

MORFOGÉNESIS

Curso de Biofísica 2023

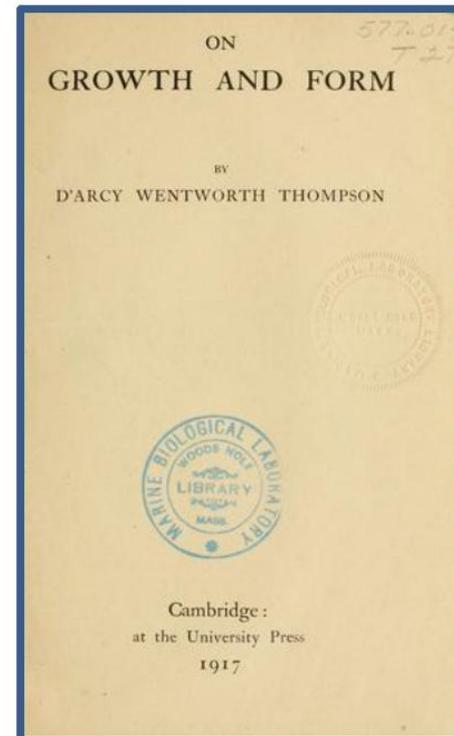
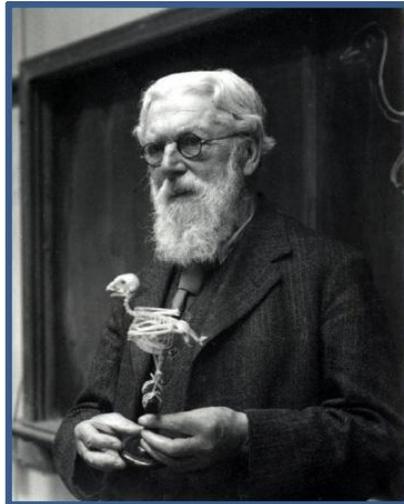
**Gustavo Grinspan
5 de junio de 2023**

¿Qué es la morfogénesis?

- La Morfogénesis es un proceso que determina el desarrollo de formas, patrones y contornos en un organismo.
- Los procesos que subyacen a la Morfogénesis son bastante complejos, abarcando desde procesos sub-celulares a multicelulares dentro del individuo.
- Han sido estudiados **“empíricamente y teóricamente durante más de un siglo, aunque el estudio de la Morfogénesis se remonta a varios siglos en el pasado”**.

CHEMICAL BASIS OF MORPHOGENESIS. Mathematical Models In Biology. Leah Edelstein-Keshet. 1988.

- Entre los primeros investigadores en dedicarle considerable atención a este tema encontramos a D'Arcy Thompson (Biólogo - Matemático escocés; 02/05/1860 - 21/06/1948).
- Su imaginativo libro *“On Growth and Form”* podría considerarse como uno de los primeros trabajos sobre Biología Teórica.
- **Thompson enfatizó los paralelismos entre los conceptos físico, inorgánico y geométrico de las formas de una variedad de estructuras vegetales y animales.**



CONTENTS

CHAP.		PAGE
I.	INTRODUCTORY	1
II.	ON MAGNITUDE	22
III.	THE RATE OF GROWTH	78
✓IV.	ON THE INTERNAL FORM AND STRUCTURE OF THE CELL	286
✓V.	THE FORMS OF CELLS	346
VI.	A NOTE ON ADSORPTION	444
VII.	THE FORMS OF TISSUES, OR CELL-AGGREGATES	465
VIII.	THE SAME (<i>continued</i>)	566
IX.	ON CONCRETIONS, SPICULES, AND SPICULAR SKELETONS	645
X.	A PARENTHETIC NOTE ON GEODETICS	741
XI.	THE EQUIANGULAR SPIRAL	748
XII.	THE SPIRAL SHELLS OF THE FORAMINIFERA	850
XIII.	THE SHAPES OF HORNS, AND OF TEETH OR TUSKS: WITH A NOTE ON TORSION	874
XIV.	ON LEAF-ARRANGEMENT, OR PHYLLOTAXIS	912
XV.	ON THE SHAPES OF EGGS, AND OF CERTAIN OTHER HOLLOW STRUCTURES	934
XVI.	ON FORM AND MECHANICAL EFFICIENCY	958
XVII.	ON THE THEORY OF TRANSFORMATIONS, OR THE COMPARISON OF RELATED FORMS	1026
	EPILOGUE	1093
	INDEX	1095

PLATES

A Splash of Milk	<i>Frontispiece</i>
The Latter Phase of a Splash	<i>facing page 390</i>

any two are related precisely as though two cells only were conjoined; the centres of three *contiguous* cells (as c , c' and c'') are related as though three only were concerned; and the centres of two opposite cells are situated symmetrically to one another. This is as much as to say that if there be two bubbles in contact the addition of a third does not disturb their symmetry; and if there be three in contact, the addition of a fourth leaves the first three likewise *in statu quo*. Thus the triangle $cc''c'''$ is equilateral, as we already know. The partition so bisects the side cc'' , and the angle $cc''c'''$; and the point o is the centre of gravity of the triangle. Therefore $op = \frac{1}{3}cc''$ and $oo' = \frac{1}{3}c''c'''$.

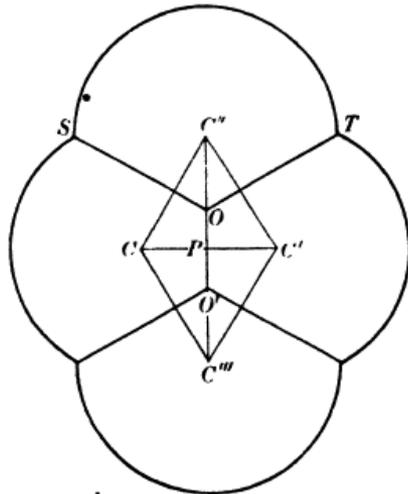


Fig. 174. The geometric symmetry of a system of four cells.

Again, in the triangle $cp''c'''$, where $cc'' = r$, $pc'' = \frac{\sqrt{3}}{2}r$, and oo' (the polar furrow) $= \frac{1}{\sqrt{3}}r$. Once again, in the triangle $so''c''$, $sc'' = r$; and so (one of the partitions) $= \frac{2}{\sqrt{3}}r = \text{twice } oo'$. The length of the polar furrow, then, as seen in vertical projection in a system of four co-equal cells, is (theoretically) just one-half that of the four intercellular partitions, and very nearly three-fifths that of a cell-radius.

It is worth while to remark that the universal phenomenon of a polar furrow gives an *appearance* of bilateral symmetry to every egg or embryo in its four-celled stage, no matter to what kind or class or organism it belongs.

of the boundary of the system, and to become an island-cell entirely surrounded by the rest.

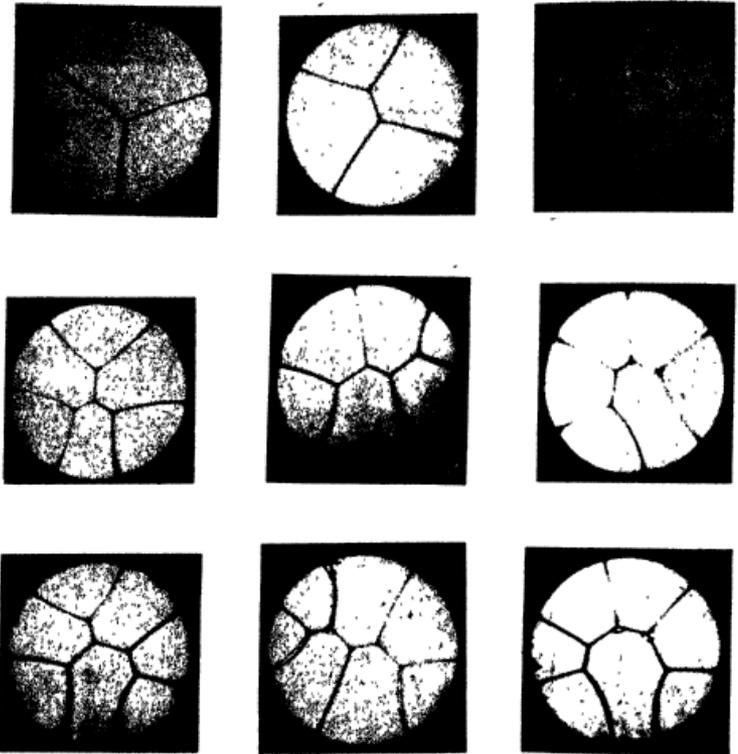


Fig. 247. Group of soap-bubbles, blown in Petri dishes. *a*, *b*, *c*, the normal partitioning of groups of three, four or five cells or bubbles. *d*, the three ways of partitioning a group of six cells or bubbles. *e*, three of the four ways of partitioning a group of seven cells.

Among the published figures of embryonic stages and other cell aggregates, we only discern the little intermediate partitions in cases where the investigator has drawn carefully just what lay before him, without any preconceived notions as to radial or other symmetry; but even in other cases we can often recognise, without much difficulty, what the actual arrangement was whereby

ellipses, would have been shot off in spiral orbits from the sun, the equiangular spiral being one case thereof.*

A singular instance of the same spiral is given by the route which certain insects follow towards a candle. Owing to the structure of their compound eyes, these insects do not look straight ahead but make for a light which they see abeam, at a certain angle. As they continually adjust their path to this constant angle, a spiral pathway brings them to their destination at last†.

In mechanical structures, *curvature* is essentially a mechanical phenomenon. It is found in flexible structures as the result of

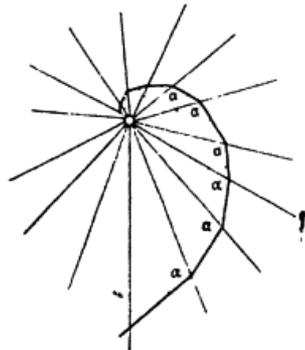


Fig. 351. Spiral path of an insect, as it draws towards a light. From Wigglesworth (after van Buddenbroek).

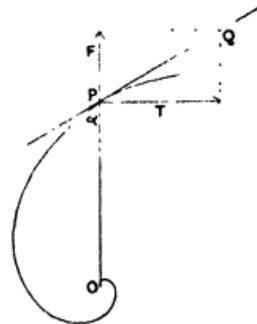


Fig. 352. Dynamical aspect of the equiangular spiral.

bending, or it may be introduced into the construction for the purpose of resisting such a bending-moment. But neither shell nor tooth nor claw are flexible structures; they have not been *bent* into their peculiar curvature, they have *grown* into it.

We may for a moment, however, regard the equiangular or logarithmic spiral of our shell from the dynamical point of view, by looking on *growth* itself as the force concerned. In the growing structure, let growth at any point *P* be resolved into a force *F* acting along the line joining *P* to a pole *O*, and a force *T* acting in a direction perpendicular to *OP*; and let the magnitude of these forces (or of these rates of growth) remain constant. It follows that

* *Principia*, I, 9; II, 15. On these "Cotes's spirals" see Tait and Steele, p. 147.

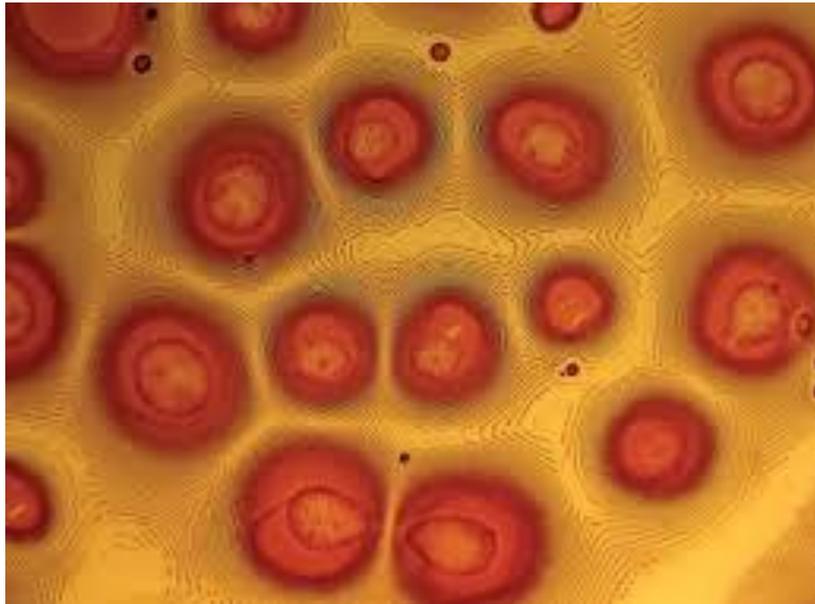
† Cf. W. Buddenbroek, *Sitzungsber. Heidelb. Akad.*, 1917; V. H. Wigglesworth, *Insect Physiology*, 1939, p. 167.

[...] “Esta teoría híbrida de Pitágoras y Newton argumenta que *las fuerzas físicas dan forma directamente a los organismos (con fuerzas internas y genéticas responsables solo de producir “materia prima”, es decir, en gradientes y tiempos programados, para la construcción según los principios de la Física), y que aquellas geometrías ideales amadas por la Atenas clásica impregnan la forma orgánica porque la ley natural favorece tal simplicidad como una representación óptima de fuerzas. [...]”*.

Stephen Jay Gould (Prefacio de “On Growth and Form”, Cambridge University Press, 2010).

Reacciones químicas oscilatorias y su relación con la biología

- Hasta principios del siglo XX existía la idea, un tanto dogmática, que para que ocurriesen oscilaciones en sistemas químicos necesariamente debería verificarse la existencia de gradientes de concentración y de difusión.
- Probablemente por esta razón, se consideró que las oscilaciones en sistemas cerrados homogéneos fueran imposibles.
- Sólo los “anillos de Liesegang” y cierto tipo de oscilaciones electroquímicas constituían los únicos osciladores químicos bien conocidos.



Los **anillos o bandas de Liesegang** son un fenómeno de formación de círculos concéntricos o bandas que se produce en numerosas reacciones de precipitación química.

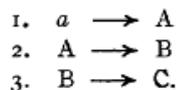
- En el año 1910, A. Lotka publica un trabajo teórico sobre oscilaciones químicas en sistemas homogéneos.
- Este trabajo abrió el camino a todo un conjunto de modelos de osciladores químicos que han sido publicados desde ese año.
- Su modelo se basa en un conjunto de reacciones químicas hipotéticas (asume que las mismas son irreversibles).
- El estudio del sistema de ecuaciones que surge de estas reacciones muestra que, bajo ciertas condiciones, el sistema es capaz de exhibir un comportamiento oscilatorio amortiguado, entre otras dinámicas.
- Es importante destacar la presencia de la autocatálisis en este modelo, que ya comienza a mostrarse como fundamental para la ocurrencia de reacciones químicas oscilatorias.

CONTRIBUTION TO THE THEORY OF PERIODIC REACTIONS

BY ALFRED J. LOTKA

It lies in the nature of the law of mass-action that every simple (isothermal) reaction approaches its equilibrium asymptotically. In systems, on the other hand, in which several reactions go on simultaneously, the possibility of other modes of approach to equilibrium (or to a steady state) arises. A case of this kind, which presents some features of special interest, is treated below.

Consider the following series of consecutive reactions; each of which we will suppose to be (practically) irreversible:



It is to be understood that the capitals refer to substances in the state of "dilute" gas or solution, while the small letter a denotes a saturated vapor or solution in contact with its condensed phase. It is further to be assumed that the conversion of a into A is slow as compared with the establishment of equilibrium between the condensed phase and its vapor or solution, so that the concentration of the latter may be regarded as practically constant, and diffusion effects may be left out of consideration.

Then the equations expressing the rate of change of the concentrations of the substances A and B are:

$$\frac{dc_A}{dt} = H - k_1 c_A \quad (1)$$

$$\frac{dc_B}{dt} = k_1 c_A - k_2 c_B \quad (2)$$

where H , k_1 and k_2 are constants, and the symbols c_A , c_B have the usual meaning.

Now let the substance B influence autocatalytically

its own rate of formation, and let us further assume that this influence follows the simplest possible law, so that we can write for k_1 in (1):

$$k_1 = kc_B \quad (3)$$

Equations (1) and (2) then become

$$\frac{dc_A}{dt} = H - kc_A c_B \quad (4)$$

$$\frac{dc_B}{dt} = kc_A c_B - k_2 c_B \quad (5)$$

The complete solution of equations (4) and (5), giving the entire course of the reaction, presents difficulties. Of the final stages in the process, however, which are of special interest, we can very easily obtain a representation.

Let us first of all simplify equations (4) and (5) by changing the scale of time reckoning, and by fusing some of the constants. We will put

$$T = kt \quad (6)$$

$$h = \frac{H}{k} \quad (7)$$

$$K = \frac{k_2}{k} \quad (8)$$

Making these substitutions in equations (4) and (5), we have

$$\frac{dc_A}{dT} = h - c_A c_B \quad (9)$$

$$\frac{dc_B}{dT} = (c_A - K)c_B \quad (10)$$

A further transformation is suggested by the reflection that the system will ultimately settle down to a steady state when

$$\frac{dc_A}{dT} = h - c_A c_B = 0 \quad (11)$$

$$\frac{dc_B}{dT} = (c_A - K)c_B = 0 \quad (12)$$

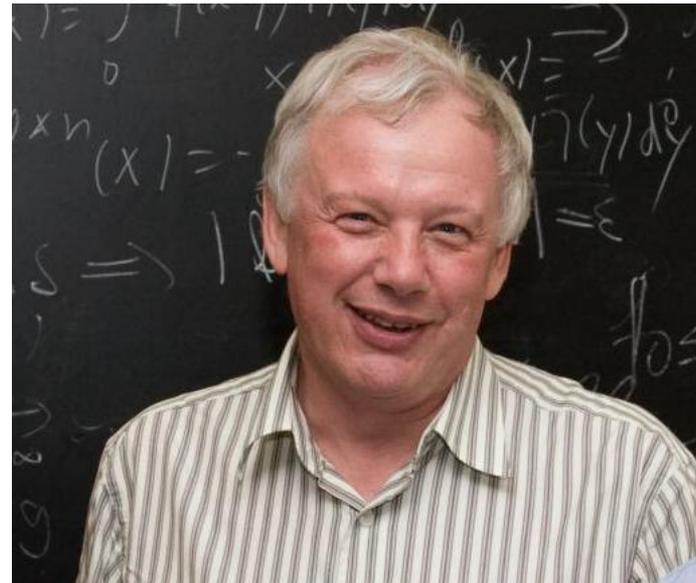
i. e., when

La reacción de Belousov-Zhabotinsky (BZ)

- El descubrimiento fundamental en el desarrollo de los sistemas químicos oscilatorios fue el realizado por B. P. Belousov en 1950.
- No se lo aceptó ni reconoció debidamente en su momento. Fue redescubierto posteriormente por A. M. Zhabotinsky en la década de los 60', quién hizo un exhaustivo estudio de dicha reacción.



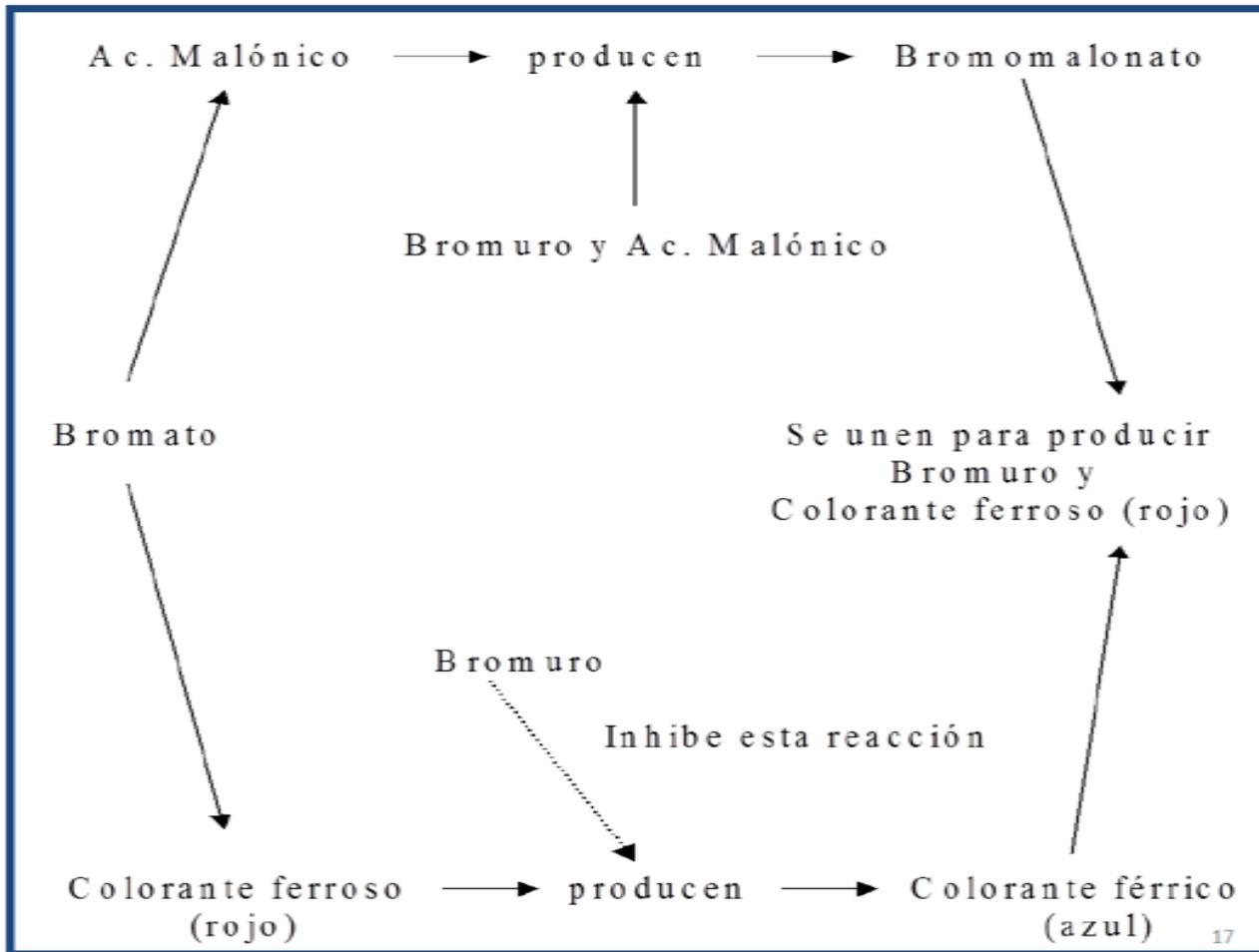
Boris P. Belousov



Anatol M. Zhabotinsky

□ Componentes de la reacción (Versión de A. T. Winfree):

1. Solución de bromato de sodio, ácido sulfúrico y agua.
2. Solución de bromuro de sodio y agua.
3. Solución de ácido malónico y agua.
4. Solución de sulfato ferroso de fenantrolina (ferroín) y agua.

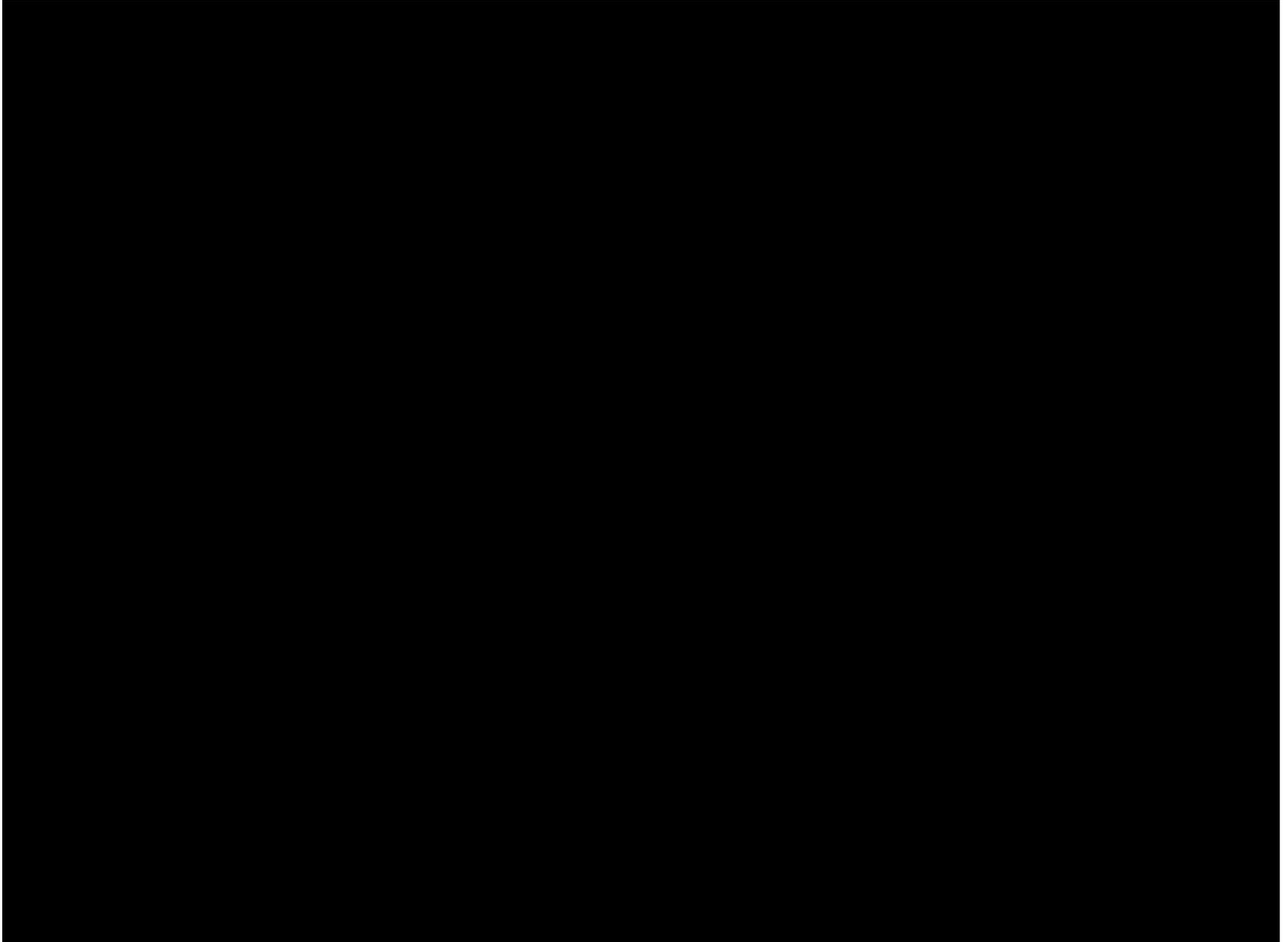


- Es una reacción situada “lejos del equilibrio” y no puede explicarse ni como reacción irreversible, ni mediante las reglas del equilibrio químico.
- A diferencia de la mayor parte de las reacciones químicas, que tienden suavemente al equilibrio, la reacción BZ oscila espontáneamente.
- Representa un ejemplo extraordinario de auto-organización en un sistema químico.
- Veamos algunos videos de la reacción...

□ Secuencia de imágenes de los patrones espacio-temporales generados por la reacción BZ en “reposo”.



➤ Video de la reacción BZ en “reposo.”



➤ Video de la reacción BZ en “con agitación.”



Importancia de la reacción BZ para la biología

- La reacción BZ manifiesta la complejidad de muchos sistemas físicos, químicos y biológicos.
- Es un modelo de laboratorio de muchos fenómenos bioquímicos que oscilan, como el titilar de las luciérnagas, los ritmos circadianos, el ciclo de Krebs de la respiración celular.
- Ésta reacción resultó ser fundamental para acceder a un nuevo enfoque de la vida e, impulsada por el trabajo del físico Ilya Prigogine (premio Nobel en 1979), fué uno de los gérmenes para el estudio científico de la *complejidad* y su origen.
- La termodinámica lejos del equilibrio, la dinámica no lineal, la evolución química, y el estudio del origen de la vida y de los procesos de autoorganización, tienen en la reacción BZ uno de sus elementos inspiradores.

Diferenciación celular y formación de patrones espacio-temporales en sistemas biológicos

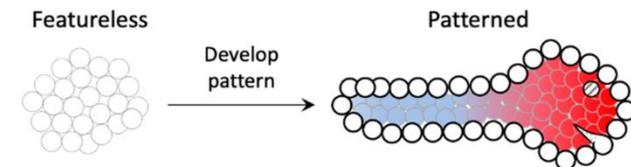
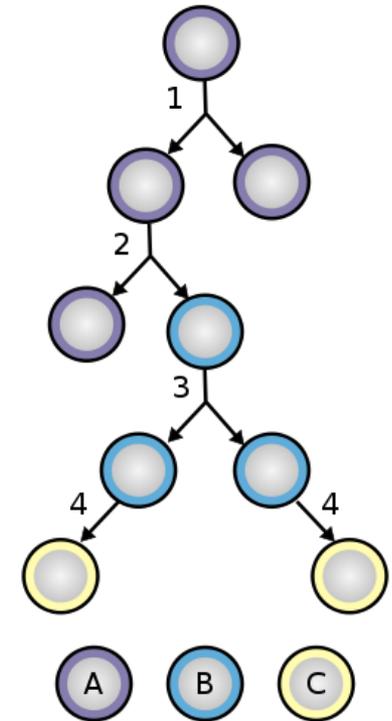
- **Diferenciación celular:**

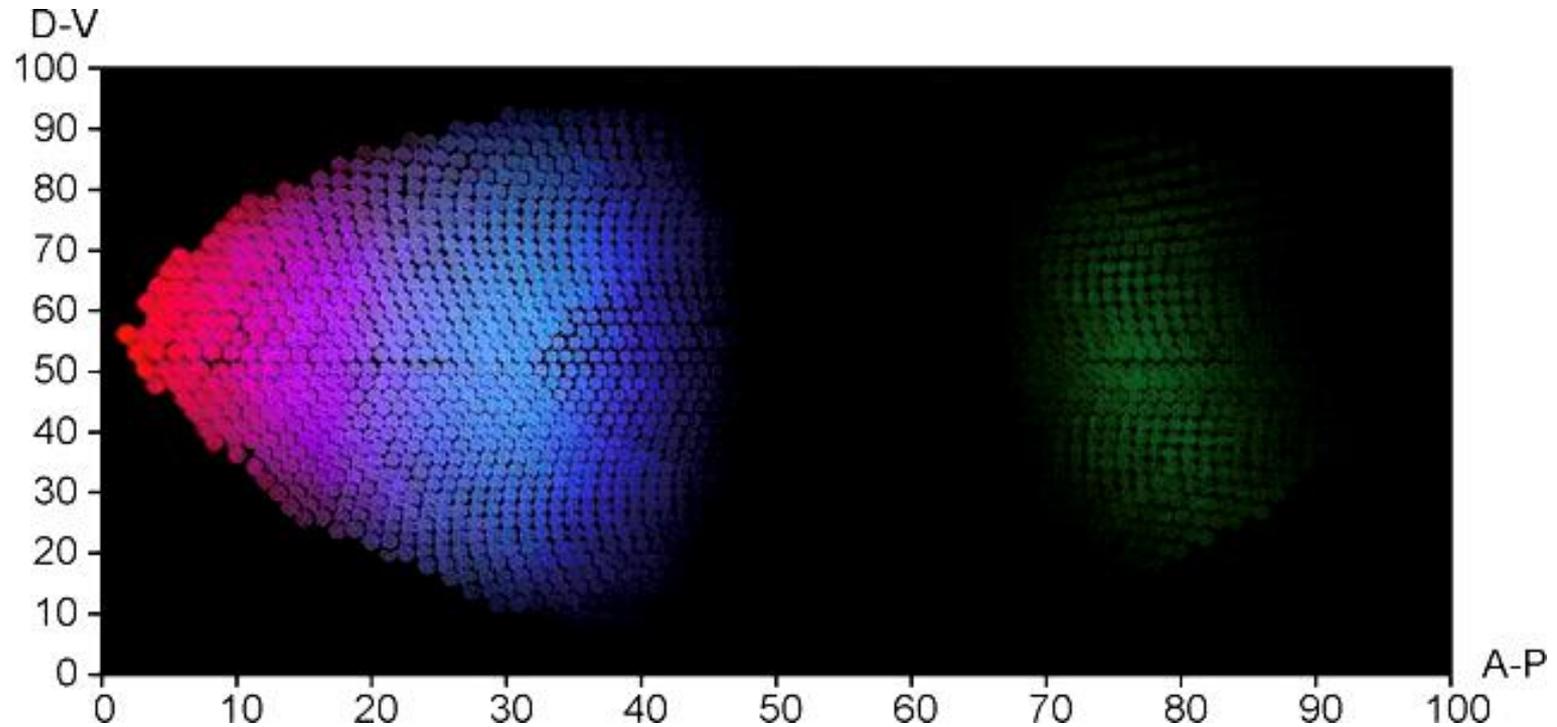
Mecanismos mediante los cuales un conjunto de células embrionarias indiferenciadas, con la misma información genética, generan una serie de líneas celulares somáticas en las cuales solo se expresa una parte de su genoma.

- **Ontogénesis:**

Proceso espacio-temporal que involucra diferentes procesos sub-celulares, que se reflejan en modificaciones morfológicas a nivel supra-celular. Requiere de complejos mecanismos de regulación, como por ejemplo:

- diferenciación y crecimiento celular
- la mitosis
- movimientos celulares
- formación de contactos celulares
- movimientos colectivos a nivel supra-celular, etc.





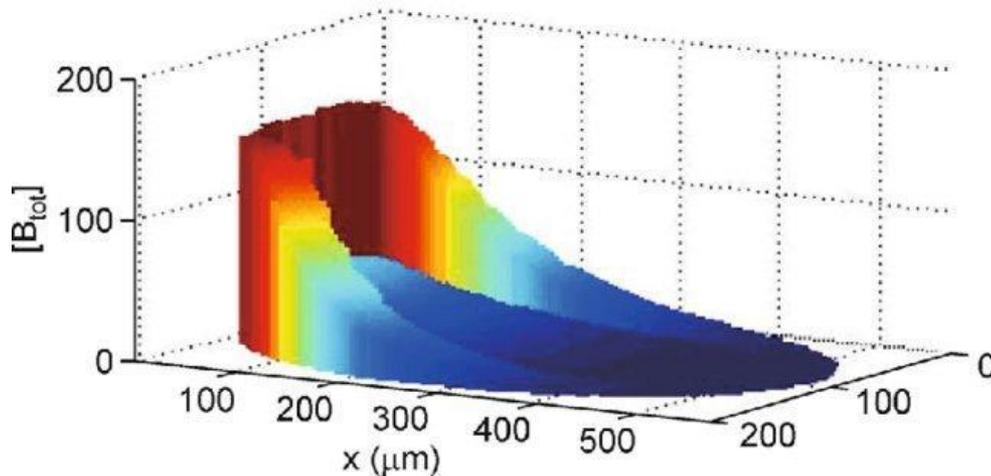
Un ejemplo de una imagen de expresión génica en *Drosophila*. Los diferentes colores de rosa, azul y verde se relacionan respectivamente con la expresión de los genes *bcd*, *Hb* y *Gt*.

Ghodsi, Z., Hassani, H., & McGhee, K. (2015). Mathematical approaches in studying bicoid gene. *Quantitative Biology*, 3(4), 182-192.

- Dos conceptos clave para relacionar lo anterior con las reacciones químicas:

- Morfógeno:

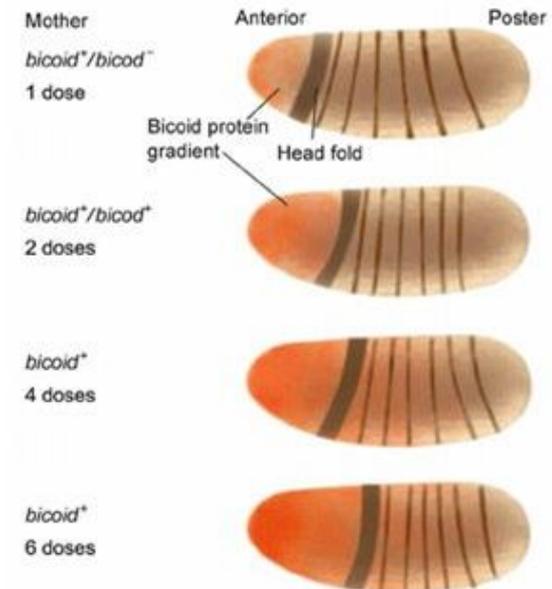
Molécula de naturaleza orgánica que es producida y secretada por un grupo de células embrionarias, que puede difundir y actuar a distancia sobre otras células o tejidos, determinando el patrón de desarrollo tisular del mismo.



Ghods et al. (2005).

- Campo morfogenético:

Conjunto de células funcionalmente acopladas cuyo desarrollo ocurre bajo el control de un proceso regulador común.



Ejemplo: la proteína bicoid (BCD) actúa como morfógeno en la embiogénesis de *Drosophila*. Las diferentes concentraciones de la misma afectan el tamaño de la cabeza en el embrión.

- **Modelo de la bandera francesa (1969):**

- Modelo mínimo para la diferenciación de campos morfogenéticos.

- En el mismo se establecen las bases mínimas necesarias para que se dé un proceso de diferenciación.

- En síntesis, para que ocurra un proceso de este tipo en un campo morfogenético, deberán cumplirse 2 condiciones:

- 1) **La existencia de una información posicional:**

las células del campo morfogenético deben poseer, mediante algún mecanismo, información sobre su posición.

- 2) **La existencia de una diferenciación posicional:**

Una vez conocida su posición, la célula la “interpreta” según su contenido genético, expresándose solo parte del mismo.



Lewis Wolpert

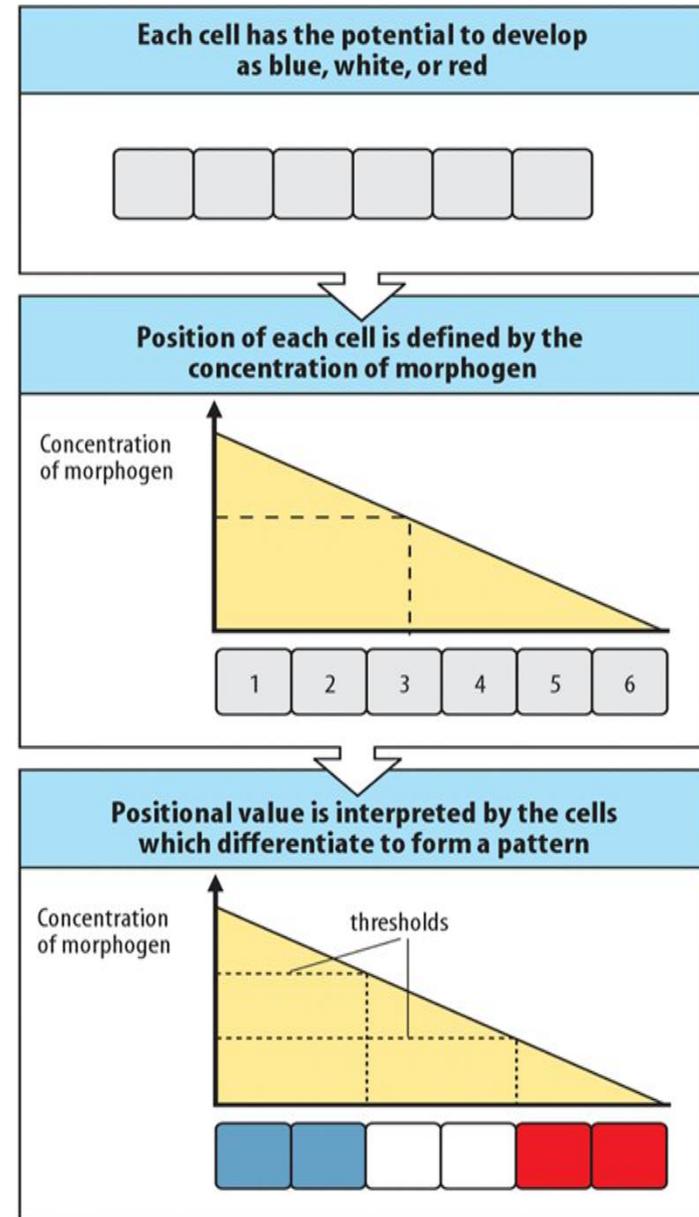
□ El modelo parte de una serie de células con idéntico contenido informativo, que se encuentra en **3 genes estructurales**.

□ Cada gen codifica para un único color; **azul, blanco o rojo**.

□ Sólo un gen se expresará, dependiendo de su **posición en el campo morfogenético**.

□ Las células poseen algún mecanismo mediante el cual pueden “conocer” su posición (coordenadas “x” e “y”).

□ Esta **información posicional** les permite a las células “interpretar” su posición en el campo en función de ciertas condiciones.

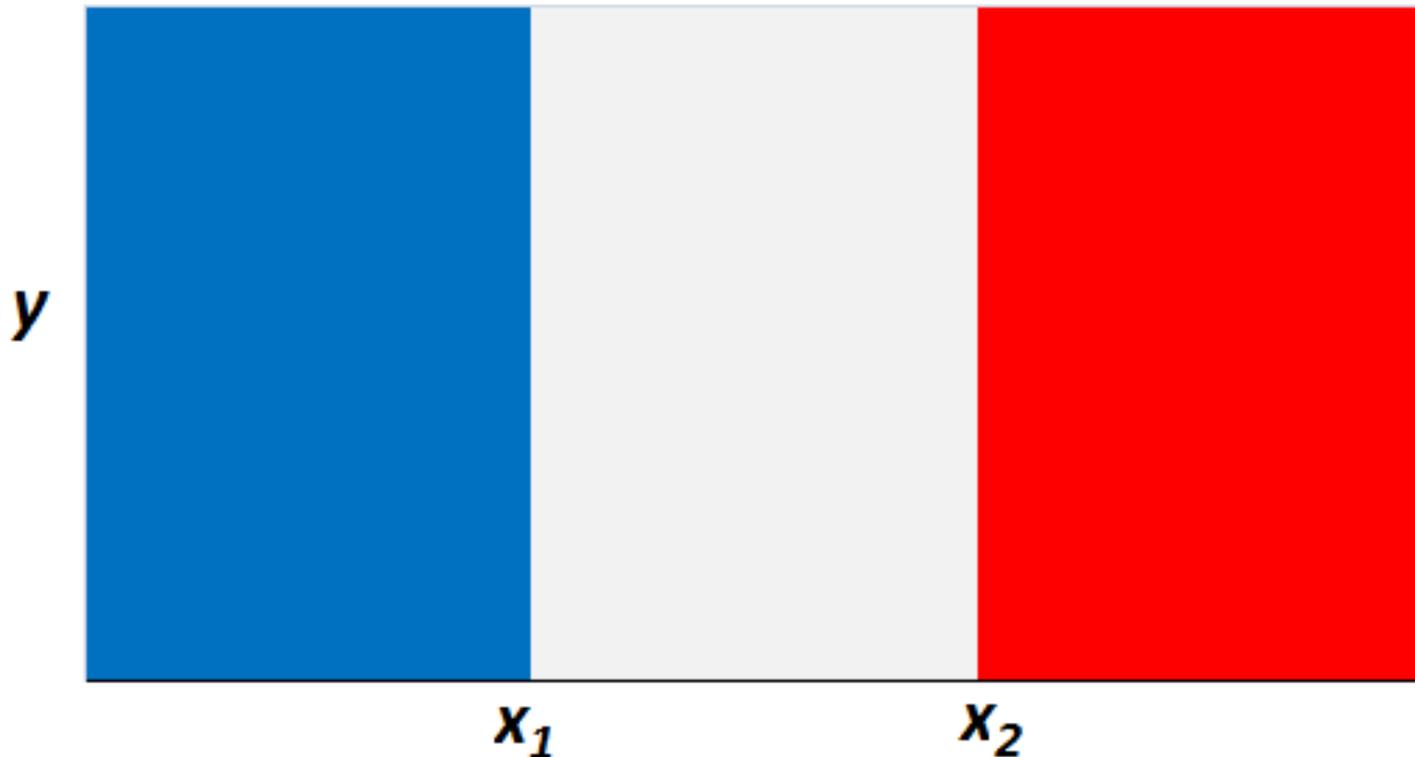


□ El **gradiente de concentración** del morfógeno brinda la información posicional. Cada célula, a partir de dicha información, genera la respuesta correspondiente para el establecimiento del **patrón de diferenciación espacial (bandera francesa)**:

1- Si $x < x_1$, para todo y , solo se expresará el color azul.

2- Si $x_1 < x < x_2$, para todo y , solo se expresará el color blanco.

3- Si $x > x_2$, y para todo y , solo se expresará el color rojo.



- Mecanismos generadores del gradiente de morfógeno en el campo morfogenético:

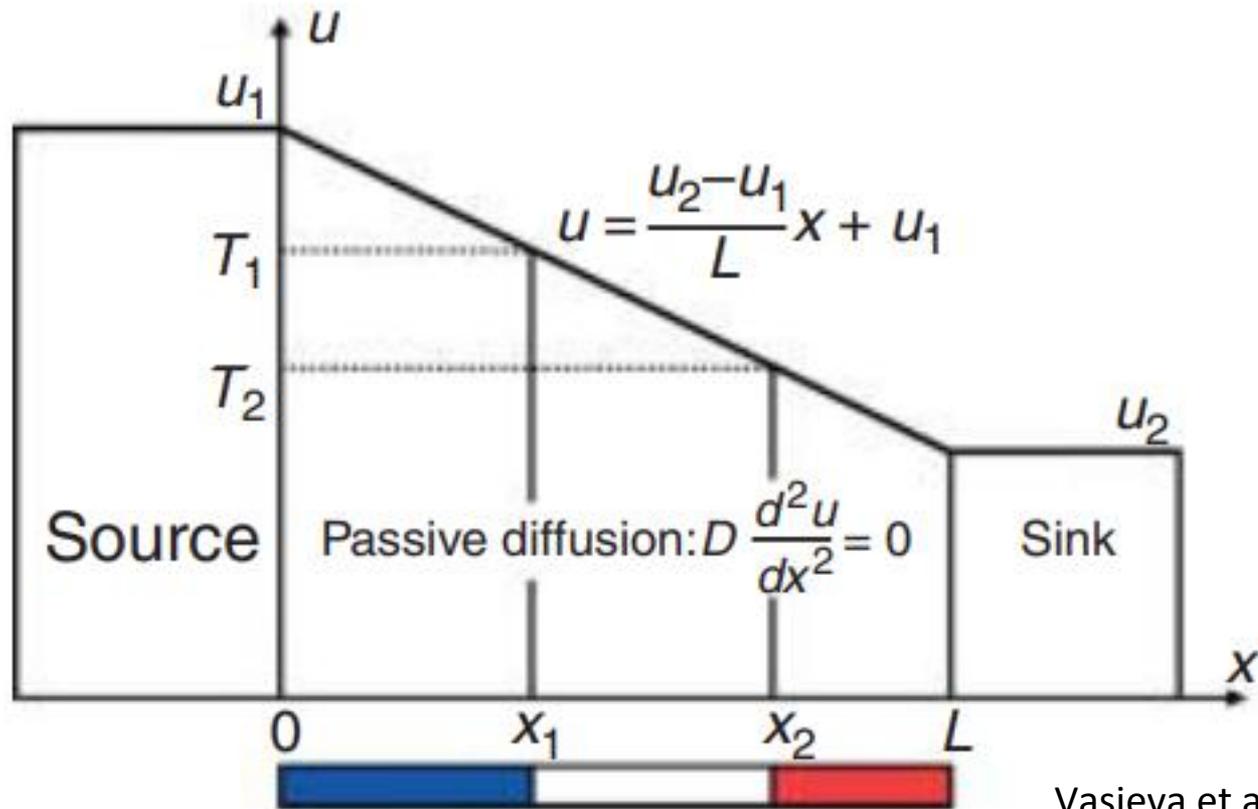
1º mecanismo: Difusión simple

- Existe un **gradiente de concentración lineal del morfógeno**, formado por la producción y degradación del mismo en los lados opuestos del tejido.
- La ecuación que describirá la evolución espacio-temporal de la concentración de morfógeno (C_s) será la Ley de Fick (se considera una única dimensión (eje “x”)):

$$\frac{\partial C_s}{\partial t} = D_s \frac{\partial^2 C_s}{\partial x^2} = 0$$

- En los extremos del campo se mantienen una “fuente” y un “sumidero” del morfógeno.
- Se llega a un estado estacionario no homogéneo en el cual existe un gradiente de concentración lineal de la sustancia a lo largo del campo. La “fuente” estaría colocada en $x = 0$ y el “sumidero” en $x = 1$.

□ El morfógeno difunde pasivamente a lo largo del tejido, desde el lado donde es producido hasta el lado donde es degradado.



Vasieva et al. (2013)

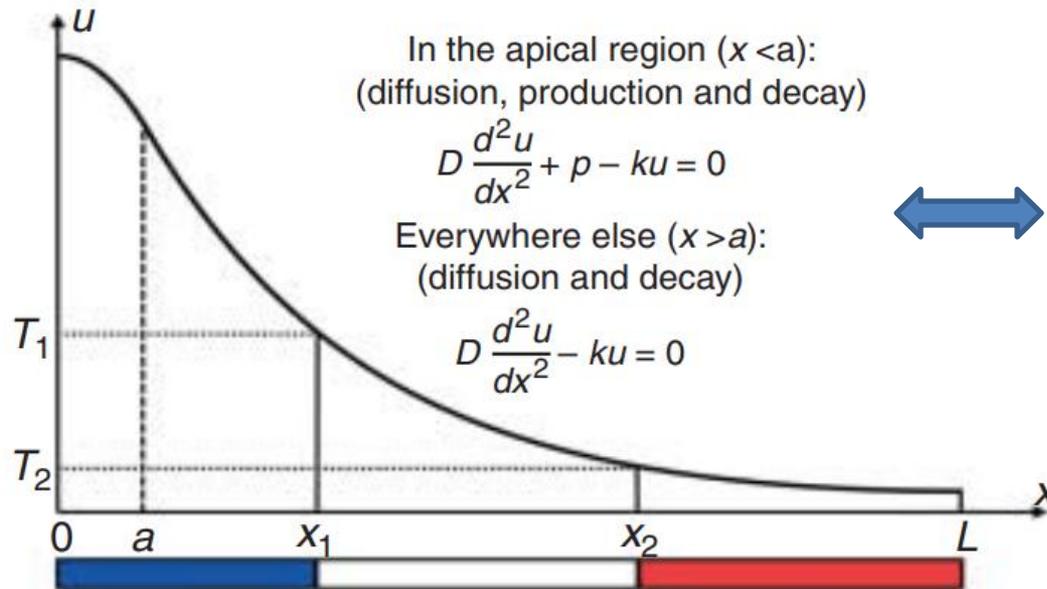
□ Sin embargo, las observaciones experimentales no siempre confirman la forma lineal de un gradiente de morfógeno.

- Más comúnmente, se observa una forma exponencial, como en el caso del factor transcripcional Bicoid en el embrión temprano de la mosca *Drosophila melanogaster*.



2º mecanismo: Difusión y decaimiento

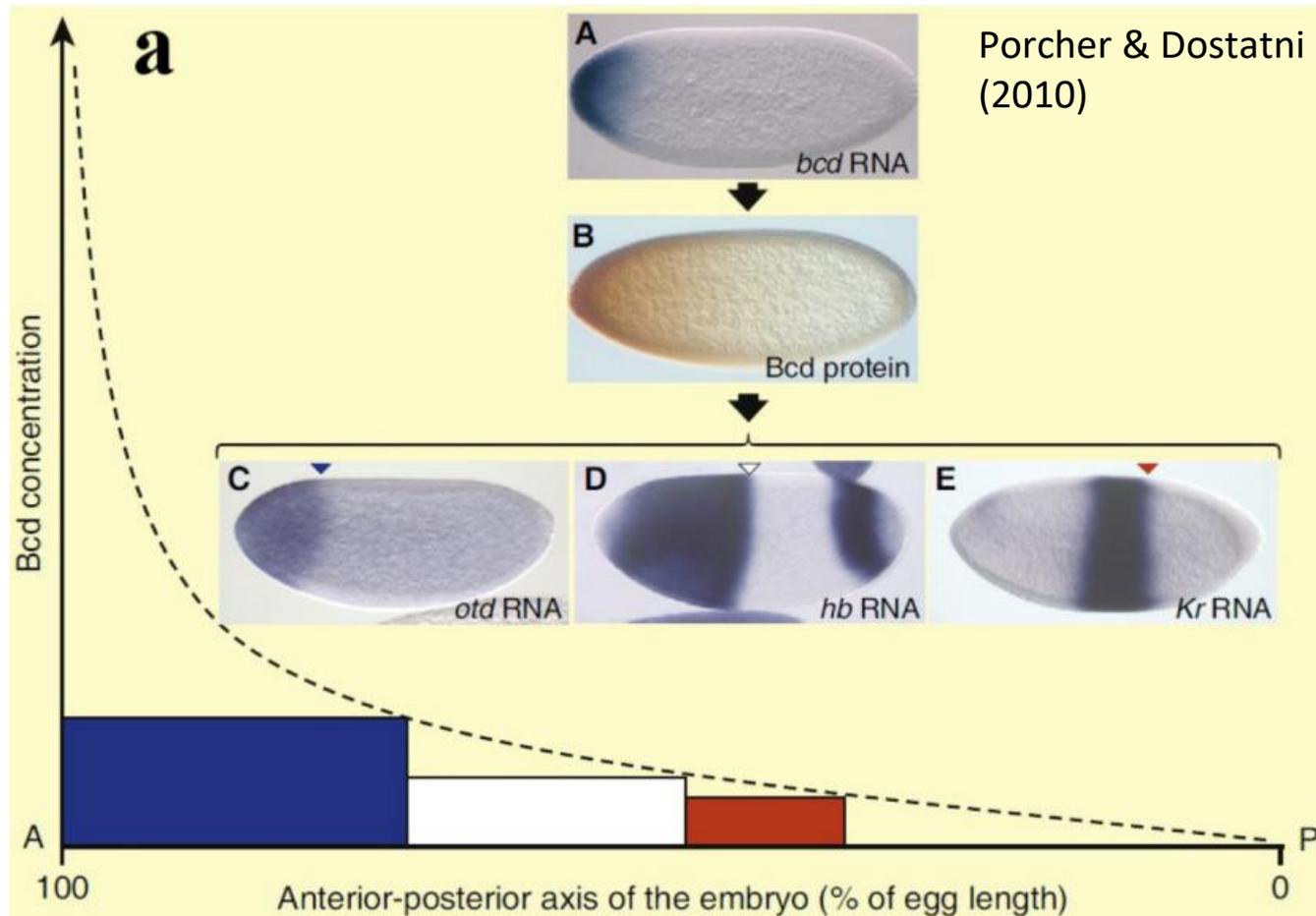
- El morfógeno no solo difunde sino que también se degrada dentro del tejido.
- La producción del morfógeno tiene lugar en un área restringida dentro del tejido.



$$D \frac{d^2 u}{dx^2} + \underbrace{p(x)}_{\text{Producción}} - \underbrace{ku}_{\text{Degradación}} = 0$$

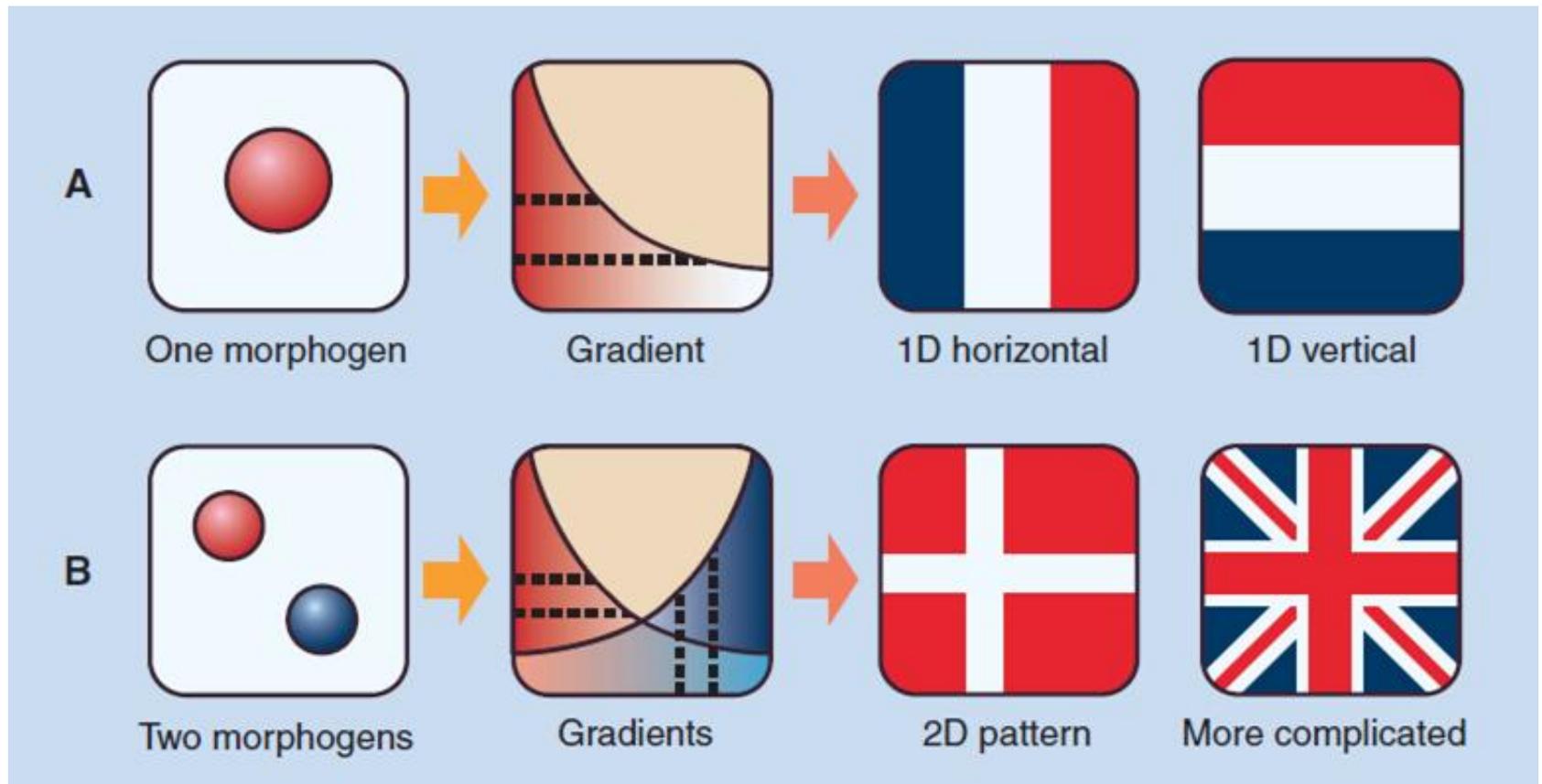
$$p(x) = \begin{cases} p & \text{for } 0 \leq x \leq a \\ 0 & \text{for } a < x \leq L \end{cases}$$

Acción del morfógeno Bicoid sobre la diferenciación en el embrión de *Drosophila melanogaster*.



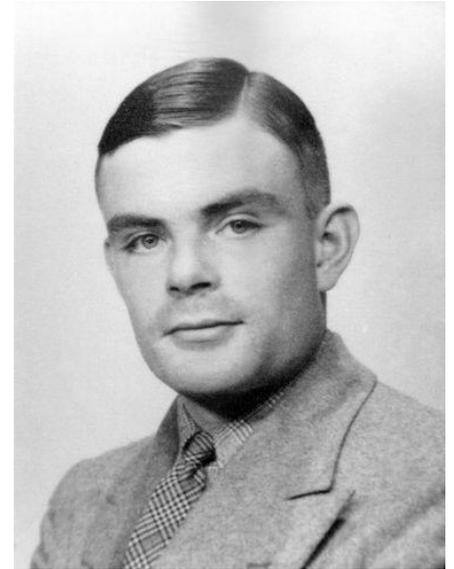
Los genes del ortodenticulo (*otd*), el jorobado (*hb*) y Krüppel (*Kr*) se expresan en regiones bien determinadas del embrión, definidos por la concentración local de Bicoid (*bcd*).

La consideración de no uno, sino dos morfógenos en un sistema con las características del anterior, puede generar patrones más complejos.

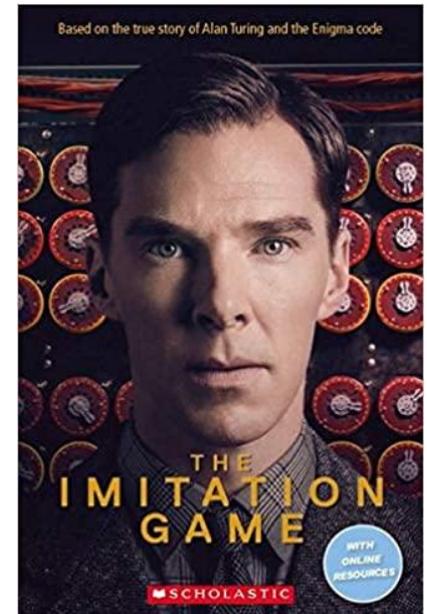


Morfogénesis y modelos de Reacción-Difusión

- Alan Mathison Turing fue un matemático inglés que es reconocido como uno de los fundadores de la informática.
- También es famoso por el hecho de que desempeñó un papel definitivo en el descifrado de la máquina codificadora alemana Enigma durante la Segunda Guerra Mundial.
- En el artículo titulado “*The Chemical Basis of Morphogenesis*” (1952), describió un modelo matemático del mecanismo de la morfogénesis biológica.
- Reuniendo leyes físicas básicas bien conocidas, Turing dio cuenta de un resultado físico-químico hasta ese entonces desconocido, que sugería un mecanismo potencial por el cual pueden generarse patrones espaciales complejos en los seres vivos.



Alan M. Turing



THE CHEMICAL BASIS OF MORPHOGENESIS

BY A. M. TURING, F.R.S. *University of Manchester*

(Received 9 November 1951—Revised 15 March 1952)

It is suggested that a system of chemical substances, called morphogens, reacting together and diffusing through a tissue, is adequate to account for the main phenomena of morphogenesis. Such a system, although it may originally be quite homogeneous, may later develop a pattern or structure due to an instability of the homogeneous equilibrium, which is triggered off by random disturbances. Such reaction-diffusion systems are considered in some detail in the case of an isolated ring of cells, a mathematically convenient, though biologically unusual system. The investigation is chiefly concerned with the onset of instability. It is found that there are six essentially different forms which this may take. In the most interesting form stationary waves appear on the ring. It is suggested that this might account, for instance, for the tentacle patterns on *Hydra* and for whorled leaves. A system of reactions and diffusion on a sphere is also considered. Such a system appears to account for gastrulation. Another reaction system in two dimensions gives rise to patterns reminiscent of dappling. It is also suggested that stationary waves in two dimensions could account for the phenomena of phyllotaxis.

The purpose of this paper is to discuss a possible mechanism by which the genes of a zygote may determine the anatomical structure of the resulting organism. The theory does not make any new hypotheses; it merely suggests that certain well-known physical laws are sufficient to account for many of the facts. The full understanding of the paper requires a good knowledge of mathematics, some biology, and some elementary chemistry. Since readers cannot be expected to be experts in all of these subjects, a number of elementary facts are explained, which can be found in text-books, but whose omission would make the paper difficult reading.

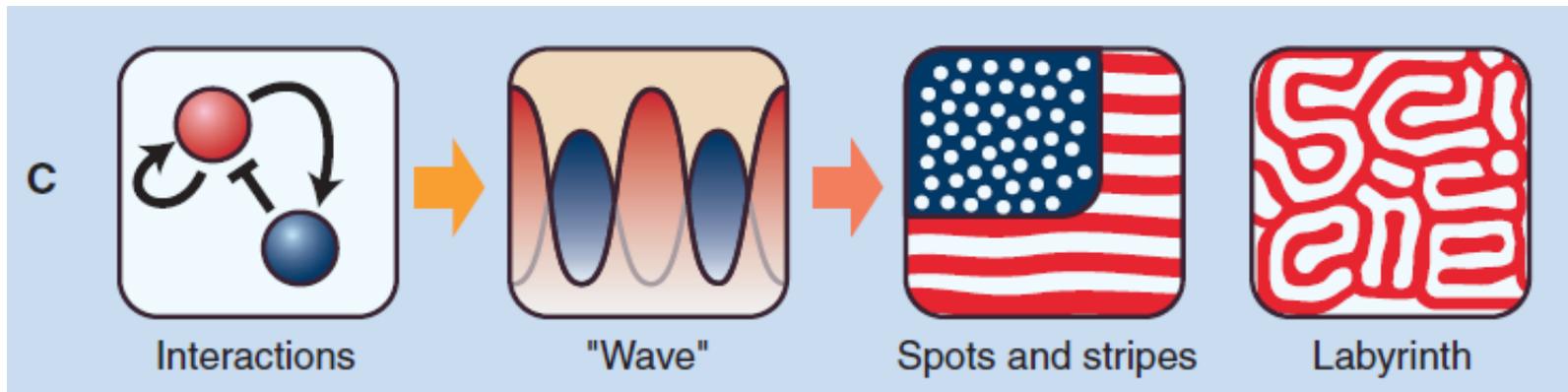
1. A MODEL OF THE EMBRYO. MORPHOGENS

In this section a mathematical model of the growing embryo will be described. This model will be a simplification and an idealization, and consequently a falsification. It is to be hoped that the features retained for discussion are those of greatest importance in the present state of knowledge.

- Modelo de Reacción-Difusión de A. Turing (1952):

Elementos fundamentales del modelo:

- Dos o más morfógenos.
- Diferentes tasas de difusión para las especies químicas relevantes.
- Interacciones químicas entre los morfógenos (procesos de “feedback” - autocatálisis).

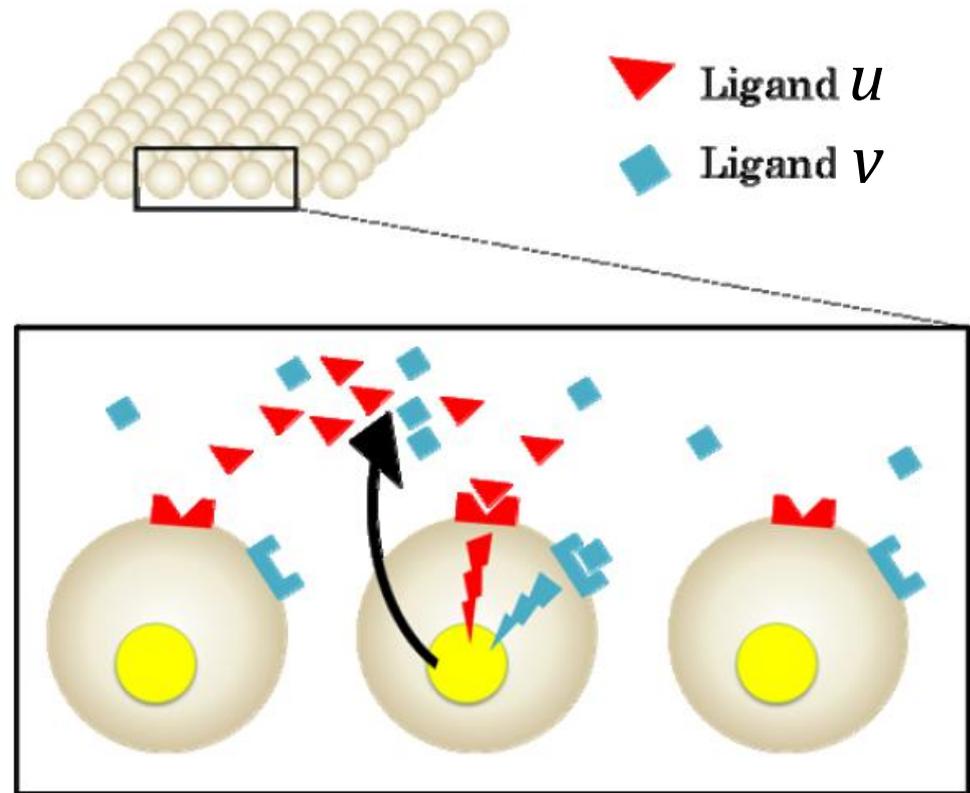


Kondo & Miura (2010)

Con la adición de las interacciones entre los morfógenos, el sistema se autorregula y puede formar patrones químicos que surgen como una desestabilización de una distribución química uniforme previa (pre-patrón previo).

Idea básica sobre la cual se construye el modelo:

- Turing consideró un anillo hipotético de células idénticas, cada una conectada a sus vecinas a izquierda y a derecha.
- Cada célula produce **dos ligandos difusibles, u (activador) y v (inhibidor)**, y tiene receptores para ellos.
- u autocataliza la formación de sí mismo, y además cataliza la formación de v .
- v inhibe la formación de u y en consecuencia también inhibe su propia formación.
- Los ligandos liberados difunden en el espacio alrededor de las células, según sus coeficientes de difusión (D) específicos ($D_v > D_u$).
- Se unen al receptor y **activan** (o **inhiben**) la producción de ellos mismos, de acuerdo a las características de las interacciones vistas más arriba.



Kondo & Miura (2010)

Formalización matemática del modelo:

□ El modelo de reacción-difusión más simple que se puede construir a partir de las consideraciones anteriores, estará constituido por el siguiente **sistema de ecuaciones diferenciales a derivadas parciales**:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \overset{u(x,t)}{\uparrow} f(\overset{v(x,t)}{\uparrow} u, v) - d_u v + D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$$

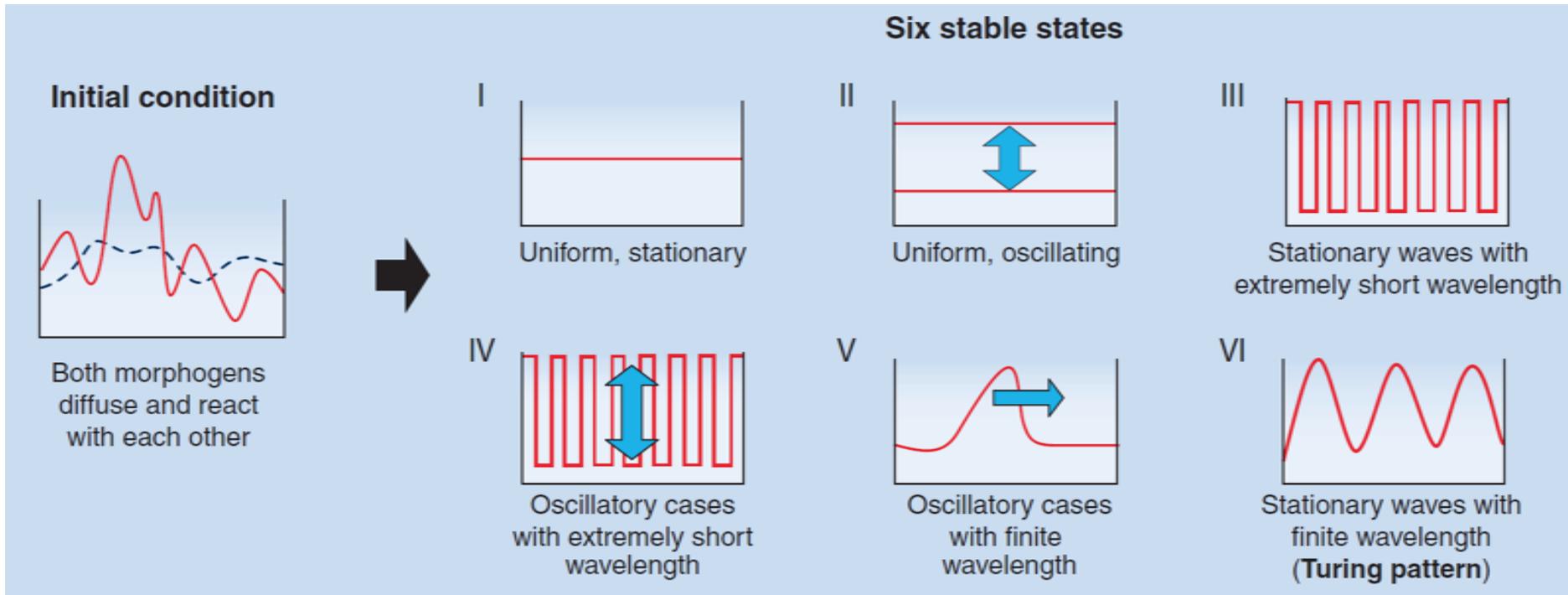
$$\frac{\partial v}{\partial t} = G(u, v) - d_v u + D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$$

Vel. de cambio de concentración Vel. Producción Vel. Degradación Difusión

Reacción

donde D_u y D_v son los respectivos coeficientes de difusión de u y v .

- Resolviendo el sistema anterior, Turing encontró que el mismo conduce a seis estados estacionarios distintos, dependiendo de los valores de los parámetros:



Kondo & Miura (2010)

- En el caso I, el sistema converge a un estado estable y uniforme, caracterizado por un gradiente de morfógeno idéntico al "modelo de la bandera francesa".
- Ejemplos de los casos II a V, pueden encontrarse en algunos sistemas biológicos particulares.

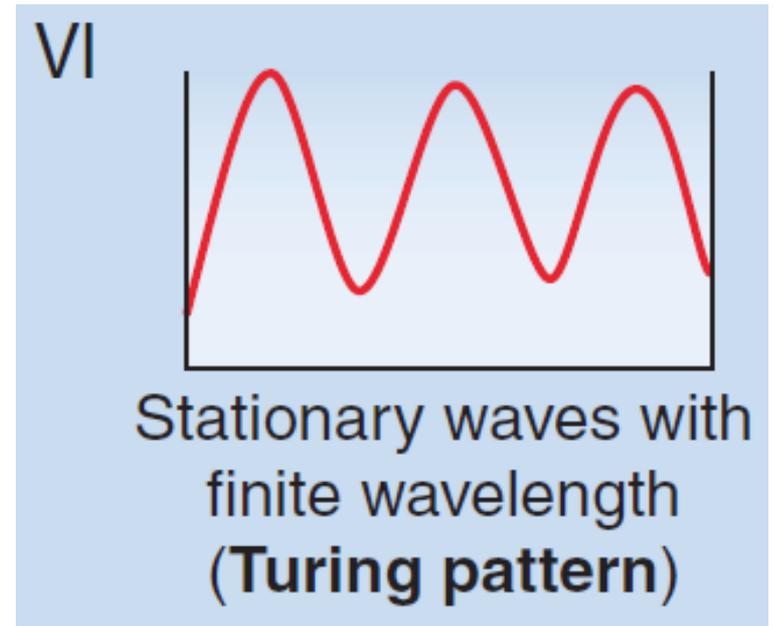
□ En el caso VI se forman ondas estacionarias. A este patrón se lo conoce como “**patrón de Turing**”, y es el **resultado más importante** de su estudio.

□ Consiste en un tipo de onda no lineal que se mantiene por el equilibrio dinámico del sistema.

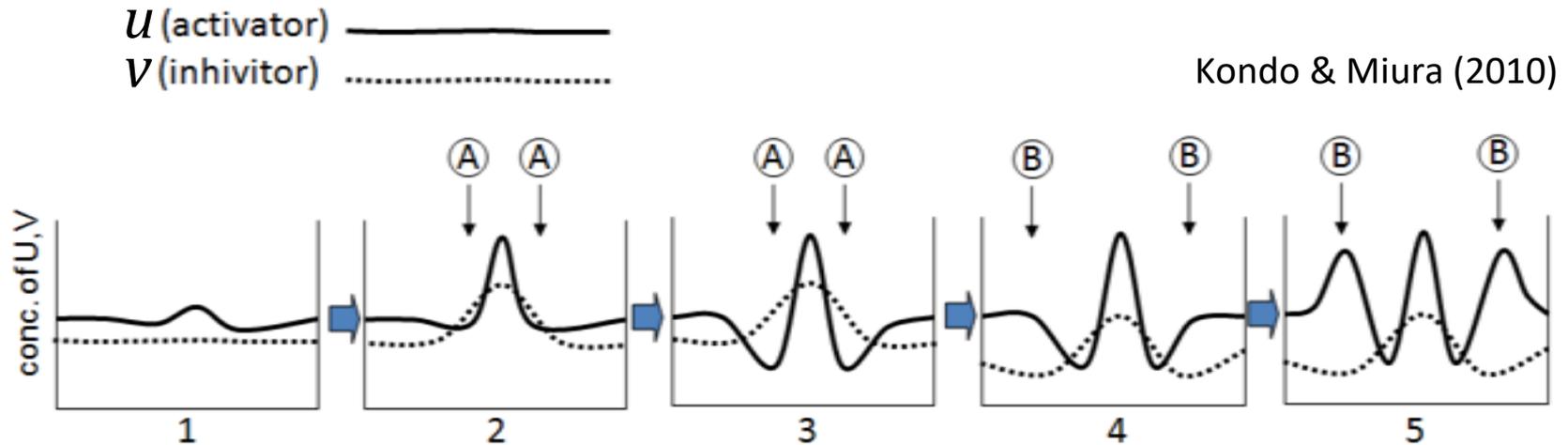
□ Su longitud de onda está determinada por las interacciones entre las moléculas y sus velocidades de difusión.

□ Este patrón **surge de forma autónoma e independientemente de cualquier información posicional preexistente.**

□ Mediante el ajuste de parámetros y condiciones de contorno, el sistema puede generar una variedad casi ilimitada de patrones espaciales.

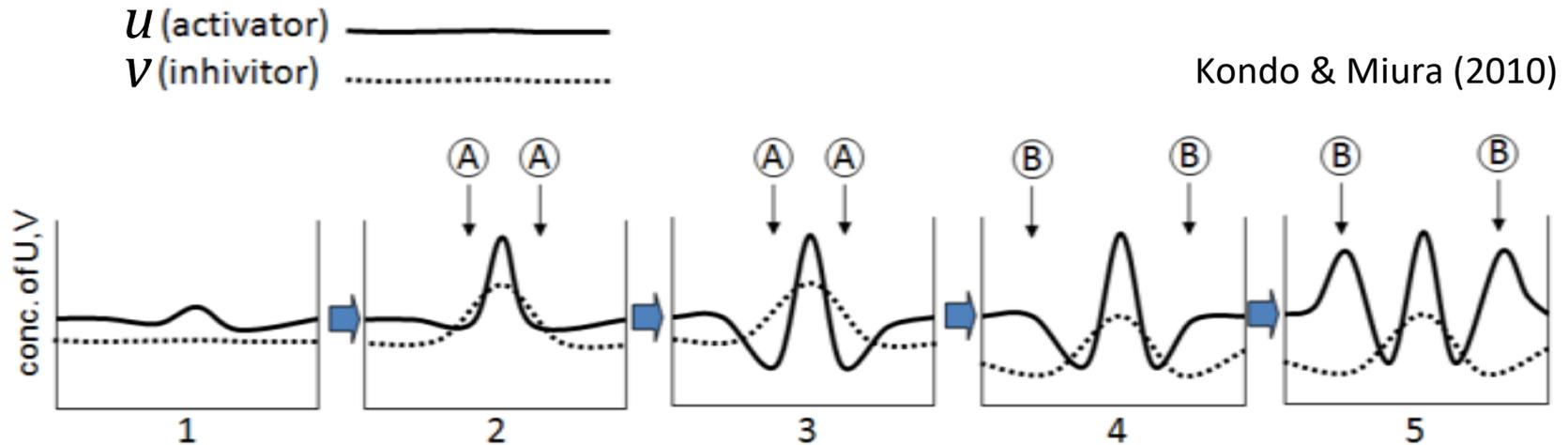


Explicación cualitativa de la formación del “patrón de Turing”:



- ❑ **Gráfico 1:** condición inicial del sistema. La concentración del activador en cierta región es relativamente más alta que en otras regiones por fluctuaciones aleatorias.
- ❑ **Gráfico 2:** Debido a la propiedad de autopotenciación de u , su concentración aumenta en la región central (gráfico 2), seguida por el aumento de v en la región vecina “A”. Como $D_v > D_u$, v aumenta su concentración en las regiones laterales.
- ❑ **Gráfico 3:** Esto deprime la función de u , resultando en la disminución de su concentración en la región A.

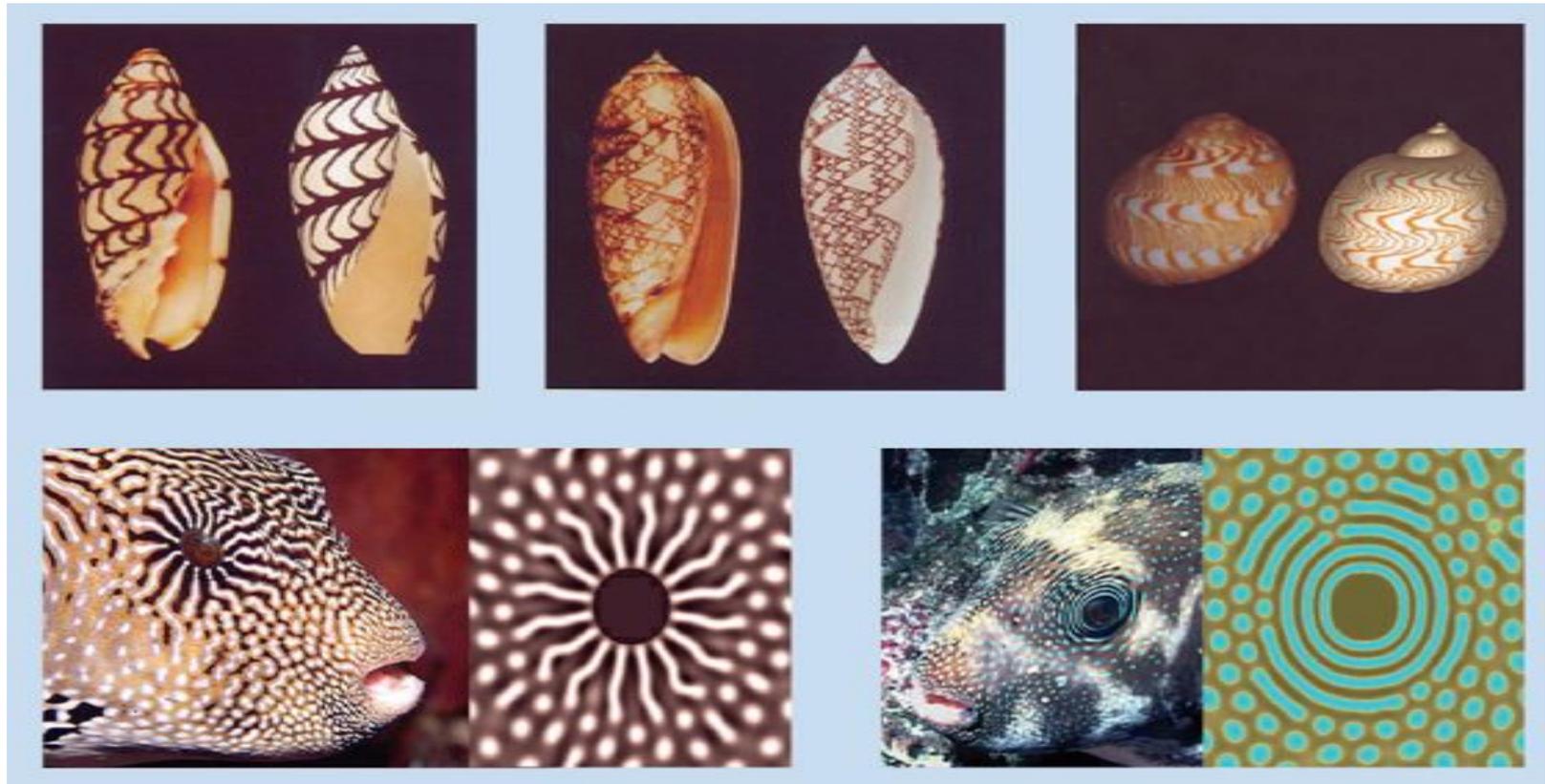
Explicación cualitativa de la formación del “patrón de Turing”:



□ **Gráfico 4:** La disminución de u provoca la disminución de v en la región B.

□ **Gráfico 5:** En la región B, a medida que la concentración de v disminuye, u se vuelve relativamente dominante respecto a v . Esta situación es suficiente para iniciar la autoactivación de la síntesis de u en la región B.

Reproducción de patrones biológicos reales según el modelo de Turing.



Kondo & Miura (2010)

La notable similitud entre la predicción y la realidad en estas simulaciones, apunta fuertemente a dicho modelo como el principio subyacente en la formación de estos y otros tipos de patrones biológicos.

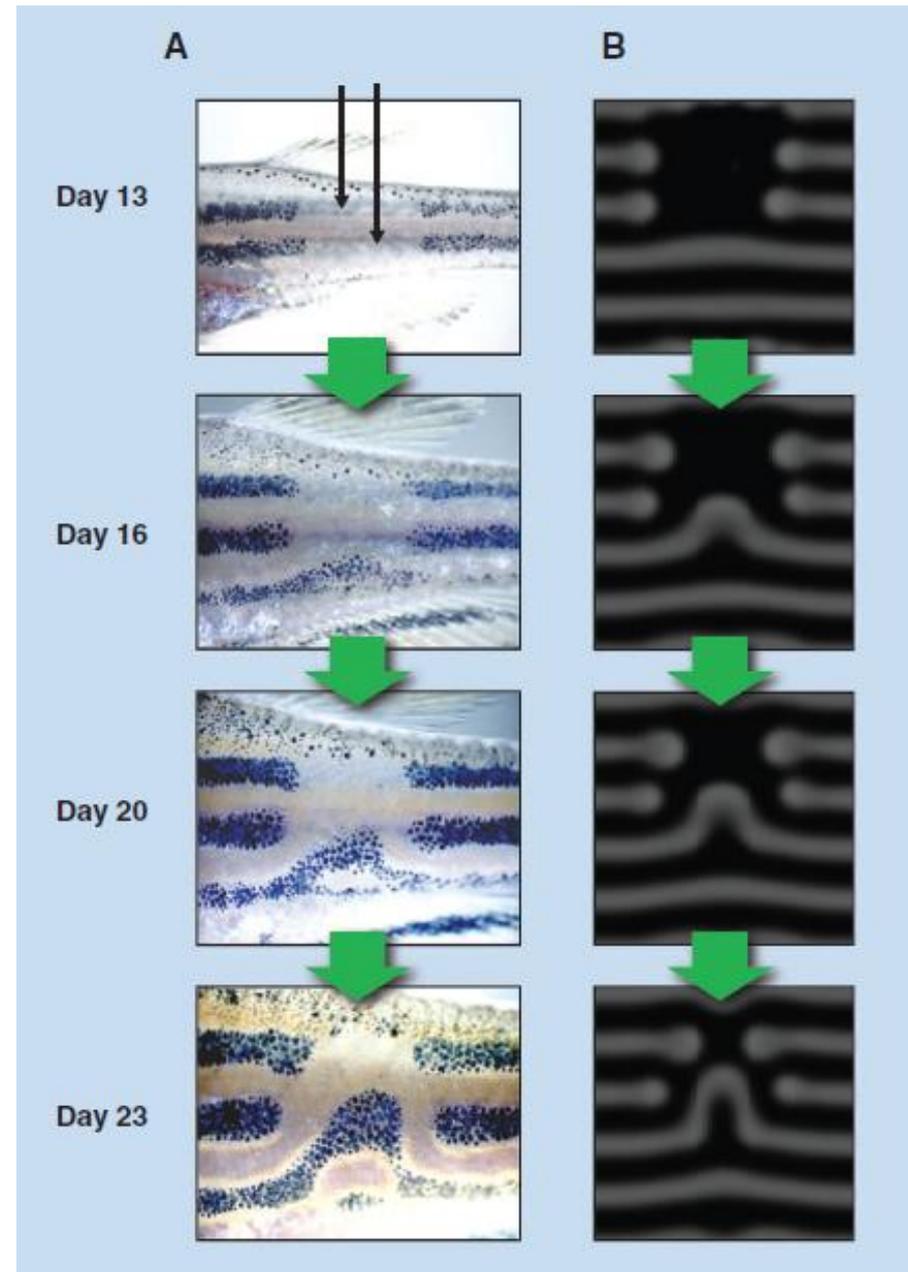
Ondas de reacción-difusión en *Zebrafish* (Kondo & Asai, 1995).

□ El patrón de pigmento en *zebrafish* se compone de células de pigmento negro (melanóforos) y células de pigmento amarillo (xantóforos), que interactúan mutuamente entre ellos.

□ Si bien el patrón de rayas puede parecer estacionario, su perturbación experimental desencadena cambios lentos.

(A) Ablación con láser de las células pigmentarias en un par de franjas horizontales negras. Se registró el proceso de recuperación, que muestra a la línea inferior desplazándose hacia arriba antes de estabilizarse en una curva similar a una campana.

(B) Resultados de la simulación por el modelo de Turing.



Autómatas celulares

□ Un autómatas celular es un modelo matemático y computacional de un sistema dinámico que evoluciona en pasos discretos.

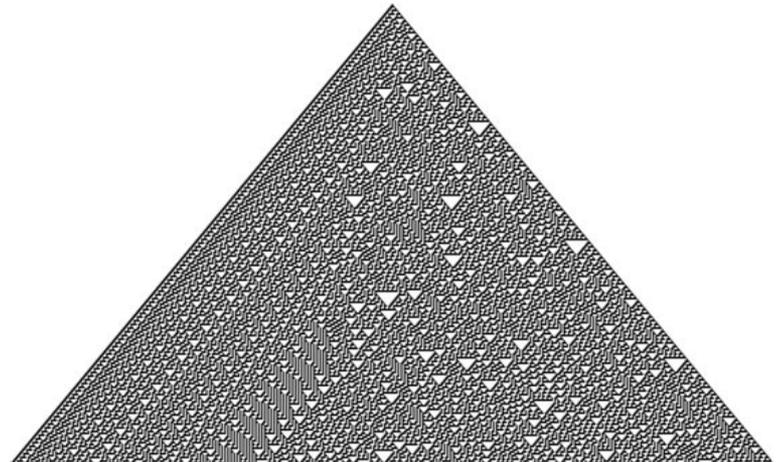
□ Desarrollados inicialmente por Jhon Von Neumann en la década de los 50'. Desarrollados posteriormente por Jhon Conway (década de los 70') y Stephen Wolfran (80' y 90').

□ Son sistemas adecuados para modelar sistemas naturales complejos que pueden ser descritos como una colección masiva de objetos simples que interactúen localmente unos con otros.

□ Se verá más sobre esto en el práctico...



El caparazón de *Conus textile*



Autómata celular generado con la "regla 30"

Bibliografía

- Ghodsi, Z., Hassani, H., & McGhee, K. (2015). Mathematical approaches in studying bicoid gene. *Quantitative Biology*, 3(4), 182-192.
- Vasieva, O., Rasolonjanahary, M., & Vasiev, B. (2013). Mathematical modelling in developmental biology. *Reproduction (Cambridge, England)*, 145(6), R175-84.
- Porcher A, Dostatni N. The bicoid morphogen system. *Curr. Biol.* 2010; 20:249–254.
- Turing, A. M. (1990). The chemical basis of morphogenesis. *Bulletin of mathematical biology*, 52(1), 153-197.
- Kondo, S., & Miura, T. (2010). Reaction-diffusion model as a framework for understanding biological pattern formation. *Science*, 329(5999), 1616-1620.
- Kondo, S., & Asai, R. (1995). A reaction–diffusion wave on the skin of the marine angelfish *Pomacanthus*. *Nature*, 376(6543), 765-768.