

8. Sistemas con difusión

8.1. Autoorganización espacio-temporal

En capítulos anteriores se han estudiado diferentes sistemas donde la complejidad y el fenómeno autoorganizativo aparecían exclusivamente a nivel temporal, esto es, en el comportamiento más o menos complejo del sistema en el tiempo. Dichos modelos han sido referidos como *sistemas homogéneos* dado que aunque se estudiaba la dinámica del sistema se consideraba que existía una distribución espacial homogénea tanto de variables como de parámetros y propiedades del mismo. Ahora bien, en la Naturaleza existen numerosos ejemplos donde se observan diferencias de comportamiento según el lugar concreto del sistema donde nos encontremos, apareciendo *inhomogeneidades* en el mismo. Estas inhomogeneidades son provocadas, en muchos casos, como consecuencia de la presencia de fenómenos de *difusión* en el sistema. Como veremos, la distribución espacial inhomogénea de las propiedades (e.g. concentraciones, poblaciones de individuos, parámetros de control, etc.) de un sistema puede llegar a jugar un papel importante en la dinámica del mismo. La inclusión de términos de difusión en las ecuaciones dinámicas de las variables hace que los sistemas de ecuaciones diferenciales resultantes se compliquen notablemente, apareciendo sistemas de ecuaciones en *derivadas parciales*, a diferencia de los sistemas donde no se consideraba la difusión, donde las ecuaciones son ordinarias, tal como hemos tenido ocasión de ver en los capítulos precedentes. Las ecuaciones más usualmente utilizadas para reflejar el comportamiento de estas inhomogeneidades espacio temporales son las denominadas de *reacción-difusión*, es decir, aquellas que tienen en cuenta simultáneamente la variación temporal como consecuencia de las relaciones cinéticas que tienen lugar entre los componentes del sistema (aunque no se trate específicamente de una reacción química) y la variación espacial como consecuencia de los procesos de difusión. Muchos de los fenómenos de autoorganización espacio-temporal observados en biología son modelizados mediante estos sistemas de ecuaciones de reacción-difusión.

Ahora bien, la difusión no es la única causa de la aparición de comportamiento inhomogéneo espacial. Hay sistemas donde la propia estructura del mismo conduce a la aparición de un orden espacial no homogéneo. Tal es el caso de sistemas

compuestos de unidades o células que pueden adoptar diferentes estados y cuyas relaciones funcionales las *conectan* entre sí (activación, inhibición, catálisis, supresión, etc.). En estos sistemas las propiedades de evolución en el tiempo y de distribución en el espacio dependen del comportamiento de cada unidad, que en definitiva depende de dos factores: de sus propiedades internas (su *estado*) y del entorno que le rodea, que es función del estado de las células contiguas. Este tipo de sistemas se pueden estudiar mediante modelos basados en redes de *autómatas celulares*. En Biología existen diferentes sistemas que pueden modelizarse mediante autómatas celulares: diferenciación celular, comunicación celular, comportamiento de sistemas excitables conectados, etc. El estudio de estos modelos se encuentra fuera del alcance de este libro, por tanto no se tratarán.

8.2. Ecuaciones de reacción-difusión

Si queremos describir un sistema de forma completamente estricta hemos de especificar cómo varían las propiedades del mismo no sólo con el tiempo, sino también con el espacio. En general, cualquier variable del sistema es una función del tiempo y del espacio, además de los demás parámetros del sistema (constantes cinéticas, presión, temperatura, etc.):

$$X = X(t, r, \lambda) \quad [8.1]$$

donde r representa las coordenadas del punto del espacio donde estamos calculando el valor de la variable X ; y λ el conjunto de parámetros de control. Si se considera el sistema homogéneo desaparece, por supuesto la dependencia espacial. No ocurre así si no se da por supuesta dicha homogeneidad. En esos casos, para estudiar la dinámica del sistema habrá que considerar, en cada *punto* o *región* del espacio del sistema, dos tipos de contribuciones relacionadas, pero diferentes (figura 8.1):

- 1 *Reacción*: variación de X como consecuencia de los procesos (lineales y no lineales) que afectan su aparición y desaparición.
- 2 *Difusión*: variación de X por el flujo neto consecuencia del balance de difusión con el entorno.

El término de reacción puede describirse mediante ecuaciones diferenciales ordinarias, como se ha visto en capítulos anteriores. Ahora bien, el término de difusión implica el considerar la posible variación de X en el espacio y necesariamente establecer la geometría del sistema. La variación de X en el espacio está relacionada con la variación de X en el tiempo. Cuando los únicos procesos que ocurren en el sistema son debidos a difusión (no existiendo, por tanto, reacciones

químicas), dicha relación viene reflejada por la *Segunda Ley de Fick*, cuya expresión es:

$$\frac{\partial X}{\partial t} = D_x \nabla^2 X \quad [8.2]$$

donde D_x es el coeficiente de difusión de X , que por simplicidad se supone idéntico en todas las direcciones del espacio; y ∇^2 es el operador Laplaciano, que depende de la dimensión espacial del sistema, así:

$$\mathfrak{R}^1: \nabla^2 X = \frac{\partial^2 X}{\partial r^2} \quad \text{geometría lineal} \quad [8.3]$$

$$\mathfrak{R}^2: \nabla^2 X = \frac{\partial^2 X}{\partial r_x^2} + \frac{\partial^2 X}{\partial r_y^2} \quad \text{geometría plana} \quad [8.4]$$

$$\mathfrak{R}^3: \nabla^2 X = \frac{\partial^2 X}{\partial r_x^2} + \frac{\partial^2 X}{\partial r_y^2} + \frac{\partial^2 X}{\partial r_z^2} \quad \text{geometría espacial} \quad [8.5]$$

donde r , r_x , r_y y r_z representan los componentes del vector posición correspondiente al punto del espacio que se considere. Dicho vector tendrá uno, dos o tres componentes dependiendo si se trata de espacios de una, dos o tres dimensiones, respectivamente. Los subíndices x , y y z hacen referencia a los ejes cartesianos.

Por tanto, una primera diferencia que aparece en los sistemas con difusión es que necesariamente se ha de establecer su dimensión espacial como planteamiento previo del modelo. Es decir, si el sistema se extiende sobre una superficie, se podrá estudiar considerando un modelo con sólo dos dimensiones espaciales. Por ejemplo, un ecosistema donde se estudia la distribución de poblaciones de especies en una región, puede considerarse un sistema plano, donde la difusión de especies es bidimensional. Además aparecen nuevos parámetros que afectarán al comportamiento o soluciones del sistema, como son: la *geometría* del mismo, el *tamaño*

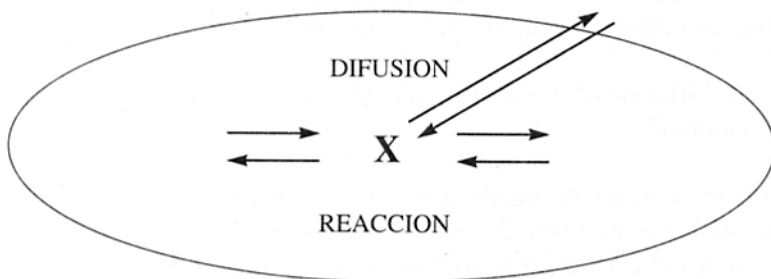


Figura 8.1. La variación de una variable X en un elemento de volumen no sólo es debida a las reacciones químicas a las que dicha variable se ve sometida, sino también a los procesos de difusión. Estos últimos implican un intercambio de X con los alrededores del elemento de volumen considerado.

y las *condiciones de contorno*, entendiendo por estas últimas las relaciones que existen entre el sistema y sus alrededores (si es un sistema aislado, cerrado o abierto para alguna o algunas de las variables).

Si además de a los procesos de difusión las sustancias o elementos que forman parte en el sistema se ven sometidos a transformaciones dinámicas que implican apariciones y desapariciones de las mismas (como consecuencia, por ejemplo, de reacciones químicas), la evolución temporal de dichos componentes dependerá también de estos procesos. Por tanto, para describir la evolución temporal de una sustancia en estas condiciones será necesario, junto al término correspondiente a la difusión, añadir aquel debido a los procesos cinéticos a los cuales dicha sustancia se ve sometida. Para ejemplificar la forma de las ecuaciones que aparecen en estos casos vamos a considerar, por simplicidad, un sistema donde sólo existen dos variables X , Y , ambas sujetas a procesos de reacción y difusión. El sistema de ecuaciones diferenciales que describe la evolución en el tiempo de las variables X e Y en cada punto del espacio, será del tipo:

$$\begin{aligned}\frac{\partial X}{\partial t} &= f_x(X,Y) + D_x \nabla^2 X \\ \frac{\partial Y}{\partial t} &= f_y(X,Y) + D_y \nabla^2 Y\end{aligned}\quad [8.6]$$

donde el primer sumando de cada ecuación representa la variación de X y de Y como consecuencia de los procesos de reacción del sistema; y el segundo los procesos de difusión. Como se aprecia en el sistema [8.6] las derivadas de X e Y respecto al tiempo vienen representadas como derivadas parciales, ya que existe también una dependencia de X e Y con respecto a la localización espacial como consecuencia de la difusión.

El estudio de las soluciones de sistemas con derivadas parciales es mucho más complicado que en el caso de sistemas homogéneos. La prueba es que no existe una clasificación general de soluciones de estos sistemas. Aún así, hay algunas soluciones particulares que sí pueden estudiarse y que han mostrado ser de gran utilidad para el estudio de diversos problemas biológicos interesantes, como veremos más adelante. Las soluciones pueden enmarcarse en dos grandes bloques:

- 1) *Soluciones estacionarias*, caracterizadas porque las variables del sistema no varían en el tiempo, y que pueden manifestarse, a su vez, de dos formas:
 - a) *Homogéneas*: donde en todos los puntos del espacio se mantiene el mismo valor de las variables, por tanto se cumple para toda variable, X , del sistema que:

$$\frac{\partial X}{\partial t} = 0 \quad \text{y} \quad \nabla^2 X = 0 \quad [8.7]$$

- b) *Inhomogéneas*: donde se mantiene estacionaria, es decir que no cambia en el tiempo, una distribución no homogénea de los valores de las variables, por tanto se cumple:

$$\frac{\partial X}{\partial t} = 0 \quad \text{pero} \quad \nabla^2 X \neq 0 \quad [8.8]$$

para toda variable, X , del sistema.

- 2) *Soluciones no estacionarias*: en este caso no existe una clasificación general, como se indicaba anteriormente, apareciendo una gran variedad de estructuras disipativas espaciotemporales, como *ondas estacionarias*, *ondas viajeras*, *frentes de osciladores*, *comportamientos erráticos*, etc. El estudio de estas soluciones conlleva analizar cada solución en cada caso particular, recurriendo en la mayor parte de los casos al análisis numérico.

En cualquier caso, y al igual que ocurría en los sistemas sin difusión, el punto de referencia siempre es el estado estacionario homogéneo. Como una primera aproximación al estudio de estos sistemas lo que se investiga es la estabilidad o inestabilidad de estos estados estacionarios. Obviamente, la aparición de inestabilidades implica el abandono por parte del sistema, ante la más pequeña fluctuación interna o externa, de dicho estado estacionario homogéneo, y la posterior evolución del sistema a alguna de las soluciones anteriormente comentadas, muchas de las cuales implican una rotura espontánea de simetría del sistema. O lo que es lo mismo, la aparición espontánea de estructuras como consecuencia de la no linealidad de las relaciones cinéticas entre los componentes del sistema. También aquí van a aparecer *bifurcaciones*, valores críticos de los parámetros para los cuales aparecen inestabilidades estructurales (en el sentido matemático discutido en el capítulo 3), coexistencia de distintos atractores para un valor determinado de los parámetros con su correspondiente región separatriz, etc. Lo que sucede es que a partir de estas ecuaciones de reacción-difusión, exceptuando el estudio de estabilidad sobre los estados estacionarios homogéneos, es mucho más difícil obtener la información anteriormente relatada, incluyendo las sucesivas bifurcaciones que pueden ir apareciendo en el sistema. En cualquier caso siempre queda el recurso de la integración numérica de las ecuaciones, que puede proporcionar una información muy valiosa sobre el comportamiento del sistema.

Antes de acometer el estudio de estabilidad de los estados estacionarios homogéneos de estos sistemas, vamos a estudiar las soluciones generales en sistemas cuyos componentes no están sometidos a transformaciones. Hacemos esto porque la forma de solucionar este problema más sencillo nos va a ilustrar sobre la forma general que toman las soluciones de las ecuaciones lineales en deriva

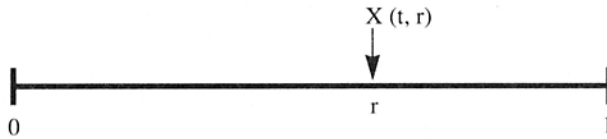


Figura 8.2. Proceso de difusión en un sistema unidimensional de longitud l . La variable X dependerá del tiempo (t) y del punto del sistema (r) que se considere.

das parciales, que van a aparecer en los estudios de estabilidad de los estados estacionarios homogéneos en los procesos de reacción-difusión. También, porque de una manera sencilla vamos a ver cómo influyen las condiciones de contorno sobre las posibles soluciones.

8.3. Soluciones de sistemas con sólo difusión

Para empezar vamos a estudiar el caso más simple: un sistema de dimensión lineal, donde sólo existe una sustancia, X , que difunde (fig.8.2). La evolución espacio-temporal de X vendrá dada por la siguiente ecuación diferencial en derivadas parciales:

$$\frac{\partial X(t,r)}{\partial t} = D_x \frac{\partial^2 X(t,r)}{\partial r^2} \quad [8.9]$$

que no es otra cosa que la ecuación de difusión de Fick [8.2] concretada para el caso unidimensional. Se puede comprobar fácilmente que

$$X(t,r) = (a \cos qr + b \sin qr)e^{\omega t} \quad [8.10]$$

es solución de la anterior ecuación. En efecto, no hay más que sustituir en [8.9] el valor de $X(r,t)$ expresado en [8.10] para comprobar que lo dicho es cierto. Además, el resultado de la anterior sustitución condiciona los valores de los parámetros que aparecen en [8.10], es decir, ω , a , b y q . En efecto, si derivamos la solución [8.10] respecto al tiempo, resulta:

$$\frac{\partial X}{\partial t} = \omega e^{\omega t} (a \cos qr + b \sin qr) \quad [8.11]$$

y derivando [8.10] dos veces respecto a r , resulta:

$$\frac{\partial^2 X}{\partial r^2} = q^2 e^{i\omega t} (a \cos qr + b \sin qr) \quad [8.12]$$

Si multiplicamos [8.12] por D_x y la igualamos a [8.11], de acuerdo con la ecuación original [8.9], se puede despejar el valor del parámetro ω :

$$\omega = D_x q^2 \quad [8.13]$$

Sustituyendo este valor de ω en [8.11] obtendremos la siguiente expresión para la solución de [8.9]:

$$X(t,r) = (a \cos qr + b \sin qr) e^{D_x q^2 t} \quad [8.14]$$

donde quedan aún por determinar los parámetros a , b y q , que pueden ser calculados al aplicar determinadas condiciones de contorno. En el sistema lineal la geometría del sistema es irrelevante, por lo que dichas condiciones de contorno quedan reducidas a las relaciones que existen entre el sistema y sus alrededores. Concretamente, se ha de especificar qué le sucede a la variable X justo en los extremos del sistema. Si el sistema tiene una longitud l , las fronteras se corresponden con $r=0$ y $r=l$. Se pueden establecer innumerables condiciones de contorno, pero hay dos que se emplean con más frecuencia debido a la sencillez de las soluciones que proporcionan, al mismo tiempo de poseer un indudable sentido físico, por ser condiciones que aparecen profusamente en la Naturaleza. Esta dos condiciones a las cuales nos referimos son las *condiciones de Newmann* y las *condiciones de Dirlich*.

a) *Condiciones de Newmann*. Equivalen a una situación de no-flujo en los extremos. Ello implica que las fronteras del sistema son impermeables para la variable X . Esta condición puede expresarse matemáticamente de la forma:

$$\left(\frac{\partial X}{\partial r} \right)_{r=0} = 0 \quad [8.15]$$

$$\left(\frac{\partial X}{\partial r} \right)_{r=l} = 0$$

Calculando estas derivadas según la solución [8.14]:

$$\left(\frac{\partial X}{\partial r}\right)_{r=0,l} = \left[q e^{D_r q^2 t} (a \operatorname{sen} qr + b \cos qr) \right]_{r=0,l} = 0 \quad [8.16]$$

La anterior igualdad se cumplirá si q es igual a cero, o bien si se hace cero el término encerrado en el paréntesis. La primera de las posibilidades obviamente no tiene interés, pues daría lugar a la solución trivial no dependiente de r (ecuación [8.10]). De la segunda de las posibilidades es precisamente de donde se puede extraer el valor de q , cuando éste es distinto de cero. En efecto, para $r=0$:

$$\left(\frac{\partial X}{\partial r}\right)_{r=0} = a \operatorname{sen} 0 + b \cos 0 = b = 0 \quad [8.17]$$

que permite deducir que $b=0$ para este tipo de condiciones de contorno. De modo similar, para $r=l$ se obtiene

$$\left(\frac{\partial X}{\partial r}\right)_{r=l} = a \operatorname{sen} ql = 0 \quad [8.18]$$

donde se ha considerado que $b=0$, según lo deducido en [8.17]. A partir de la última expresión se puede deducir el valor de q para estas condiciones de contorno. Obviamente, para que se cumpla [8.18] ha de suceder que $ql=n\pi$, lo cual permite despejar el valor de q :

$$q = \frac{n\pi}{l}; \quad \text{para } n = 0, 1, 2, \dots \quad [8.19]$$

Luego la ecuación [8.10], con condiciones de no-flujo, presenta infinitas soluciones del tipo:

$$X(r,t) = a e^{-D_r \frac{n^2 \pi^2 t}{l^2}} \cos \frac{n\pi}{l} r; \quad n=0, 1, 2, \dots \quad [8.20]$$

donde queda por determinar el parámetro a , que dependerá de las condiciones iniciales en la forma que analizaremos en los párrafos que siguen con un poco más de detalle. Observando detenidamente [8.20] vemos que X depende exponencialmente con el tiempo y sinusoidalmente con el espacio. Puesto que el coeficiente

de difusión de cualquier sustancia es siempre positivo, ello implica un decrecimiento exponencial con el tiempo. La dependencia sinusoidal con el espacio viene a través de una función coseno de la posición r , y la forma concreta de la solución depende de n , siendo el valor de este parámetro el número de onda de la solución. Como consecuencia de las condiciones de contorno impuestas sólo pueden aparecer soluciones con números de ondas enteros. Es decir, en el sistema podremos observar ondas espaciales con números de ondas 1, 2, etc, pero nunca números no enteros de ondas, al igual que si se fija un extremo de una cuerda en un punto del espacio, cualquier onda que se origine en la misma como consecuencia de aplicar un movimiento al otro extremo no puede tener cualquier número de ondas, sino que es una función de la distancia entre los dos extremos. Este tipo de restricciones sobre los números de onda aparecen siempre en ecuaciones en derivadas parciales, no sólo de reacción-difusión. Recuérdese que en la mecánica cuántica ondulatoria, el origen del número cuántico n se debe a semejantes razonamientos a partir de la ecuación de Schrödinger.

Con las soluciones de este tipo de ecuaciones ocurre algo semejante a lo que se vio sucedía en el capítulo 3 con las soluciones de las ecuaciones ordinarias: si se tienen varias soluciones, también es solución cualquier combinación lineal entre ellas. Aquí se obtiene una solución para cada valor entero de n , luego también será solución:

$$X(r,t) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n e^{-D \frac{n^2 \pi^2}{l^2} t} \cos \frac{n\pi}{l} r \quad [8.21]$$

siendo esta expresión la solución más general de la ecuación diferencial [8.9]. Si en la anterior expresión se hace cero el tiempo, se obtendrá el valor de la variable en las condiciones iniciales:

$$X(0,r) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n \cos \frac{n\pi}{l} r \quad [8.22]$$

La anterior expresión lo que indica es que, bajo este tipo de condición de contorno de no flujo, cualquier estado inicial del sistema se puede expresar como suma de distintas contribuciones de ondas con todos los números de ondas posibles. En el fondo no es otra cosa que el desarrollo en series de Fourier de la distribución de X correspondiente a la situación inicial (también llamada *perturbación inicial*). Los coeficientes a_n lo que indican es la proporcionalidad con la cual contribuyen los distintos números de onda n en la perturbación inicial. En la figura 8.3 se muestra un ejemplo de perturbación inicial posible descomponible en distintos

componentes de números de ondas, concretamente $n = 1, 3, 4$ y 7 . Estas cuatro ondas participan en distinta medida en la perturbación inicial. Para cualquier n distinto de los especificados anteriormente, los correspondientes a_n valdrán cero. b) *Condiciones de Dirlich*. Implican concentración constante en los extremos. Por tanto:

$$\left(\frac{\partial X}{\partial t}\right)_{r=0} = \left(\frac{\partial X}{\partial t}\right)_{r=l} = 0 \quad [8.23]$$

Esta condición se puede imponer físicamente de variadas formas, entre otras manteniendo una fuente y un sumidero en los extremos del sistema, obligando a que la concentración de X en ambos sitios sea constante y por tanto independiente del tiempo. De estas condiciones de contorno, y de una manera similar a lo hecho en el caso de la condición de Newmann, se pueden extraer los valores de a , b y q de la ecuación [8.14]. Así:

$$\left(\frac{\partial X}{\partial t}\right)_{r=0,l} = \left[D_x q^2 e^{D_x q^2 t} (a \cos qr + b \operatorname{sen} qr) \right]_{r=0,l} = 0 \quad [8.24]$$

donde para $r=0$ se obtiene que $a=0$, y para $r=l$

$$b \operatorname{sen} ql = 0 \quad [8.25]$$

que equivale a la misma serie de valores de q expresada en [8.19]. El tipo de soluciones que aparece es muy semejante al caso anterior: se trata de un desarrollo en serie de Fourier, pero esta vez en senos. Idénticas consideraciones sobre los valores de los coeficientes y la forma de la perturbación se pueden hacer en este caso, siguiendo análogos razonamientos. De aquí en adelante, y mientras no se advierta lo contrario, las condiciones de contorno que se suponen son las de no flujo o Newmann.

Como hemos visto pueden aparecer infinitas soluciones como consecuencia de los procesos de difusión, tantas como números de ondas distintos posibles (que son infinitos), así como todas las posibles combinaciones lineales entre ellos.

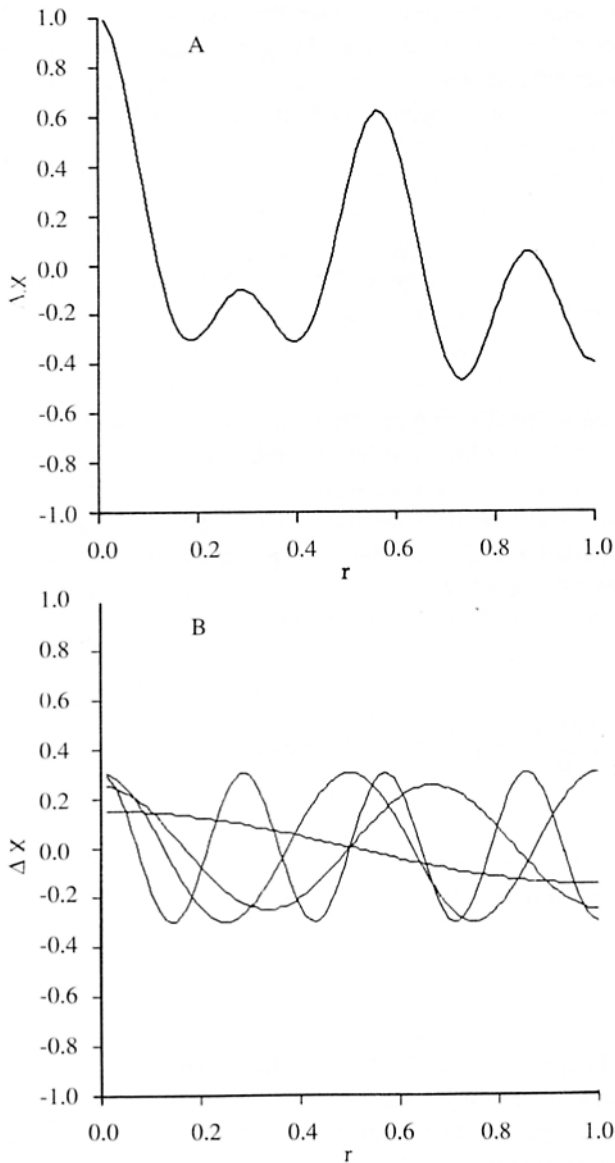


Figura 8.3. Ejemplo de perturbación inicial bajo las condiciones de no flujo en un sistema unidimensional. En abscisas se representa la posición r dentro del sistema, mientras que en ordenadas se representa el valor de la perturbación (δX) con respecto al estado homogéneo. Como se puede observar en la parte (a) de la figura, la forma de la perturbación puede ser compleja, pero siempre se puede expresar como suma de diferentes componentes de distintos números de ondas (serie de Fourier). En la parte (b) se muestra la descomposición de la perturbación de la parte (a) en las distintas contribuciones. Concretamente, la perturbación (a) tiene componentes de números de onda 1, 3, 4 y 7. Las contribuciones relativas de cada una de ellas se reflejan en el valor del parámetro a_n de [8.22]. Así, en este caso concreto $a_1=0.15$, $a_3=0.25$, $a_4=0.30$ y $a_7=0.30$.

Una pregunta surge de modo inmediato: ¿cual de estas soluciones es estable? Obviamente no estamos especialmente interesados en los procesos exclusivamente de difusión, sino más bien en los procesos de reacción-difusión, que se analizarán en el apartado siguiente. Sin embargo, el hacer el estudio de estabilidad en el caso más simple de la difusión puede resultar metodológicamente útil, al introducir conceptos que luego han de ser utilizados en los caso más complejos.

Como ya advertimos, una posible solución de estos sistemas es la solución de estado estacionario homogéneo, que implica idéntica concentración de X a lo largo de todo el sistema, así como una constancia temporal de la misma. Es decir, la igualdad simultánea a cero de los dos miembros de [8.9].

Veamos cómo se puede hacer el análisis de estabilidad de este estado. Supongamos que X^0 es el valor de estado estacionario homogéneo, y sobre él se introduce una perturbación $\delta X(r,t)$, de manera que la nueva solución será $X^0 + \delta X(r,t)$. Introduciendo este valor en [8.9] se obtendrá:

$$\frac{\partial X^0}{\partial t} + \frac{\partial \delta X}{\partial t} = D_x \frac{\partial^2 X^0}{\partial r^2} + D_x \frac{\partial^2 \delta X}{\partial r^2} \quad [8.26]$$

donde el primer término de ambos miembros valdrá cero, por tratarse X^0 precisamente de la solución de estado estacionario homogéneo. De esta forma [8.26] se verá reducida a:

$$\frac{\partial \delta X}{\partial t} = D_x \frac{\partial^2 \delta X}{\partial r^2} \quad [8.27]$$

ecuación formalmente idéntica a la [8.9], cuyas soluciones serán por tanto del mismo tipo. Es decir, aplicando condiciones de no flujo en los extremos del sistema, la solución será:

$$\delta X(r,t) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n e^{D_x \frac{n^2 \pi^2}{l^2} t} \cos \frac{n\pi}{l} r \quad [8.28]$$

Puesto que D_x siempre es positivo, el exponente de e siempre será negativo, queriendo decir esto que a tiempo infinito todos los componentes de la serie tenderán a cero. Es decir, la perturbación inicial introducida sobre el estado estacionario homogéneo, sean cuales sean los componentes de números de onda de dicha perturbación, desaparecerá a tiempo infinito. Por tanto, en estas

circunstancias, y con estas condiciones de contorno, el estado estacionario homogéneo siempre será asintóticamente estable. Lo que quiere decir que simplemente por procesos de difusión no pueden aparecer espontáneamente en el sistema estructuras disipativas: inhomogeneidades, propagación de ondas, etc..

8.4. Soluciones de sistemas de reacción-difusión

De igual modo que se hacía en el estudio y caracterización de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias parciales, el primer paso consiste en determinar el número y la estabilidad de las soluciones estacionarias homogéneas o puntos fijos del sistema [8.6]. Estas soluciones, resultado de aplicar las condiciones dadas en [8.7] sobre [8.6], se calculan resolviendo el sistema de ecuaciones que resulta de igualar a cero todos los términos de *reacción*, que para el caso particular de dos variables toma la forma:

$$\begin{aligned} f_x(X,Y) &= 0 \\ f_y(X,Y) &= 0 \end{aligned} \quad [8.29]$$

Una vez determinadas cada una de las soluciones estacionarias homogéneas, se estudia su estabilidad. Del mismo modo que se hacía en sistemas sin difusión, se realiza una perturbación. El nuevo estado del sistema se puede expresar como un desarrollo en serie de Taylor alrededor del estado estacionario homogéneo sobre el que se ha realizado la perturbación. Si además esta perturbación es suficientemente pequeña se pueden eliminar los términos de la expansión de grado mayor que uno, resultando un sistema de ecuaciones diferenciales lineales en derivadas parciales similar al caso de los problemas sin difusión considerados en el capítulo 3:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \delta X}{\partial t} &= a_{11} \delta X + a_{12} \delta Y + D_x \frac{\partial^2 \delta X}{\partial r^2} \\ \frac{\partial \delta Y}{\partial t} &= a_{21} \delta X + a_{22} \delta Y + D_y \frac{\partial^2 \delta Y}{\partial r^2} \end{aligned} \quad [8.30]$$

Con la diferencia de que ahora, lógicamente, aparecen los términos correspondientes a la difusión. Los coeficientes a_{11} , a_{12} , etc, tienen el mismo significado físico de entonces, y representan el valor que toman las derivadas parciales de f_x y f_y en con respecto a las variables en el estado estacionario de referencia. También aquí se puede aplicar el importante Teorema enunciado entonces: si la solución trivial ($\delta X=0$, $\delta Y=0$) del anterior sistema de ecuaciones lineales (que también podemos llamar como en aquel caso sistema variacional linealizado) es asintóticamente

estable, también lo será el estado estacionario homogéneo a partir del cual hemos obtenido dicho sistema lineal. Dada la semejanza formal entre este sistema de ecuaciones y la ecuación de difusión de Fick [9.9], es de esperar que las soluciones sean del mismo tipo, es decir, como la expresada en [9.10], con la consideración de que ahora ω dependerá, lógicamente, de los coeficiente a_{11} , a_{12} , etc., del sistema variacional. Las condiciones de contorno afectarán de forma similar al caso de sólo difusión, como es fácil demostrar sin más que seguir paso a paso las mismas etapas y consideraciones que en el apartado anterior. De esta forma, las soluciones de [9.30] con las condiciones de no flujo serán de la forma:

$$\begin{aligned}\delta X(t,r) &= A_n e^{\omega t} \cos \frac{n\pi}{l} r \\ \delta Y(t,r) &= B_n e^{\omega t} \cos \frac{n\pi}{l} r\end{aligned}\quad [8.31]$$

donde A_n y B_n son constantes relacionadas con las condiciones iniciales; l es la longitud (tamaño) del sistema; n el número de ondas que parece como consecuencia de las condiciones de contorno; y ω dependerá, como hemos dicho, de los valores de los coeficientes del sistema variacional. El papel de ω es decisivo en la inestabilidad o estabilidad del estado estacionario homogéneo, pues dependiendo del signo de la parte real de ω la perturbación se amortiguará o crecerá con el tiempo, y por tanto la solución será estable o inestable, respectivamente.

Los valores de ω son fáciles de obtener a partir del sistema variacional linealizado [8.30], siguiendo pasos semejantes a los realizados en el capítulo 3. Para el ejemplo que nos ocupa, si derivamos las soluciones generales [8.31] respecto al tiempo y al espacio (es decir respecto a las variables independientes t y r), se obtiene, para la variable δX :

$$\begin{aligned}\frac{\partial \delta X}{\partial t} &= A_n \omega e^{\omega t} \cos \frac{n\pi}{l} r \\ \frac{\partial^2 \delta X}{\partial r^2} &= A_n \frac{n^2 \pi^2}{l^2} e^{\omega t} \cos \frac{n\pi}{l} r\end{aligned}\quad [8.32]$$

y expresiones semejantes para la variable δY . Substituyendo estos valores de δX y δY en el sistema [8.30] y simplificando convenientemente, se obtiene:

$$\begin{aligned}A_n \left(a_{11} D_x \frac{n^2 \pi^2}{l^2} - \omega \right) + B_n a_{12} &= 0 \\ A_n a_{21} + B_n \left(a_{22} D_y \frac{n^2 \pi^2}{l^2} - \omega \right) &= 0\end{aligned}\quad [8.33]$$

Despejando A_n de la primera de las anteriores ecuaciones y sustituyendo su valor en la segunda se obtiene la siguiente expresión:

$$B_n \left(\frac{a_{12}}{\omega} - \frac{a_{11} D_x \frac{n^2 \pi^2}{l^2}}{a_{22} D_y \frac{n^2 \pi^2}{l^2} - \omega} \right) = 0 \quad [8.34]$$

Siempre que B_n sea distinto de cero, que es la situación más general para las condiciones iniciales, lo que habrá de ser cero será el contenido del paréntesis de la anterior ecuación. Igualando a cero el contenido de dicho paréntesis nos proporciona una ecuación de segundo grado en ω :

$$\omega^2 \left(a_{11} + a_{22} \frac{D_x D_y \frac{n^2 \pi^2}{l^2}}{\omega} \right) - \left(a_{11} D_x \frac{n^2 \pi^2}{l^2} \right) \left(a_{22} D_y \frac{n^2 \pi^2}{l^2} \right) - a_{12} a_{21} = 0 \quad [8.35]$$

correspondiendo esta expresión a la ecuación característica del sistema de ecuaciones [8.30]. Por otra parte es equivalente a la siguiente ecuación:

$$\begin{vmatrix} a_{11} D_x \frac{n^2 \pi^2}{l^2} - \omega & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} D_y \frac{n^2 \pi^2}{l^2} - \omega \end{vmatrix} = 0 \quad [8.36]$$

Hay que señalar que en este caso la ecuación característica depende del número de ondas n , por tanto también sus soluciones. Es decir, para cada valor de n aparecerá un par de autovalores, ω_{n1} y ω_{n2} . Como n toma valores desde 0 hasta infinito, esto quiere decir que tendremos una colección infinita de pares de autovalores de la matriz:

$$\begin{pmatrix} a_{11} D_x \frac{n^2 \pi^2}{l^2} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} D_y \frac{n^2 \pi^2}{l^2} \end{pmatrix} \quad [8.37]$$

cuya traza y determinante serán expresados como:

$$T(n) = a_{11} + a_{22} (D_x + D_y) \frac{n^2 \pi^2}{l^2}$$

$$\Delta(n) = \left(a_{11} - D_x \frac{n^2 \pi^2}{l^2} \right) \left(a_{22} - D_y \frac{n^2 \pi^2}{l^2} \right) - a_{12} a_{21} \quad [8.38]$$

Es decir, que ahora, en contraste con los sistemas sin difusión, la estabilidad de una solución concreta depende no solo de los coeficientes del Jacobiano, sino también de nuevos parámetros que aparecen como consecuencia de la difusión:

- Los propios coeficientes de difusión D_x , D_y . Como es lógico, para el caso particular de que ambos coeficientes sean cero, las ecuaciones [8.38] son idénticas a las calculadas para sistemas sin difusión.
- El número de onda n , lo que puede representar que, sin modificar ningún parámetro del sistema, existan valores de n para los cuales la solución homogénea sea estable, y otros valores para los cuales sea inestable.
- Y por último el tamaño l del sistema, que puede hacer que una solución que es estable para un determinado tamaño, no lo sea a partir de otro. Como veremos, este factor es muy importante en los modelos de *diferenciación celular y morfogénesis*.

Como ilustración, en la fig.8.4 y figura 8.12 se muestran dos tipos de situaciones características en sistemas de reacción-difusión. Si se da el caso, por ejemplo, de que dado un conjunto de valores de los parámetros del sistema, incluyendo los coeficientes de difusión, $T(n)$ es negativo para todo l y n , la estabilidad de la solución homogénea del sistema vendrá determinada por el signo de $\Delta(n)$. En este caso la situación recogida en la fig.8.4, en el cual $\Delta(n)$ tomaría valores positivos para todo n y cualquier valor de l , implicaría la estabilidad del estado estacionario homogéneo para todo tamaño del sistema. Por el contrario, la situación de la de la figura 8.12 implica que la solución homogénea se hace inestable a partir de un determinado tamaño crítico donde $\Delta(l)$ se hace negativo (que equivale a decir que aparecen dos autovalores reales de signo opuesto). Por tanto cualquier perturbación del estado estacionario se vería amplificada y el sistema evolucionaría a otro tipo de solución no homogénea (en el caso particular que estudiamos aparecería un perfil inhomogéneo estable que dependería del tamaño del sistema y de la forma de la perturbación realizada).

Ahora bien, ¿existe alguna forma de predecir cuál va a ser la forma del perfil estable hacia el cual va evolucionar el sistema?. Para ello hay que estudiar con más detalle la forma concreta de las ecuaciones [8.31], que establecen la evolución de la perturbación inicial sobre el estado estacionario. De la solución de la ecuación característica [8.36] resultan dos autovalores ω_1 y ω_2 , para cada valor de n , luego las soluciones serán también:

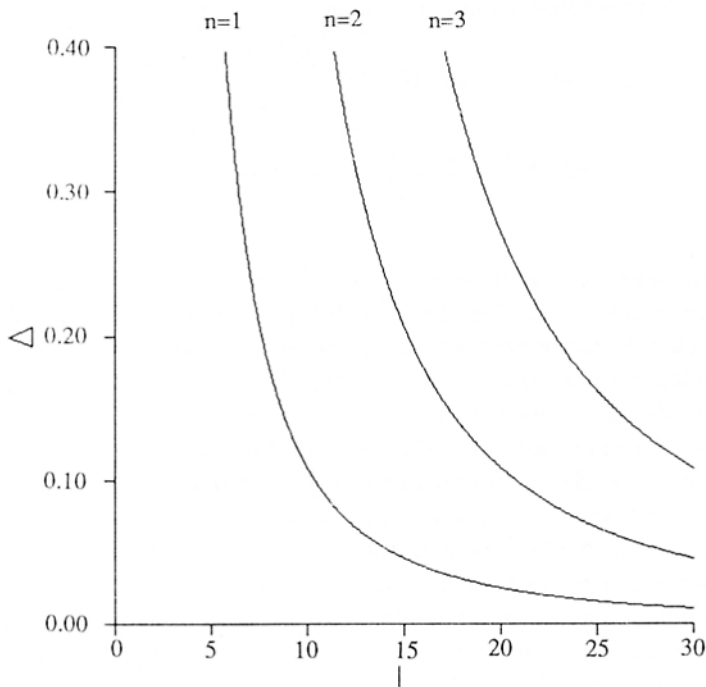


Figura 8.4. Ejemplo de sistema en el cual el estado estacionario homogéneo es estable para cualquier tamaño del sistema. Si se supone que, para el conjunto de valores de los parámetros elegido, T siempre es negativo y Δ siempre es positivo para cualquier valor de l y n , los autovalores de [8.37] serán siempre negativos. Lo contrario ocurre con el caso representado en la figura 8.12, donde $T(n)$ siempre es positivo, pero $\Delta(n)$ es positivo o negativo, dependiendo de l .

$$\begin{aligned}
 \delta X(t,r) &= A_{n1} e^{\omega_{n1} t} \cos \frac{n\pi}{l} r \\
 \delta Y(t,r) &= B_{n1} e^{\omega_{n1} t} \cos \frac{n\pi}{l} r \\
 \delta X(t,r) &= A_{n2} e^{\omega_{n2} t} \cos \frac{n\pi}{l} r \\
 \delta Y(t,r) &= B_{n2} e^{\omega_{n2} t} \cos \frac{n\pi}{l} r \\
 n &= 0, 1, 2, \dots
 \end{aligned}
 \tag{8.39}$$

donde los subíndices n representan las parejas de soluciones. Si [8.39] son soluciones del sistema, también lo serán cualquier combinación lineal de ellas, por tanto la forma más general de las soluciones será:

$$\begin{aligned}\delta X(t,r) &= \sum_{n=0}^{\infty} (A_{n1} e^{\omega_{n1} t} + A_{n2} e^{\omega_{n2} t}) \cos \frac{n\pi}{l} r \\ \delta Y(t,r) &= \sum_{n=0}^{\infty} (B_{n1} e^{\omega_{n1} t} + B_{n2} e^{\omega_{n2} t}) \cos \frac{n\pi}{l} r\end{aligned}\quad [8.40]$$

Hay que resaltar que a su vez, los autovalores ω_{1n} y ω_{2n} dependen de los parámetros del sistema, del tamaño del mismo l , y de n . Para el instante inicial de la perturbación, $t=0$, el sistema [8.40] toma la forma

$$\begin{aligned}\delta X(0,r) &= \sum_{n=0}^{\infty} (A_{n1} + A_{n2}) \cos \frac{n\pi}{l} r \\ \delta Y(0,r) &= \sum_{n=0}^{\infty} (B_{n1} + B_{n2}) \cos \frac{n\pi}{l} r\end{aligned}\quad [8.41]$$

que no es otra cosa que el desarrollo en serie de Fourier de la perturbación inicial (es decir de la distribución a tiempo cero de δx y δy en cada punto del espacio). En principio, cualquier perturbación inicial aleatoria tendrá muchos componentes de distinto número de ondas, pero sólo aquellos para los cuales los correspondientes autovalores tengan parte real positiva se verán amplificadas como consecuencia de la evolución temporal indicada en [8.40]. Todas las contribuciones para las cuales los correspondientes autovalores tengan parte real negativa se amortiguarán. Esto tiene dos consecuencias importantes:

- 1) Para que un estado estacionario homogéneo sea asintóticamente estable es absolutamente necesario que todas las partes reales de los infinitos autovalores del sistema (para $n = 0, 1, 2, \dots$) sean negativas. Basta que para un componente de número de onda el autovalor correspondiente tenga una parte real positiva para que el estado estacionario homogéneo se haga inestable.
- 2) Pero aunque para un determinado número de onda el autovalor tenga parte positiva, para que el sistema abandone el estado estacionario homogéneo es necesario que la perturbación inicial tenga algún componente de ese número de onda.

Supongamos que sólo para el número de onda n_i los autovalores tienen parte real positiva. Por tanto el estado estacionario homogéneo es inestable, según se ha establecido en el punto anterior. Imaginemos ahora que la perturbación que se realiza sobre dicho estado estacionario no tiene componente de número de onda n_i . La perturbación introducida se amortiguará y desaparecerá. Sin embargo, en los sistemas reales las perturbaciones originadas sobre ellos raramente son deterministas, sino más bien causadas por fluctuaciones estadísticas alrededor de los valores medios. Estas fluctuaciones estadísticas, más tarde o más temprano tendrán algún componente de número de onda para el cual los autovalores tienen parte real

positiva, y por tanto el sistema abandonará espontáneamente el estado estacionario homogéneo.

Por tanto, si la solución homogénea es inestable, el sistema se alejará de él, pero al menos en las fases iniciales, y mientras la linealidad de las ecuaciones [8.30] se cumplan, este alejamiento se hará amplificando aquellos números de ondas para los cuales los autovalores tienen parte real positiva. Cuando el sistema se ha alejado suficientemente del estado estacionario empezarán a tomar un papel predominante los términos no lineales de las ecuaciones [8.6], y la situación final, aunque «recuerde» en cierta medida la perturbación inicial, no tiene por qué tener únicamente los componentes anteriormente comentados.

8.5. Ejemplos en sistemas de reacción-difusión

Parece bastante obvio que como consecuencia de introducir la difusión en sistemas no lineales el comportamiento se haga más complejo, pudiendo dar lugar, como ya advertíamos en la introducción de este capítulo, a la aparición espontánea de *estructuras espaciales disipativas*. Pero esto no siempre es así, en el sentido de que en cierto modo la difusión tiende a estabilizar el estado estacionario homogéneo. Veremos en este apartado dos ejemplos contrapuestos: el primero, en el cual se observa la estabilización de la homogeneidad como consecuencia de la difusión; el segundo, donde, como consecuencia de la difusión, aparecen estructuras espaciales inhomogéneas. En el apartado siguiente consideraremos un caso, como es el de la *diferenciación celular*, donde la formación de estructuras disipativas juega un papel fundamental en dichos procesos.

Volvamos al ejemplo de Locka- Volterra analizado con detalle en el capítulo 3. Como se veía allí, aparecían dos estados estacionarios, uno de los cuales ($X^0=0$, $Y^0=0$) tenía el carácter de punto silla (por tanto inestable), y el otro ($X^0=1$, $Y^0=A$) era un centro, obteniéndose a su alrededor órbitas periódicas estables según Liapunov, que darán lugar a un comportamiento oscilatorio de predador (Y) y depredado (X), cuya amplitud y periodo de oscilación dependerán de las condiciones iniciales. Consideremos ahora cual será el efecto de la difusión sobre este estado estacionario. Para ello hemos de replantear las ecuaciones cinéticas correspondientes, transformándose en ecuaciones en derivadas parciales:

$$\begin{aligned} \frac{\partial X}{\partial t} &= AX - YX + D_x \frac{\partial^2 X}{\partial r^2} \\ \frac{\partial Y}{\partial t} &= YX - Y + D_y \frac{\partial^2 Y}{\partial r^2} \end{aligned} \quad [8.42]$$

donde, por simplicidad, se ha supuesto geometría unidimensional en el sistema. Una solución de estado estacionario homogéneo seguirá siendo, al igual que en el

caso en el cual no se consideraba la difusión, $X^0=I$, $Y^0=A$. La matriz cuyos autovalores son responsables de la estabilidad o inestabilidad de dicho estado estacionario toma la forma:

$$\begin{pmatrix} D_x \frac{n^2 \pi^2}{l^2} & 1 \\ A & D_y \frac{n^2 \pi^2}{l^2} \end{pmatrix} \quad [8.43]$$

tomando la traza y determinante de dicha matriz los valores:

$$\begin{aligned} T(n) &= (D_x + D_y) \frac{n^2 \pi^2}{l^2} \\ \Delta(n) &= D_x D_y \frac{n^4 \pi^4}{l^4} + A \end{aligned} \quad [8.44]$$

siendo $T(n)$ siempre negativo y $\Delta(n)$ siempre positivo. Por otra parte $T^2(n) - 4\Delta(n)$ es siempre positivo. Ello implica que para cualquier valor de n todos los autovalores tendrán parte real negativa, y por tanto el estado estacionario homogéneo es asintóticamente estable frente a cualquier perturbación. Esto es, la difusión «estabiliza» el estado estacionario homogéneo.

Veamos ahora un ejemplo bien distinto, donde se observa la aparición de estructuras disipativas como consecuencia de inestabilidades que aparecen en el estado estacionario homogéneo. El modelo que vamos a presentar fue propuesto por J.L. Deneubourg en 1976 para explicar las primeras fases en la formación de nidos de termitas, y es un ejemplo típico de aparición de *orden por medio fluctuaciones*. En este modelo se muestra cómo, mediante un sistema simple de reacción-difusión, es posible explicar la aparición de estructuras geométricas espaciales dentro del comportamiento ordenado de sociedades de insectos.

Experimentalmente se observa que el comienzo de la construcción del nido de las termitas se desarrolla en dos fases:

- a) los insectos van amontonando material de construcción de forma desordenada.
- b) A partir de un cierto tamaño los insectos pasan a depositar material en puntos geoméricamente distribuidos, formando los pilares sobre los que se terminará construyendo el nido en etapas sucesivas.

El modelo propuesto para explicar el comportamiento de las termitas en estas dos primeras fases se basa en las siguientes hipótesis:

- 1) Las termitas, cuya concentración en cada zona del espacio se denota por C , mezclan una cierta feromona H con el material de construcción P al transportarlo.

- 2) La feromona H difunde por el medio.
- 3) Las termitas son atraídas por el olor de H y tienden a depositar el material de construcción en las zonas de mayor concentración de feromona.

A partir de las hipótesis anteriores se elabora el modelo cinético representado en la figura 8.5. En este esquema cinético la acción de H tiene un efecto catalítico positivo sobre el depósito de material P . P^* representa el material *inactivo*, es decir, que ha perdido el olor de feromona.

A partir del modelo cinético de la figura 8.5 se plantea el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial P}{\partial t} &= k_1 C - k_2 P \\
 \frac{\partial H}{\partial t} &= k_2 P - k_4 H + D_H \nabla^2 H \\
 \frac{\partial C}{\partial t} &= F^e - k_1 C + D_C \nabla^2 C + \gamma \nabla(C \nabla H)
 \end{aligned}
 \tag{8.45}$$

donde F^e representa el flujo de insectos trayendo material al *sistema* (región del espacio donde se está realizando la construcción del nido); D_C es el coeficiente de dispersión al azar de las termitas (equivale a un coeficiente de difusión); k_i , son constantes cinéticas; D_H , es el coeficiente de difusión de H . La ecuación de evolución de C recoge un término no lineal que representa la acción *positiva* del gradiente de H sobre la dinámica de C .

El sistema [8.45] presenta el estado estacionario homogéneo:

$$\begin{aligned}
 P^o &= \frac{F^e}{k_2} \\
 H^o &= \frac{F^e}{k_4} \\
 C^o &= \frac{F^e}{k_1}
 \end{aligned}
 \tag{8.46}$$

El análisis de estabilidad de esta solución muestra que, para tamaños pequeños del sistema, es decir, cuando el amontonamiento de material no es muy grande,

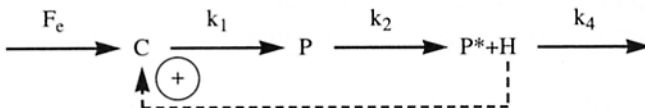


Figura 8.5. Modelo cinético propuesto por Deneubourg (1976) para el crecimiento de nido de termitas. Para más detalles, ver texto.

este estado estacionario es estable. Pero existe un tamaño crítico a partir del cual se hace inestable, y el sistema evoluciona hacia una solución estacionaria estable pero no homogénea. En la figura 8.6 se muestra el perfil de distribución espacial de P alcanzado cuando el estado homogéneo se hace inestable. Como se puede apreciar este perfil implica el apilamiento de material preferentemente en una zona frente a otras, siguiendo un patrón regular.

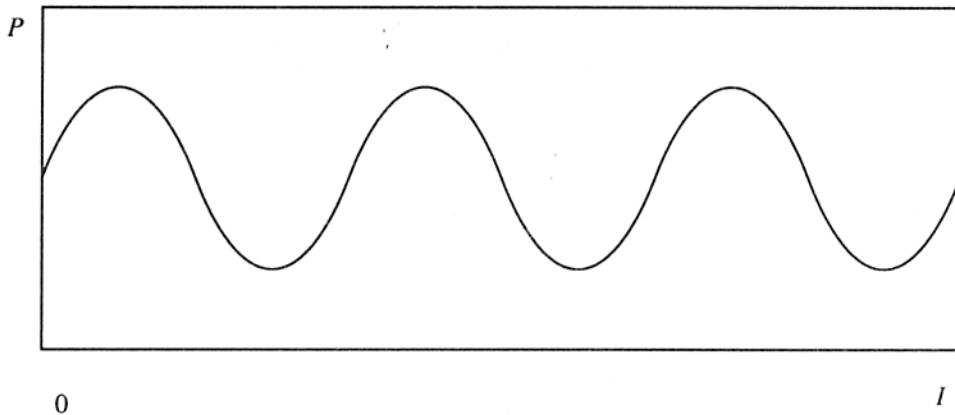


Figura 8.6. Solución estacionaria inhomogénea estable del sistema de ecuaciones [8.45] para un tamaño del sistema para el cual el estado estacionario homogéneo es inestable. La concentración de P se calcularon por integración numérica del sistema de ecuaciones antes referido con el siguiente valor de los parámetros: $F_c = 3$, $k_1 = k_2 = k_4 = 0.8888$, $D_c = 0.01$, $D_H = 6.25 \times 10^{-2}$ y $\Gamma = -0.4692 \times 10^{-2}$.

Conviene destacar de este ejemplo, que la realización de las tareas complejas que conducen a la aparición de estructuras regulares, no son consecuencia de complicados mecanismos de medida y diseño del espacio de construcción. Sino que aparecen como consecuencia directa inevitable de las interacciones no lineales de los elementos del sistema (reacción) cuando existen procesos de difusión y restricciones impuestas por el medio externo. También es de destacar un hecho significativo que se desprende del análisis del modelo y que se puede comprobar experimentalmente. Si una vez comenzada la elaboración del nido se destruyera parte del mismo, de manera que, aún corseándose parte de su estructura, el tamaño resultante fuera menor que el crítico, nuevamente el estado estacionario homogéneo sería estable, y las termitas «olvidarían» la parte de nido ya construido, comenzando nuevamente a acumular tierra en forma homogénea hasta alcanzar nuevamente el tamaño crítico. No hay, por tanto, «inteligencia» en este comportamiento, sino más bien un ciego discurrir del sistema siguiendo unas leyes deterministas fundamentalmente marcadas por las ecuaciones que acabamos de comentar.

8.6. Modelos de diferenciación celular y morfogénesis

El problema de la diferenciación celular es sin duda uno de los más interesantes que tiene planteados la Biología Molecular. Su solución pasa por conocer los mecanismos mediante los cuales una serie de células indiferenciadas, conteniendo todas ellas idéntica información genética, dan lugar, a lo largo del desarrollo embrionario, a una serie de líneas celulares somáticas en las cuales solamente se expresan parte del genoma. Este problema está aún hoy día sin resolver completamente, a pesar de los avances que se han hecho en el estudio de estos sistemas. Obviamente, en este capítulo únicamente nos vamos a referir a los mecanismos generales que, dentro del contexto de la *Termodinámica de Procesos muy Alejados del Equilibrio*, pueden arrojar alguna luz sobre el problema, no pretendiendo entrar en los mecanismos moleculares y celulares que dan lugar a los mismos, y que es el objeto de otras materias. En general, la *ontogénesis* se puede enmarcar como un proceso *espacio-temporal* que implica a procesos subcelulares los cuales finalmente se reflejan en modificaciones morfológicas a nivel supracelular. Obviamente este complicado proceso requiere de sofisticados mecanismos de regulación de gran variedad de procesos, tales como la *diferenciación celular*, el *crecimiento*, la *mitosis*, los *movimientos celulares*, la formación de *contactos celulares* y movimientos colectivos a nivel supracelular que implican los procesos de *gastrulación*. Nuestro propósito en el presente capítulo es menos amplio y ambicioso. Únicamente trataremos de establecer algunos modelos que expliquen racionalmente las primeras fases del desarrollo embrionario, a saber, desde el momento en que el cigoto se empieza a dividir produciendo un aumento de tamaño del *campo morfogenético*, pero todavía compuesto por células sin diferenciar, hasta que en dicho campo aparecen líneas precisas de diferenciación celular.

Si nos fijamos en las primeras fases del desarrollo embrionario existen dos características fenomenológicas bastante llamativas: en los primeros momentos tiene lugar un *crecimiento indiferenciado* de células a partir del óvulo fecundado inicial, pero llegado a un determinado tamaño del embrión empiezan a aparecer unas *líneas virtuales de diferenciación*. La primera pregunta que se plantea es ¿qué mecanismos generales pueden dar lugar a semejante proceso? Aunque en apariencia el proceso pudiera ser muy complicado, y se presenta como uno de los más sofisticados que puedan tener lugar en el sistema biológico, veremos que probablemente los mecanismos básicos pueden ser bastante generales. Para centrar este estudio es muy útil definir el concepto de *campo morfogenético*, entendiéndolo como un *conjunto de células funcionalmente acopladas cuyo desarrollo sucede bajo el control de un proceso regulador común* (Robertson y Cohen, 1972). El tamaño del campo morfogenético, referido a las primeras fases del desarrollo embrionario, suele ser pequeño, y comprender un número de células entre 10 y 100. Nuestro estudio se centrará, como venimos comentando, en los mecanismos que hacen posible que en semejante campo tenga lugar un proceso de diferenciación celular,

además espacialmente organizado. Como se puede intuir, el problema, en el fondo, se reduce a una cuestión de organización espacio-temporal, si bien con algunas características peculiares. En primer lugar, los hechos puestos de manifiesto en el proceso de diferenciación están implícitamente contenidos en el genoma de las células, y la diferenciación se manifiesta a nivel macroscópico de forma organizada dentro del campo morfogenético, estando las distintas zonas de diferenciación separadas por líneas virtuales. Es decir, en un campo morfogenético donde ya aparecen células somáticas, las distintas clases de células están nítidamente separadas en regiones concretas del campo, no existiendo «gradientes» suaves de diferenciación. Además, estos «*patterns*» espaciales deben ser estables frente a fluctuaciones estadísticas, e incluso frente a pequeñas perturbaciones inducidas desde el exterior.

Hace ya bastantes años Wolpert (1969, 1971, 1975) estableció un modelo mínimo para la diferenciación en campos morfogenéticos. En él se establecían las bases mínimas necesarias para que se de un proceso de diferenciación. Trataremos muy sucintamente de comentar dicho modelo. En resumen viene a establecer que, para que ocurra un proceso de diferenciación en un campo morfogenético, han de cumplirse dos condiciones:

- 1) La existencia de una *información posicional*.
- 2) La existencia de una *diferenciación posicional*.

Comentaremos brevemente en qué consisten estas dos ideas. La información posicional lo que significa es que de alguna manera las células deben conocer en qué posición del campo morfogenético se encuentran: una célula concreta debe poseer, mediante algún mecanismo, información sobre su posición (si se encuentra en un extremo del campo, en el medio, etc). Una vez conocida su posición, la célula la «interpreta» de acuerdo con su contenido genético, expresándose sólo parte del mismo (diferenciación posicional). Wolpert plasmó estas ideas en un modelo, al que le dió el nombre de *modelo de la bandera francesa*, donde se ejemplifican muy bien las ideas anteriormente apuntadas, y del que haremos un resumen. Imaginemos una serie de células con idéntico contenido informativo, información que se concreta en tres genes estructurales, cada uno de ellos codificando un «color», a saber, *azul*, *blanco* y *rojo*. Pero de estos tres genes estructurales sólo se expresa uno dependiendo de su posición dentro del campo morfogenético. Supongamos, tal como viene representado en la figura 8.7, que dicho campo morfogenético es bidimensional, de manera que la posición de cada célula viene determinada por el valor de las dos coordenadas cartesianas x e y . Supongamos que las células poseen algún mecanismo mediante el cual puedan conocer su posición (información posicional), que es tanto como conocer el valor de las dos coordenadas x e y , e interpretan dicha información con una serie de condicionantes, por ejemplo:

- 1) Si $x < x_1$, y para todo y , sólo se expresa el color azul.
- 2) Si $x_1 > x > x_2$ y para todo y , sólo se expresa el color blanco.
- 3) Si $x > x_2$ y para todo y , sólo se expresa el color rojo.

De esta manera el «pattern» espacial de diferenciación que aparecerá, tal como se ve en la figura 8.7, corresponde a la bandera francesa.

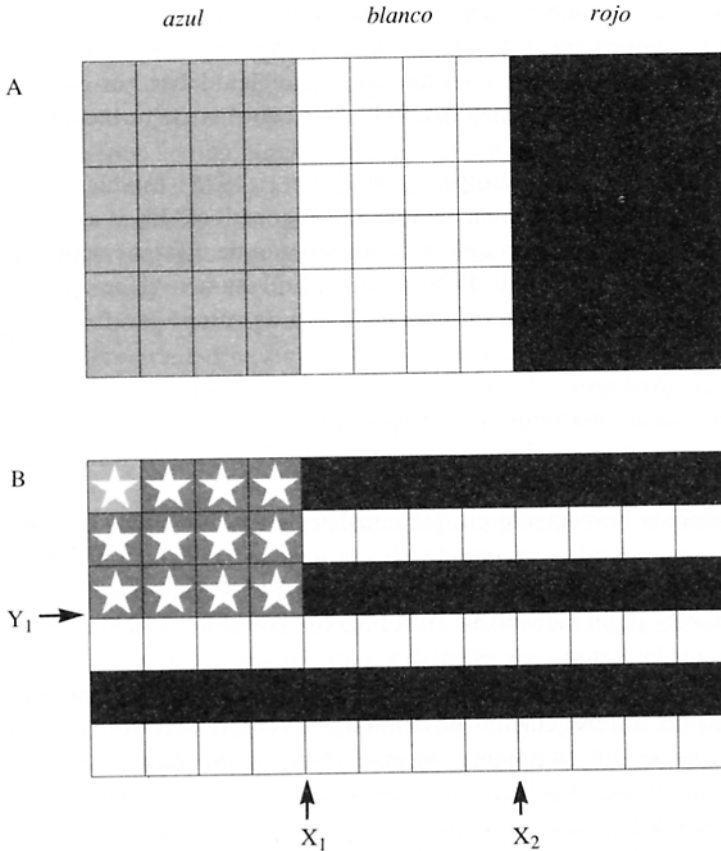


Figura 8.7. Ejemplo del modelo de Wolpert de la bandera francesa. (a) Una serie de células poseen tres genes estructurales que codifican para distintos colores (azul, blanco y rojo). De acuerdo con su posición (*información posicional*) se expresa sólo uno de los tres (*diferenciación posicional*), dando lugar a un «pattern» de bandera francesa. (b) Una distinta interpretación de la misma información posicional puede dar lugar a otro «pattern» distinto (para más detalles, ver texto).

Para ilustrar mejor estos mecanismos supongamos ahora la existencia de un mutante de bandera francesa que, aun conteniendo los mismos genes estructurales posea distintos mecanismos de interpretación de la información posicional. Es

decir, la información posicional es la misma (las células reconocen de idéntica manera donde se encuentran dentro del campo morfogénico), pero interpretan de distinta forma dicha información. Por ejemplo, si las células están en la parte superior izquierda del campo ($x < x_1$, $y > y_1$) las células expresan simultáneamente azul y blanco, dando lugar a estrellas. En cambio, en el resto del campo, para todo x , y a intervalos de y , sólo se expresa el rojo o el blanco. El resultado, con la misma información posicional y la misma información estructural (lo único que ha variado es la interpretación que cada célula hace de la información posicional) da lugar a un «pattern» distinto de diferenciación: el resultado se parece más a la *bandera americana* que a la francesa, como se puede observar en la parte *b* de la misma figura. ¿Qué sucedería si trasplantáramos la célula señalada como *a* en la bandera francesa a la posición *a'* de la bandera americana? Según el modelo que estamos exponiendo, y tal como se muestra en la figura 8.8, dicha célula

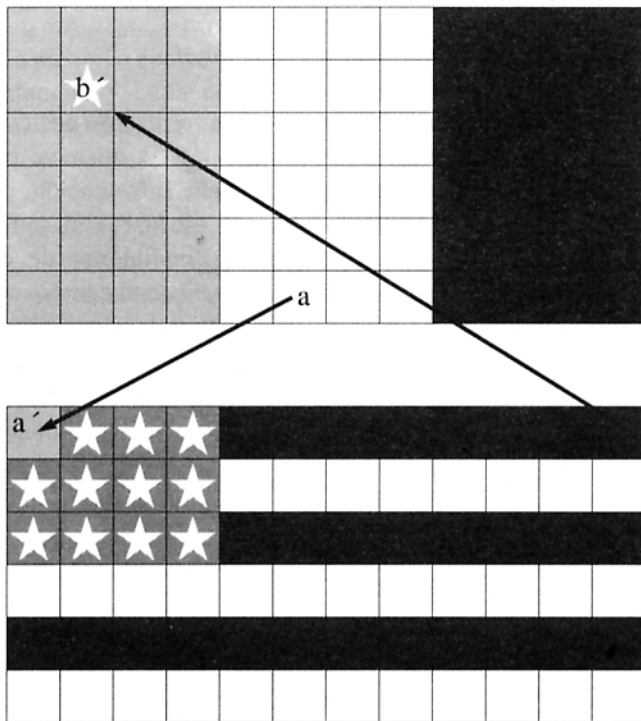


Figura 8.8. Resultados previsibles de trasplantes de células entre campos morfogénicos, de acuerdo con el modelo de Wolpert. (para más detalles, ver texto).

interpretaría su propia información genética de acuerdo con su posición dentro del campo y con sus mecanismo de interpretación de dicha información, apareciendo por tanto una célula azul, independientemente del valor de y . Lo único que aprovecharía dicha célula de la bandera americana sería la información posicional,

pero no la forma de interpretarla y expresarla. Si se traslada la célula *b* de la bandera americana (que aparece como componente de una banda roja) a la posición *b'* de la bandera francesa, aparecería una célula *estrella*. En este sentido se han realizado numerosos experimentos de trasplante de células entre distintas partes del campo morfogénico en las primeras fases del desarrollo embrionario de distintos organismos. Así, por ejemplo, en las primeras fases del desarrollo embrionario de *Drosophila melanogaster*, si una célula de mutante *bithorax* se trasplanta a determinadas zonas de un embrión de *Drosophila* normal, dicha célula se diferencia de acuerdo con la nueva posición que tiene en el campo morfogénico y de acuerdo con la interpretación que de dicha información hace la *bithorax*.

La primera pregunta que se plantea es mediante qué mecanismos se puede generar una información posicional y una diferenciación posicional. Muy brevemente vamos a desarrollar las ideas actuales al respecto, tratando de discutir las posibles implicaciones.

Mecanismos de generación de información posicional

La clasificación de los posibles generadores de información posicional se puede hacer atendiendo a dos importantes características de los mismos: por una parte, los *mecanismos* implicados en la generación de dicha información; por otra, si la aparición de dicha información es *espontánea* e intrínseca al sistema o por el contrario viene de alguna manera impuesta por condiciones de contorno que suponen el preestablecimiento de una *polaridad previa* en el campo morfogénico. En el esquema representado en la figura 8.9 se muestran las distintas posibilidades.

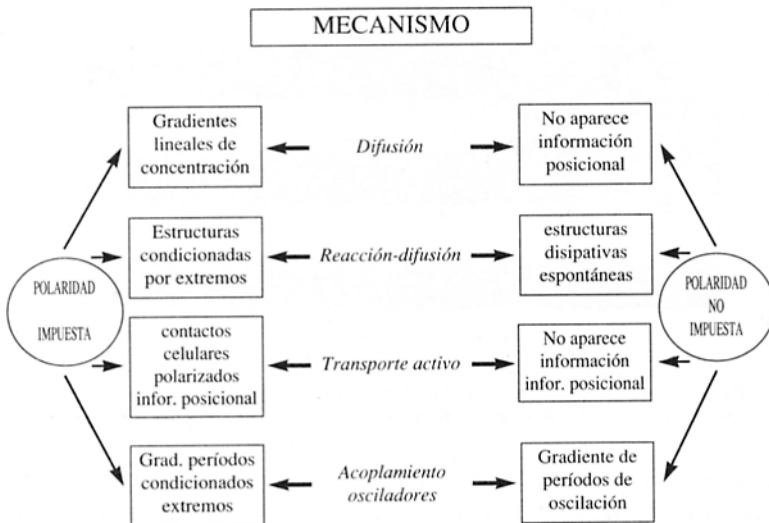


Figura 8.9. Clasificación general de posibles mecanismos de generación de información posicional.

Aquí discutiremos brevemente algunos de estos posibles mecanismos, extendiéndolos algo más en la información posicional generada por mecanismos de reacción-difusión, ya que en el fondo dichos mecanismos son el sujeto fundamental de este capítulo.

La existencia de gradientes de determinadas sustancias a lo largo de campos morfogenéticos de embriones, en las primeras etapas del desarrollo, es un hecho conocido desde antiguo (Brachet, 1974). Las sustancias implicadas van desde pequeños iones (gradientes de pH), pequeñas moléculas con relativamente altos coeficientes de difusión (AMP cíclico), y polipéptidos de distintos tamaños. Por ejemplo, en la hidra se ha identificado la existencia de un decapeptido que se encuentra distribuido a lo largo del eje del cuerpo de dicho organismo, y que inhibe el crecimiento de la cabeza. La posibilidad de que algunas de estas sustancias pudieran ser las causantes de la información posicional fue sugerida casi desde los primeros hallazgos de dichas sustancias, usualmente refiriéndose dicha sustancia como *morfógeno*, precisamente por su capacidad de generar información posicional. La posición dentro del campo vendría determinada por la concentración de dicha sustancia, y cada célula, interpretando esa señal, daría la respuesta adecuada que conduciría a su diferenciación posicional. Un mecanismo muy simple por el cual se puede generar un gradiente de una sustancia a lo largo de un campo morfogenético es aquel de simple difusión, si en los extremos del campo se mantiene una fuente y un sumidero del mismo. Si la sustancia difunde según la ley de Fick, la ecuación que describe la evolución espacio-temporal de la concentración de dicha sustancia será la dada por la ecuación [8.9] sometida a las condiciones de contorno de Dierlich, es decir, concentración constante en los extremos del campo, mantenida ésta por la existencia de una fuente y un sumidero. La solución asintóticamente estable que aparece en este caso es un estado estacionario inhomogeneo en el cual existe un gradiente lineal de la sustancia a lo largo del campo:

$$M(r) = \frac{M_1 M_2}{l} r \quad [8.47]$$

donde M_1 y M_2 sería la concentración de morfógeno M en la fuente y el sumidero, respectivamente. La fuente estaría colocada en $r=0$, y el sumidero en $r=l$, siendo l la longitud total del campo. Este sería un ejemplo claro de información posicional generado por un mecanismo de difusión que implica una polaridad impuesta al campo, marcada dicha polaridad por la existencia de una fuente y un sumidero. Una información posicional generada de esta forma tendría algunas propiedades interesantes. Por ejemplo, la separación de parte del campo haría que se regenerara toda la información posicional en el trozo remanente, dando lugar a lo que se conoce con el nombre de *morfalaxis*. En efecto, si la fuente y el sumidero se

siguen manteniendo, y con las mismas características, en los extremos del campo después de haber efectuado el corte, la nueva concentración de morfógeno a lo largo del campo será ahora:

$$M(r') = \frac{M_1 M_2}{l'} r' M_2 \quad [8.48]$$

La cuestión es que en el nuevo campo de longitud l' siempre existirá un punto r' que tendrá la misma concentración de M que algún punto r del antiguo campo de longitud l . O lo que es lo mismo, siempre que:

$$\frac{r}{r'} = \frac{l}{l'} \quad [8.49]$$

se cumplirá que la concentración de morfógeno en r en el campo de longitud l será la misma que en el punto r' después de haber realizado la separación de parte del campo y haber dejado una longitud final l' :

$$M(r) = M(r') \quad [8.50]$$

Esto quiere decir, llevándolo al ejemplo de la bandera francesa, que se regeneraría un bandera francesa, pero más pequeña. Este tipo de regeneración de la información posicional se observa en las primeras fases del desarrollo embrionario de la mayoría de los organismos. No ocurre así cuando el campo morfogenético ha alcanzado determinadas dimensiones, o en determinados crecimientos embrionarios incluso en las primeras etapas del desarrollo, en los cuales la separación de parte del campo morfogenético no lleva consigo el restablecimiento de la total información posicional en el resto. La regeneración de la información posicional ocurre conforme el campo morfogenético va adquiriendo el tamaño original. Es lo que en embriología se conoce con el nombre de *epimorfosis*. Ambos tipos de comportamientos (morfalaxis y epimorfosis) aparecen esquematizados en la figura 8.10 en relación al modelo de la bandera francesa.

Son imaginables otros mecanismos de generación de información posicional aun existiendo una polaridad preestablecida en el campo morfogenético. Por ejemplo, supongamos que existe un transporte activo del morfógeno entre las distintas células del campo morfogenético. Como sabemos, el transporte activo es unidireccional, y si se supone una orientación relativa en los contactos celulares, se puede llegar a formar un gradiente de morfógeno que tendría dirección contraria al sentido del transporte de dicha sustancia. Aunque en este caso no es necesario suponer una fuente y un sumidero, existe una polaridad a nivel celular, ya que hay que suponer una determinada orientación en los contactos celulares. También son imaginables otros mecanismos, como se discutió en el primer apartado de este

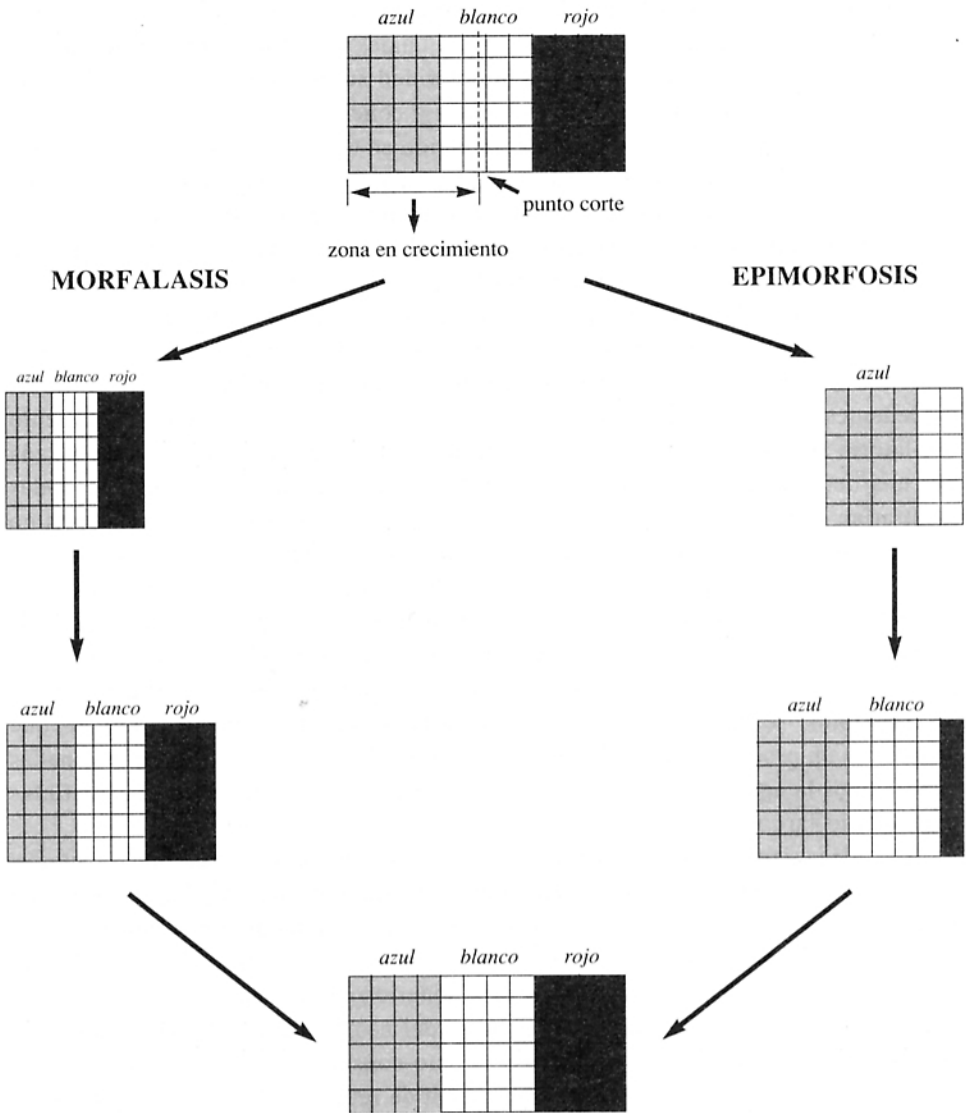


Figura 8.10. Dos mecanismos distintos de crecimiento de un campo morfogenético al cual se le ha separado parte del mismo. En el mecanismo de morfálaxis se regenera inmediatamente toda la información posicional, dando lugar al mismo «pattern» que antes de efectuar la separación. Por el contrario, en el mecanismo de epimorfosis la regeneración de la información posicional se lleva a cabo a medida que crece el campo.

capítulo, de generación de información posicional que no impliquen difusión, pero que pueden dar lugar a la formación de «patterns» espacio-temporales.

Sin embargo son los mecanismos en los cuales la información posicional se genera de forma espontánea, y donde la polaridad surge como consecuencia de la emergencia de un comportamiento ordenado y coherente, los más sugerentes y a los que dedicaremos un comentario más detenido en este apartado. Los mecanismos pueden ser muy variados. Por ejemplo, pueden surgir como consecuencia del acoplamiento entre osciladores, cuando éstos, además, poseen ciertas características de excitabilidad. Algunos aspectos más precisos de estos comportamientos se estudiaron en el capítulo 6 al considerar los procesos implicados en la diferenciación y morfogénesis de *Dictyostelium discoideum*, si bien este estudio se limitó a las fases previas de los procesos de diferenciación. Aquí haremos un breve comentario sobre los mismos. Como sabemos, y tal como se ha visto en capítulos precedentes, algunos metabolitos celulares pueden exhibir un comportamiento oscilatorio sostenido del tipo de ciclo límite, oscilación que vendrá caracterizada por una determinada amplitud y periodo. Si se tuviera cada célula aislada, todas mostrarían idéntico comportamiento, si bien la fase de los distintos osciladores no tendría por qué ser la misma. Esto implica que, si se mantiene a las células en una proximidad espacial, cada oscilador de una de ellas perturbará las oscilaciones de las células próximas, y viceversa. Este fenómeno a lo que conduce, en unos primeros momentos de contacto, es a una continua modificación de la fase de cada célula, dependiendo de si su propio oscilador, cuando le llega la perturbación de los próximos, se encuentre en fase refractaria o no. En último término, lo que aparece es un proceso de autoorganización, pudiéndose observar bajo determinadas condiciones la aparición de un gradiente de periodos de oscilación en las distintas células a lo largo del campo.

Los mecanismos de reacción-difusión son sin duda los más interesantes y sugestivos mediante los cuales puede aparecer espontáneamente una información posicional. Como se ha visto en las secciones anteriores, mediante dichos procesos pueden aparecer inestabilidades de los estados estacionarios homogéneos, pudiendo evolucionar el sistema hacia estados estacionarios inhomogéneos, en los cuales aparecen gradientes de sustancias a lo largo del campo. Además pueden aparecer inestabilidades y bifurcaciones sucesivas como consecuencia de variaciones en el tamaño del sistema. Consideremos el esquema de reacciones propuesto por Gierer y Meinhardt (1972) y que viene esquematizado en la figura 8.11. Sustancialmente se trata de dos sustancias, X e Y , siendo una de ellas un activador (X) y otro un inhibidor (Y). La producción de X es autocatalítica, mientras que se ve inhibida su producción por la presencia de Y . Parece que la existencia de activador e inhibidor, con coeficientes de difusión muy diferentes, es una condición necesaria para que aparezcan espontáneamente estructuras inhomogéneas (Meinhardt, 1982). Las ecuaciones diferenciales que expresan la variación espacio temporal de X e Y , suponiendo que ambas sustancias difundiesen, serán:

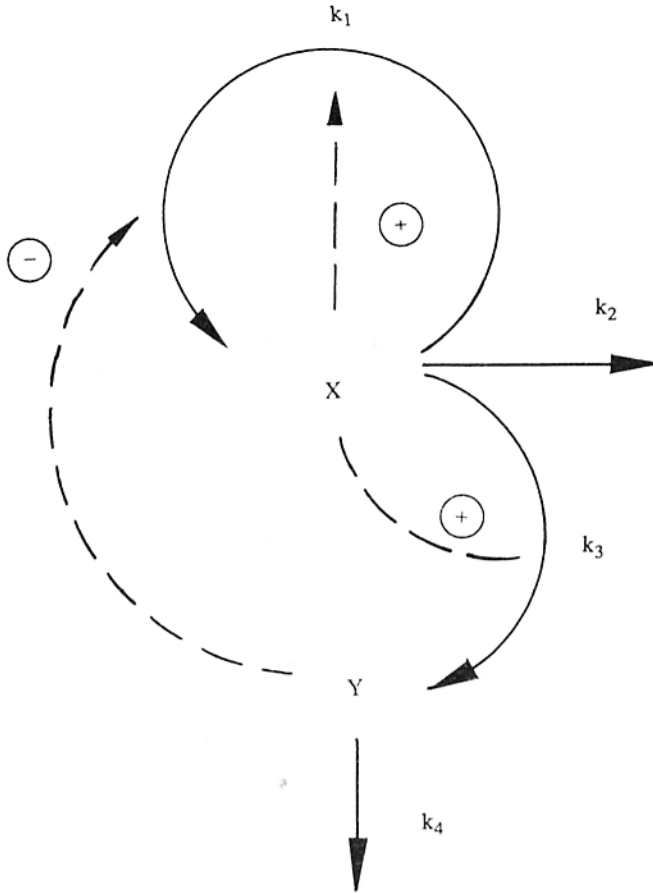


Figura 8.11. Modelo de Gierer y Meinhardt (1972) de activador (X) e inhibidor (Y) para la generación de información posicional. Las líneas continuas expresan conversiones químicas, con sus correspondientes constantes cinéticas, y las discontinuas significan relaciones catalíticas de activación (+) o inhibición (-).

$$\begin{aligned} \frac{\partial X}{\partial t} &= \frac{k_1 X^2}{Y} - k_2 X + D_x \frac{\partial^2 X}{\partial r^2} \\ \frac{\partial Y}{\partial t} &= k_1 X^2 - k_3 Y + D_y \frac{\partial^2 Y}{\partial r^2} \end{aligned} \quad [8.51]$$

donde se observa el papel inhibidor de Y sobre la producción de X (cuanto más Y hay, menos X se produce), así como la actividad catalítica de segundo orden que ejerce X, tanto sobre su propia producción como sobre la producción de Y, no siendo esta última autoinhibida. Los términos con signo negativo indican la degradación de X e Y, respectivamente. Este sistema tiene un único estado estacionario homogéneo:

$$\begin{aligned} X^o &= \frac{k_3}{k_2} \\ Y^o &= \frac{k_1 k_3}{k_2^2} \end{aligned} \quad [8.52]$$

alrededor del cual se puede linealizar el sistema [8.51], tal como se explicó en apartados anteriores, para estudiar su estabilidad. Supondremos en este caso condiciones de contorno de no flujo (Newmann), lo cual implica que no se impone al sistema ninguna polaridad externa al mismo. La matriz cuyos autovalores proporciona la información sobre la estabilidad o inestabilidad del anterior estado estacionario homogéneo, obtenida como se describió en el apartado 8.4, resulta ser:

$$\begin{pmatrix} 2k_2 D_X \frac{n^2 \pi^2}{l^2} & \frac{k_2^2}{k_1} \\ \frac{2k_1 k_3}{k_2} & k_3 D_Y \frac{n^2 \pi^2}{l^2} \end{pmatrix} \quad [8.53]$$

Si suponemos que $2k_2 < k_3$, o lo que es lo mismo, el inhibidor se degrada más rápidamente que el activador, la traza de la anterior matriz será siempre negativa. Por tanto, independientemente de cual sea el valor de n o l (número de ondas o tamaño del sistema, respectivamente) no aparecerán inestabilidades como consecuencia de variaciones de signo de este término. Algo distinto ocurre con el determinante Δ (término independiente de la ecuación característica) si los coeficientes de difusión de X y Y toman ciertos valores relativos. Valores negativos de $\Delta(n)$ para ciertos l implicarán la aparición de autovalores con partes reales positivas, y por tanto inestabilidades del estado estacionario. La expresión completa para el determinante correspondiente a la matriz [8.53] es:

$$\Delta = \left(k_3 D_X - 2k_2 D_Y + k_3 D_X D_Y \frac{n^2 \pi^2}{l^2} \right) \frac{n^2 \pi^2}{l^2} \quad [8.54]$$

que sólo tomará valores negativos para algún valor de l si

$$2k_2 D_Y > k_3 D_X \quad [8.55]$$

o lo que es lo mismo, los coeficientes de difusión de activador e inhibidor deben ser distintos. Concretamente:

$$\frac{D_Y}{D_X} > \frac{k_3}{2k_2} \quad [8.56]$$

y puesto que para que la traza fuera negativa habíamos supuesto que $k_3 > 2k_2$, esto implica que el coeficiente de difusión del inhibidor ha de ser mayor que el del activador para que aparezcan inestabilidades. En estas condiciones Δ será positivo o negativo dependiendo de l . En la figura 8.12 aparecen representados los

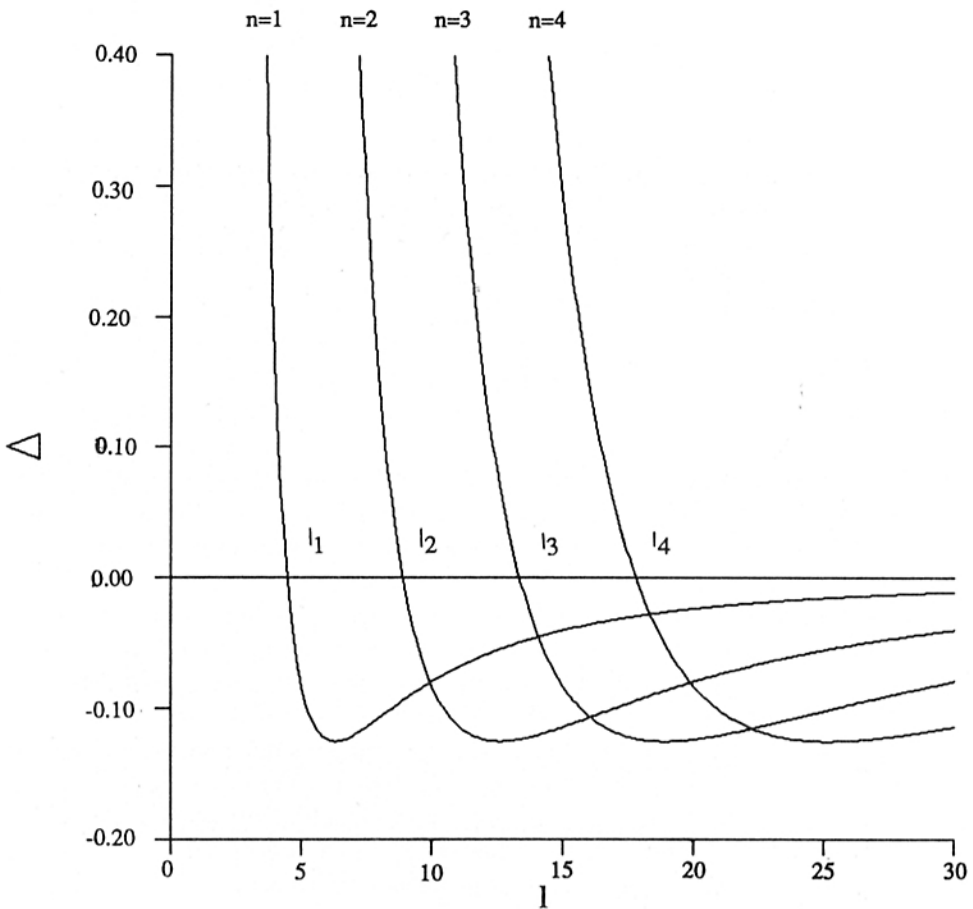


Figura 8.12. Representación de $\Delta(n)$ frente a l (ecuación [8.54]) para los siguientes valores del resto de los parámetros: $k_2 = 1$, $k_3 = 3$, $D_X = 1$ y $D_Y = 2$.

valores de $\Delta(n)$ en función de l para los distintos valores de n . Aquellos valores de l para los cuales aparezcan valores de Δ negativos darán lugar a dos autovalores reales y de signo contrario, por tanto el estado estacionario homogéneo será inestable. Veamos qué le sucedería a un sistema en crecimiento que respondiera al anterior esquema, con los valores de los parámetros y coeficientes de difusión sometidos a las restricciones anteriormente impuestas. Para un $l < l_1$, los valores de Δ para todo valor de n son positivos. Por tanto, el estado estacionario homogéneo es asintóticamente estable. Aunque aparezcan fluctuaciones estadísticas locales alrededor de dicho estado estacionario, dichas fluctuaciones se verán amortiguadas. No aparecerían gradientes de sustancias a lo largo del campo, lo que es sinónimo, dentro del contexto que estamos estudiando, a la ausencia de información posicional. Pero en dicha figura observamos que para l ligeramente mayor que un determinado valor l_1 , el valor de Δ para $n=l$ se hace negativo. Esto quiere decir que para dicho número de ondas aparece un autovalor real positivo, y por tanto el estado estacionario homogéneo se hace inestable frente a perturbaciones en las que, una vez hecho el desarrollo de Fourier correspondiente a esa perturbación, aparezcan componentes de número de onda $n=l$. Para que el sistema abandone el estado estacionario homogéneo no es necesario introducir ningún tipo de perturbación externa. Las simples fluctuaciones internas proporcionarán, más tarde o más temprano, algún componente de dicho número de onda que hará que el sistema espontáneamente abandone el estado estacionario homogéneo. Como consecuencia, dicho componente se amplificará más y más, hasta dar una anisotropía macroscópica consistente en un estado estacionario inhomogéneo con una distribución espacial que recuerda al número de ondas $n=l$. Decimos que «recuerda» porque la solución macroscópica no es exactamente de número de onda $n=l$, ya que cuando el sistema se aleja más y más del estado estacionario homogéneo empiezan a jugar un papel importante los términos no lineales de las ecuaciones, desvirtuando la «perfección» de la solución que se obtiene. En cualquier caso, el sistema se *polariza*, con un «pattern» específico, y lo que es más importante, siempre reproducible si se repite el experimento sucesivas veces. O lo que es lo mismo, hasta el tamaño crítico l_1 el sistema no dispone de información posicional, por lo que tendrá lugar un crecimiento indiferenciado del embrión, pero a partir de un determinado tamaño espontáneamente aparecen gradientes de sustancias, que además son reproducibles. En la figura 8.13 se muestra el resultado de la integración numérica de [8.51] a sucesivos tamaños del campo, o lo que es lo mismo, cuando sucesivas células van apareciendo como consecuencia de la proliferación del cigoto original. Basta con introducir pequeñas fluctuaciones alrededor del estado estacionario para que emerge dicha estructuras.

Pueden aparecer situaciones más complicadas para valores de $l > l_2$. Concretamente, para valores de l comprendidas entre l_2 y l_3 aparecen valores de Δ negativos para dos n distintos ($n=1$ y $n=2$). Esto quiere decir que el «pattern» final que se obtenga dependerá de como sea la perturbación inicial. Recuerdesé que aquellos

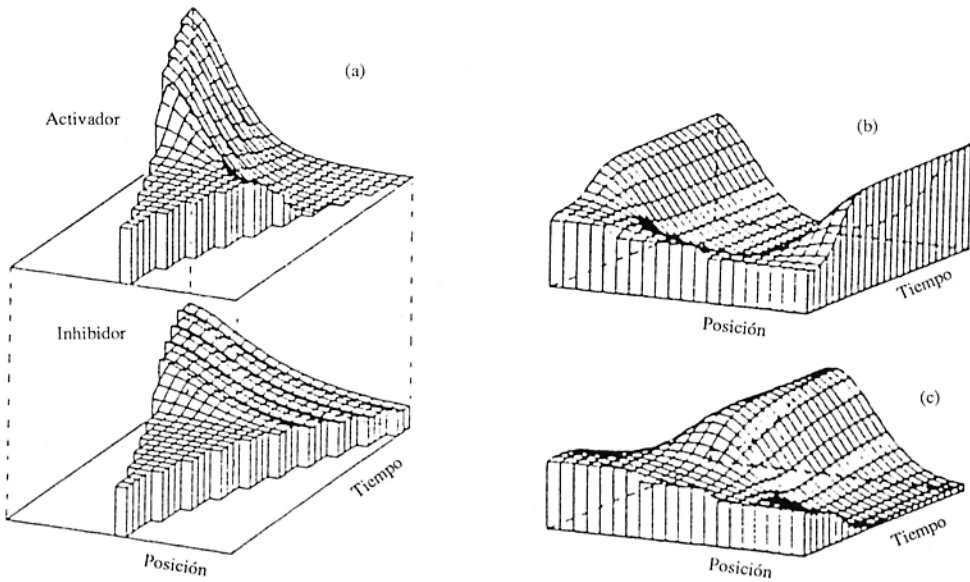


Figura 8.13. (a) distribución de inhibidor y activador a lo largo de un campo morfogénico unidimensional en crecimiento. El resultado mostrado en la figura corresponde al sistema [8.51] con los valores de los parámetros descritos en la figura anterior. Antes de llegar a una longitud crítica no aparecen inhomogeneidades. (b) Para mayores longitudes del campo tienden a aparecer inhomogeneidades simétricas, aunque la perturbación inicial sea claramente asimétrica. De las dos soluciones que pueden aparecer para $n = 2$, el sistema alcanza una u otra dependiendo críticamente de la forma de la perturbación inicial. (H. Meinhardt, (1982): *Models on Biological Pattern Formation*, p 19).

números de ondas que contribuyan en mayor medida en la perturbación inicial contribuirán más en la solución final. Parecería entonces como si hubiera una cierta incertidumbre respecto al «pattern» final de gradientes. Esta incertidumbre podría tener muchas consecuencias, ya que por el contrario el proceso de diferenciación y morfogénesis aparece como algo muy determinado y no sometido a estas incertidumbres. Sin embargo, la ambigüedad en el tipo de soluciones que pueden emerger desaparece si tenemos en cuenta la historia del proceso en su conjunto. Hay que tener en cuenta que cuando el embrión llega a tener el tamaño l_2 ya posee el «pattern» polarizado con mayor componente de número de ondas $n=1$. Por

Figura 8.15. Formación de doble abdomen en *Smitia* como consecuencia de la irradiación con luz ultravioleta. (a) Embrión normal; (b) La irradiación del cuarto anterior del huevo de *Smitia* conduce a un embrión completamente simétrico con un abdomen en cada polo (Kalthoff y Sander, 1968; Kalthoff, 1976). (c-f) La irradiación en distintos lugares del huevo provoca distinto tanto por ciento de embriones que aparecen con polaridad simétrica. (g-j) Ello puede ser explicado por las modificaciones que puede sufrir la información posicional por un modelo como el descrito en la figura 8.11, si se supone que la radiación ultravioleta destruye parcialmente el inhibidor. (Figura tomada de H. Meinhardt (1982) *Models of Biological Pattern Formation*, p 68.)

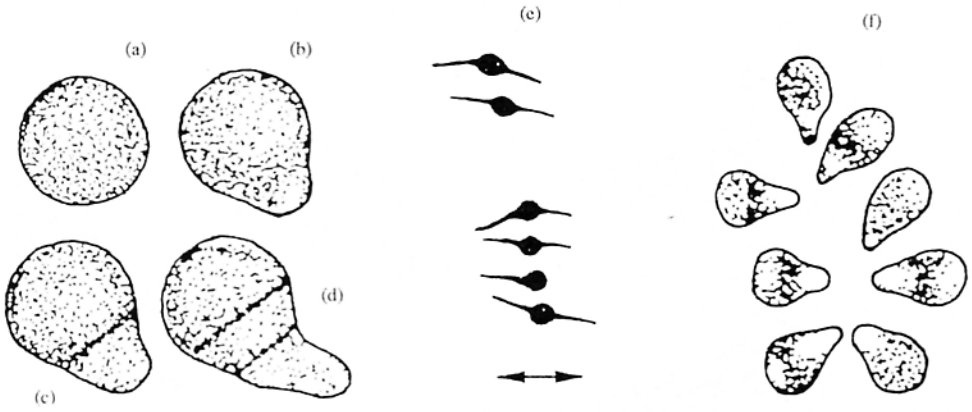
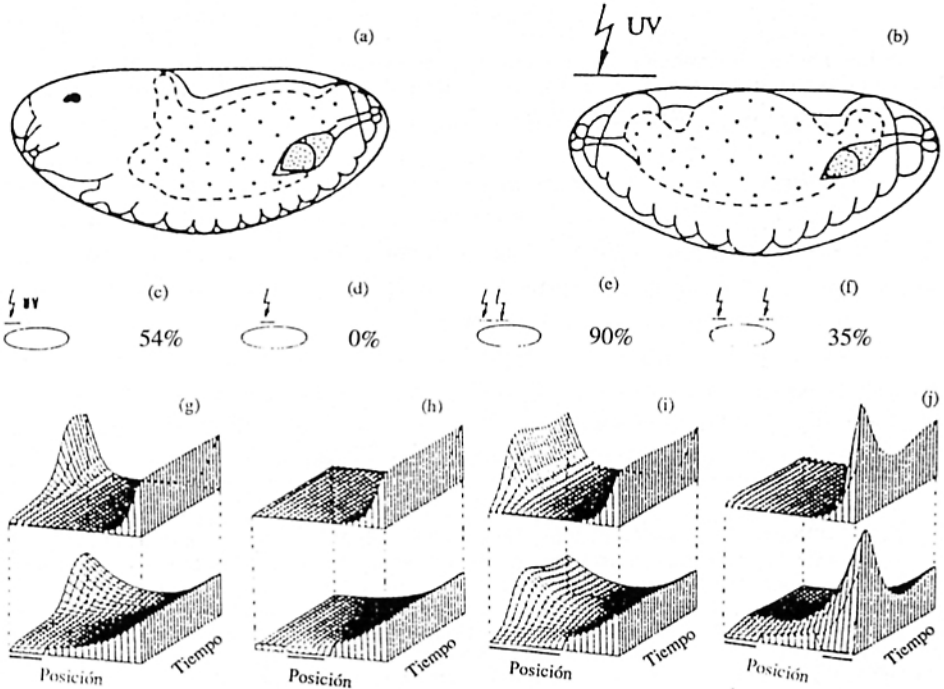


Figura 8.14. Crecimiento del alga marrón *Focus*. Este alga no presenta en su crecimiento normal (a-d) prácticamente simetría interna. El desarrollo de los embriones esféricos comienzan con el crecimiento de un rizoide en un lado particular del campo. El crecimiento de este rizoide puede ser condicionado por luz polarizada (e), lo que provoca un crecimiento simétrico, o por la influencia de otros embriones próximos (f). (F. Jaffe, 1968.)

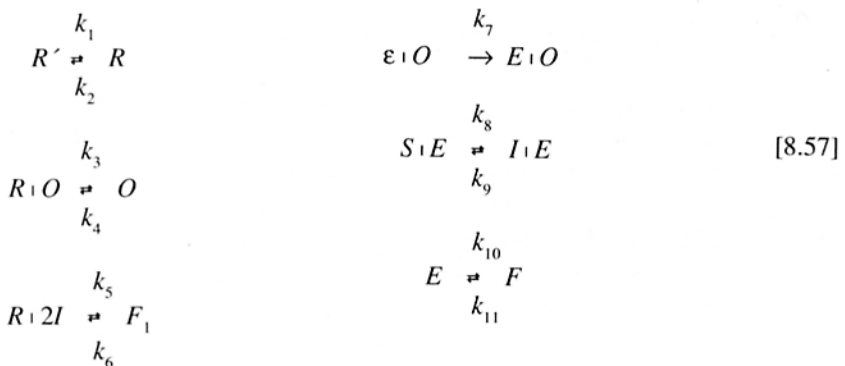


tanto, tendrá inercia a mantenerse en el mismo, aunque vaya aumentando el tamaño del campo. Algo distinto aparecerá si se producen perturbaciones externas considerables en la información posicional. Como consecuencia de dichas perturbaciones se puede cambiar el número de ondas predominante, apareciendo una información posicional anómala que tendrá consecuencias importantes en los procesos de diferenciación y morfogénesis. En este sentido existen muchos hechos experimentales que corroboran esta idea. Por ejemplo, el alga marrón *Fucus* muestra en su crecimiento una anómala carencia de asimetría interna. Sin embargo, tal como se muestra en la figura 8.14, diferencias de pH, temperatura, luz o potenciales eléctricos pueden inducir la aparición de dicha polaridad (Jaffe, 1968). La iluminación con luz polarizada, tal como también se esquematiza en dicha figura, puede dar lugar a un crecimiento simétrico, lo que es equivalente a una información posicional con componente de número de onda par. Como otro ejemplo se puede citar el cambio de polarización que se produce en *Smittia* como consecuencia de irradiar luz UV en uno de los extremos del embrión (Kalthoff y Sander, 1968; Kalthoff, 1971). Ello provoca la aparición de un doble abdomen, pero esto no es más que el resultado, según aparece en la figura 8.15, de haber perturbado considerablemente la información posicional a tamaños tales del sistema donde son posibles más de una solución. En el libro de Hans Meinhardt *Models of Biological Pattern Formation*, recomendado al final de este capítulo y anteriormente citado, se pueden encontrar numerosos ejemplos y aplicaciones de lo anteriormente expuesto referente a la información posicional.

Mecanismos de aparición de diferenciación posicional

Sea cual sea el mecanismo de generación de información posicional, lo que parece claro, según se desprende de los casos considerados en el subapartado anterior, es que los «patterns» que se generan son continuos. La variación de morfógeno a lo largo del campo no presenta discontinuidades, tal como se puede observar en la figura 8.13. Sin embargo la diferenciación celular es esencialmente discontinua. En los embriones en desarrollo aparecen líneas virtuales de diferenciación, no apareciendo transiciones continuas entre las distintas células diferenciadas. La pregunta inmediata es: *¿Mediante qué mecanismos una información que es continua, tal como la información posicional, se puede traducir en una información discontinua, tal como la diferenciación posicional?* En último término la interpretación de la información posicional pasará por algún tipo de medida o detección de la concentración de morfógeno por las células dispuestas en el campo morfogenético. También conocemos que existen mecanismos en las células mediante los cuales, en respuesta a determinadas señales, se pueden producir transiciones del tipo *todo-nada*. Tal es el ejemplo de las transiciones todo-nada descritas en la concentración de β -galactosidasa en *E. coli* en respuesta a distintas

concentraciones externas de inductor, extensivamente desarrolladas en el capítulo 6. Este tipo de comportamiento se debía fundamentalmente a la estructura funcional del operón en el cual se encuentra incluido el gen estructural que codifica para la β -galactosidasa. Un mecanismo semejante podría operar al nivel de la diferenciación posicional. Si el morfógeno es al mismo tiempo el inductor de algún operón en el cual se encuentra incluido un gen estructural que codifique una enzima que altere la concentración de dicho inductor, por debajo de una determinada concentración crítica de inductor el operón se encontrará bloqueado, no existiendo prácticamente nada de la proteína en cuestión. Por el contrario, si la concentración de inductor es superior a dicha concentración crítica, el operón se encontrará activado, produciendo una alta concentración de enzima. Pero la concentración crítica de morfógeno se encontrará localizada en algún o algunos puntos del campo morfogenético, dividiéndolo en tantas partes como puntos haya en los cuales la concentración de morfógeno alcance la concentración crítica. Blaboyantz *et al.* (Babloyant y Nicolis, 1972; Babloyantz y Sanglier, 1972) propusieron un modelo que integra la generación de los dos eventos que venimos comentando: la información y la diferenciación posicional. El modelo es muy parecido al propuesto para el operón *Lac* en el capítulo 6, con la particularidad de que el sustrato de la enzima resultado de la expresión de uno de los genes estructurales de dicho operón difunde a lo largo del campo, no así la enzima ni el inductor resultado de la modificación del sustrato por la enzima. Esquemáticamente, los distintos pasos cinéticos a considerar serían:



donde R es el represor activo, en continua conversión cinética con el represor inactivado R' ; O^+ y O^- son la concentración de operón activado y bloqueado, respectivamente, y ε es el conjunto de aminoácidos que va a dar como resultado de la transcripción y traducción del operón O^+ la formación de la enzima E . Después de hacer ciertas suposiciones, en parte similares a las hechas en el capítulo 6 (para más detalles sobre las simplificaciones implícitas en el modelo, ver

Babloyantz y Hiernaux (1975)), se obtiene el siguiente conjunto de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales:

$$\begin{aligned} \frac{\partial E}{\partial t} &= \frac{\varepsilon k_4 k_7 (k_2 + k_5 I^2)}{k_1 k_3 R + k_3 k_6 F_1 + k_2 k_4 + k_4 k_5 I^2} k_{10} E + k_{11} F \\ \frac{\partial I}{\partial t} &= k_5 \frac{k_1 R + I^2 + k_6 F_1 I^2}{k_2 + k_5 I^2} + k_6 F_1 + k_8 E S - k_9 E I \\ \frac{\partial S}{\partial t} &= k_8 E S + k_9 E I + D_S \frac{\partial^2 S}{\partial r^2} \end{aligned} \quad [8.58]$$

donde se considera que únicamente S tiene un coeficiente de difusión distinto de cero. Si se supone la existencia de una fuente y un sumidero para S en los

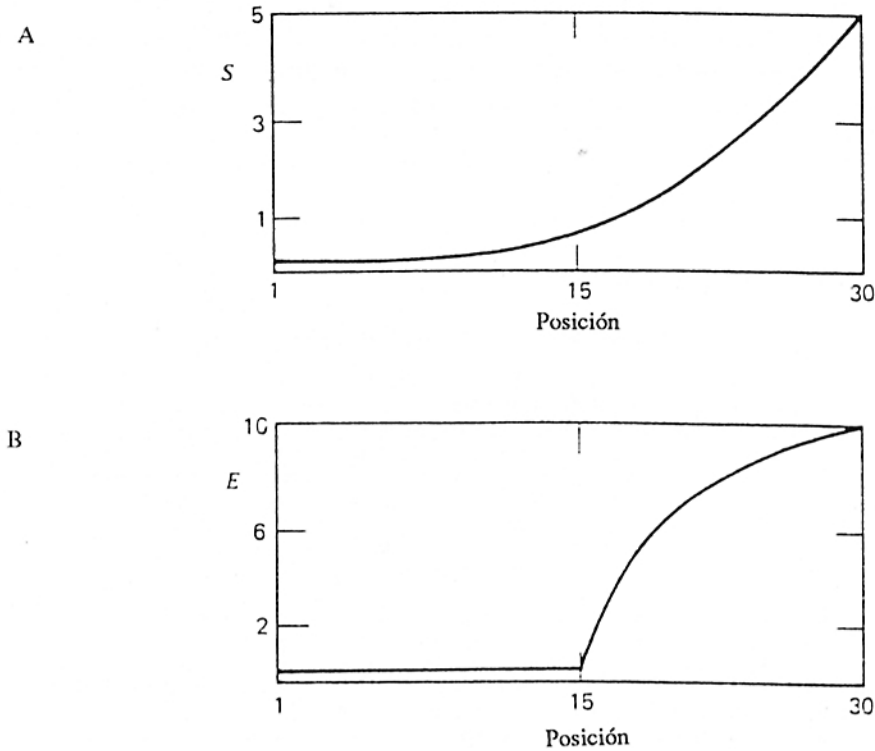


Figura 8.16. Distribución a lo largo de un campo morfogénico unidimensional de sustrato S (a) y enzima E (b) del modelo representado por las ecuaciones [8.57] bajo condiciones de contorno de Dirlich, imponiendo una fuente y un sumidero de S a ambos extremos del campo (Babloyantz e Hiernaux, 1975).

extremos del campo, aparecen la solución representadas en la figura 8.16a. El gradiente de S , a diferencia de lo que ocurría en el mecanismo por simple difusión representado por la ecuación [8.47], lejos de ser lineal aparece no lineal. Pero más llamativa es la variación discontinua que aparece en E (parte b de la misma figura), donde se observa una auténtica transición *todo-nada* en determinado punto del campo morfogénico. La introducción de pasos de reacción más complejos (alguno de ellos implicando pasos autocatalíticos) en el esquema cinético anteriormente discutido, puede dar como resultado la aparición espontánea de polaridad en el campo sin necesidad de imponer una fuente y un sumidero, pero el efecto macroscópico de la transición *todo-nada* en cuanto a la actividad del operón sería cualitativamente semejante.

Obviamente, sistemas en los que estén implicados simultáneamente más de un operón, con el mismo o distintos inductores, pueden dar lugar a comportamientos y «patterns» más complejos. Sin embargo, piénsese que para la generación de la bandera francesa no sería necesario más que la actuación de dos operones, y el número de posibilidades de dichos «patterns» crece de una forma no polinómica, sino combinatorial, con el número de operones implicados. Esto quiere decir que en los procesos de diferenciación posicional no necesariamente tienen que estar implicados un número muy alto de genes, aunque las estructuras y «patterns» de diferenciación y morfogénesis que aparezcan sean muy complicadas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- AMES, W. F.: *Numerical Methods for partial differential equations*, Nueva York, Academic Press, 1977.
- BRENNER, S.; MURRAY, J. D.; y WOLPERT L. (eds.): *Theories of biological pattern formation*, Londres, The Royal Society, 1981.
- CRANK, J.; MCFARLANE, N. R.; NEWBY, J. C.; PATERSON, G. D.; y PEDLEY, J. B.: *Diffusion processes in environmental systems*, Londres, The MacMillan Press Ltd., 1981.
- FITZGIBBON, W. E.: *Partial differential equations and dynamical systems*, Londres, Pitman Advanced Publishing Program, 1984.
- GOODWIN, B. C.: *Periodic Wave propagation and pattern formation: Application to problems in development*, *Some Mathematical Questions in Biology*, 3, 33, 1972.
- HAKEN, H. (ed.): *Pattern formation by dynamic systems and pattern recognition*, Berlín, Springer-Verlag, 1979.
- KRINSKY, V. I.: *Self-organization, autowaves and structures far from equilibrium*, Berlín, Springer-Verlag, 1983.
- MEINHARDT, H.: *Models of biological pattern formation*, Londres, Academic Press, 1982.
- THOM, R.: *Structural stability and morphogenesis*, Londres, The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., 1975.
- THOM, R.: *Mathematical models of morphogenesis*, Chichester, Ellis Horwood Ltd., 1983.