



UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

Campus Loma Bonita

LICENCIATURA EN MATEMÁTICAS APLICADAS

**ESTUDIO DE BIFURCACIONES PARA
MODELOS DE REDES REGULATORIAS EN
DIMENSIÓN BAJA.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

LICENCIADA EN MATEMÁTICAS APLICADAS

PRESENTA

MARICELA VIDAL RAMIREZ

DIRECTORA

DRA. BEATRIZ CARELY LUNA OLIVERA

CO-DIRECTOR

DR. EDGARDO UGALDE SALDAÑA

LOMA BONITA, OAXACA.

2017



UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

Campus Loma Bonita

LOMA BONITA, OAXACA, JUNIO DEL 2017

LICENCIATURA EN MATEMÁTICAS APLICADAS

LA PRESENTE TESIS TITULADA

**”ESTUDIO DE BIFURCACIONES PARA MODELOS DE REDES
REGULATORIAS DE DIMENSIÓN BAJA”**,

PRESENTADA POR LA SUSTENTANTE DE LICENCIATURA: **MARICELA VIDAL RAMIREZ** BAJO LA DIRECCIÓN DE LA **DRA. BEATRIZ CARELY LUNA OLIVERA** Y EL **DOC. EDGARDO UGALDE SALDAÑA**, HA SIDO REVISADA Y ACEPTADA POR EL COMITÉ EXAMINADOR PARA SER DEFENDIDA EN EL EXAMEN PROFESIONAL Y OBTENER EL TÍTULO DE **LICENCIADA EN MATEMÁTICAS APLICADAS**.

DRA. BEATRIZ CARELY LUNA OLIVERA
DIRECTORA

DR. EDGARDO UGALDE SALDAÑA
CO-DIRECTOR

DR. JUAN MANUEL PÉREZ ABERCA	DR. MARCELINO RAMIREZ IBAÑEZ
PRESIDENTE	SECRETARIO

DRA. ERÉNDIRA MUNGUÍA VILLANUEVA
VOCAL

Índice general

Agradecimientos	III
Resumen	IV
Abstract	V
1 Introducción	1
1.1. Historia de los sistemas dinámicos	1
1.2. Motivación biológica	2
1.3. Planteamiento del problema	3
1.4. Objetivo	3
1.5. Hipótesis	4
1.6. Justificación	4
2 Preliminares	5
2.1. Sistemas dinámicos discretos	5
2.1.1. Definiciones básicas de sistemas dinámicos discretos	6
2.2. El modelo	8
3 Análisis de bifurcación en una red	10
3.1. Ejemplo	12
3.1.1. Determinación de puntos fijos y regiones de existencia	12
3.1.2. Determinación de cuencas de atracción	13
4 Resultados	16
5 Implicaciones biológicas	37
5.1. Nociones básicas	37
5.2. Epigenética	38

5.2.1.	La complejidad de las redes regulatorias	38
5.2.2.	Epigenética	38
5.3.	Morfogénesis	40
5.3.1.	Tipos celulares	40
5.3.2.	Modelos matemáticos	40
5.3.3.	Ejemplo de morfogénesis: Arabidopsis	41
5.4.	Epigenética y bifurcaciones	42
6	Conclusión	44
	Bibliografía	45

Agradecimientos

”[...] Y aunque sabes que seguramente (o no) un día se acabe, mas vale intentar algo que te emociona que arrepentirse de por vida de no haberlo intentado”

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Le doy gracias a mis padres Norberto Vidal y Josefina Ramírez por el apoyo que me brindaron en mis estudios. A mis hermanas María Mercedes y Gladys Arleth y hermano Neftali Vidal para que vean en mí un ejemplo a seguir. A mis primos Mateo Vidal y Claudia Vidal por los consejos y apoyo que me ofrecieron.

A mi abuela Hipolita Domínguez de la Cruz (QEPD) el pilar de mi vida; quien siempre fue mi apoyo, la persona que me motivó a seguir mis sueños y cumplir mis metas, a ella le debo mi dedicación a cumplir mis propósitos.

Al doctor Fernando Núñez, quien me inspiró a seguir en la carrera y ser mas consistente en mis estudios. A mis maestros, por su apoyo y motivación para la culminación de nuestros estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis; al doctor Edgardo Ugalde por haber ofrecido la investigación para este trabajo; a la Dra. Beatriz Carely por su tiempo compartido y por impulsar el desarrollo de nuestra formación profesional, a la Dra. Mariana Benítez Keinrad, a la Dra. Eréndira Munguía Villanueva y al doctor Juan Manuel Pérez por apoyarnos en su momento.

¡Muchas gracias a todos!

Resumen

En este trabajo se realiza un análisis de redes de dos vértices desde el punto de vista de los sistemas dinámicos discretos, considerando mapeos acoplados afines a pedazos. Las redes y el modelo están inspirados en sistemas biológicos donde un gen es responsable de la regulación de otros, que a su vez lo regulan a él. Cada gen produce cierta proteína y el análisis dinámico se centra en conocer cómo varía esa cantidad de proteína en el tiempo.

Para las redes consideradas determinamos los puntos fijos y periódicos del sistema dinámico que las describe, y las regiones del plano fase donde esos puntos existen, así como sus cuencas de atracción. Cambiando algunos de los parámetros del sistema observamos cambios en la dinámica, este fenómeno se conoce como bifurcación. Entre los comportamientos dinámicos obtenidos encontramos órbitas fantasmas.

Los diagramas de bifurcación para cada red fueron calculados mediante la ayuda de un programa realizado en Octave, una interpretación de estas bifurcaciones se relaciona con el concepto de epigenética desde dos puntos de vista: el de los factores ambientales y el de la morfogénesis.

En las redes analizadas se consideró solo un rango del parámetro relacionado con la degradación, lo que deja abiertos muchos caminos para continuar el trabajo en otras direcciones.

Palabras clave: sistemas dinámicos discretos, redes regulatorias, puntos fijos, bifurcaciones, epigenética.

Abstract

In this work we analyze networks with two vertices from the point of view of discrete-time dynamical systems considering a coupled piecewise affine model. The networks and the model are inspired by biological systems where one gene (represented by a vertex) is responsible for the regulation of others, which in turn regulate it. It is considered that every gene produces a certain quantity of protein, and the dynamic analysis is centered how this quantity changes in time.

For the considered networks we determine the fixed and periodical points of the dynamical model that describes them and the regions of the phase space where these points exist as well as their basins of attraction.

We observed changes in the dynamic when changing some of the parameters of the system, a phenomenon known as bifurcation. Between the obtained dynamical behaviors we found ghost orbits.

Bifurcation diagrams were elaborated with a program in Octave. An interpretation of these bifurcations is related to the epigenetic concept from two points of view, the environmental factors and morphogenesis.

In the analyzed networks only a range for the degradation parameter was considered. The consideration of other values open research which is not within the scope of this thesis.

Keywords: discrete-time dynamical systems, regulatory networks, fixed points, bifurcations, epigenetic.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Historia de los sistemas dinámicos

El análisis de los sistemas dinámicos se lleva a cabo en muchas disciplinas, pero originalmente fue estudiado únicamente por la física. Este estudio comenzó en el siglo XVII, cuando Newton inventó las ecuaciones diferenciales, descubrió las leyes del movimiento y gravitación universal y las combinó para explicar las leyes de Kepler para el movimiento planetario. Específicamente, Newton resolvió el problema de dos cuerpos, es decir, el problema de calcular el movimiento de la Tierra alrededor del sol. Las generaciones subsecuentes de matemáticos y físicos trataron de extender los métodos analíticos de Newton al problema de tres cuerpos pero fueron incapaces de obtener fórmulas explícitas para el movimiento de tres cuerpos [1].

El análisis era la herramienta favorita para el estudio de problemas dinámicos hasta que el trabajo de Poincaré a fines del siglo XIX mostró que los métodos de perturbación podrían no dar resultados correctos en todos los casos, porque las series usadas en tales cálculos divergían, entonces Poincaré fusionó el análisis con la geometría, al desarrollar un punto de vista cualitativo para el estudio de las ecuaciones diferenciales ordinarias. Así surgió lo que actualmente se conoce como Sistemas Dinámicos. Inicialmente también dio lugar a otras ramas de las Matemáticas, como la Topología Algebraica y la Topología Diferencial.

Después de Poincaré, los métodos de análisis cualitativo de ecuaciones diferenciales fueron desarrollados por los siguientes matemáticos: Birkhoff, quien impulsó el trabajo iniciado por Poincaré al dar forma coherente a los sistemas dinámicos precisando las nociones básicas; Andronov y Pontriagin introdujeron el concepto de estabilidad estructural, donde uno se pregunta si pequeñas perturbaciones de un campo de vectores a otro ligeramente diferente nos da un retrato fase de soluciones que cualitativamente esté cercano del correspondiente campo vectorial original [1]. Desde el trabajo de Poincaré cuando se toman secciones transversales a ciertas soluciones (generalmente periódicas) de una ecuación diferencial ordinaria, para entender el comportamiento de las órbitas vecinas, aparece otro tipo de sistemas dinámicos llamados discretos, que consisten en el estudio cualitativo de las ecuaciones en diferencias o iteración de aplicaciones o mapeos. Éstas tienen diversas aplicaciones

en muchas áreas: biología, economía, análisis numérico, etc. [1]

Un ejemplo de sistema dinámico discreto es la aplicación iterativa del mapeo $f(x) = a^x$ al valor inicial x_0 , esto nos da la sucesión de números.

$$x_0, a^{x_0}, a^{a^{x_0}}, a^{a^{a^{x_0}}}, \dots$$

La principal pregunta en cuanto a estos valores es: ¿qué le sucede asintóticamente al valor inicial x_0 bajo la aplicación iterativa de la función $f(x)$? Para el ejemplo, si consideramos $a < 1$ la sucesión anterior converge. Algunos puntos de interés en estos sistemas dinámicos se conocen como puntos fijos y periódicos, en estos puntos, $g(x) = x$, o $g^k(x) = x$, respectivamente.

De forma similar podemos construir sistemas en varias dimensiones, decimos que un sistema es acoplado si en la ecuación de una de las variables se involucra a otra de ellas, por ejemplo:

$$\begin{aligned} F_1(x, y) &= a - by - x^2 \\ F_2(x, y) &= x \end{aligned}$$

La dinámica aquí estaría dada por la iteración de la función $F_1(x, y)$ para x y por la iteración de la función $F_2(x, y)$ para y .

1.2. Motivación biológica

El funcionamiento y el desarrollo de organismos, desde las bacterias hasta los seres humanos, son controlados por redes de regulación genética compuestas de interacciones entre el ADN [2], el ARN [2], proteínas y moléculas pequeñas [3].

Los genes son segmentos de ADN implicados en la producción de proteínas. El proceso en el que una proteína se produce a partir de la información codificada en los genes se llama expresión genética. Durante este proceso, los genes se transcriben en ARNm por enzimas llamadas ARN polimerasas [2, 4]. Entonces el ARNm resultante funciona como una plantilla para la síntesis de una proteína por otra enzima: el ribosoma, en un proceso llamado traducción. El nivel de expresión de un gen depende de la actividad relativa de la síntesis y la degradación de la proteína asociada a él. Con el fin de adaptar el nivel de expresión de los genes a los requisitos de la célula viva, la evolución ha seleccionado complicados mecanismos que regulan la degradación y la producción de proteínas.

Un ejemplo sencillo de esto es el control de la transcripción por una proteína represora que se une a un sitio regulador en el ADN, impidiendo de esta manera la transcripción de los genes, por lo tanto, el nivel de expresión de un gen dado regula el nivel de expresión de otro, dando lugar a sistemas de regulación genética estructurados por redes de interacciones entre los genes, las proteínas y algunas moléculas [3]. A los genes que regulan la expresión de otros se les conoce como factores de transcripción.

Abstraemos a las redes de regulación genética con grafos dirigidos, donde los vértices representan a los genes y las flechas representan las interacciones entre estos [5].

La regulación puede ser de dos tipos: activación (o control positivo) o inhibición (o control negativo), algunas veces las señales, o las sustancias (proteínas), funcionan como activadoras o inhibidoras, dependiendo del gen sobre el que actúan.

Un ejemplo de red regulatoria es la mostrada en la Fig.1.1, esta red describe las interacciones entre los genes *ci* y *cro* involucrados en la lisis y lisogénesis en el bacteriófago lambda.

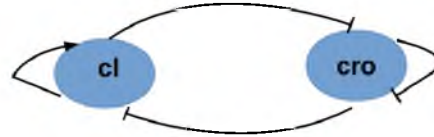


Figura 1.1: Red regulatoria que representa el modelo de regulación de lisis y lisogénesis del bacteriófago lambda [6].

La estructura de las redes regulatorias es interesante y ha sido analizada en diversos trabajos [7], sin embargo, también puede estudiarse su dinámica, es decir, podemos asociar a cada vértice una variable que cambia con el tiempo para describir el nivel de expresión de cada gen; este valor dependerá del nivel de expresión de los genes con que interactúa y de su tasa de degradación.

Para estudiar lo anterior se han ocupado diversos formalismos, entre ellos se encuentran los que consideran tiempo continuo y valores continuos como: ecuaciones diferenciales, ecuaciones diferenciales parciales, ecuaciones diferenciales con retardo, etc. Dentro de los que consideran tiempo discreto y valores continuos se encuentran los mapeos acoplados. Y aquellos formalismos que consideran tiempo discreto y en los que las variables toman valores discretos como: las redes lógicas y booleanas [8].

1.3. Planteamiento del problema

En este trabajo se busca establecer y formalizar una metodología para analizar la existencia y el comportamiento dinámico de puntos fijos y periódicos modelando las redes biológicas con mapeos acoplados afines a pedazos, es decir, mapeos de la forma $f(x) = ax + b$, donde b es el término que involucra variables diferentes a x .

Esta metodología se aplicará a todas las redes de 2 vértices para determinar comportamientos no detectados por estudios anteriores.

1.4. Objetivo

Formalizar una metodología para identificar atractores periódicos en redes de tiempo discreto.

1.5. Hipótesis

Se pueden encontrar comportamientos dinámicos no usuales en redes de bajas dimensiones.

1.6. Justificación

En este trabajo consideramos un formalismo de tiempo discreto donde los valores son continuos y se encuentran en el intervalo $[0, 1]$.

En trabajos anteriores, como los descritos en los antecedentes, se han estudiado redes pequeñas de 1 o 2 vértices bajo mapeos acoplados afines a pedazos.

Comportamientos como: puntos fijos, puntos periódicos, estabilidad estructural y la noción de órbita fantasma, los cuales serán definidos en la sección siguiente, han sido analizados en [5, 9], comportamientos como: órbitas heteroclínicas no han sido detectados en estos estudios.

En esta tesis estudiamos redes de 2 vértices formalizando una metodología que permite la determinación de los puntos fijos y periódicos del modelo planteado en [5]. Se analizarán también las bifurcaciones de los puntos cuya existencia se verifique y se identificarán ejemplos de fenómenos biológicos a los que corresponden.

En la siguiente sección se proporciona el modelo a estudiar y las definiciones pertinentes.

Capítulo 2

Preliminares

Como mencionamos, las redes regulatorias son abstraídas para su estudio en forma de grafos dirigidos y no dirigidos, donde los vértices del grafo representan los genes y las aristas representan las interacciones entre genes.

Definición 2.0.1. Un **grafo** G [10] es un par ordenado $G = (V(G), E(G))$, donde: $V(G)$ es un conjunto de vértices o nodos, y $E(G) \subseteq V(G) \times V(G)$ es un conjunto de aristas o arcos, que relacionan estos nodos. Un elemento de $E(G)$ se denota como $\{u, v\}$, que indica que hay una arista entre u y v , aquí $\{u, v\} = \{v, u\}$. En este caso consideraremos $V(G)$ finito.

Los grafos que se usarán en el desarrollo de este trabajo son grafos dirigidos, también conocidos como dígrafos. En estos una arista es un par ordenado (un punto en $V(G) \times V(G)$), de modo que (u, v) es diferente de (v, u) .



Figura 2.1: Representación de una red regulatoria con genes u y v donde el gen v se auto-activa y es activado también por el gen u

Las ecuaciones que asociaremos a la red regulatoria para describir su dinámica consideran el conjunto de entrada $I(u)$ de un vértice u , este se define como $I(u) = \{v | (v, u) \in E(G)\}$. Otro concepto que nos será útil es el de isomorfismo de grafos.

Definición 2.0.2. Dos grafos dirigidos G y H son isomorfos si existe una biyección f entre el conjunto de sus vértices tal que $f : V(G) \rightarrow V(H)$ preserve la relación de adyacencia es decir, si $(u, v) \in E(G)$ entonces $(f(u), f(v)) \in E(H)$.

2.1. Sistemas dinámicos discretos

El objetivo básico de la teoría de sistemas dinámicos es comprender el comportamiento asintótico de un proceso iterativo [11]. Si este proceso es una ecuación diferencial cuya

variable independiente es el tiempo, entonces la teoría intenta predecir el comportamiento de las soluciones de la ecuación en $t \rightarrow \infty$ o $t \rightarrow -\infty$.

Si el proceso es un proceso discreto con la iteración de una función, entonces la teoría espera comprender el comportamiento eventual de los puntos $\mathbf{x}, F(\mathbf{x}), F^2(\mathbf{x}), \dots, F^n(\mathbf{x})$ cuando $n \rightarrow \infty$. Para el proceso discreto esta función F también se conoce como mapeo.

2.1.1. Definiciones básicas de sistemas dinámicos discretos

Sea $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ y $F : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$. La correspondiente ecuación en sistemas dinámicos es $x^{t+1} = f(x^t)$ y $\mathbf{x}_i^{t+1} = F_i(\mathbf{x}^t)$ para $t = 0, 1, 2, 3, \dots$, respectivamente [11]. Las siguientes definiciones son dadas para F , por lo que también se aplican a f .

Definición 2.1.1. Mapeo

Es una función donde el dominio y el rango están en el mismo espacio.

Generamos un sistema dinámico iterando un mapeo

Definición 2.1.2. Órbita

Para un mapeo F y un punto \mathbf{x} la sucesión $\mathbf{x}, F(\mathbf{x}), F(F(\mathbf{x})), \dots, F^n(\mathbf{x}), \dots$ es llamada la órbita de \mathbf{x} bajo F .

Definición 2.1.3. Punto fijo

El punto \mathbf{x} es un punto fijo para F , si $F(\mathbf{x}) = \mathbf{x}$.

Definición 2.1.4. Punto periódico

El punto \mathbf{x} es un punto periódico de periodo $n \in \mathbb{N}$ si $F^n(\mathbf{x}) = \mathbf{x}$. El menor entero positivo n para el cual $F^n(\mathbf{x}) = \mathbf{x}$ es llamado el período primo de \mathbf{x} .

En particular para una función de una variable:

Definición 2.1.5. Sea p un punto periódico de periodo primo n . El punto p es hiperbólico si $|(f^n)'(p)| \neq 1$

Teorema 2.1.6. Sea p un punto fijo hiperbólico con $|f'(x_0)| < 1$, entonces existe un intervalo abierto U alrededor de p tal que si $x \in U$, entonces

$$\lim_{n \rightarrow \infty} f^n(x) = p$$

La demostración del teorema se encuentra en [11].

Definición 2.1.7. Sea p un punto periódico hiperbólico de periodo n con $|(f^n)'(p)| < 1$. El punto p es llamado un punto periódico atractor.

En general para F :

Definición 2.1.8. Un punto fijo p para $F : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$ es llamado hiperbólico si $DF(p)$ no tiene valores propios en el círculo unidad, donde $DF(p)$ es la matriz jacobiana evaluada en p . Si p es periódico de periodo n , entonces p es hiperbólico, si $DF^n(p)$ no tiene valores propios en el círculo unidad.

Definición 2.1.9. Sea $F^n(p) = p$.

1. p es un sumidero o un punto periódico atractor si todos los valores propios de $DF^n(p)$ son menores que 1 en valor absoluto.
2. p es una fuente o un punto periódico repulsor si todos los valores propios de $DF^n(p)$ son mayores que 1 en valor absoluto.
3. De otra manera p es un punto silla, es decir, si algunos de los valores propios de $DF^n(p)$ son mayores y otros menores que 1 en valor absoluto.

Teorema 2.1.10. *Suponga que F tiene un punto fijo atractor p . Entonces existe un conjunto abierto al rededor de p en el cual todo punto tiende a p bajo iteración de F .*

La demostración del teorema se encuentra en [11].

Definición 2.1.11. Cuenca de atracción

El conjunto de condiciones iniciales cuyas iteraciones tienden a un punto periódico hiperbólico p de periodo n se llama cuenca de atracción.

Ahora definiremos el concepto de conjugación topológica. Los mapeos que son topológicamente conjugados son completamente equivalentes en términos de su dinámica, es decir, si p es un punto fijo para f , entonces $h(p)$ es fijo para g . De forma similar hay una correspondencia entre los puntos periódicos de f y los de g .

Definición 2.1.12. Topológicamente conjugado

Sea $f : A \rightarrow A$ y $g : B \rightarrow B$ dos mapeos, con $A, B \subseteq \mathbb{R}^m$. Se dice que f y g son topológicamente conjugados si existe un homeomorfismo $h : A \rightarrow B$ tal que $h \circ f = g \circ h$. El homeomorfismo h es llamado conjugación topológica.

Una noción importante en el estudio de sistemas dinámicos es la estabilidad o persistencia del sistema bajo pequeños cambios o perturbaciones. Un mapeo f es estructuralmente estable si cada mapeo “cercano” es topológicamente conjugado a f y por lo tanto tiene la misma dinámica. Las siguientes definiciones aclaran qué significa formalmente “cercano”. Si al perturbar f , no importa como, obtenemos un sistema dinámico equivalente, entonces, la estructura dinámica de f es estable.

El concepto de estabilidad estructural es muy importante en las aplicaciones ya que permite que pequeños errores y aproximaciones hechos en el modelo no generen un cambio dramático en las soluciones del sistema [11].

Definición 2.1.13. Sean f y g dos mapeos. La distancia C^0 entre f y g , escrito $d_0(f, g)$, está dada por

$$d_0(f, g) = \sup_{x \in \mathbb{R}} |f(x) - g(x)|.$$

La distancia C^r entre f y g está dada por

$$d_r(f, g) = \sup_{x \in \mathbb{R}} (|f(x) - g(x)|, |f'(x) - g'(x)|, \dots, |f^r(x) - g^r(x)|).$$

Definición 2.1.14. Estabilidad estructural

Sea $f : J \rightarrow J$, con $J \in \mathbb{R}^m$, se dice que f es C^r -estructuralmente estable en J , si existe $\epsilon > 0$ tal que cuando $d_r(f, g) < \epsilon$ para $g : J \rightarrow J$, resulta que f es topológicamente conjugado a g .

Definición 2.1.15. Una bifurcación ocurre si al perturbar f por la variación de sus parámetros f no es estructuralmente estable.

Definición 2.1.16. El valor del parámetro en el cual f ya no es topológicamente conjugado a su variación se llama punto de bifurcación.

En el caso de mapeos de una dimensión, la falta de hiperbolicidad es usualmente una señal para la ocurrencia de bifurcaciones. En sistemas de una dimensión esto ocurre cuando el valor propio de un punto periódico es $+1$ (bifurcación nodo silla) o -1 (la bifurcación período doble) [11]. Para sistemas de mayores dimensiones, ese tipo de bifurcaciones también ocurren, además de ser posibles otras bifurcaciones, como en el caso de este trabajo.

2.2. El modelo

En este trabajo utilizaremos un sistema dinámico de tiempo discreto, en particular, mapeos acoplados afines a pedazos. Los sistemas dinámicos afines a pedazos han sido estudiados durante los últimos años debido a la diversidad de fenómenos gobernados por este tipo de sistemas [12], además se han considerado como una alternativa a modelos continuos clásicos para el estudio de los fenómenos no lineales de la naturaleza y de la ingeniería.

El modelo para redes regulatorias es considerado como en [5]. En la expresión (2.2) el subíndice i etiqueta a un vértice que representa a un gen, y \mathbf{x}_i mide la cantidad de proteína expresada por el gen i . La parte izquierda de la expresión, $\alpha \mathbf{x}_i^t$ está relacionada con la degradación de la proteína en ausencia de interacción del gen i con otros genes, es por esto que $\alpha \in [0, 1)$. La parte derecha involucra al conjunto $I(i)$, que consiste de los genes que activan o inhiben a i , esta acción está indicada por $s_{ji} = 1$ si j activa a i o $s_{ji} = -1$ si j inhibe a i ; en particular una autointeracción ocurre cuando algún conjunto $I(i)$ contiene a i . Las intensidades de interacción son positivas y están normalizadas como sigue:

$$\sum_{j \in I(i)} K_{ji} = 1, \quad i = 1, \dots, N.$$

Es conocido que en fenómenos biológicos aparece una curva denominada sigmoide, que comienza lentamente, aumenta de modo exponencial durante un cierto tiempo y después se estaciona; esto es incluido en el modelo a analizar por medio de la función de Heaviside.

El simbolo H denota la *función de Heaviside* $H(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } x > 0 \\ 0 & \text{si } x \leq 0 \end{cases}$

$$H(x - T) = \begin{array}{c} \text{Activación} \\ \left\{ \begin{array}{ll} 1 & \text{si } x > T \\ 0 & \text{si } x \leq T \end{array} \right. \end{array} \quad \left| \quad \begin{array}{c} \text{Inhibición} \\ H(T - x) = \left\{ \begin{array}{ll} 1 & \text{si } x < T \\ 0 & \text{si } x \geq T \end{array} \right. \end{array} \quad (2.1)$$

Como resultado de todo lo enunciado anteriormente podemos escribir la expresión para la dinámica de la cantidad de proteína expresada por el gen i como:

$$\mathbf{x}_i^{t+1} = \alpha \mathbf{x}_i^t + (1 - \alpha) \sum_{j \in I(i)} K_{ji} H(s_{ji}(\mathbf{x}_j^t - T_{ji})), \quad i = 1, \dots, N \quad (2.2)$$

Para todo el conjunto de genes en la red tendríamos: $\mathbf{x}^{t+1} = F(\mathbf{x}^t)$ donde $\mathbf{x}^t = \{\mathbf{x}_i^t\}_{i=1, N}$, es el vector en el tiempo $t \in \mathbb{Z}$ y $F_i = \alpha \mathbf{x}_i^t + (1 - \alpha) \sum_{j \in I(i)} K_{ji} H(s_{ji}(\mathbf{x}_j^t - T_{ji}))$ es la i -ésima componente del mapeo F , definido del espacio fase \mathbb{R}^n en si mismo.

Definición 2.2.1. Órbita fantasma

Una órbita \tilde{x} , es una órbita fantasma si existe i tal que para

$$t > 0, \mathbf{x}_i^t < T_{ji} \text{ y } \lim_{t \rightarrow \infty} \sup \mathbf{x}_i^t = T_{ji}$$

Capítulo 3

Análisis de bifurcación en una red

En este capítulo se mostrará con detalle la metodología que se usó para estudiar las bifurcaciones de redes de 2 vértices.

Consideramos que 2 redes son equivalentes si una es isomorfa a la otra, ya que la dinámica resultante sería la misma. Por ejemplo las redes de la figura 3.1 tendrían ecuaciones en las que el cambio de la variable x por la variable y y viceversa dejarían los mismos sistemas dinámicos y por lo tanto describirían el mismo fenómeno. Después de considerar todas las posibilidades de redes de 2 vértices con auto-interacciones positivas y negativas hallamos 28 clases de equivalencias (Figura.3.2).



Figura 3.1: Redes isomorfas

El análisis de las bifurcaciones en cada red se realiza de la siguiente forma:

1. Usando el modelo (2.2) se resuelven las ecuaciones para los puntos fijos.
2. Con las condiciones encontradas en el punto anterior se establecen regiones de existencia de los puntos fijos.
3. Para cada región de existencia se analiza la dinámica y se determina la cuenca de atracción de cada punto fijo o periódico determinado en el punto 1.
4. En caso de que las bifurcaciones ocurran dependiendo de mas de 2 umbrales, entonces, se hace el análisis de la dinámica considerando todos los posibles casos que pueden ocurrir para los umbrales.

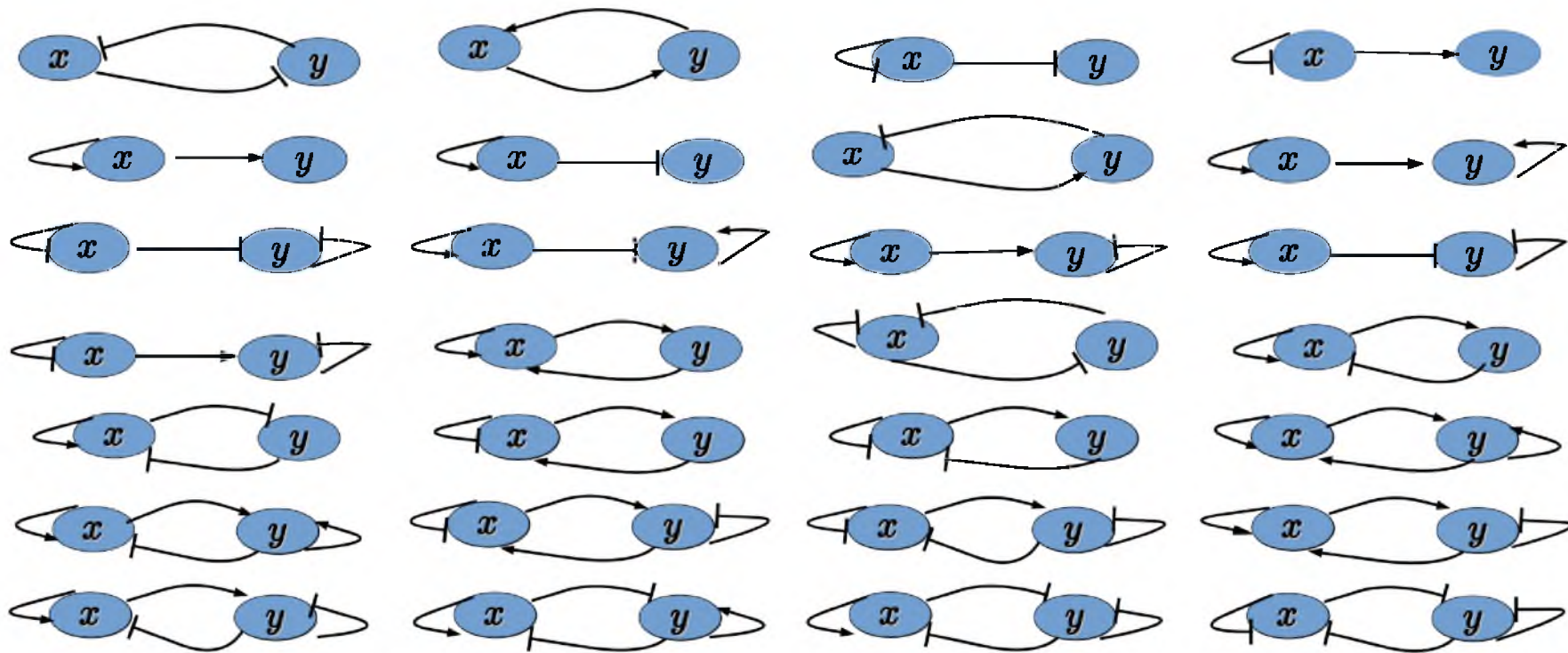


Figura 3.2: Todas las redes de 2 vértices que no son isomorfas, considerando desde 2 interacciones hasta las 4 factibles con todos los casos posibles de activación e inhibición

3.1. Ejemplo

Se realiza el análisis para observar puntos fijos y cuencas de atracción para la red de la Figura 3.3.



Figura 3.3: Modelo de red para ejemplificar cómo se realiza el análisis para obtener puntos fijos y sus cuencas de atracción. Se considera una red donde el gen x se auto activa e inhibe al gen y , a su vez y se auto inhibe.

Sea x la variable que representa el nivel de expresión del gen x y y la variable que representa el nivel de expresión del gen y .

Las ecuaciones que describen la dinámica de ambos valores de expresión son:

$$\begin{aligned}x^{t+1} &= \alpha \cdot x^t + (1 - \alpha) \cdot H(x^t - T_{xx}) \\y^{t+1} &= \alpha \cdot y^t + \frac{(1-\alpha)}{2} \cdot [H(T_{xy} - x^t) + H(T_{yy} - y^t)]\end{aligned}$$

3.1.1. Determinación de puntos fijos y regiones de existencia

Para hallar los puntos fijos, de acuerdo a la definición, se resuelven las siguientes ecuaciones

$$\begin{aligned}x &= \alpha \cdot x + (1 - \alpha) \cdot H(x - T_{xx}) \\y &= \alpha \cdot y + \frac{(1-\alpha)}{2} \cdot [H(T_{xy} - x) + H(T_{yy} - y)]\end{aligned}$$

Solución de las ecuaciones:

Notemos que la ecuación para x tiene 2 soluciones $x = 0$ y $x = 1$.

Caso 1: $x = 0$

Como $x = 0$, entonces $x < T_{xx}$

Luego para y se pueden tener también 2 casos:

a) $y = \alpha \cdot y + \frac{1-\alpha}{2} \cdot [1 + 0]$, de donde $y = \frac{1}{2}$, de aquí $x < T_{xy}$ y $y \geq T_{yy}$

Por otra parte:

b) $y = \alpha \cdot y + \frac{1-\alpha}{2} \cdot [1 + 1]$, de donde $y = 1$, de aquí $x < T_{xy}$ y $y < T_{yy}$

Observando estos dos casos para el punto fijo de y , notamos que el segundo caso no es realizable, ya que el punto fijo sería $y = 1$, con la condición de que $y < T_{yy}$, pero los umbrales están entre $(0, 1)$, lo cual nos lleva a una contradicción. Por lo tanto, solo el primer caso determina una región de existencia.

Caso 2: $x = 1$

Ahora, si $x = 1$, $x > T_{xx}$

Para y se tienen las siguientes ecuaciones

$y = \alpha \cdot y + \frac{1-\alpha}{2} \cdot [0 + 1]$, de donde $y = \frac{1}{2}$, de aquí $x \geq T_{xy}$ y $y < T_{yy}$

$y = \alpha \cdot y + \frac{1-\alpha}{2} \cdot [0 + 0]$, de donde $y = 0$, de aquí $x \geq T_{xy}$ y $y > T_{yy}$

Observamos que el segundo caso no puede suceder, pues el punto fijo es $y = 0$ y la condición para este punto es que $y > T_{yy}$. De la misma manera que en $x = 0$ esto nos lleva a una contradicción y solo ocurre $y = \frac{1}{2}$.

Del procedimiento anterior se determina que los puntos fijos y las regiones de existencia para esta red son:

El punto fijo $(0, \frac{1}{2})$ existe cuando $\frac{1}{2} \geq T_{yy}$.

El punto fijo $(1, \frac{1}{2})$ existe cuando $\frac{1}{2} < T_{yy}$.

Fijando todos los parámetros y variando solamente T_{yy} obtenemos el siguiente diagrama de bifurcación.

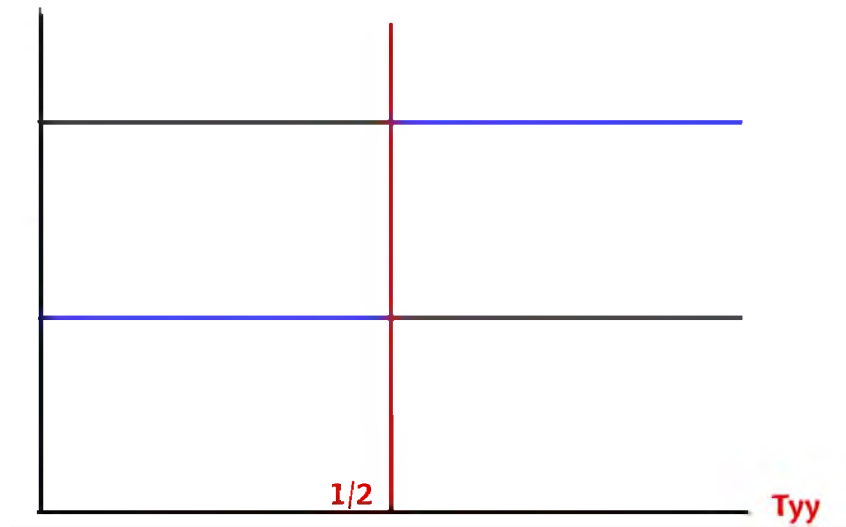


Figura 3.4: Diagrama de bifurcación para la red 3.3, variando el parámetro T_{yy} , observamos para $T_{yy} < \frac{1}{2}$: el punto fijo $(0, \frac{1}{2})$ (en negro) y un punto periódico de periodo 2 (en azul), cuyos valores dependen del parámetro α . Al pasar el umbral (en rojo), en la región $T_{yy} > \frac{1}{2}$, se encuentra el punto fijo $(0, \frac{1}{2})$ y otro punto periódico de periodo 2. Las cuencas de atracción de los puntos en $T_{yy} < \frac{1}{2}$ y $T_{yy} > \frac{1}{2}$ se intercambian.

3.1.2. Determinación de cuencas de atracción

La cuenca de atracción por regiones de existencia son:

Para $T_{yy} < \frac{1}{2}$ y $\alpha < \frac{1}{2}$ la cuenca de atracción del punto fijo $(0, \frac{1}{2})$ es $[0, T_{xy}] \times [0, 1]$.

Para $T_{yy} > \frac{1}{2}$ y $\alpha < \frac{1}{2}$ la cuenca de atracción del punto fijo $(1, \frac{1}{2})$ es $(T_{xy}, 1] \times [0, 1]$.

Estas cuencas de atracción se muestran en la Figura 3.5, éstas se generaron considerando el pseudocódigo que se muestra al final del capítulo con los valores $\alpha = T_{xy} = T_{xx} = \frac{1}{3}$.

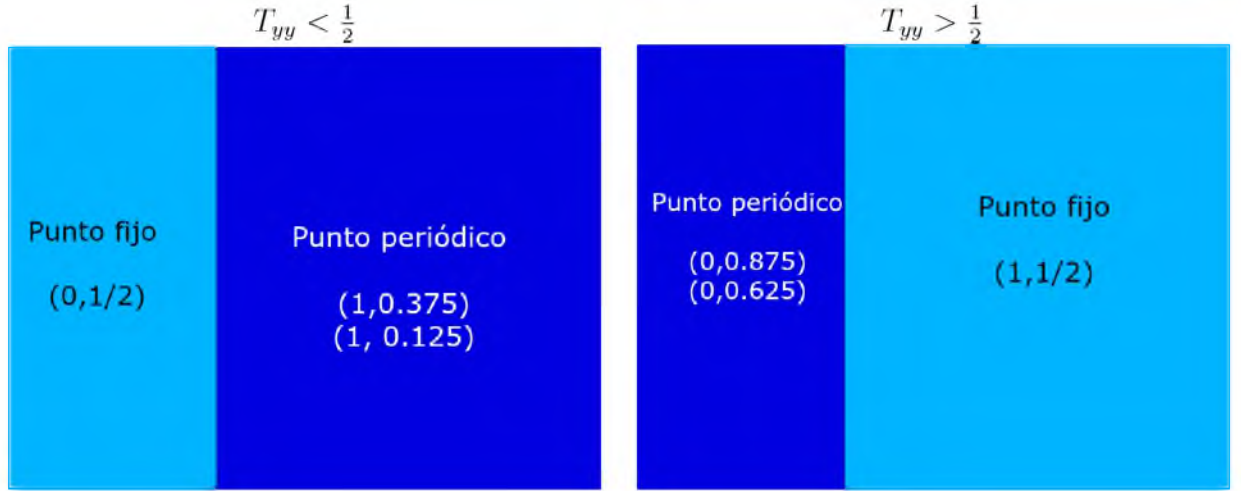


Figura 3.5: Considerando el plano $[0, 1] \times [0, 1]$ donde las abscisas corresponden a los valores de x y las ordenadas a los valores de y , para los casos $T_{yy} < \frac{1}{2}$ y $T_{yy} > \frac{1}{2}$ identificamos la dinámica asintótica de cada punto en el plano asignándole un color. Una división aparece en el valor de T_{xy} .

Cuando el umbral toma el valor $\frac{1}{2}$, se genera la Figura 3.6. La dinámica en este caso corresponde a una órbita fantasma, al tomar puntos (x^0, y^0) , e iterarlos, el valor obtenido (x^T, y^T) es 1 en x pero la sucesión de y presenta el siguiente comportamiento: suponiendo $\alpha = \frac{1}{3}$ y el umbral $T_{yy} = \frac{1}{2}$, como $x = 1$ la función de Heaviside de x es 0. La ecuación de y es:

$$y^{t+1} = \frac{1}{3} \cdot y^t + \frac{1}{3} \cdot [0 + H(\frac{1}{2} - y^t)]$$

Ahora se mostrarán algunas iteraciones de y

$$\begin{aligned} y^0 &> T_{yy} \\ y^1 &= \frac{1}{3} \cdot y^0 + \frac{1}{3} \cdot 0 = \frac{1}{3} \cdot y^0 \\ y^2 &= \frac{1}{3} \cdot (\frac{1}{3} \cdot y^0) + \frac{1}{3} \cdot 1 = \frac{1}{9} \cdot y^0 + \frac{1}{3} \\ y^3 &= \frac{1}{3}(\frac{1}{9} \cdot y^0 + \frac{1}{3}) + \frac{1}{3} \cdot 1 = \frac{1}{3^3} \cdot y^0 + \frac{1}{9} + \frac{1}{3} \\ y^4 &= \frac{1}{3^4} \cdot y^0 + \frac{1}{3^3} + \frac{1}{3^2} + \frac{1}{3} \end{aligned}$$

En general

$$\begin{aligned} y^n &= \frac{1}{3^n} \cdot y^0 + \sum_{i=1}^{n-1} (\frac{1}{3})^i + (\frac{1}{3})^0 - (\frac{1}{3})^0 \\ y^n &= \frac{1}{3^n} \cdot y^0 + \frac{1 - (\frac{1}{3})^{n-2}}{1 - \frac{1}{3}} - 1 \\ y^n &= \frac{1}{3^n} \cdot y^0 + \frac{3}{2} \cdot [1 - (\frac{1}{2})^{n-2}] - 1 \end{aligned}$$

Al calcular el limite de y^n se tiene $\lim_{n \rightarrow \infty} y^n = \frac{1}{2}$, pero este valor no se alcanza en un tiempo finito, por lo que consideramos que se tiene una órbita fantasma.



Figura 3.6: Considerando el plano $[0, 1] \times [0, 1]$ donde las abscisas corresponden a los valores de x y las ordenadas a los valores de y , para el caso $T_{yy} = \frac{1}{2}$ identificamos la dinámica asintótica de cada punto en el plano. Una división aparece en el valor de T_{xy} , separando las cuencas de atracción en un punto fijo y una órbita fantasma.

Pseudocódigo

- 1: Toma como entradas a: T_{xx}, T_{xy}, T_{yx} y $T_{yy} \in (0, 1]$ y $\alpha \in (0, 1)$.
- 2: Se hace una partición discreta del cuadrado $[0, 1] \times [0, 1]$, y se toman como condiciones iniciales los diferentes puntos (x^0, y^0) en la partición.
- 3: Con el objetivo de observar la dinámica asintótica cada (x^0, y^0) se itera hasta (x^T, y^T) , para un T dado.
- 4: Se analiza si (x^T, y^T) es punto fijo o periódico y de qué período.
- 5: Se asigna un color a cada punto fijo y periódico (diferente) encontrado.
- 6: La posición (x^0, y^0) del plano fase se pinta según lo obtenido para (x^T, y^T) .

Capítulo 4

Resultados

El análisis que se realizó para la red en la Figura 3.3 se aplicó para las redes restantes que presentaban bifurcaciones, éstas redes son 20, ya que las primeras 7 no tienen bifurcaciones, pues siempre tienen los mismos puntos fijos, sin importar que valores tomen los umbrales. Se mostrará cómo es la dinámica de las 20 redes mencionadas, mostrando sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos. Los parámetros de bifurcación en el análisis de la dinámica son los umbrales $(T_{xx}, T_{xy}, T_{yy}, T_{yx})$. En las redes donde la bifurcación depende de 1 parámetro, se encontró que ese parámetro es el umbral que auto-activa a y , es decir T_{yy} ; cuando la bifurcación depende de 2 parámetros, éstos son los umbrales T_{xx} y T_{xy} , como el valor del umbral T_{yx} no influye en las bifurcaciones, se consideró en todos los casos mostrados $T_{yx} < \frac{1}{2}$; las redes cuyas bifurcaciones dependen de mas parámetros son las que tienen 4 interacciones. Para éstas se encontró que los 4 umbrales producen bifurcaciones, por lo que se tienen mas de 2 regiones de existencia para los puntos fijos, lo que daría 81 regiones considerando todos los posibles casos para los umbrales. Para éstas redes sólo se mostrarán las cuencas de atracción de las regiones obtenidas al calcular los puntos fijos. Algunas de las regiones obtenidas para garantizar la existencia de un cierto punto fijo no limitan el valor del umbral, por ejemplo, las condiciones $x < T_{xy}, T_{xx}$ y $T_{yy}, T_{yx} < y$ dan lugar a muchas suposiciones sobre los valores de los umbrales y por lo tanto a muchos casos posibles, lo que dificulta su estudio. En cambio, las condiciones del tipo $T_{xx} < \frac{1}{2} \leq T_{xy}, T_{yy} < \frac{1}{2} \leq T_{yx}$ reducen el número de posibilidades. Las redes en la tabla están organizadas por la cantidad de parámetros que están relacionados con las bifurcaciones, además, en todas se tomó el valor de $\alpha < \frac{1}{2}$.





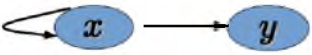



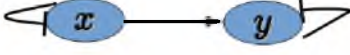
Red	Puntos fijos
	$(0, 1), (1, 0) \forall T_{xy}, T_{yx}$
	$(0, 0), (1, 1) \forall T_{xy}, T_{yx}$
	No existen puntos fijos $\forall T_{xx}, T_{xy}$
	No existen puntos fijos $\forall T_{xx}, T_{xy}$
	$(0, 0), (1, 1) \forall T_{xx}, T_{xy}$
	$(1, 0), (0, 1) \forall T_{xx}, T_{xy}$
	No existen puntos fijos $\forall T_{xy}, T_{yx}$
	No existen puntos fijos $\forall T_{xy}, T_{xx}, T_{yy}$
	No existen puntos fijos $\forall T_{xy}, T_{xx}, T_{yy}$

Tabla 4.1: Redes cuya dinámica no presenta bifurcaciones en los puntos fijos.

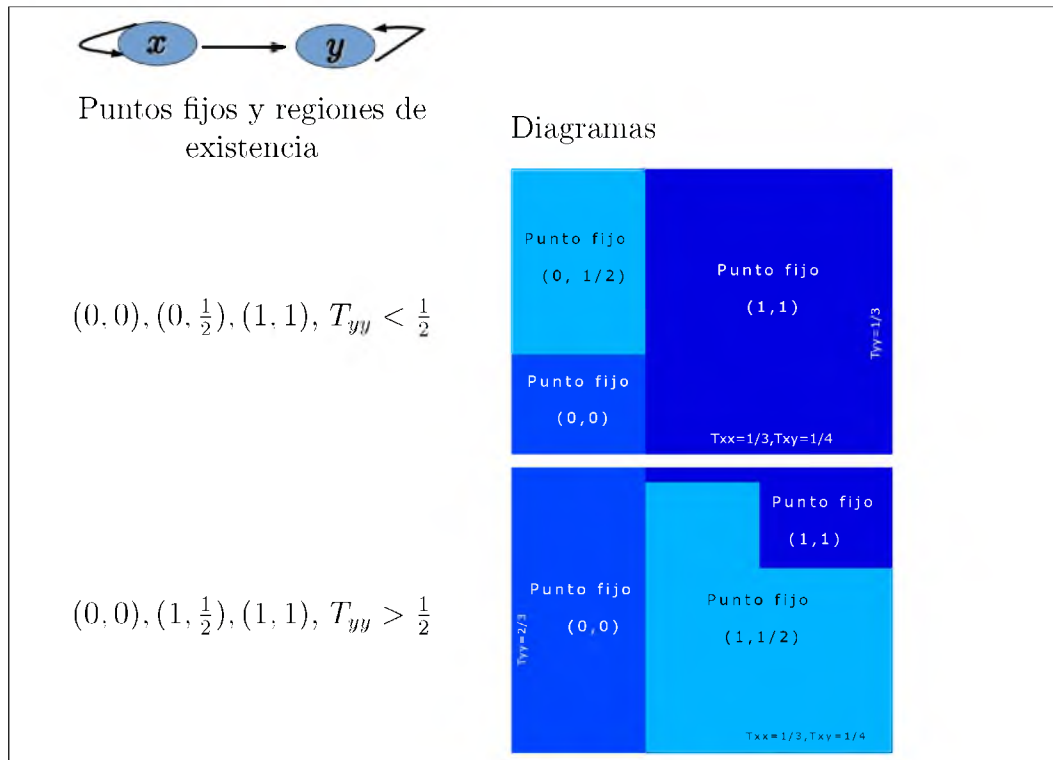


Tabla 4.2: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación solo depende de un parámetro.

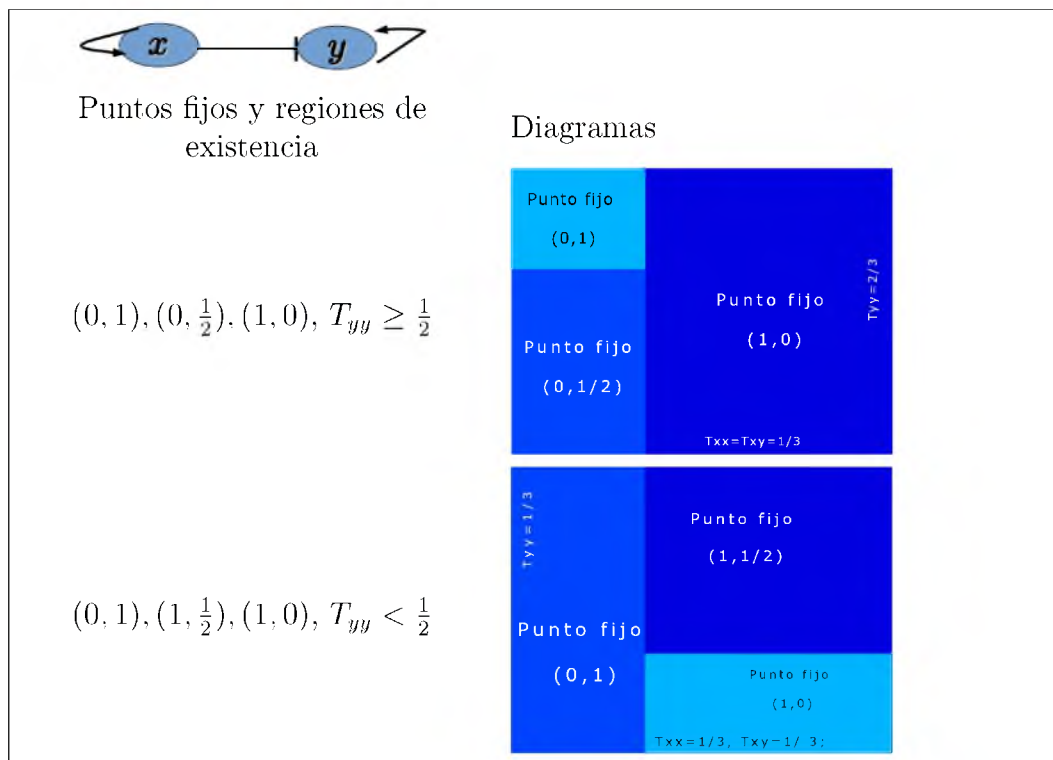


Tabla 4.3: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación solo depende de un parámetro.

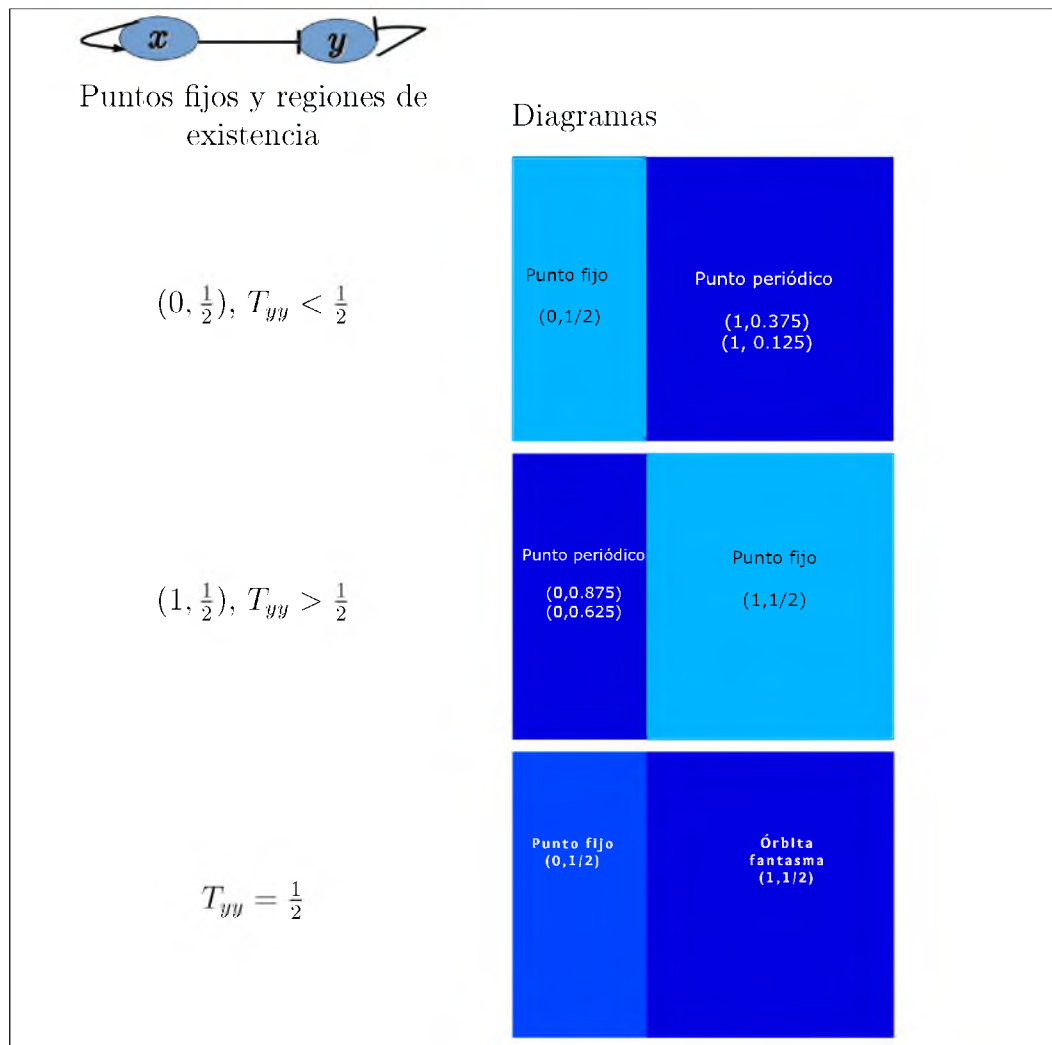


Tabla 4.4: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación solo depende de un parámetro. Cuando $T_{yy} = \frac{1}{2}$ aparece una órbita fantasma.

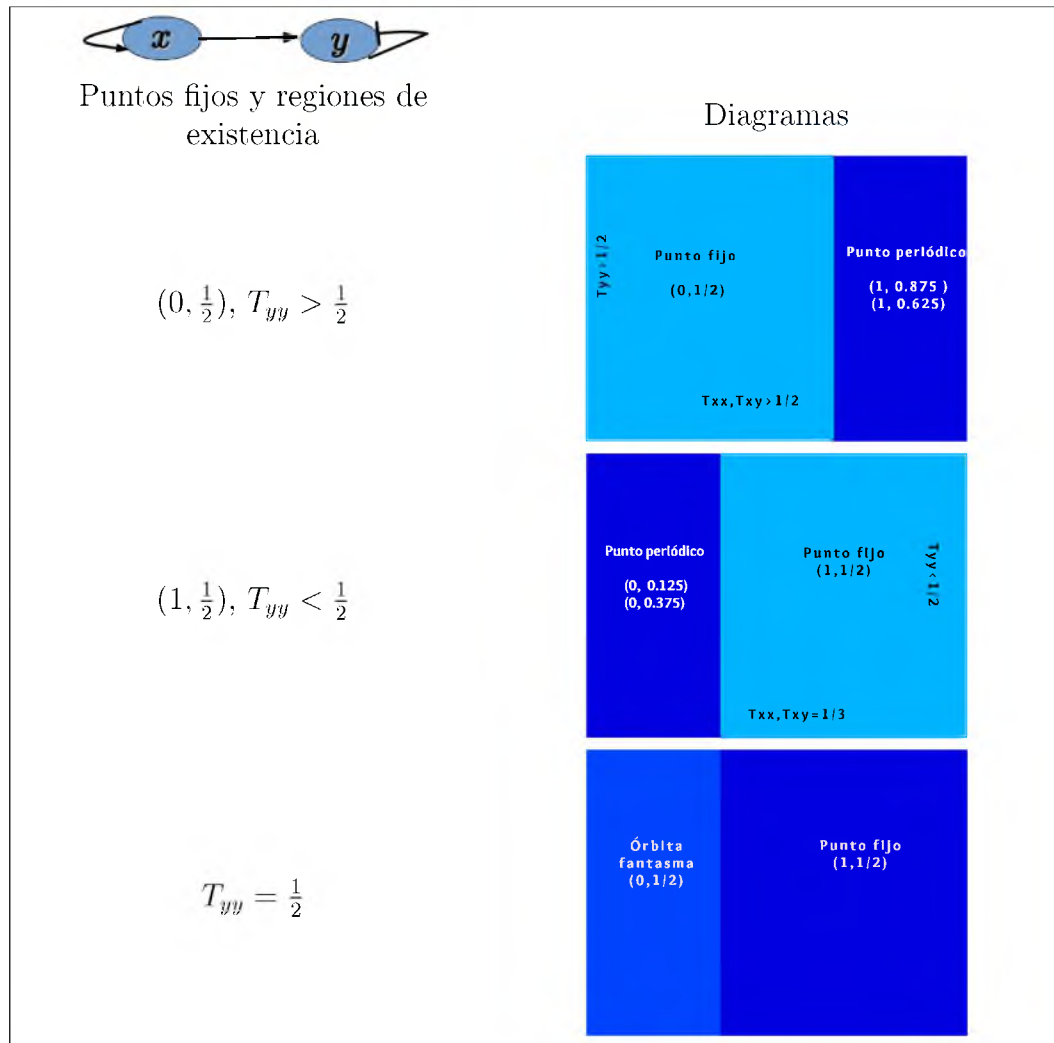


Tabla 4.5: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación solo depende de un parámetro. Cuando $T_{yy} = \frac{1}{2}$ aparece una órbita fantasma.

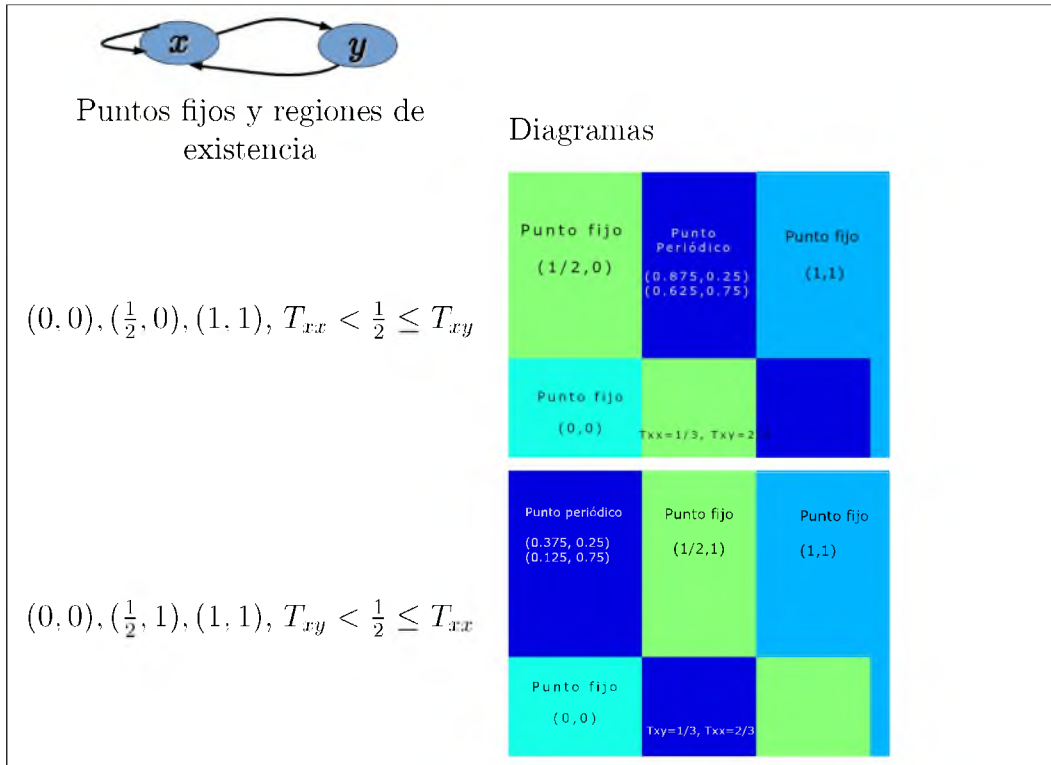


Tabla 4.6: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 2 parámetros.

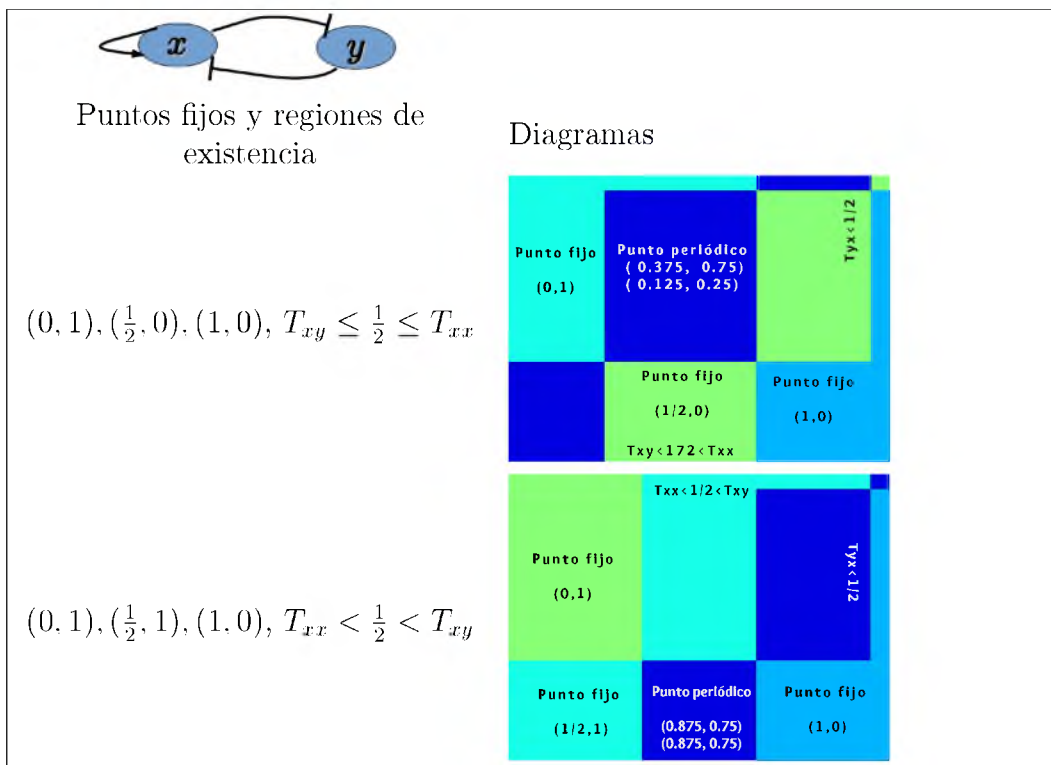


Tabla 4.8: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 2 parámetros.

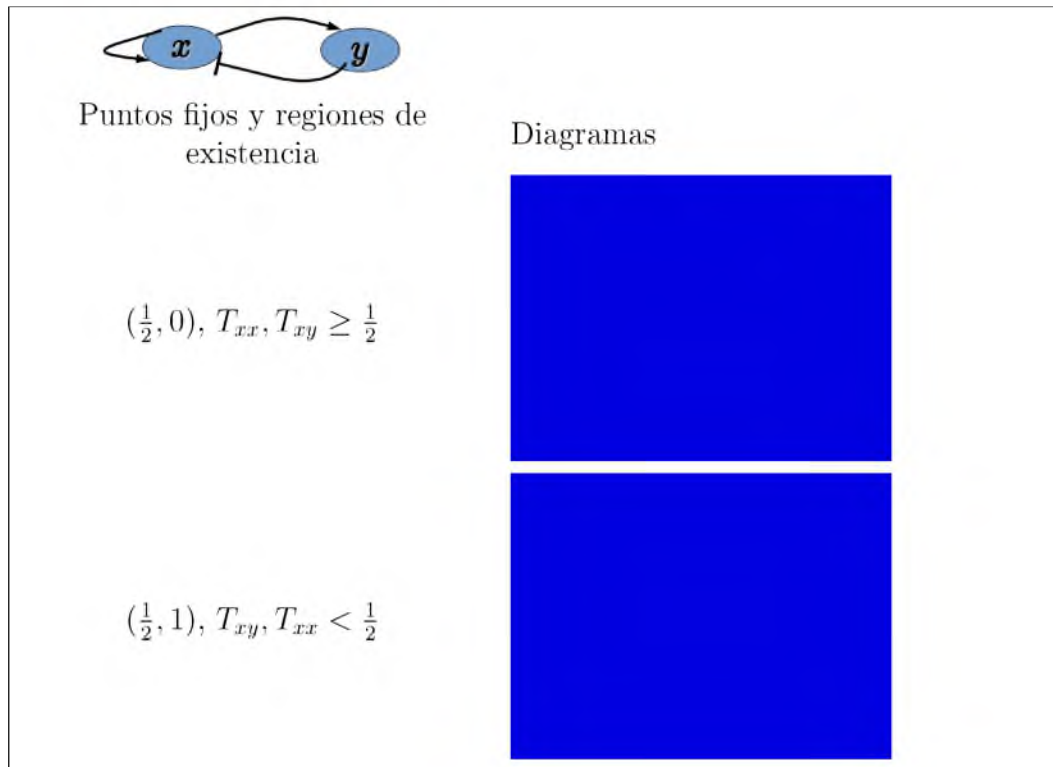


Tabla 4.7: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 2 parámetros. Para esta red, aunque los parámetros tomen todas las posibles combinaciones que permiten las condiciones solo existen los puntos fijos $(\frac{1}{2}, 0)$ y $(\frac{1}{2}, 1)$

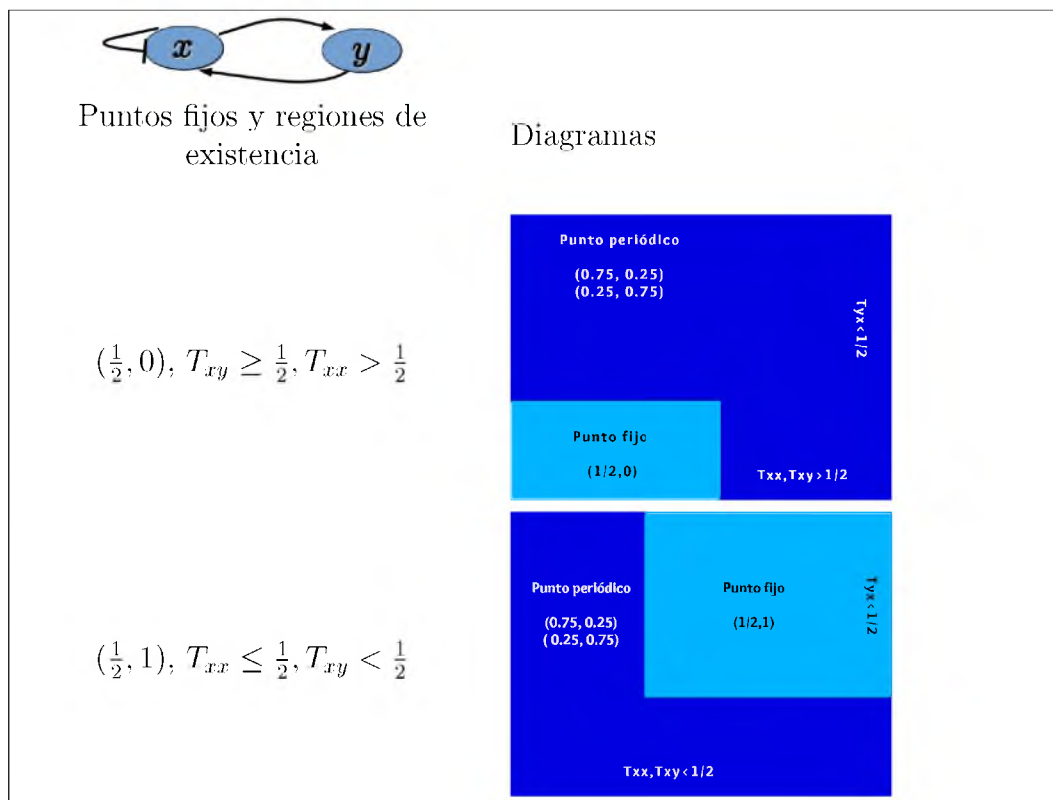


Tabla 4.9: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 2 parámetros.

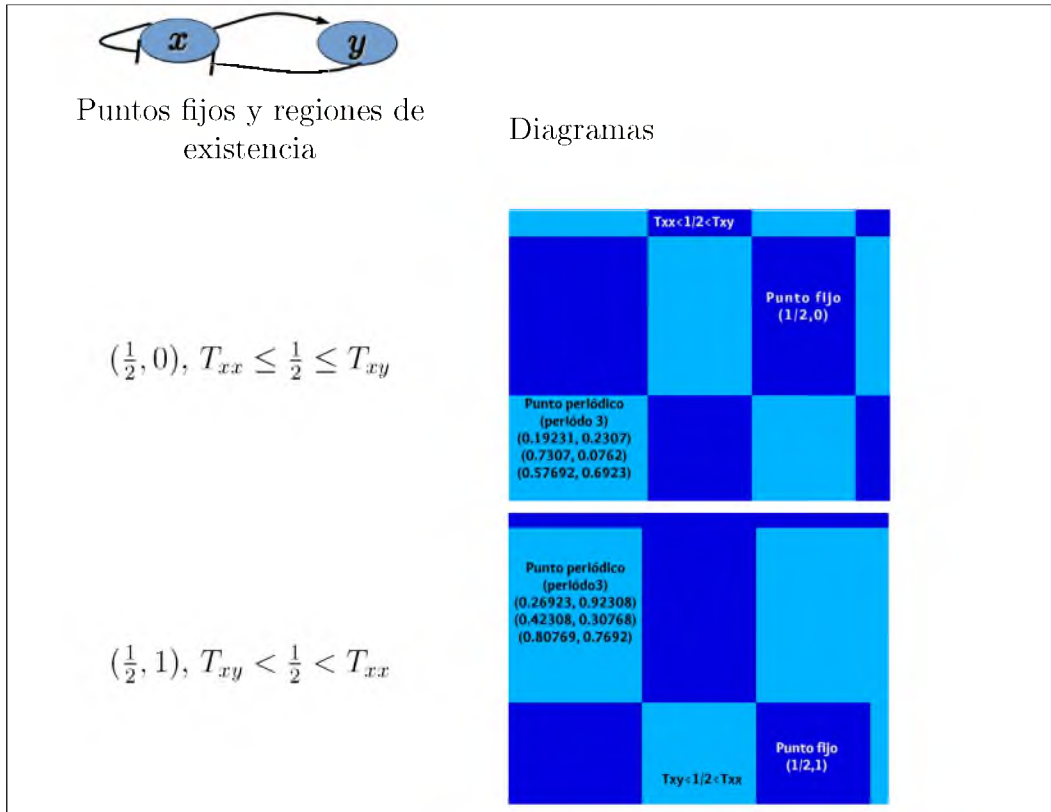


Tabla 4.10: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 2 parámetros.

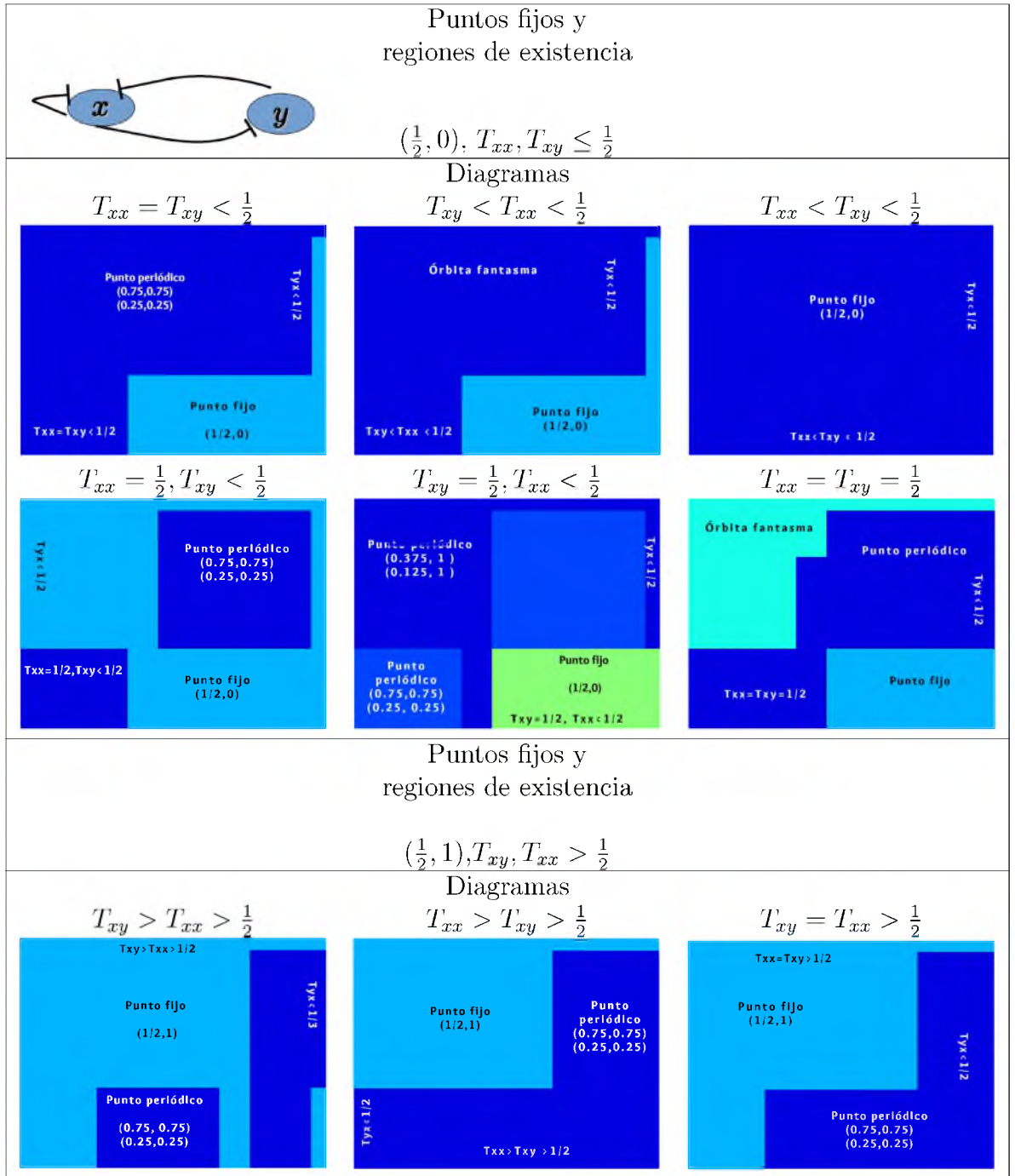


Tabla 4.11: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 2 parámetros. Las condiciones $T_{xx}, T_{xy} \leq \frac{1}{2}$ y $T_{xx}, T_{xy} > \frac{1}{2}$ dan lugar a muchas posibles combinaciones para T_{xx} y T_{xy} tanto respecto a ellos mismos como a $\frac{1}{2}$. Se exhiben todas las combinaciones. Existe una órbita fantasma cuando $T_{xy} < T_{xx} < \frac{1}{2}$ y cuando $T_{xy} = T_{xx} = \frac{1}{2}$.

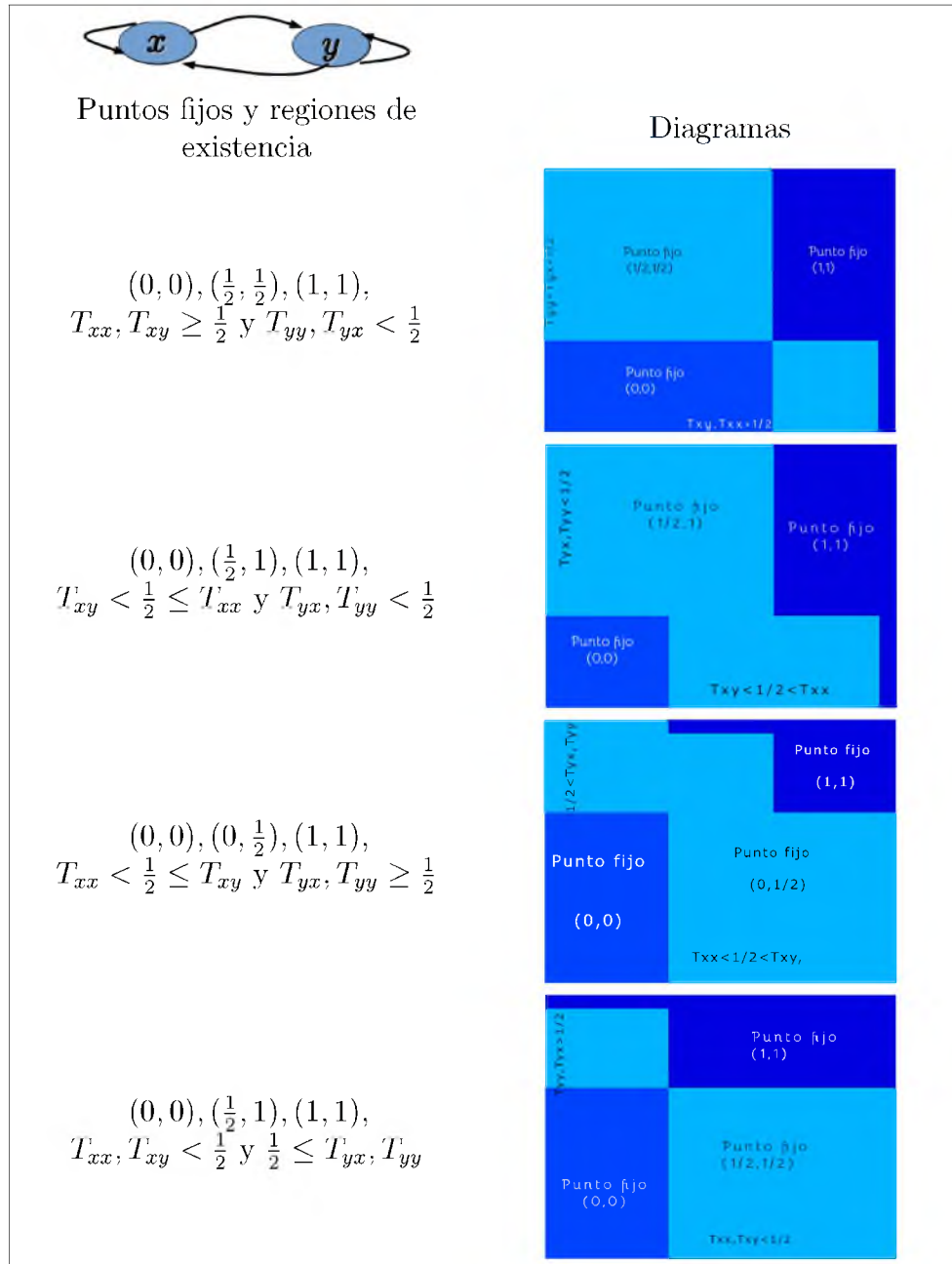


Tabla 4.12: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 4 parámetros. Las condiciones obtenidas son del tipo en que no se define claramente cómo tomar los valores de los umbrales, dando lugar a muchas posibles combinaciones. Para cada condición definida no se agotan las combinaciones y se muestra solo una posibilidad.

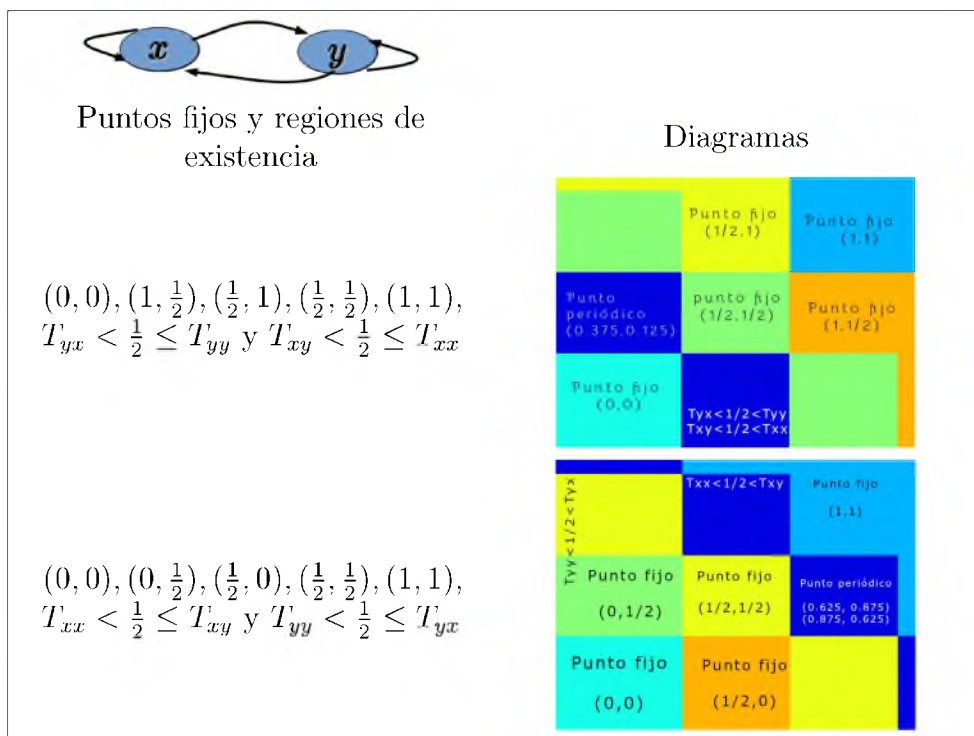


Tabla 4.13: Para la red mostrada (misma red que en la tabla 4.12) se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 4 parámetros. Las condiciones obtenidas son del tipo en que si se define claramente como tomar los valores de los umbrales.



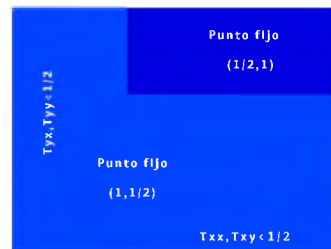
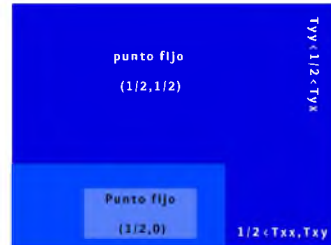
Puntos fijos y regiones de existencia

$$T_{xx}, T_{xy} \geq \frac{1}{2}, T_{yy} < \frac{1}{2} < T_{yx}$$

$$T_{xx} < \frac{1}{2} \leq T_{xy} \text{ y } T_{yx}, T_{yy} < \frac{1}{2}$$

$$T_{xx}, T_{xy} < \frac{1}{2} \text{ y } T_{yy}, T_{yx} < \frac{1}{2}$$

Diagramas



Puntos fijos y regiones de existencia

$$T_{xy} < \frac{1}{2} \leq T_{xx} \text{ y } T_{yx}, T_{yy} > \frac{1}{2}$$

$$T_{xx}, T_{xy} < \frac{1}{2} \text{ y } T_{yx} < \frac{1}{2} \leq T_{yy}$$

Diagramas

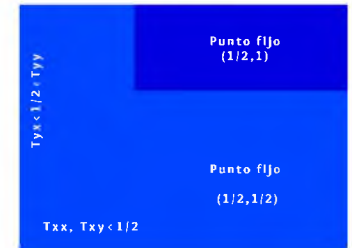
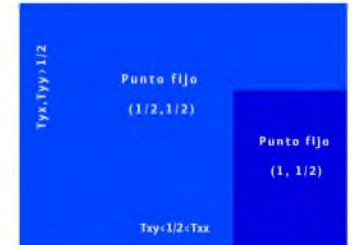


Tabla 4.14: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 4 parámetros. Las condiciones obtenidas son del tipo en que no se define claramente cómo tomar los valores de los umbrales, dando lugar a muchas posibles combinaciones. Para cada condición definida no se agotan las combinaciones y se muestra solo una posibilidad.

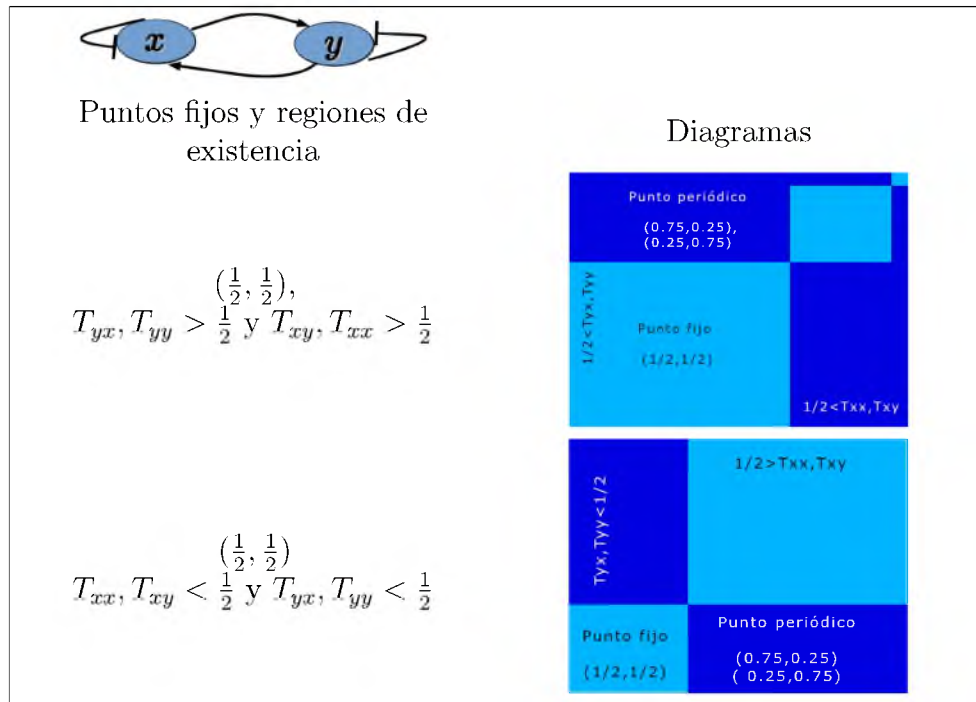


Tabla 4.15: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 4 parámetros. Las condiciones obtenidas son del tipo en que no se define claramente cómo tomar los valores de los umbrales, dando lugar a muchas posibles combinaciones. Para cada condición definida no se agotan las combinaciones y se muestra solo una posibilidad.

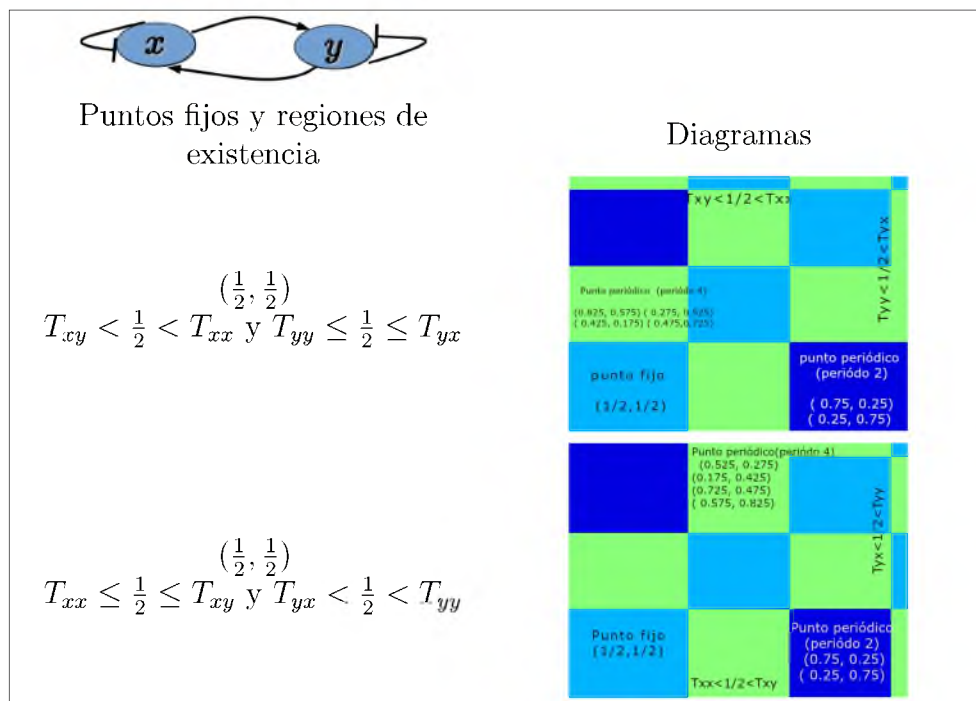


Tabla 4.16: Para la red mostrada (misma red que en la tabla 4.15) se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 4 parámetros. Las condiciones obtenidas son del tipo en que si se define claramente como tomar los valores de los umbrales.

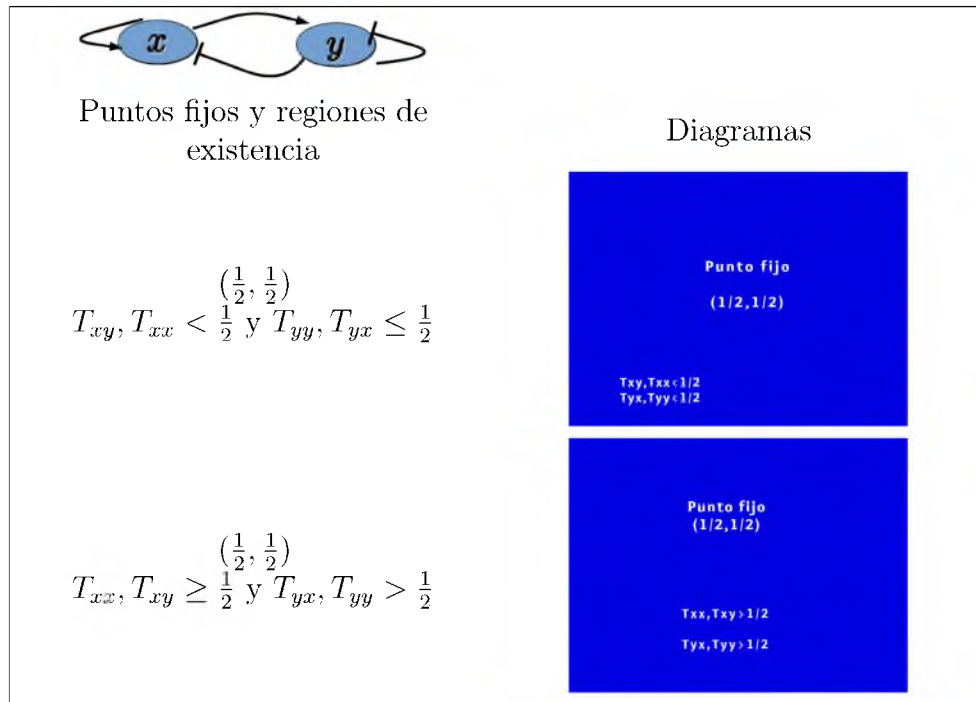


Tabla 4.17: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 4 parámetros. Las condiciones obtenidas son del tipo en que no se define claramente cómo tomar los valores de los umbrales, dando lugar a muchas posibles combinaciones. Para cada condición definida no se agotan las combinaciones y se muestra solo una posibilidad.

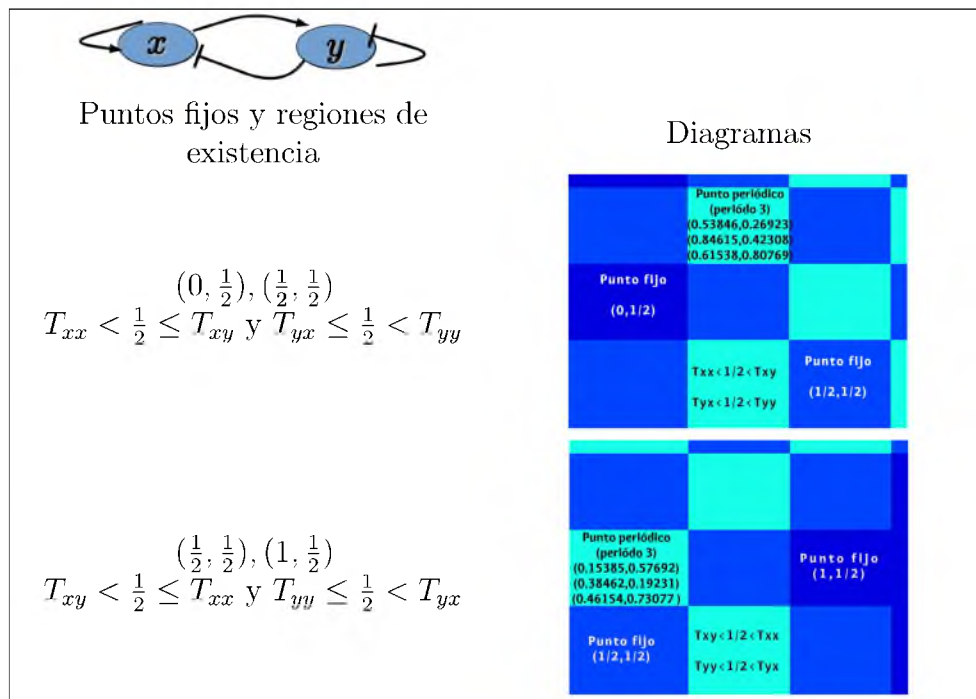


Tabla 4.18: Para la red mostrada (misma red que en la tabla 4.17) se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 4 parámetros. Las condiciones obtenidas son del tipo en que si se define claramente como tomar los valores de los umbrales.

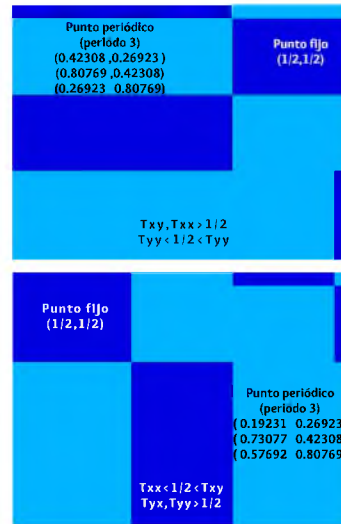


Puntos fijos y regiones de existencia

$$T_{xy} \geq \frac{1}{2}, T_{xx} > \frac{1}{2} \text{ y } T_{yx} \leq \frac{1}{2} < T_{yy}$$

$$T_{xx} \leq \frac{1}{2} \leq T_{xy} \text{ y } T_{yy}, T_{yx} > \frac{1}{2}$$

Diagramas



Puntos fijos y regiones de existencia

$$T_{xy} < \frac{1}{2} < T_{xx} \text{ y } T_{yy}, T_{yx} \leq \frac{1}{2}$$

$$T_{xx} \leq \frac{1}{2}, T_{xy} < \frac{1}{2} \text{ y } T_{yy} \leq \frac{1}{2} < T_{yx}$$

Diagramas

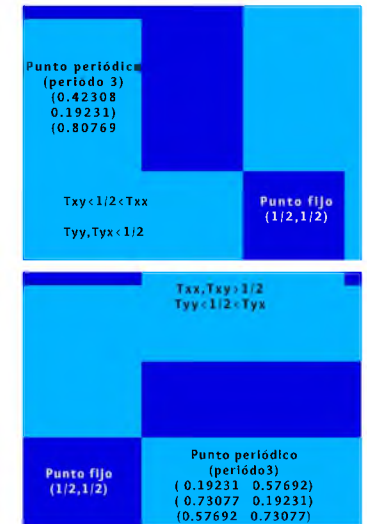


Tabla 4.19: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 4 parámetros. Las condiciones obtenidas son del tipo en que no se define claramente cómo tomar los valores de los umbrales, dando lugar a muchas posibles combinaciones. Para cada condición definida no se agotan las combinaciones y se muestra solo una posibilidad.



Puntos fijos y regiones de existencia

$$T_{xx}, T_{xy} \geq \frac{1}{2} \text{ y } T_{yy}, T_{yx} > \frac{1}{2}$$

$$T_{xy}, T_{xx} \geq \frac{1}{2} \text{ y } T_{yx} < \frac{1}{2} < T_{yy}$$

$$T_{xx} < \frac{1}{2} \leq T_{xy} \text{ y } T_{yy}, T_{yx} < \frac{1}{2}$$

Diagramas



Puntos fijos y regiones de existencia

$$T_{yx} < \frac{1}{2} \leq T_{yy} \text{ y } T_{xy}, T_{xx} \geq \frac{1}{2}$$

$$T_{xy} < \frac{1}{2} \leq T_{xx} \text{ y } T_{yx}, T_{yy} < \frac{1}{2}$$

$$T_{xx}, T_{xy} < \frac{1}{2} \text{ y } T_{yy} \leq \frac{1}{2} \leq T_{yx}$$

Diagramas

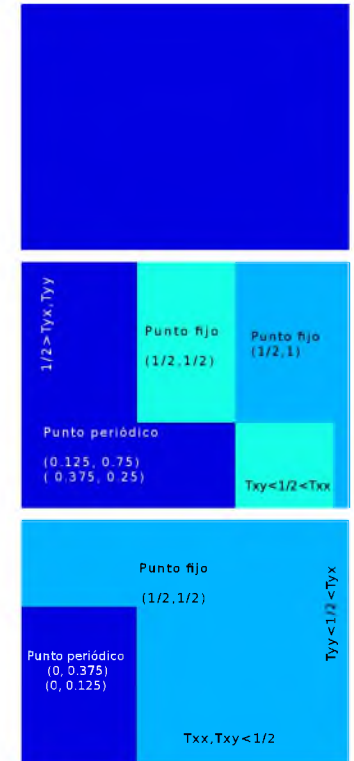


Tabla 4.20: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 4 parámetros. Las condiciones obtenidas son del tipo en que no se define claramente cómo tomar los valores de los umbrales, dando lugar a muchas posibles combinaciones. Para cada condición definida no se agotan las combinaciones y se muestra solo una posibilidad.



Puntos fijos y regiones de existencia

$$(0, \frac{1}{2}), (1, 0), (0, 1)$$

$$T_{xx}, T_{xy} \leq \frac{1}{2} \text{ y } T_{yx} \leq \frac{1}{2} \leq T_{yy}$$

$$(0, 1), (\frac{1}{2}, \frac{1}{2}), (1, 0)$$

$$T_{xy}, T_{xx} < \frac{1}{2} \text{ y } T_{yx}, T_{yy} > \frac{1}{2}$$

$$(0, 1), (\frac{1}{2}, \frac{1}{2}), (1, 0)$$

$$T_{xy}, T_{xx} < \frac{1}{2} \text{ y } T_{yx}, T_{yy} < \frac{1}{2}$$

Diagramas

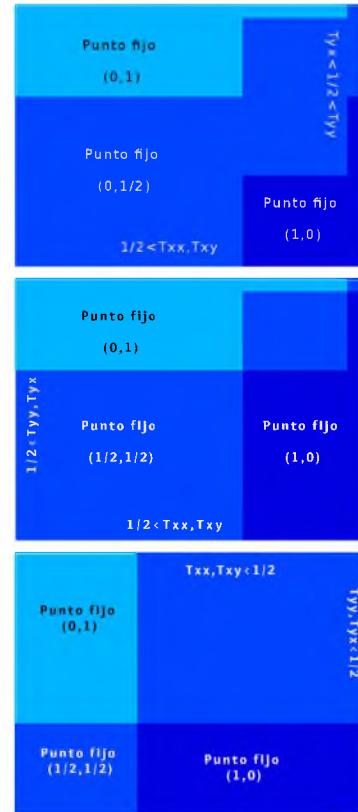


Tabla 4.21: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 4 parámetros. Las condiciones obtenidas son del tipo en que no se define claramente cómo tomar los valores de los umbrales, dando lugar a muchas posibles combinaciones. Para cada condición definida no se agotan las combinaciones y se muestra solo una posibilidad.



Puntos fijos y regiones de existencia

$$(0, 1), (\frac{1}{2}, 0), (\frac{1}{2}, \frac{1}{2}), (1, \frac{1}{2}), (1, 0)$$

$$T_{yy} < \frac{1}{2} < T_{yx} \text{ y } T_{xy} \leq \frac{1}{2} \leq T_{xx}$$

$$(0, 1), (0, \frac{1}{2}), (\frac{1}{2}, \frac{1}{2}), (\frac{1}{2}, 1), (1, 0)$$

$$T_{xx} < \frac{1}{2} < T_{xy} \text{ y } T_{yx} \leq \frac{1}{2} \leq T_{yy}$$

Diagramas

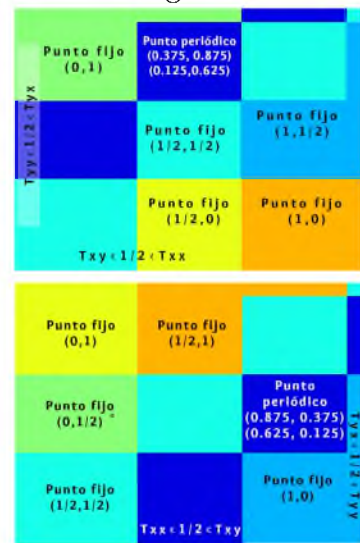


Tabla 4.22: Para la red mostrada (misma red que en la tabla 4.21) se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 4 parámetros. Las condiciones obtenidas son del tipo en que si se define claramente como tomar los valores de los umbrales.

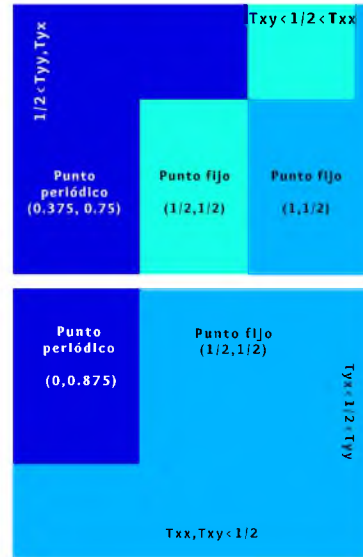


Puntos fijos y regiones de existencia

$$T_{xy} \leq \frac{1}{2} \leq T_{xx} \text{ y } T_{yy}, T_{yx} > \frac{1}{2}$$

$$T_{xx}, T_{xy} < \frac{1}{2} \text{ y } T_{yx} \leq \frac{1}{2} < T_{yy}$$

Diagramas



Puntos fijos y regiones de existencia

$$T_{yy} \leq \frac{1}{2} < T_{yx} \text{ y } T_{xy}, T_{xx} > \frac{1}{2}$$

$$T_{xx} < \frac{1}{2} < T_{xy} \text{ y } T_{yx}, T_{yy} < \frac{1}{2}$$

Diagramas

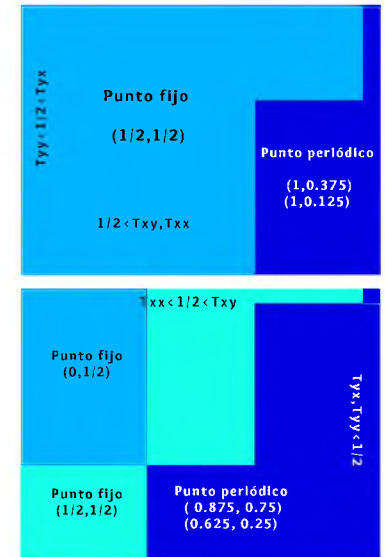


Tabla 4.23: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 4 parámetros. Las condiciones obtenidas son del tipo en que no se define claramente cómo tomar los valores de los umbrales, dando lugar a muchas posibles combinaciones. Para cada condición definida no se agotan las combinaciones y se muestra solo una posibilidad.

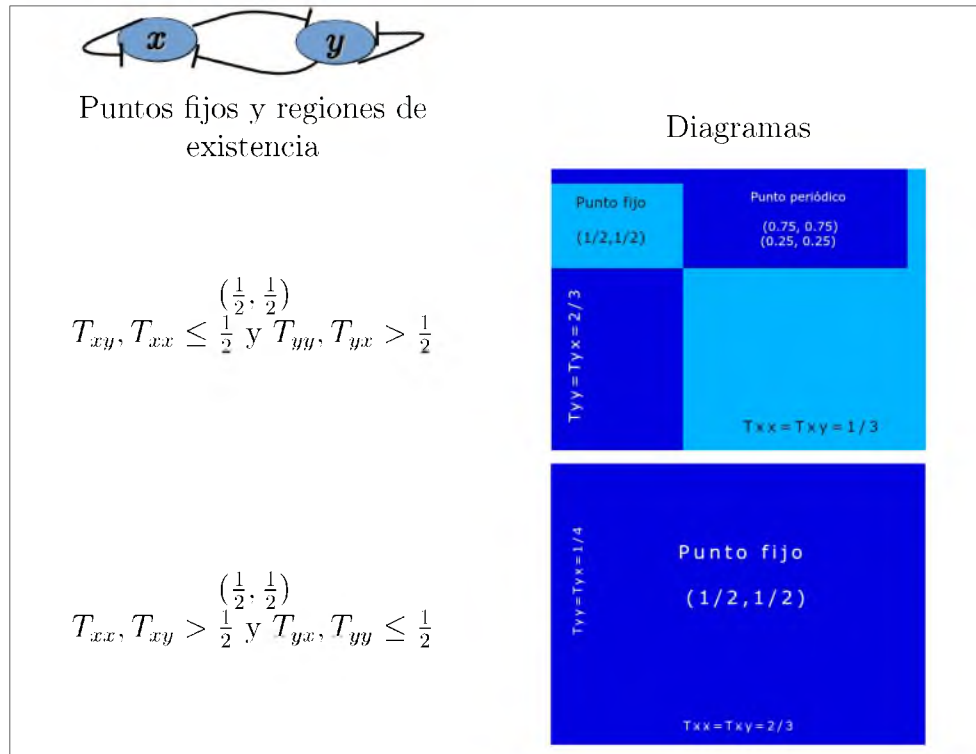


Tabla 4.24: Para la red mostrada se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 4 parámetros. Las condiciones obtenidas son del tipo en que no se define claramente cómo tomar los valores de los umbrales, dando lugar a muchas posibles combinaciones. Para cada condición definida no se agotan las combinaciones y se muestra solo una posibilidad.



Puntos fijos y regiones de existencia

$$T_{yy} \leq \frac{1}{2} < T_{yy} \text{ y } T_{xx} \leq \frac{1}{2} \leq T_{xy}$$

$$T_{xy} \leq \frac{1}{2} < T_{xx} \text{ y } T_{yx} \leq \frac{1}{2} < T_{yy}$$

Diagramas

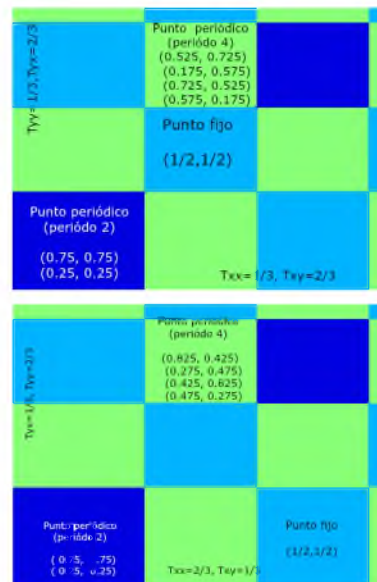


Tabla 4.25: Para la red mostrada (misma red que en la tabla 4.24) se indican sus puntos fijos y las regiones de existencia de éstos, así como los diagramas de fase de sus cuencas de atracción, en este caso la bifurcación depende de 4 parámetros. Las condiciones obtenidas son del tipo en que si se define claramente como tomar los valores de los umbrales.

Capítulo 5

Implicaciones biológicas

5.1. Nociones básicas

Genotipo

Se refiere a la información genética que posee un organismo en particular, en forma de ADN (genes contenidos en cromosomas).

Fenotipo

En biología y específicamente en genética se denomina fenotipo a la expresión del genotipo en función de un determinado ambiente.

Epigenética

La epigenética estudia los factores no genéticos que participan en la formación y desarrollo de un fenotipo [13], dando explicación a las interacciones entre el genoma y el ambiente.

Genes homeóticos

Son los genes que participan en el desarrollo de los organismos y que determinan la identidad de los segmentos o partes individuales del embrión en sus etapas iniciales. Éstos genes indican a la célula si forma parte de la cabeza, del tórax o del abdomen de un individuo, codifican proteínas que se unen al ADN y cuya función es activar a otros genes.

Paisaje epigenético

El paisaje epigenético describe las opciones que una célula en un embrión sigue en puntos clave del desarrollo, y se dirige hacia un punto u otro por acción de factores inductores embrionarios o genes *homeóticos* [14].

Embriología

Parte de la biología que trata de la formación y desarrollo del embrión.

Tipo celular

Es una clasificación usada para distinguir las distintas células en una especie. Un organismo multicelular puede contener un gran número de tipos celulares especializados y ampliamente diferenciados. Por ejemplo, en el cuerpo humano existen células mamarias, células lagrimales, células epiteliales, etc. derivando en una lista de varios cientos de tipos celulares distintos.

Diferenciación celular

La diferenciación celular es el proceso por el cual las células de un linaje celular concreto (el

linaje celular se determina en el momento de la formación del embrión) sufren modificaciones en su expresión genética, para adquirir la morfología y las funciones de un tipo celular específico y diferente al resto de tipos celulares del organismo [15].

5.2. Epigenética

Usando los conceptos anteriores daremos a continuación una idea de las implicaciones biológicas de la existencia de puntos fijos, periódicos y bifurcaciones. Recordemos que el fenotipo es lo que se observa en los individuos y el genotipo lo que un individuo hereda. En las subsecciones siguientes se pondrá de manifiesto que en varias situaciones biológicas un sólo genotipo determina muchos fenotipos. En nuestro caso, el genotipo corresponde a la red regulatoria (que identificamos con un grafo dirigido). Como vimos en la sección anterior las redes regulatorias estudiadas presentan puntos fijos y periódicos bajo ciertos valores de los parámetros, sin embargo, esos puntos fijos y periódicos no permanecen al cambiar algunos valores de los parámetros, o si permanecen tienen diferentes cuencas de atracción. Los distintos fenotipos pueden interpretarse como las distintas dinámicas observadas.

5.2.1. La complejidad de las redes regulatorias

En la naturaleza, las redes regulatorias se establecen cuando los productos de algunos genes controlan la transcripción de otros genes, cuyos productos a su vez, regulan la expresión de más genes. Las redes de regulación, a diferencia de una cascada de regulación, presentan la posibilidad de retroalimentación directa o indirecta.

La retroalimentación funciona de manera análoga a lo que sucede en las rutas metabólicas, en donde la producción de un sustrato regula la tasa de su misma producción, o en los casos en que el producto de cierto gen puede regular indirectamente su propia transcripción.

La existencia de múltiples relaciones transcripcionales entre los genes tiene como consecuencia inmediata que la actividad transcripcional de uno o varios genes puede modificar la dinámica transcripcional de genes involucrados en más de una vía de regulación. Esta regulación cruzada entre distintos grupos de genes tiene como resultado que la magnitud de una modificación genotípica no corresponda a la magnitud del cambio fenotípico asociado; en otras palabras, la relación genotipo-fenotipo se vuelve no lineal.

En este caso, lo observado en el genotipo no corresponderá directamente a lo observado en el fenotipo debido a la misma complejidad de una red regulatoria.

5.2.2. Epigenética

Dos individuos genéticamente idénticos pueden tener diferencias, a veces marcadas, en sus fenotipos, así como un solo individuo presenta diferencias aún más marcadas en la evolución de sus propios tejidos, ¿por qué ocurre esto?, por un mecanismo regulatorio que el biólogo escocés Conrad Hal Waddington denominó epigenética, en 1942. La explicó

con la siguiente idea: en la parte más alta de un montículo de tierra hay varias bolas de cristal, las que harán sus caminos hacia la parte baja; esos caminos serán diferentes, pero las bolas seguirán siendo iguales. Las bolas serían los genes y los distintos caminos el “paisaje epigenético de Waddington”.

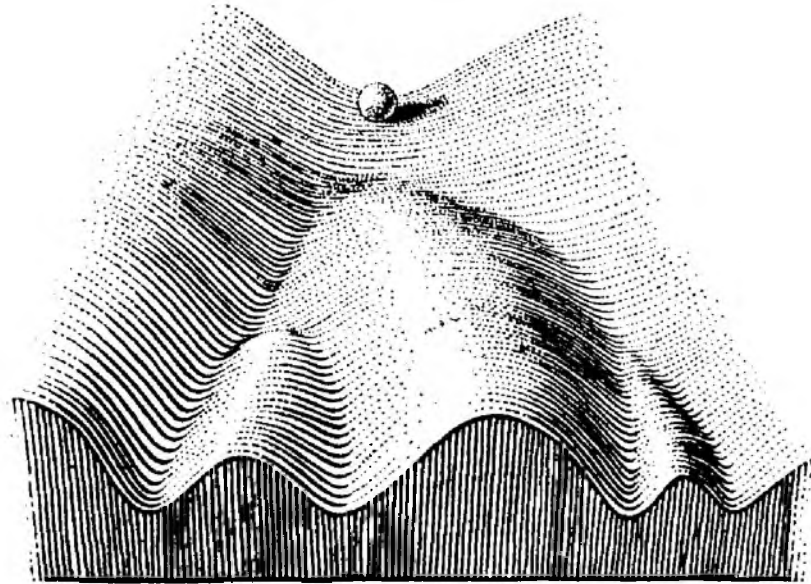


Figura 5.1: Paisaje epigenético de Waddington

La epigenética explica, por ejemplo, por qué al poner una célula somática sanguínea (ej. linfocito) en un medio ácido se convierte en una célula madre pluripotente, por qué se producen o activan ciertos tipos de cánceres o por qué desarrollamos deterioro cognitivo asociado al envejecimiento.

Todos los genes del genoma celular no actúan todo el tiempo. Algunos actúan a menudo, otros unas pocas veces en la vida celular, otros quizás nunca, y es también necesario que algunos genes se apaguen para evitar problemas, como enfermedades del desarrollo o cáncer. De los “encendidos” se encarga la epigenética [13].

Consideremos dos casos:

Factores ambientales: Uno de los factores que influye en que el genotipo no determine un único fenotipo, sino un conjunto de posibles fenotipos, es el ambiente (en sentido amplio incluyendo dieta, tóxicos, fármacos, elementos físicos y entorno social). La interacción de nuestro ADN (genoma) con el ambiente que nos rodea está definido por la distinta regulación de ese ADN (epigenoma).

En este caso, el cambio en los parámetros puede entenderse como el cambio en las condiciones ambientales, que pueden llevar a la célula o al organismo a seguir distintas trayectorias. Bajo ciertos parámetros se pueden obtener ciertos paisajes epigenéticos (puntos fijos o periódicos), que permiten la activación de ciertos genes y que al realizar ciertas modificaciones cambian (bifurcación).

Desarrollo: En este caso, el cambio en los parámetros puede entenderse como el cambio en las condiciones del desarrollo. Para ahondar en este punto describiremos los tipos celulares

y cómo se ha abordado matemáticamente la morfogénesis.

5.3. Morfogénesis

5.3.1. Tipos celulares

Traducido al contexto de la diferenciación celular, lo anterior es equivalente a la antigua y paradójica observación de que, mientras que los organismos poseen diferentes tipos celulares, éstos son especificados a partir del mismo genotipo.

Los diferentes tipos celulares de un mismo organismo pueden distinguirse morfológica y/o bioquímicamente, por lo cual es posible identificar a cada tipo celular con un patrón particular de activación genética (cuáles genes están “encendidos”), aunque todos los tipos celulares compartan el mismo genotipo.

En este caso, el genotipo corresponde a la red regulatoria y cada tipo celular corresponde a un punto fijo o periódico.

5.3.2. Modelos matemáticos

Es importante explorar qué tipo de arquitectura de interacciones podría permitir la aparición de los tipos de perfiles de actividades genéticas que caracterizan a cada uno de los diversos tipos celulares. Algunas respuestas a este problema pueden ser obtenidas a partir de la modelación formal de las redes de regulación genética.

Rene Thomas [16] propuso una teoría de dinámica cualitativa donde interviene el tiempo como parámetro.

Los procesos dinámicos que son estructuralmente estables son aquellos donde una pequeña variación de los parámetros no altera el comportamiento global del sistema. Esto es lo que estudian los embriólogos, lo que sucede en los sistemas epigenéticos es que pequeños cambios estructurales no alteran las trayectorias y una perturbación inicial correctamente limitada desde el punto de vista quirúrgico no impide que el huevo se desarrolle.

Por otra parte, en embriología es conocida la importancia de los “centros organizadores” en la inducción de futuros tejidos. En este caso un sistema dinámico local va a determinar la evolución del sistema global del embrión (este centro corresponde a un punto singular). El centro organizador es una singularidad y cuando la dinámica local en ese “atractor” (puntos fijos y/o periódicos) varía bruscamente, el sistema dinámico bifurca. Este proceso de bifurcación, es imposible de describir con los recursos y la dinámica cuantitativa, solo una consideración cualitativa puede tener una solución satisfactoria.

Rene Thomas propone que la complejidad de un objeto se mida por el número de bifurcaciones elementales que han sido necesarias en su construcción, los puntos de bifurcación son puntos de catástrofe. A partir de cada uno de esos puntos se genera una forma nueva y todo el desarrollo del organismo se puede representar como una trayectoria en el paisaje

epigenético de Waddington que va de catástrofe en catástrofe, pasando por momentos de estabilidad hasta llegar a la madurez [17].

Ésto podemos interpretarlo como la existencia de puntos fijos y periódicos dependiendo de la fase de desarrollo en que se encuentra un individuo (lo que nos daría ciertos parámetros). Al cambiar la fase de desarrollo los puntos fijos y periódicos pueden cambiar, ocurriendo una bifurcación.

Con la representación de los genes involucrados en la morfogénesis como redes de regulación, se abren nuevas perspectivas para el estudio de la relación genotipo-fenotipo.

El cerebro humano, por ejemplo, sigue madurando hasta la adolescencia. Si un órgano como el cerebro está sometido a una morfogénesis tan prolongada es comprensible también que los procesos cognitivos requieran tiempo para constituirse.

Los genes homeóticos desempeñan un papel fundamental en la morfogénesis de muchas estructuras anatómicas. Se sabe que el origen de las familias de genes homeóticos (homeobox, MADS-box) son las múltiples duplicaciones genéticas; se ha encontrado que en ciertas condiciones la aparición o desaparición de grupos de genes no tiene efectos aparentes sobre la dinámica de los genes “encendidos”, esto en nuestro modelo equivaldría a notar que bajo muchas de las modificaciones de los parámetros la bifurcación no ocurre. Este tipo de resultados no son obvios; las redes han sido posiblemente la herramienta más adecuada para llegar a ellos.

5.3.3. Ejemplo de morfogénesis: Arabidopsis

Utilizando gran cantidad de resultados experimentales sobre la expresión de grupos de genes que intervienen en la morfogénesis floral se ha propuesto un modelo de red que incluye a 11 de los genes de morfogénesis floral de Arabidopsis [18]. Dicho modelo plantea un enfoque mecanístico de los procesos de activación de genes involucrados en la morfogénesis floral y constituye la parte central de un modelo más general que describe y predice la morfología de plantas mutantes, así como su respuesta morfológica a los cambios del fotoperíodo en el que crecen las plantas. Es importante hacer notar que, aunque existen cerca de 60 proteínas con el motivo MADS, los 11 genes correspondientes que se utilizan en el modelo de red son todos aquellos que tienen un efecto reconocible sobre el fenotipo y la gran mayoría de ellos son genes homeóticos.

En nuestra interpretación, la flor de Arabidopsis equivale a un módulo fenotípico, al cual le corresponde otro módulo de carácter genotípico: la red de 11 genes. Se ha encontrado que la implementación de esta red predice seis estados estables (puntos fijos y periódicos); de manera notable, cuatro de ellos corresponden a los cuatro estados de activación. El quinto estado corresponde a células que no son competentes para diferenciarse en células de meristemas florales, que correspondería a las células antes de la floración, mientras que el sexto estado de activación no se encuentra en plantas silvestres. Se ha notado que hay genes cuyos cambios tienen efectos en los estados estables predichos, mientras que hay otros genes que no afectan los estados estables de la red.

En este caso, los puntos fijos corresponden a los distintos tipos celulares.

5.4. Epigenética y bifurcaciones

En los diferentes casos de redes de dos vértices analizados hallamos comportamientos que coinciden con lo mencionado por la epigenética.

1. El caso en que para la morfogénesis la aparición o desaparición de grupos de genes no tiene efectos aparentes sobre la dinámica.
 - Esto correspondería a aquellas redes en las que no hay bifurcaciones a pesar del cambio en los parámetros aunque las cuencas de atracción son diferentes, por ejemplo:

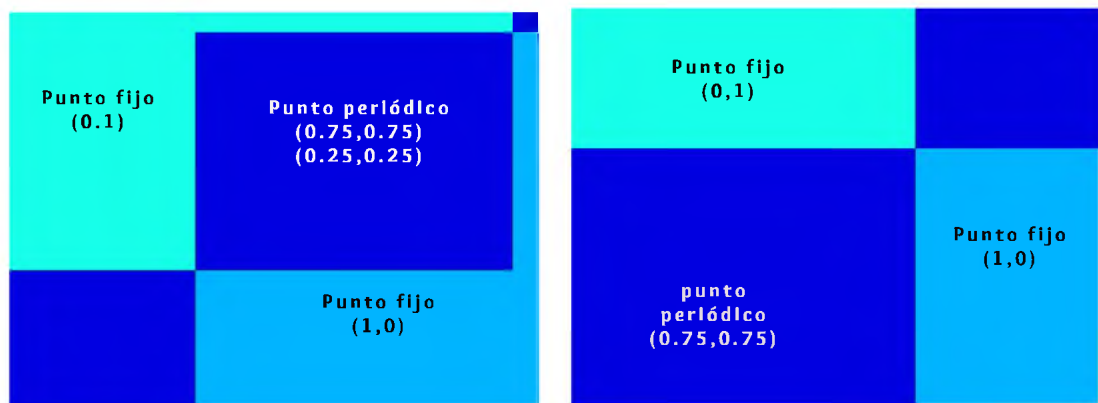


Figura 5.2: Cuencas de atracción correspondientes a la red en la tabla 4.1 al variar los parámetros T_{xx}, T_{xy} hay cambios en las cuencas de atracción pero preservación en los puntos fijos y periódicos

2. Por otra parte, cambios en las condiciones del desarrollo o ambientales (los parámetros) que pueden llevar a la célula o al organismo a seguir distintas trayectorias.
 - Casos en los que los puntos fijos son los mismos pero los puntos periódicos y las cuencas de atracción son diferentes, por ejemplo:

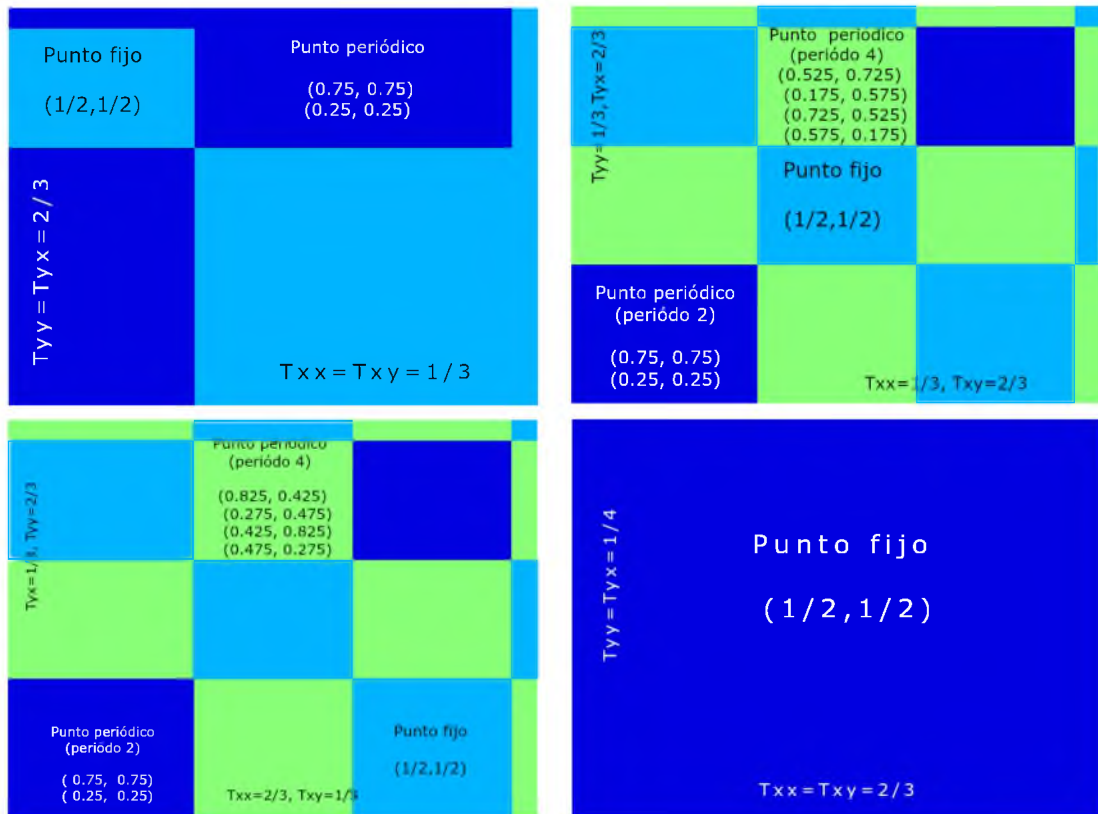


Figura 5.3: Cuencas de atracción correspondientes a la red en las tablas 4.24 y 4.25. Al variar los parámetros $T_{xx}, T_{xy}, T_{yy}, T_{yx}$ hay cambios en los puntos periódicos y cuencas de atracción pero los puntos fijos son iguales.

- O aquellos casos donde puntos fijos, periódicos y cuencas de atracción cambian, por ejemplo:

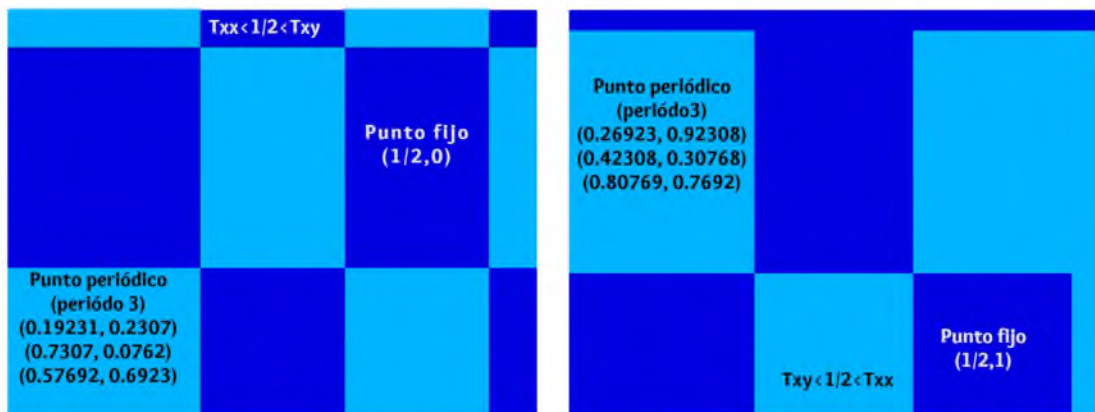


Figura 5.4: Cuencas de atracción correspondientes a la red en la tabla 4.10. Al variar los parámetros T_{xx}, T_{xy} y dejando fijo el parámetro T_{yx} hay cambios en los puntos fijos, los puntos periódicos y en las cuencas de atracción.

Capítulo 6

Conclusión

Durante el desarrollo de este trabajo se revisaron temas de sistemas dinámicos discretos en diversos artículos de investigación, así como en libros que definieran conceptos como: cuenca de atracción, bifurcaciones, etc., que se utilizan en esta tesis. La programación jugó un papel importante, ya que facilitó el hallar puntos fijos y periódicos, así como la observación de las cuencas de atracción.

Se consideraron todas las posibles redes de dos vértices, algunas de éstas no presentan bifurcaciones bajo ningún cambio en los umbrales. Para las 21 redes que si presentan bifurcaciones se calcularon: puntos fijos, puntos periódicos, cuencas de atracción, y se determinó bajo que umbrales ocurre la bifurcación. En las bifurcaciones se observa que en algunos casos las cuencas de atracción permanecen pero no corresponden al mismo punto fijo o periódico. Algunas redes no fueron estudiadas extensivamente, ya que presentaban 81 casos posibles de diagramas de fase.

Cabe mencionar que se hallaron órbitas diferentes a puntos periódicos y fijos, en las cuales la dinámica asintótica tiende a un cierto punto, que no es fijo ni periódico, éstas se conocen como órbitas fantasmas.

Los resultados obtenidos fueron para un $\alpha < \frac{1}{2}$, si se varia α existen cambios en la dinámica de las redes, por ejemplo en las primeras 7 redes no se encuentra una bifurcación en los puntos fijos, pero si $\alpha > \frac{1}{2}$ existen además de sus 2 puntos fijos, 3 puntos muy cercanos al $(1, 1)$ que también son fijos.

Biológicamente, las bifurcaciones podrían entenderse como cambios en las condiciones del desarrollo o ambientales (los parámetros) que pueden llevar a la célula o al organismo a seguir distintas trayectorias, como en el caso de los paisajes epigenéticos de Waddington donde hay posibilidad de obtener diferentes estados estacionarios.

Bibliografía

- [1] E.A. Lacomba. Los sistemas dinámicos, ¿Qué son y para qué nos sirven?. *Miscelánea Matemática*, (32):39–50, 2000.
- [2] N. A. Campbell y J. B. Reege. *Biología. médica panamericana*, 7 edition, 2007.
- [3] R. Lima, E. Ugalde. Dynamical complexity of discret-time regulatory networks. *Nonlinearity*, (19):237–259, 2006.
- [4] G. Karp. *Biología celular y molecular: conceptos y experimentos*. MacGraw-Hill, 6 edition, 2010.
- [5] R. Coutinho, B.Fernandez, R. Lima and A. Meyroneic. Discrete time piecewise affine models of genetic regulatory networks. *Journal of mathematical biology*, (52):524–570, 2005.
- [6] D. Thieffry y R. Thomas. Dynamical behaviour of biological regulatory network-
sii. immunity control in bacteriophage lambda. *Bulletin of Mathematical Biology*, (57):277–297, 1995.
- [7] U. Alon. Network motifs: theory and experimental approaches. *Genetics*, (8):450–461., 2007.
- [8] D. Kaplan and L. Glass. *Understanding Nolinear Dynamics*. Springer-verlag, 1 edition, 1995.
- [9] E. Castsigaras, P. Guiraud, A. Meyroneinc y E. Ugalde. On Asymptotic properties of piecewise contracting maps. *Dynamical Systems*, (31):107–135, 2015.
- [10] R. Diestel. *Graph Theory*. Springer-verlag, 3 edition, 2000.
- [11] R. L. Devaney. *An introduction to chaotic dynamical systems*. Westview, 2 edition, 2003.
- [12] M. Di Bernardo, C. J. Budd, A. R. Champneys, P. Kowalczyk. *Piecewise- Smooth Dynamical Systems: Theory and Applications, Applied Mathematical Sciences*. Springer, 1 edition, 2008.
- [13] F. J. Fojo. Epigenética. *Galenus* , (35), 2014.

- [14] B. Alicia Delgado. ¿qué es la epigenética? *Ciencia*, (62):73–82, 2011.
- [15] E.J. Topol V.Fuster, R. Ross. *Atherosclerosis y enfermedad arterial coronaria*. Springer-Verlag Ibérica, 2 edition, 2010.
- [16] R. Thomas. Boolean formalization of genetic control circuits. *Journal of Theoretical Biology*, (42):563–85, 1973.
- [17] A. M. Battro. Morfogénesis y teoría de las catástrofes. *Medicina*, (35):344–345, 1975.
- [18] L. Mendoza, D. Thieffry, ER. Alvarez-Buylla. Genetic control of flower morphogenesis in *Arabidopsis thaliana*: a logical analysis. *Bioinformatics*, (7):593–606, 1999.