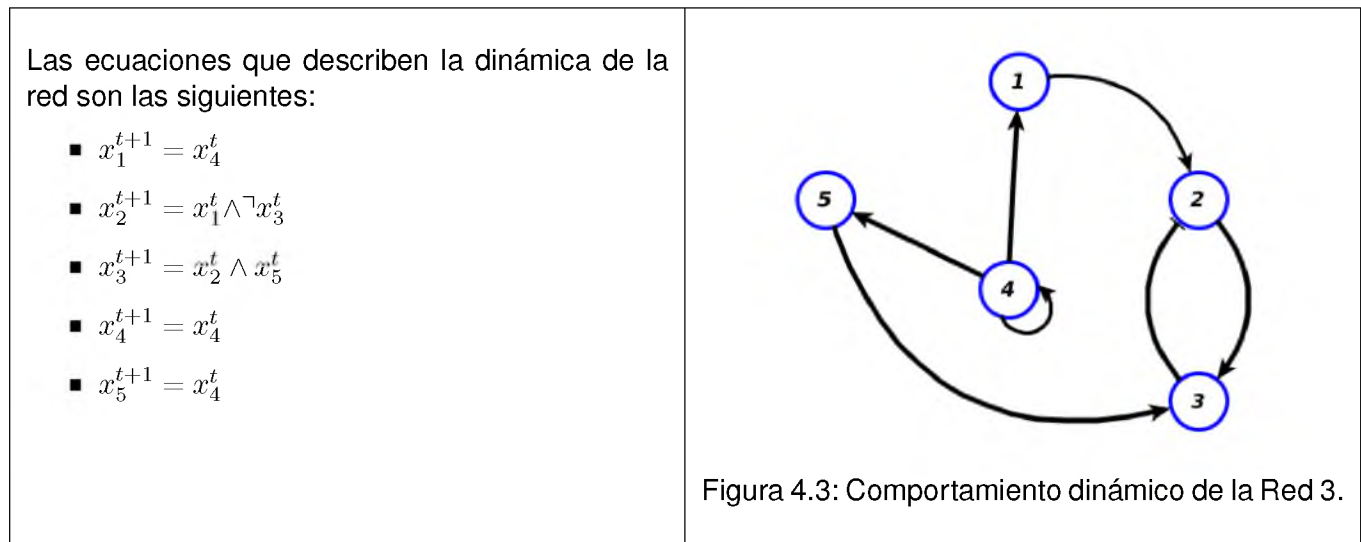


Figura 4.2: Distancias entre las órbitas de la Red 2.

## 4.2. Ejemplo 2

Consideramos la Red 3 del Cuadro 4.5, esta red tiene una dinámica distinta a la de la Red 2.



Cuadro 4.5: Ejemplo 2.

Los dominantes en este caso son:  $U = \{2, 4\}, [15]$ . Los posibles estados son  $2^n$ , donde  $n$  es el número de vértices o nodos, es decir la tabla de estados crece exponencialmente dependiendo de  $n$ , para esta red la tabla de valores se muestra en la página siguiente, así como el GTE.

$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$	$x_1^{t+1}$	$x_2^{t+1}$	$x_3^{t+1}$	$x_4^{t+1}$	$x_5^{t+1}$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
0	0	0	1	0	1	0	0	1	1
0	0	0	1	1	1	0	0	1	1
0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
0	0	1	1	0	1	0	0	1	1
0	0	1	1	1	1	0	0	1	1
0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
0	1	0	1	0	1	0	0	1	1
0	1	0	1	1	1	0	1	1	1
0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	1	1	0	1	0	0	1	0	0
0	1	1	1	0	1	0	0	1	1
0	1	1	1	1	1	0	1	1	1
1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
1	0	0	1	0	1	1	0	1	1
1	0	0	1	1	1	1	0	1	1
1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
1	0	1	1	0	1	0	0	1	1
1	0	1	1	1	1	0	0	1	1
1	1	0	0	0	0	1	0	0	0
1	1	0	0	1	0	1	1	0	0
1	1	0	1	0	1	1	0	1	1
1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	0	1	0	0	1	0	0
1	1	1	1	0	1	0	0	1	1
1	1	1	1	1	1	0	1	1	1

Cuadro 4.6: Estados de la Red 3.



Para ilustrar la aplicación del teorema 3.1, se tienen que tomar al menos dos estados de la red, en este caso tomaremos el estado  $X^0 = (0, 0, 0, 0, 1)$ ,  $Y^0 = (1, 0, 1, 0, 1)$  y  $Z^0 = (1, 0, 1, 0, 0)$  recordemos que el conjunto dominante es  $U = \{2, 4\}$ , y tiene profundidad  $p = 2$ . Forzaremos el valor en estos vértices haciendo  $x_2^t = x_4^t = 0$ ,  $y_2^t = y_4^t = 0$ ,  $z_2^t = z_4^t = 0$  para todo tiempo  $t$  y observaremos el comportamiento dinámico en la órbita de cada condición inicial considerada. También debemos calcular la distancia  $\mathbf{D}$  entre estos estados.

$\mathbf{D}(X^0, Y^0) = \mathbf{D}((0, 0, 0, 0, 1), (1, 0, 1, 0, 1)) = 2$  y por otra parte,  $\mathbf{D}(X^0, Z^0) = \mathbf{D}((0, 0, 0, 0, 1), (1, 0, 1, 0, 0)) = 3$ .

<table border="1"> <thead> <tr><th><math>x_1^t</math></th><th><math>x_2^t</math></th><th><math>x_3^t</math></th><th><math>x_4^t</math></th><th><math>x_5^t</math></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<table border="1"> <thead> <tr><th><math>y_1^t</math></th><th><math>y_2^t</math></th><th><math>y_3^t</math></th><th><math>y_4^t</math></th><th><math>y_5^t</math></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	$y_1^t$	$y_2^t$	$y_3^t$	$y_4^t$	$y_5^t$	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<table border="1"> <thead> <tr><th><math>z_1^t</math></th><th><math>z_2^t</math></th><th><math>z_3^t</math></th><th><math>z_4^t</math></th><th><math>z_5^t</math></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	$z_1^t$	$z_2^t$	$z_3^t$	$z_4^t$	$z_5^t$	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	1																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
$y_1^t$	$y_2^t$	$y_3^t$	$y_4^t$	$y_5^t$																																																																																																																																																																			
1	0	1	0	1																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
$z_1^t$	$z_2^t$	$z_3^t$	$z_4^t$	$z_5^t$																																																																																																																																																																			
1	0	1	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	0	0	0	0																																																																																																																																																																			

Cuadro 4.7: Forzamiento con el conjunto dominante  $U = \{2, 4\}$ . Ejemplo 1.

Ahora forzamos con valores distintos, pero el mismo conjunto dominante, en este caso tomaremos  $x_2^t = 1$  y  $x_4^t = 0$ , para todo  $t$ , con condiciones iniciales  $X^0 = (0, 1, 0, 0, 0)$ ,  $Y^0 = (1, 1, 0, 0, 0)$  y  $Z^0 = (1, 1, 1, 0, 0)$ , tendremos el comportamiento mostrado en la siguiente tabla (ver Cuadro 4.8).

<table border="1"> <thead> <tr><th><math>x_1^t</math></th><th><math>x_2^t</math></th><th><math>x_3^t</math></th><th><math>x_4^t</math></th><th><math>x_5^t</math></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	<table border="1"> <thead> <tr><th><math>y_1^t</math></th><th><math>y_2^t</math></th><th><math>y_3^t</math></th><th><math>y_4^t</math></th><th><math>y_5^t</math></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	$y_1^t$	$y_2^t$	$y_3^t$	$y_4^t$	$y_5^t$	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	<table border="1"> <thead> <tr><th><math>z_1^t</math></th><th><math>z_2^t</math></th><th><math>z_3^t</math></th><th><math>z_4^t</math></th><th><math>z_5^t</math></th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	$z_1^t$	$z_2^t$	$z_3^t$	$z_4^t$	$z_5^t$	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
$y_1^t$	$y_2^t$	$y_3^t$	$y_4^t$	$y_5^t$																																																																																																																																																																			
1	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
$z_1^t$	$z_2^t$	$z_3^t$	$z_4^t$	$z_5^t$																																																																																																																																																																			
1	1	1	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			
0	1	0	0	0																																																																																																																																																																			

Cuadro 4.8: Forzamiento con el conjunto dominante  $U = \{2, 4\}$ . Ejemplo 2.

Ahora vamos a analizar el forzamiento de las condiciones iniciales  $X = (0, 0, 0, 1, 0)$ ,  $Y = (1, 0, 0, 1, 0)$ ,  $Z = (1, 0, 1, 1, 1)$ , con  $x_2^t = 0$  y  $x_4^t = 1$ , veremos si se tiene un comportamiento análogo (ver Cuadro 4.9).

$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$
0	0	0	1	0
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1

$y_1^t$	$y_2^t$	$y_3^t$	$y_4^t$	$y_5^t$
1	0	0	1	0
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1

$z_1^t$	$z_2^t$	$z_3^t$	$z_4^t$	$z_5^t$
1	0	1	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1
1	0	0	1	1

Cuadro 4.9: Forzamiento con el conjunto dominante  $U = \{2, 4\}$ . Ejemplo 3.

Pero entonces ¿qué pasa si forzamos con un conjunto no dominante?, la respuesta es: no podemos asegurar nada sobre el comportamiento de los estados. Para ilustrar este comportamiento forzamos el valor en  $x_3$  para todo tiempo  $t$ , usando  $x_3^t = y_3^t = z_3^t = 0$ . Tomamos las condiciones iniciales  $X^0 = (0, 1, 0, 0, 1)$ ,  $Y^0 = (0, 1, 0, 1, 1)$ ,  $Z^0 = (1, 0, 0, 1, 0)$ . El comportamiento de la dinámica se muestra a continuación (ver cuadro 4.10).

$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$
0	1	0	0	1
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0

$y_1^t$	$y_2^t$	$y_3^t$	$y_4^t$	$y_5^t$
0	1	0	1	1
1	0	0	1	1
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1

$z_1^t$	$z_2^t$	$z_3^t$	$z_4^t$	$z_5^t$
1	0	0	1	0
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1
1	1	0	1	1

Cuadro 4.10: Se muestra el comportamiento forzando con el vértice 3.

### 4.3. Ejemplo 3

En esta sección se realizará el mismo análisis que en los ejemplos anteriores, pero con una red y una dinámica distinta, la red que controla el ciclo celular en mamíferos. Sabemos que el ciclo celular consiste en una sucesión de eventos moleculares que conducen a la reproducción del genoma de una célula (síntesis), y la división en dos células hijas (mitosis). Fases que son precedidas por dos fases denominadas  $G_1$  y  $G_2$ . La división celular de mamíferos está estrechamente controlada, para ello debe ser coordinada con el crecimiento global del organismo, así como responder a las necesidades específicas tales como la curación de heridas, la producción de proteínas, etc., más aún la regulación de esta red es alterada en estados cancerosos donde las células proliferan. Por este motivo es importante comprender el comportamiento dinámico de esta red por medio de un modelo.

Utilizamos el modelo propuesto por Adrien Fauré & Aurelien Naldi, del ciclo celular de los mamíferos en el contexto lógico (ver Red 4) [11]. Las proteínas que se representan en esta red son las siguientes:

- **CycA:** Es una proteína que se asocia de forma no covalente con sub-unidades de ciclinas cdk (enzimas que regulan el correcto desarrollo del ciclo celular) para formar heterodímeros enzimáticamente activos, en nuestro caso es el nodo número 5.
- **CycE:** Quinasa de arranque, en nuestro caso es el nodo número 2.
- **Cdh1:** Degradación de las ciclinas tipo B, en nuestro caso es el nodo número 8.
- **CycD:** Sensor de factor de crecimiento, en nuestro caso es el nodo número 1.
- **Cdc20:** Co-activador del complejo promotor de la anafase, APC(del ingles Anaphase Promoting Complex), en nuestro caso es el nodo número 7.
- **P27:** Es considerado como un inhibidor general de los complejos ciclinas-cdks, en nuestro caso es el nodo número 4.
- **E2F:** Transcripción regular en G1/S, en nuestro caso es el nodo número 3.
- **Rb** Proteína de ribonoblasma(Rb) es un inhibidor general de las polimerasas de ARN y un inhibidor específico de factores de transcripción E2F, en nuestro caso es el nodo número 6.
- **CycB:** Participa en la progresión de la fase S o síntesis del ciclo celular, nuestro caso es el nodo número 10.
- **UbcH10:** Es una proteína que existe en todas las células eucariotas, su función principal es regular la degradación de proteínas, en nuestro caso es el nodo número 9, [20], [17], [7], [19].

Las ecuaciones que describen la dinámica de la Red 4 son las siguientes:

- $x_1^{t+1} = x_1^t$
- $x_2^{t+1} = x_3^t \wedge \neg x_6^t$
- $x_3^{t+1} = (\neg x_6^t \wedge \neg x_5^t \wedge \neg x_{10}^t) \vee (x_4^t \wedge \neg x_6^t \wedge \neg x_{10}^t)$
- $x_4^{t+1} = (\neg x_1^t \wedge \neg x_2^t \wedge \neg x_5^t \wedge \neg x_{10}^t) \vee (x_4^t \wedge (\neg(x_2^t \wedge x_5^t)) \wedge \neg x_{10}^t \wedge \neg x_1^t)$
- $x_5^{t+1} = (x_3^t \wedge \neg x_6^t \wedge \neg x_7^t \wedge \neg(x_8^t \wedge x_9^t)) \vee (x_5^t \wedge \neg x_6^t \wedge \neg x_7^t \wedge \neg(x_8^t \wedge x_9^t))$
- $x_6^{t+1} = (\neg x_1^t \wedge \neg x_2^t \wedge \neg x_5^t \wedge \neg x_{10}^t) \vee (x_4^t \wedge \neg x_1^t \wedge \neg x_{10}^t)$
- $x_7^{t+1} = x_{10}^t$
- $x_8^{t+1} = x_5^t \wedge \neg x_{10}^t \vee x_7^t \vee x_4^t \wedge \neg x_{10}^t$
- $x_9^{t+1} = \neg x_8^t \vee (x_8^t \wedge x_9^t \wedge (x_5^t \vee x_7^t \vee x_{10}^t))$
- $x_{10}^{t+1} = \neg x_7^t \wedge \neg x_8^t$

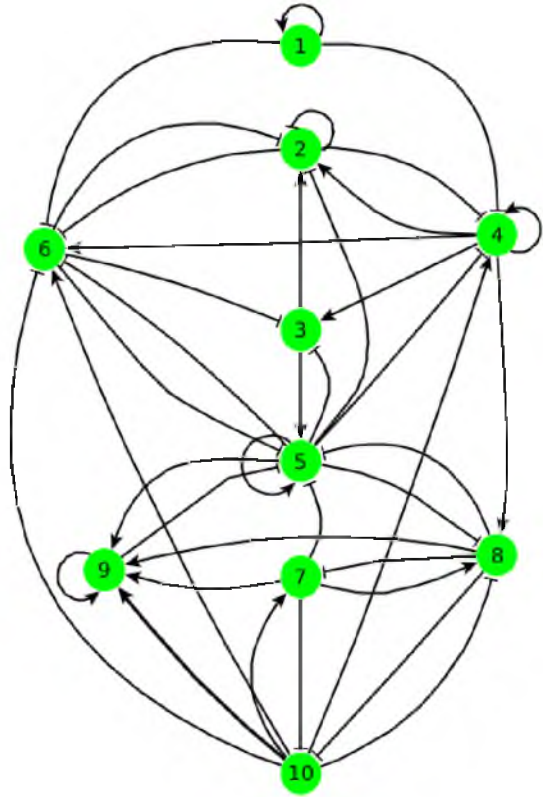


Figura 4.5: Red del ciclo celular en mamíferos. Red 4.

Estas ecuaciones fueron propuestas y analizadas en [11] y dan lugar a un grafo de transición de estados con 1024 posibilidades, el grafo fue construido utilizando el programa Ginsim [22], y los resultados indican que se obtuvieron dos comportamientos asintóticos, un punto fijo y un punto periódico. El punto fijo se obtiene en la ausencia de CycD y el punto periódico, de periodo 7, se obtiene en presencia de CycD bajo la evolución síncrona del sistema. La interpretación biológica de ambos estados indica que, en presencia del factor de crecimiento CycD, cada estado posible en el punto periódico obtenido corresponde a un estado del proceso de proliferación de la célula, en su ausencia, el punto fijo corresponde a la inactividad de la célula.

Si consideramos los vértices dominantes para esta red,  $U = \{1, 2, 4, 5, 7, 9, 10\}$  y forzamos con el valor 0 en todos los tiempos, los vértices no dominantes  $\{3, 6, 8\}$  pueden tomar 8 estados posibles.

La red (Red 4) tiene profundidad  $p = 2$ , es decir que a partir de un  $t = 2$ , los estados tendrán el mismo comportamiento.

$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$	$x_6^t$	$x_7^t$	$x_8^t$	$x_9^t$	$x_{10}^t$
0	0	*	1	0	*	0	*	0	0
1	0	*	0	0	*	0	*	0	0
0	0	*	0	0	*	0	*	0	0
1	0	*	1	0	*	0	*	0	0

Cuadro 4.11: Posibles valores que pueden tomar CycD y P27, el símbolo \* representa que el vértice puede tomar cualquier valor en el conjunto  $\{0,1\}$ .

Consideramos el estado inicial:  $x_1^0 = 0, x_2^0 = 0, x_3^0 = 0, x_4^0 = 0, x_5^0 = 0, x_6^0 = 1, x_7^0 = 0, x_8^0 = 1, x_9^0 = 0, x_{10}^0 = 0$ . Iteramos este estado en Ginsim, forzando con valores cero el conjunto dominante para todo tiempo  $t$  (ver tabla 4.11).

$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$	$x_6^t$	$x_7^t$	$x_8^t$	$x_9^t$	$x_{10}^t$
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0

Cuadro 4.12: Forzamiento con el conjunto dominante  $U$ , y el valor 0 para todos los elementos de  $U$ .

La tabla anterior muestra que forzando con el conjunto dominante  $U$  y utilizando el estado  $X^0 = (0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 1, 0, 0)$  tenemos un punto fijo, de igual manera sucede si se toma el mismo conjunto dominante  $U$  y valores distintos de  $x_3, x_6, x_8$ , por ejemplo:  $x_3 = 1, x_6 = 1, x_8 = 0$ . En el cuadro 4.12 se puede visualizar el mismo comportamiento asintótico que en el cuadro 4.13.

$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$	$x_6^t$	$x_7^t$	$x_8^t$	$x_9^t$	$x_{10}^t$
0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0

Cuadro 4.13: Forzamiento con el conjunto dominante  $U$ , y los valores  $x_3^t = 1, x_6^t = 1, x_8^t = 0$ .

A continuación mostramos las tablas de los demás valores obtenidos al iterar en Ginsim los diversos valores de  $x_3, x_6, x_8$  ver Cuadro 4.13.

$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$	$x_6^t$	$x_7^t$	$x_8^t$	$x_9^t$	$x_{10}^t$
0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0

$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$	$x_6^t$	$x_7^t$	$x_8^t$	$x_9^t$	$x_{10}^t$
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0

Cuadro 4.14: Forzamiento con el conjunto dominante  $U$ , y los valores  $x_3^t = 1, x_6^t = 0, x_8^t = 0$  y  $x_3^t = 0, x_6^t = 0, x_8^t = 1$ .

$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$	$x_6^t$	$x_7^t$	$x_8^t$	$x_9^t$	$x_{10}^t$
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0

$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$	$x_6^t$	$x_7^t$	$x_8^t$	$x_9^t$	$x_{10}^t$
0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0

Cuadro 4.15: Forzamiento con el mismo conjunto dominante  $U$ , y los valores  $x_3^t = 0, x_6^t = 1, x_8^t = 0$  y  $x_3^t = 1, x_6^t = 0, x_8^t = 1$ .

$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$	$x_6^t$	$x_7^t$	$x_8^t$	$x_9^t$	$x_{10}^t$
0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0

$x_1^t$	$x_2^t$	$x_3^t$	$x_4^t$	$x_5^t$	$x_6^t$	$x_7^t$	$x_8^t$	$x_9^t$	$x_{10}^t$
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0

Cuadro 4.16: Forzamiento con el conjunto dominante  $U$ , y los valores  $x_3^t = 1, x_6^t = 1, x_8^t = 1$  y  $x_3^t = 0, x_6^t = 0, x_8^t = 0$ .

Como podemos observar, independientemente de los valores que se tengan en la condición inicial, a partir de un  $t = p = 2$ , los estados de la red tienen un comportamiento similar en todos los casos cuando se controla al conjunto dominante. Se observó que aún en presencia de CycD podemos obtener un

punto fijo, esto podría ser de interés por que se evita el ciclo celular, con lo que se evitaría la proliferación de las células, que es, por ejemplo, lo que necesita hacerse en el caso del cáncer.

## Capítulo 5

# Conclusiones

Durante el desarrollo de este trabajo adquirí nuevos conocimientos matemáticos y biológicos relacionados con el modelado de redes de regulación genética. También observé la importancia de conocer el comportamiento de los genes, que son las unidades de herencia y controlan las características del individuo: color del pelo, tipo de sangre, color de la piel, color de los ojos, etc.[16], así mismo, son responsables del desarrollo de algunas enfermedades, de la reproducción de células y la producción de proteínas en los organismos pluricelulares. Además adquirí conocimientos relacionados con programación en Octave así como de algoritmos; se revisaron y fortalecieron conocimientos de sistemas dinámicos y teoría de gráficas.

En este trabajo se utilizó la forma de modelar cualitativamente redes de regulación genética conocida como redes Booleanas. Debido a que esta área de la ciencia tiene poco tiempo en desarrollo hay un campo abierto en el modelado de redes de regulación genética, tanto en la parte biológica como en la parte matemática y computacional. Aquí planteamos un teorema para describir la dinámica de una red de regulación genética observando solo un subconjunto de esta red, esto resulta eficiente, ya que como se mencionó antes, el tamaño de la red y las interacciones entre los elementos dificultan la manera de dar una descripción de la dinámica de la red.

Se observó la eficacia del teorema en ejemplos, iterando las funciones lógicas mientras se forzaba al conjunto dominante. Las órbitas de la red alcanzaron el mismo comportamiento. Por ejemplo en el caso de la red 4, se alcanzó un punto fijo, en las redes 2 y 3 se obtuvieron órbitas periódicas y puntos fijos. Esto nos sirvió para dar información de las redes estudiadas en este trabajo y proporcionar una herramienta para el estudio de las redes de regulación genética bajo un modelo booleano.

Como trabajo a futuro se propone la creación de un programa que permita modelar redes de regulación genética de tamaños grandes, ya que los algoritmos actuales permiten conocer la dinámica solo bajo ciertas condiciones y para redes mas grandes el costo computacional es muy elevado. Así mismo se propone mejorar y analizar el algoritmo que permite encontrar los vértices dominantes.

# Bibliografía

- [1] U. Allon, Chapman y Hall, **An Introduction to Systems Biology Design Principles Of Biological Circuits**, CRC Mathematical and Computational Biology Series, 2007 1-22 .
- [2] M. Andrew and E. Mjolsness, **Modeling the Activity of single Genes**.
- [3] M. Antonio, C. Vides J, **Identifying global regulators in transcriptional regulatory networks in bacteria**. Program of Computational Genomics, CIFI, Universidad Nacional Autónoma de México A. P. 565-A Cuernavaca, 62100, Morelos, México.
- [4] J. Aracena, **Maximum number of fixed points in AND-OR Boolean networks**, Universidad de Chile and Centro de Investigación en Ingeniería Matemática, February 2013.
- [5] J. Aracena, J. Demongeot, E. Fanchon M. Montalva, **On the number of different dynamics in Boolean networks with deterministic update schedules**, March 2012, Departamento de Ingeniería Matemática, Universidad de Concepción, Chile.
- [6] J. Bondy and U.S.R. Murty, **Graph Theory with Applications** , 1976, The Macmillan Press L.t.d.
- [7] O. Chi, D. Opri, S. Bairong, **Modelo matemático genérico estocástico Y probabilístico para ciclo celular en mamíferos**, Executive Business School, La Serena, Chile, ACI: VOL. 1(3), pp. 57-69 (2010).
- [8] M. Davidich & Stefan Bornholdt, **Boolean Network Model Predicts Cell Cycle Sequence of Fission Yeast**, Institut für Theoretische Physik, February 2008, Universität Bremen, Bremen, Germany.
- [9] M. Davidich & Stefan Bornholdt, **Boolean Network Model Predicts Cell Cycle Sequence of Fission Yeast**, Institut für Theoretische Physik, February 2008, Universität Bremen, Bremen, Germany.
- [10] R. Diestel, **Graph Theory**, Electronic Edition 2000, Springer-verlag.

- [11] A. Fauré and A. Naldi, **Dynamical analysis of a generic Boolean model for the control of the mammalian cell cycle**, CNRS case 907, 13288 vol 22 no. 14 2006 pages e124-e131.
- [12] D. Kaplan and L. Glass, **Understanding Nolinear Dynamics** , 1995, Springer-verlag.
- [13] S. Kauffman, *J. Theor. Biol.* 22: 437, 1969, *Physica D*10: 145, 1984.
- [14] B. López, Mayorca M, **The role of master regulators in the metabolic/transcriptional coupling in breast carcinomas.**
- [15] B. Luna & E. Ugalde, **Dominant Vertices in regulatory networks dynamics**, *Physica D* 237 (2008) 2685-2685.
- [16] M. Martínez, **Dinámica de la Diferenciación de Células Th:Modelación con Redes Booleanas**, 2011, Departamento de Matemáticas Facultad de Ciencias UNAM.
- [17] C. Maestre , **Ciclo celular y neurodegeneración: implicación de la E3 Ubiquitina ligasa APC/C-Cdh1 en la exitotoxicidad**, 2009, Universidad de Salamanca.
- [18] L. Mendoza and E. R. Alvares Buylla, **Dinamics of the Genetic Regulatory Network for Arabidopsis Thaliana flower Moorphogenesis**, *J.theor.Biol.*(1998) 193,307-319 .
- [19] B. Novak & J. J. Tyson, **Model for restriction point control of the mammalian cell cycle**, February 2004, *Journal of Theoretical Biology* 230 (2004) 563-579.
- [20] R. Núñez & J. Rene, **Ciclo celular**, Departamento de Embriología, UNAM.
- [21] S. Velázquez Pérez, **Control constante de redes regulatorias y multiestabilidad**, 2008.
- [22] <http://gin.univ-mrs.fr/GINsim>