

LABORATORIO DE ANATOMÍA ANIMAL

INGENIERIA INVERSA APLICADA A LA ANATOMÍA ANIMAL

M O O C



**21.-Sistemas de
reacción difusión:
sistemas de Turing**



Los sistemas de reacción-difusión son modelos matemáticos que describen cómo una o más sustancias distribuidas en el espacio cambian bajo la influencia de dos procesos: reacciones químicas locales en las que las sustancias se transforman las unas en las otras, y difusión, que provoca que las sustancias se expandan en el espacio. El resultado de este proceso es una configuración estable en la que la composición química es heterogénea en un dominio espacial.

Desde que en 1952 Alan Turing los propuso como "la base química de la morfogénesis", los sistemas de reacción-difusión se han utilizado para modelizar diversos procesos biológicos de formación de patrones.

En los sistemas químicos, las reacciones químicas son la fuente de los componentes moleculares y la difusión es el proceso físico clásico basado en el movimiento browniano. Sin embargo, en el caso del desarrollo de tejidos, tanto la reacción como la difusión son procesos mucho más complejos: la reacción implica la producción y el consumo de moléculas por parte de las células; el transporte a través de tejidos, aunque capaz de generar gradientes moleculares, es un proceso mucho más complejo que la simple difusión.

La formación de patrones espacio-temporales es una de las características más importantes de los sistemas biológicos debido a que pueden ser determinantes tanto en el desarrollo y la función del organismo como en su supervivencia y adaptación al medio ambiente. En particular, uno de las manifestaciones de gran interés consiste en la formación de los patrones espaciales en la piel de algunos animales.

La teoría más ampliamente aceptada que explica la formación de estas estructuras supone que un patrón químico inicial (genético), que en general puede depender de las condiciones externas, es responsable de que las células se diferencien siguiendo rutas metabólicas específicas que las llevan a formar los patrones que observamos, por ejemplo, en la piel.

En el enfoque matemático del problema, estas suposiciones pueden modelarse con bastante precisión en términos de sistemas de ecuaciones diferenciales parciales no-lineales que se conocen como ecuaciones de reacción-difusión (RD). Estas ecuaciones acoplan los procesos de transporte de masa y de reacciones químicas que son necesarios para dar una explicación cuantitativa de las observaciones experimentales. Los patrones que reproducen son conocidos como **estructuras de Turing**.

Turing trabajó en la biología matemática, concretamente en la morfogénesis. Su principal interés era comprender la existencia de la **serie de Fibonacci** en las estructuras vegetales <la serie se caracteriza porque cada término es la suma de los dos anteriores $f(n) = f(n-2) + f(n-1)$ >. Utilizó ecuaciones de reacción-difusión que actualmente son cruciales en el campo de la formación de patrones.

Una **máquina de Turing** es un modelo computacional que realiza una lectura/escritura de manera automática sobre una entrada llamada cinta, generando una salida en esta misma.

Está formada por un alfabeto de entrada y uno de salida, un símbolo especial llamado blanco, un conjunto de estados finitos y un conjunto de transiciones entre dichos estados. Su funcionamiento se basa en una función de transición, que recibe un estado inicial y una cadena de caracteres, la cinta, pertenecientes al alfabeto de entrada. La máquina va leyendo una celda de la cinta en cada paso, borrando el símbolo en el que se encuentra posicionado su cabezal y escribiendo un nuevo símbolo perteneciente al alfabeto de salida, para luego desplazar el cabezal a la izquierda o a la derecha (solo una celda a la vez). Esto se repite según se indique en la función de transición, para finalmente detenerse en un estado final o de aceptación, representando así la salida.

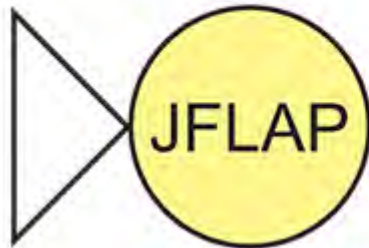
Una máquina de Turing con una sola cinta puede definirse como $M=(Q, \Sigma, \Gamma, s, b, F, \delta)$, donde:

1. Q es un conjunto finito de estados.
2. Σ es un conjunto finito de símbolos distinto del espacio en blanco, denominado alfabeto de máquina o de entrada.
3. Γ es un conjunto finito de símbolos de cinta, denominado alfabeto de cinta
4. s perteneciente a Q es el estado inicial.
5. b perteneciente a Γ es un símbolo denominado blanco, y es el único símbolo que se puede repetir un número infinito de veces.
6. F es el conjunto de estados finales de aceptación.
7. δ es una función parcial denominada función de transición con movimiento hacia la derecha o hacia la izquierda

<http://www.jflap.org/jflaptmp/>

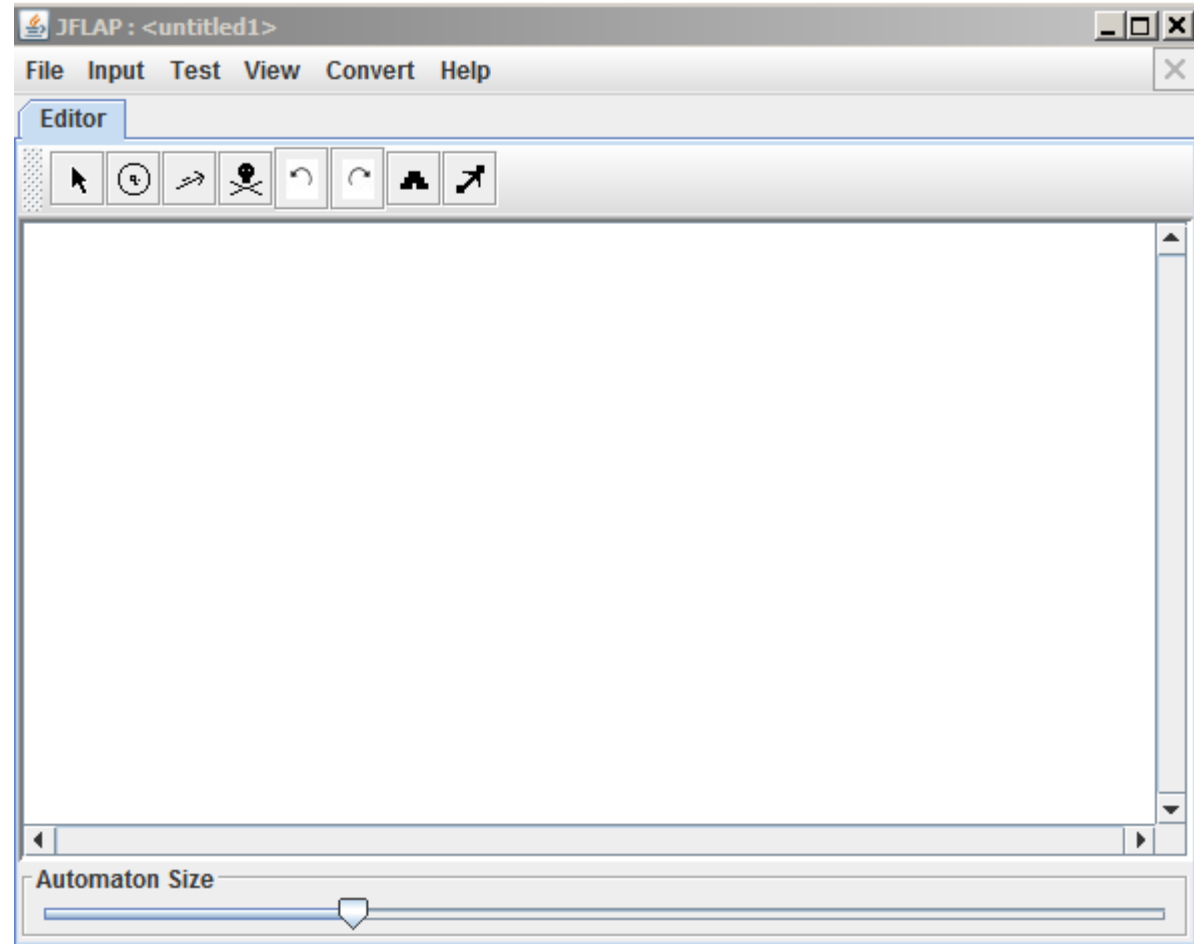
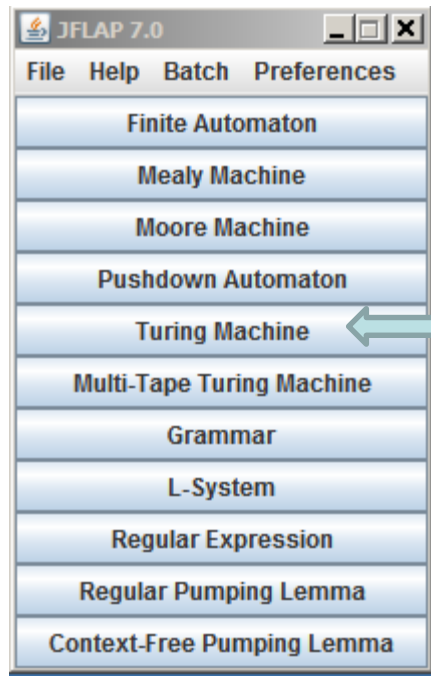
<http://www.jflap.org/tutorial/>

Software libre



JFLAP Version 7.0
RELEASED August 28, 2009
Last update May 15, 2011

Máquina de Turing



Una máquina de Turing es una séptupla $M = (\Gamma, \Sigma, \bullet, Q, q_0, f, F)$
donde :

1. Γ es el alfabeto de símbolos de la cinta
2. $\Sigma \subset \Gamma$ es el alfabeto de símbolos de entrada
3. $\bullet \in \Gamma$ es el símbolo blanco que no pertenece a Σ
4. Q es un conjunto finito de estados
5. $q_0 \in Q$ es el estado inicial
6. $F \subseteq Q$ es el conjunto de estados finales
7. f es una función de transición parcial

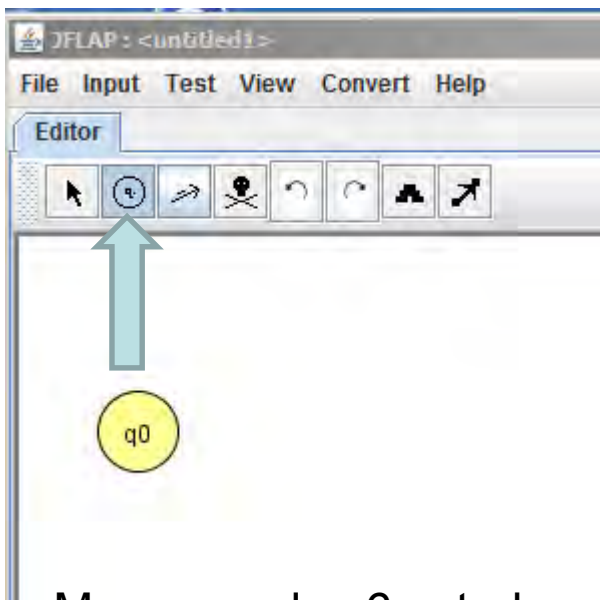
$$f: Q \times \Gamma \rightarrow Q \times \Gamma \times \{L, R\}$$

Ejemplo

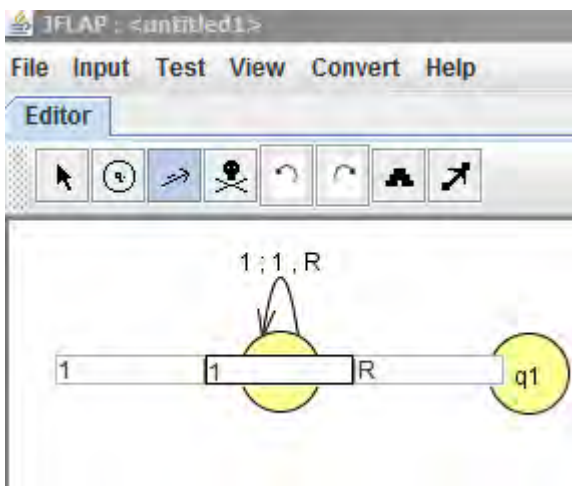
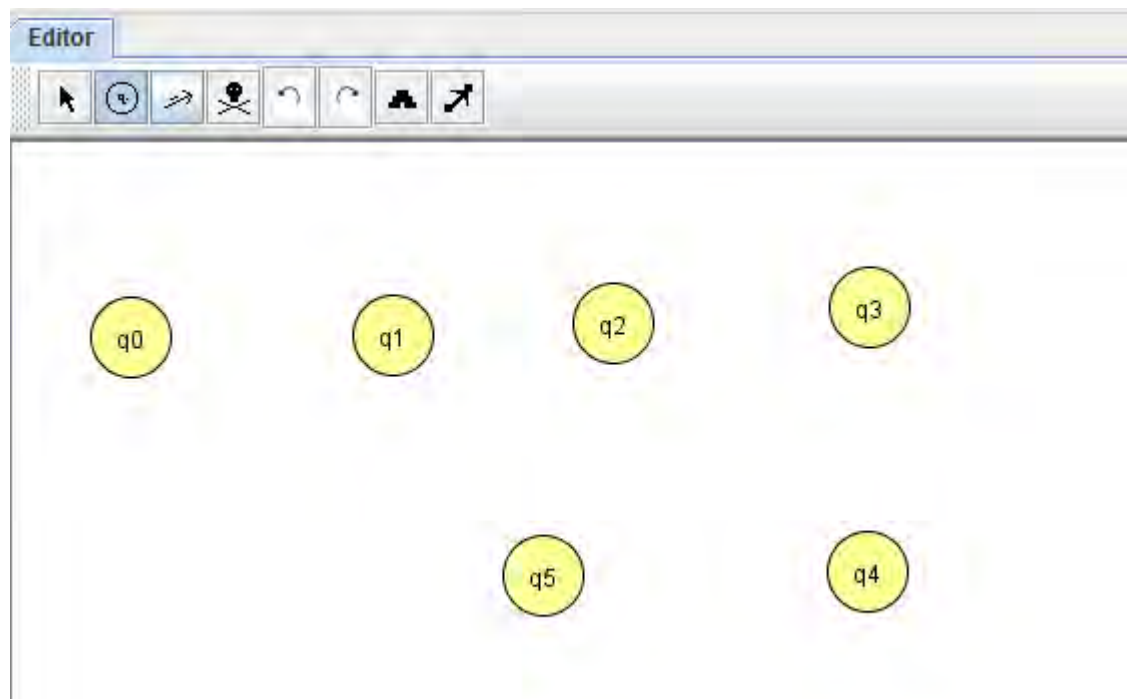
M debe de contener 1 y elementos vacíos, Q contiene 6 estados empezando por q_0 (estado inicial) a q_5 (estado final)

$$M = (\{1, \bullet\}, \{1\}, \bullet, \{q_0, q_1, q_2, q_3, q_4, q_5\}, q_0, f, \{q_5\})$$

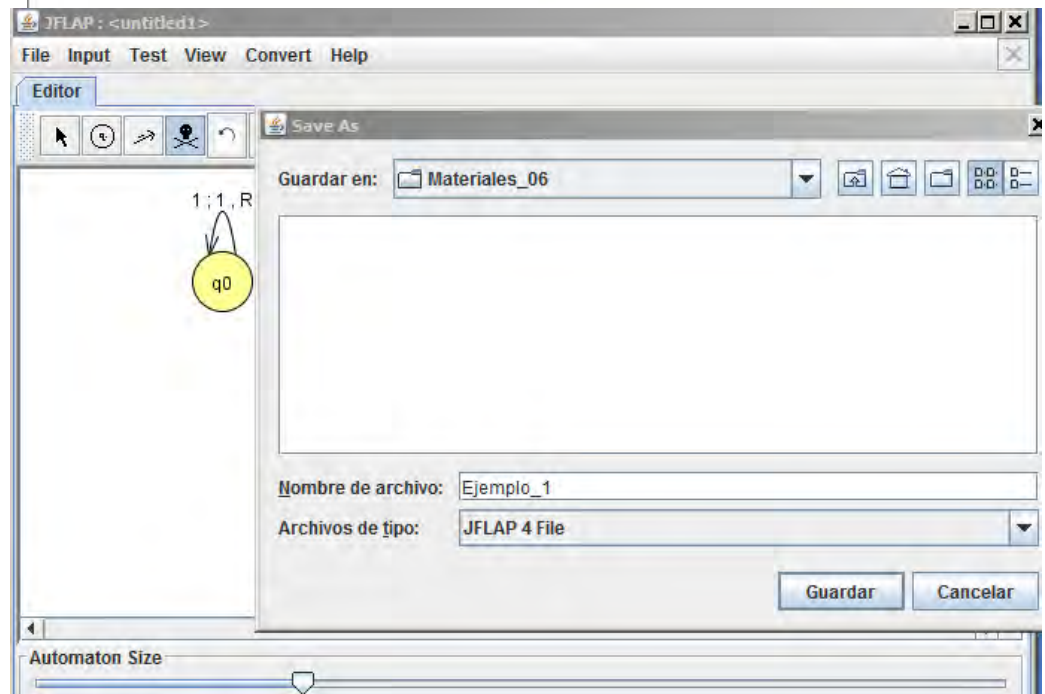
$f(q_0, 1) = (q_0, 1, R)$	$f(q_2, 1) = (q_3, \bullet, L)$
$f(q_0, \bullet) = (q_1, 1, R)$	$f(q_3, 1) = (q_4, \bullet, L)$
$f(q_1, 1) = (q_1, 1, R)$	$f(q_4, 1) = (q_4, 1, L)$
$f(q_1, \bullet) = (q_2, \bullet, L)$	$f(q_4, \bullet) = (q_5, \bullet, R)$

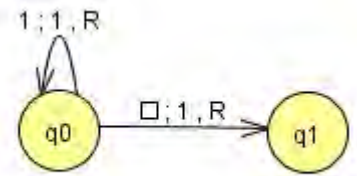
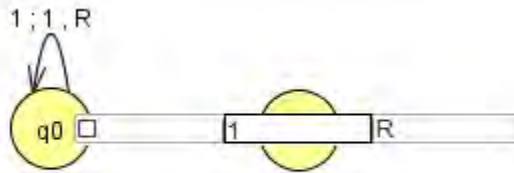
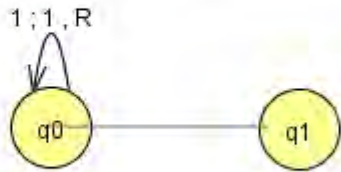
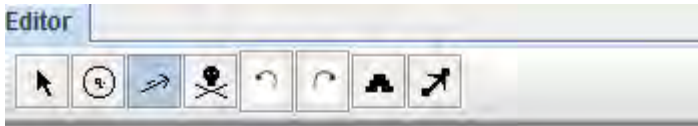


Marcamos los 6 estados y damos valores

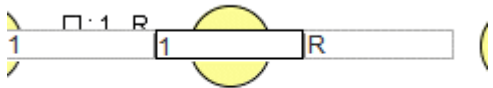


$$f(q_0, 1) = (q_0, 1, R)$$

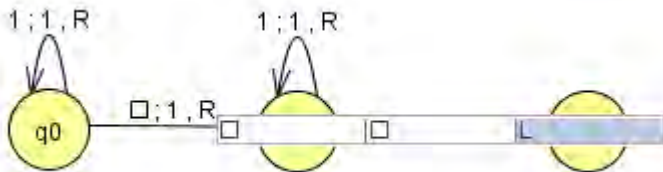




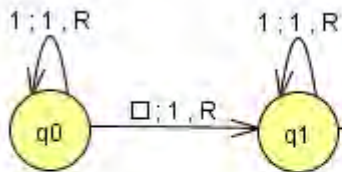
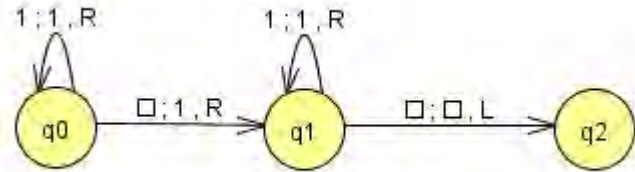
$$f(q_0, \bullet) = (q_1, 1, R)$$



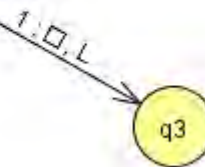
$$f(q_1, 1) = (q_1, 1, R)$$

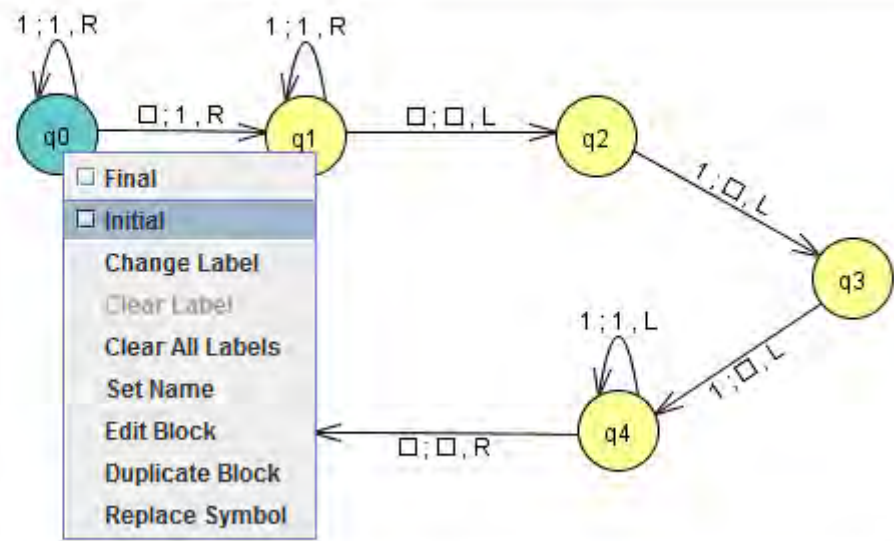
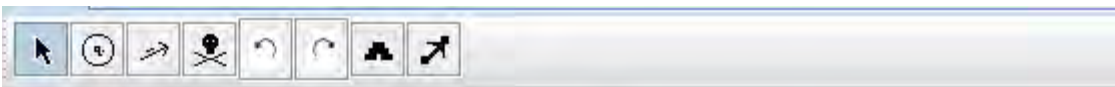
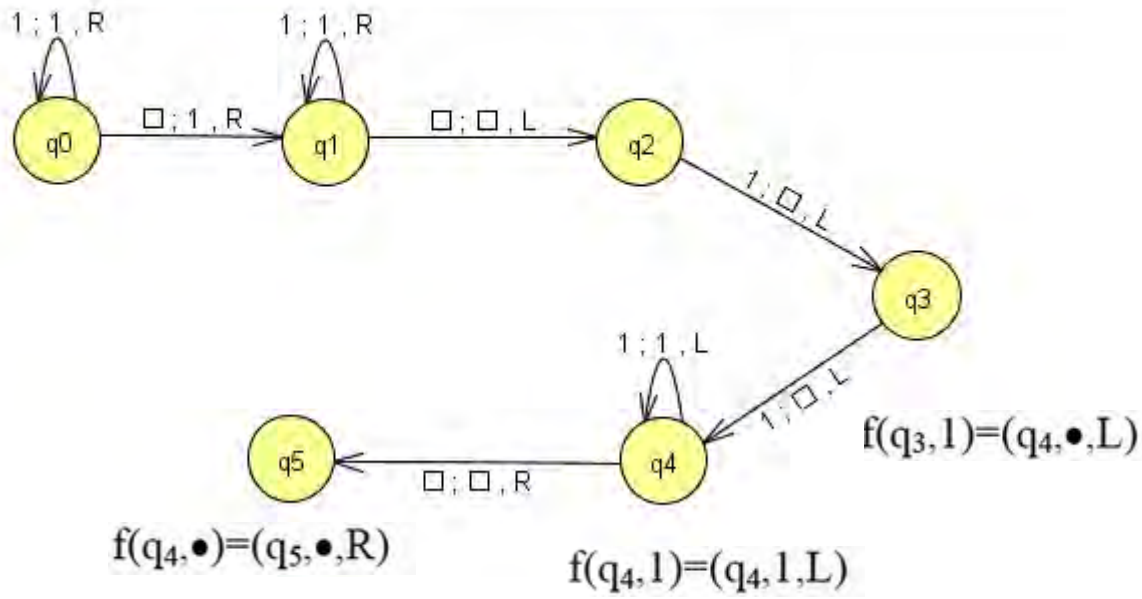


$$f(q_1, \bullet) = (q_2, \bullet, L)$$

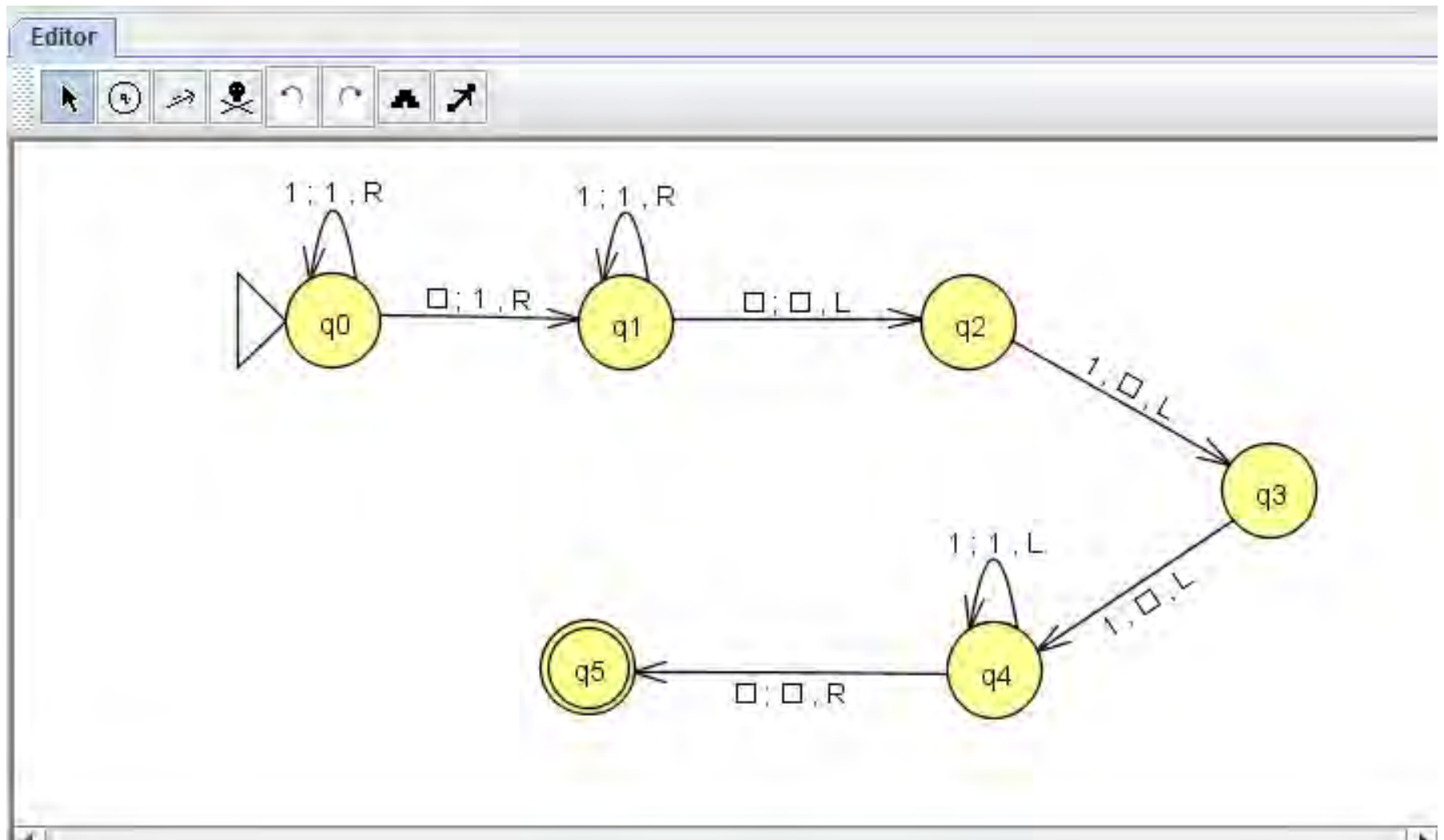


$$f(q_2, 1) = (q_3, \bullet, L)$$





Finalizamos la maquina de Turing marcando los estados iniciales y finales



Ver MOOC_021_anexos: Ejemplo_1.jff

Simulación

The screenshot displays a simulation software interface with a menu bar (File, Input, Test, View, Convert, Help) and a toolbar (Editor, Simulate: [1]). An "Input" dialog box is open, showing a question mark icon, a text field, and buttons for "Click to Open Input File", "Aceptar", and "Cancelar".

The main workspace contains a state transition diagram with five states: q0, q1, q2, q3, q4, and q5. State q0 is the start state, indicated by a triangle. State q5 is the final state, indicated by a double circle. The transitions are as follows:

- q0 to q1: $\epsilon; 1, R$
- q1 to q2: $\square; \square, L$
- q2 to q3: $1; \square, L$
- q3 to q4: $1; \square, L$
- q4 to q5: $\square; \square, R$
- q1 to q1: $\epsilon; 1, R$ (self-loop)
- q4 to q4: $1; 1, L$ (self-loop)

At the bottom left, there is a control panel with a play button and a state q0 icon. Below it is a memory stack visualization showing a sequence of 16 cells, with a red vertical line indicating the current top of the stack. At the bottom of the interface is a toolbar with buttons: Step, Reset, Focus, Defocus, Freeze, Thaw, Trace, and Remove.

JFLAP : (Ejemplo_1.jff)

File Input Test View Convert Help

1) Multiple Runs

Table Text Size

Input	Output	Result

Load Inputs Run Inputs Clear Enter Lambda View Trac

```

graph LR
    start(( )) --> q0((q0))
    q0 -- "1:1,R" --> q0
    q0 -- "□:1,R" --> q1((q1))
    q1 -- "1:1,R" --> q1
    q1 -- "□:□,L" --> q2((q2))
    q2 -- "1:□,L" --> q3((q3))
    q3 -- "1:□,L" --> q4((q4))
    q4 -- "1:1,L" --> q4
    q4 -- "□:□,R" --> q5(((q5)))
    style start fill:none,stroke:none
  
```

JFLAP : (Ejemplo_1.jff)

File Input Test View Convert Help

Editor Simulate: [1] Simulate: [111] Multiple Runs

```

    graph LR
      q0((q0)) -- "1:1,R" --> q0
      q0 -- "0:1,R" --> q1((q1))
      q1 -- "1:1,R" --> q1
      q1 -- "0:0,L" --> q2((q2))
      q2 -- "1:0,L" --> q3((q3))
      q3 -- "1:0,L" --> q4((q4))
      q4 -- "1:1,L" --> q4
      q4 -- "1:0,L" --> q4
      q4 -- "0:0,R" --> q5(((q5)))
  
```

Table Text Size

Input	Output	Result
1		Accept
111	11	Accept
0		Reject
101		Reject

Traceback

q0

101

Load Inputs Run Inputs Clear Enter Lambda View Trace

Se pueden utilizar letras

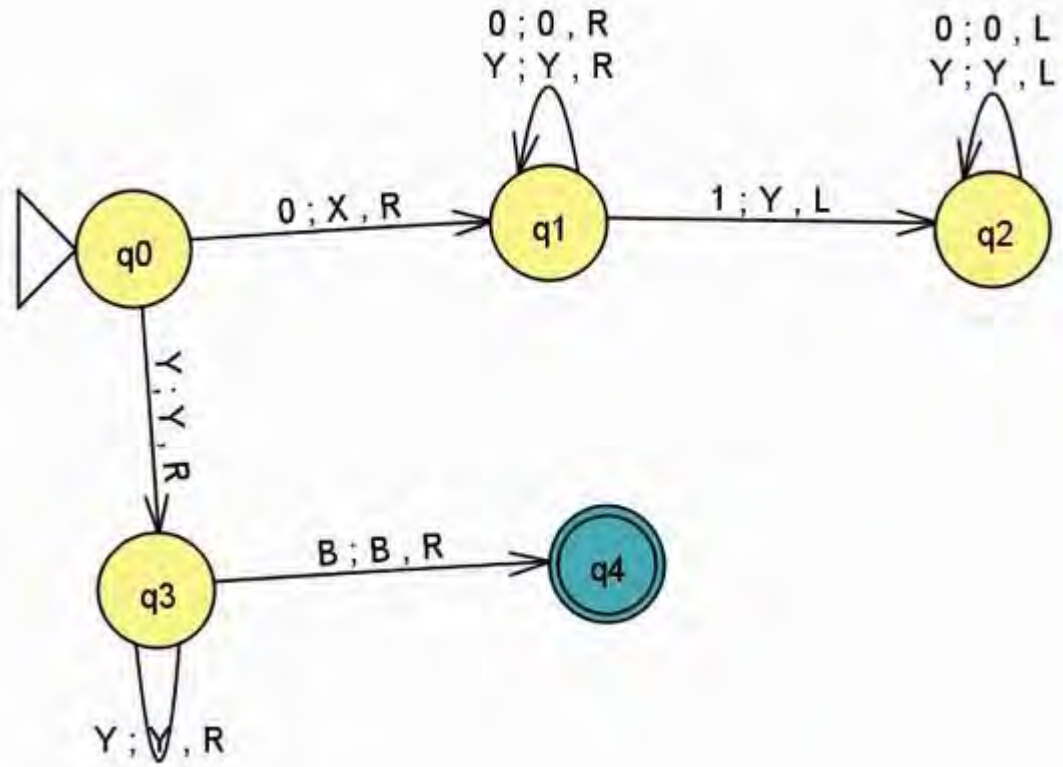


Table Text Size

Input	Result
YB	Accept
YYB	Accept
0X01	Reject
0Y1Y	Reject
0010	Reject

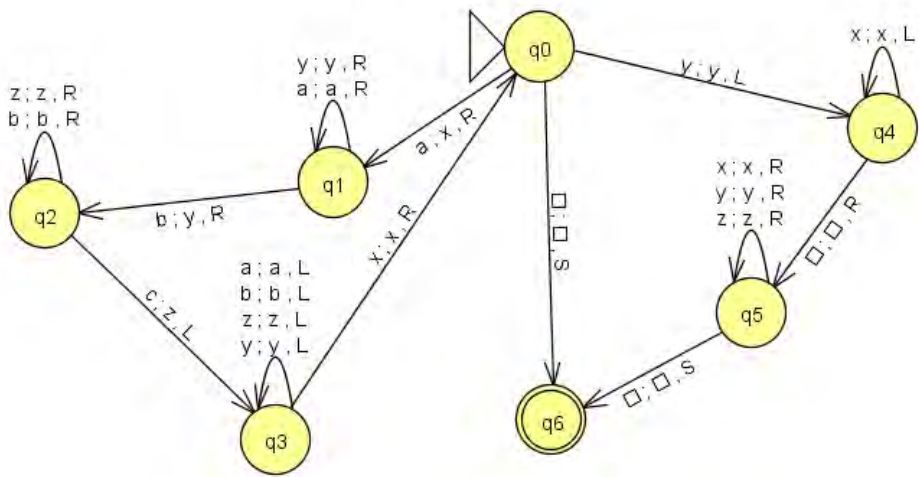


Table text size

Input	Output	Result
YYYYXXabbb		Reject
yyz		Accept
yyxx		Accept
yab		Reject
xx		Reject
xy		Reject
zb		Reject
ybbxyy		Reject
yyzz		Accept
zzy		Reject
yyzzxx		Accept
yyaabb		Reject
yyaa		Reject
aa		Reject
bb		Reject
yyxz		Accept

MATLAB®

The Language of Technical Computing

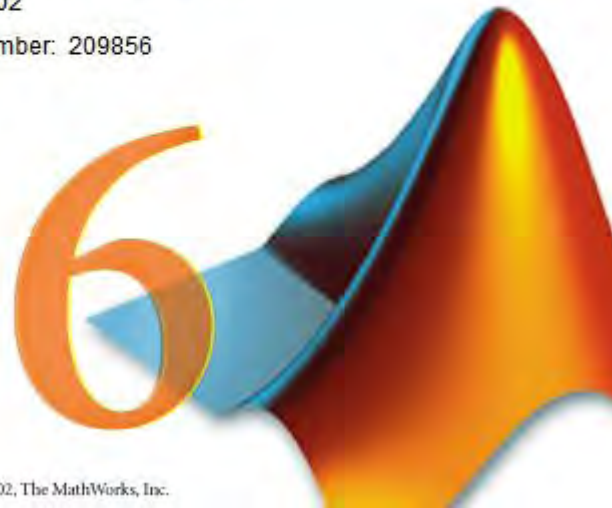
Version 6.5.0.180913a Release 13

June 18, 2002

License Number: 209856

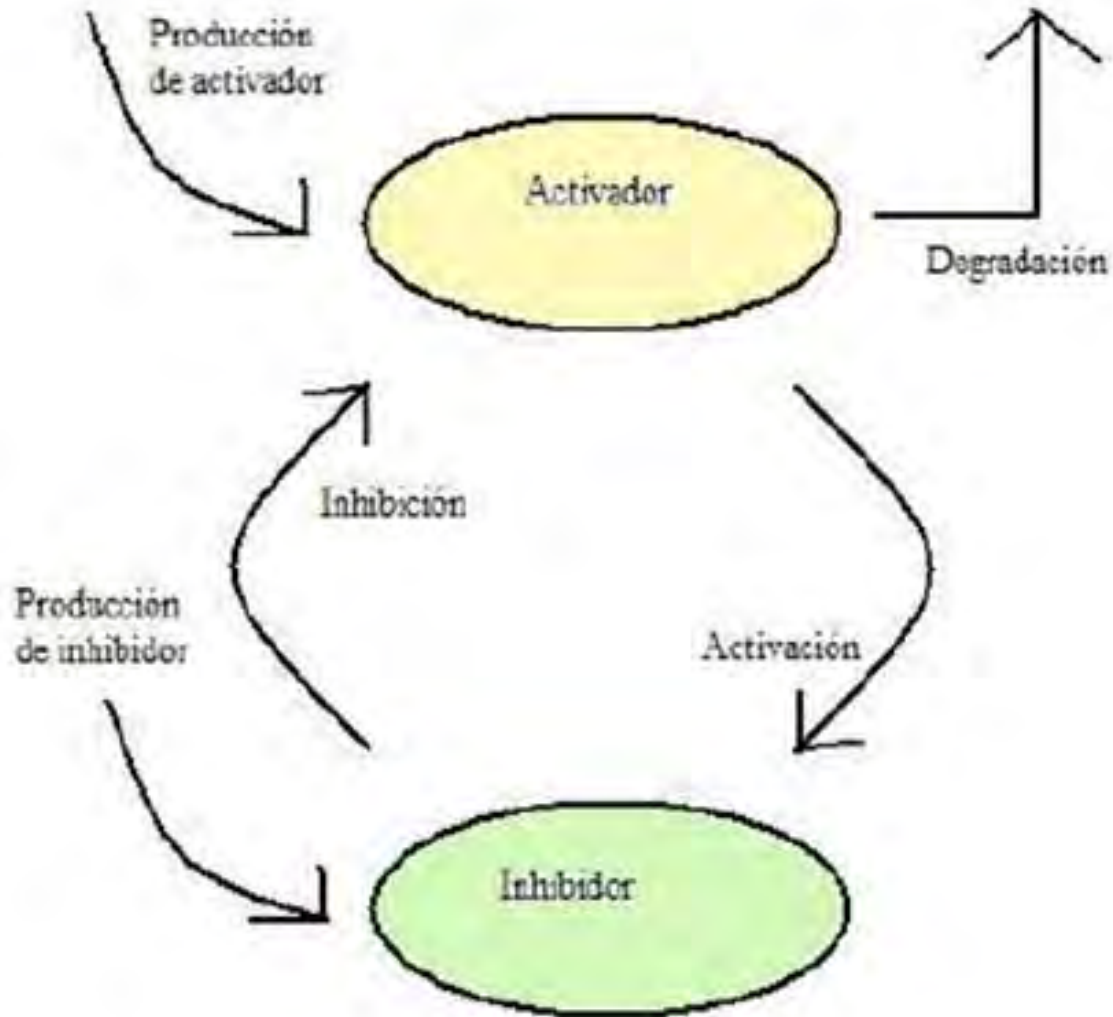
Palanca

Anatolab



Copyright 1984–2002, The MathWorks, Inc.

Una de las reacciones oscilantes mas simples entre dos especies químicas fue sugerida por Schnakenberg en 1979



El siguiente modelo de Reacción Difusión (RD) está basado en la reacción hipotética de Schnakenberg:

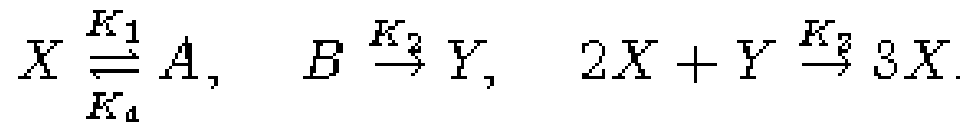
$$\frac{\partial \mathbf{x}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) + D \nabla^2 \mathbf{x}.$$

donde \mathbf{x} es el vector de concentración del morfogen, la \mathbf{f} representa la cinética de reacción y la D es una matriz diagonal del coeficiente de difusión (positiva).

Si simulamos dos concentraciones morfogenéticas X e Y tendremos:

$$\frac{\partial X}{\partial t} = F(X, Y) + D_A \nabla^2 X \qquad \frac{\partial Y}{\partial t} = G(X, Y) + D_B \nabla^2 Y$$

Donde F y G representan cinéticas no lineares. La reacción Schnakenberg para dos concentraciones químicas, está basada en las reacciones siguientes:



donde X y Y son los dos compuestos químicos, A y B son otros dos compuestos, asumiendo que se mantienen en una concentración constante y las K son los coeficientes de las reacciones.

$$F(X, Y) = k_1 - k_2 X + k_3 X^2 Y \qquad G(X, Y) = k_4 - k_3 X^2 Y$$

donde $k_1 = K_4 A$, $k_2 = K_1$, $k_3 = K_3$ y $k_4 = K_2 B$

Considerando L una escala de distancia y el $*$ como símbolo de concentración ($X^* = [X]$).

$$X = \left(\frac{k_2}{k_3}\right)^{1/2} u, \quad Y = \left(\frac{k_2}{k_3}\right)^{1/2} v, \quad t = \frac{L^2}{D_A} t^*, \quad \mathbf{x} = L \mathbf{x}^*,$$

$$a = \frac{k_1}{k_2} \left(\frac{k_3}{k_2}\right)^{1/2}, \quad b = \frac{k_4}{k_2} \left(\frac{k_3}{k_2}\right)^{1/2}, \quad d = \frac{D_B}{D_A}, \quad \gamma = \frac{L^2 k_2}{D_A}.$$

El sistema de reacción-difusión sin dimensiones sería:

$$u_t = \gamma(a - u + u^2 v) + \nabla^2 u,$$

$$v_t = \gamma(b - u^2 v) + d \nabla^2 v.$$

Que también lo podemos escribir como:

$$u_t = \gamma f(u, v) + \nabla^2 u,$$

$$v_t = \gamma g(u, v) + d \nabla^2 v.$$

Donde $f(u, v) = (a - u + u^2 v)$ y $g(u, v) = (b - u^2 v)$

```
% Ver MOOC_021_anexos: Turing_matlab.txt
```

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
```

```
% DEFINIENDO LA RED
```

```
N = 30;% nodos
```

```
h = 1/N; % tamaño de la luz de malla en x e y
```

```
x = h*(0:N); % x nodos horizontales de la rejilla
```

```
y = h*(0:N); % y nodos verticales de la rejilla
```

```
[xx,yy] = meshgrid(x,y); % 2D x e y coordenadas de la red
```

```
dt = .01*h^2; % lapsos de tiempo- generalmente pequeños
```

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
```

```
% VALORES DE LOS PARÄMETROS
```

```
a = .05;
```

```
b = 1.4;
```

```
d = 14.85; % coeficiente de difusión
```

```
gamma = 400;
```

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
```

```
% DATOS INICIALES EN t=0:
```

```
us = (a+b); % u estado estable
```

```
vs = b/us^2; % v estado estable
```

```
u = (a+b)*ones(size(xx)); % u estado estable
```

```
v = (b./u.^2); % v estado estable
```

```
u = u + .1*randn(size(xx)); % añade pequeñas perturbaciones sobre el estado estable
```

```
v = v + .1*randn(size(xx)); % añade pequeñas perturbaciones sobre el estado estable
```

```

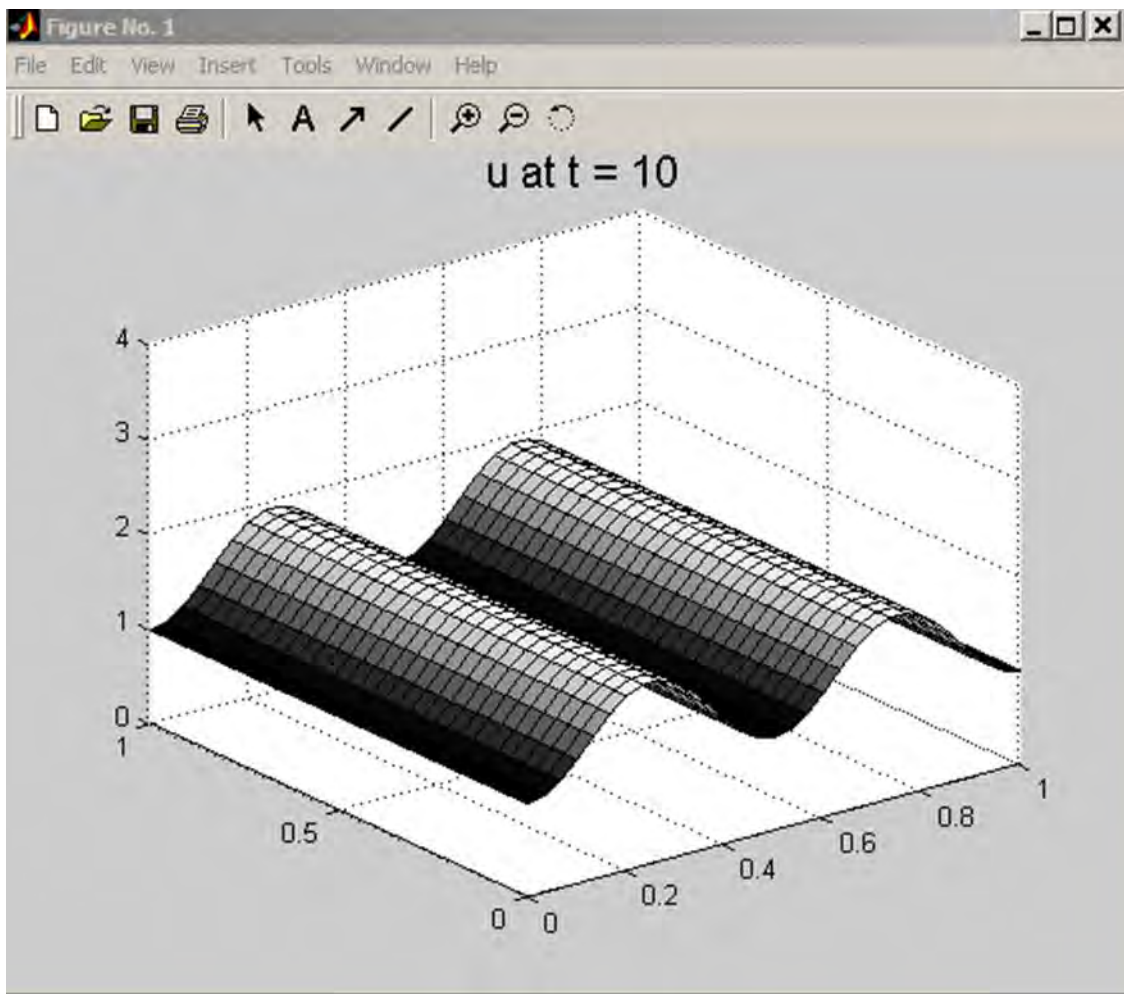
%%%%%%%%%%
% SECUENCIAS DE TIEMPO:
t = 0;
tmax = 10;
nsteps = round(tmax/dt); % número de lapsos de tiempo
for n = 1:nsteps % iteracciones
t = t+dt;
uE = u(:,[2:N+1 N]);
uW = u(:,[2 1:N]);
uN = u([2 1:N],:);
uS = u([2:N+1 N],:);
vE = v(:,[2:N+1 N]);
vW = v(:,[2 1:N]);
vN = v([2 1:N],:);
vS = v([2:N+1 N],:);
%%%%%%%%%%
% FÓRMULA DE DIFERENCIAS FINITAS
u2v = u.^2.*v;
u = u + gamma*dt*(a - u + u2v) + dt*(uE+uW+uN+uS-4*u)/h^2;
v = v + gamma*dt*(b - u2v) + d*dt*(vE+vW+vN+vS-4*v)/h^2;
end

```


%%%

% IMPRESIÓN DE RESULTADOS:

```
colormap('gray')  
surf(x,y,u)  
title(['u at t = ' num2str(t)],'fontsize',16)  
zlim([0 4])  
shg
```



%%%

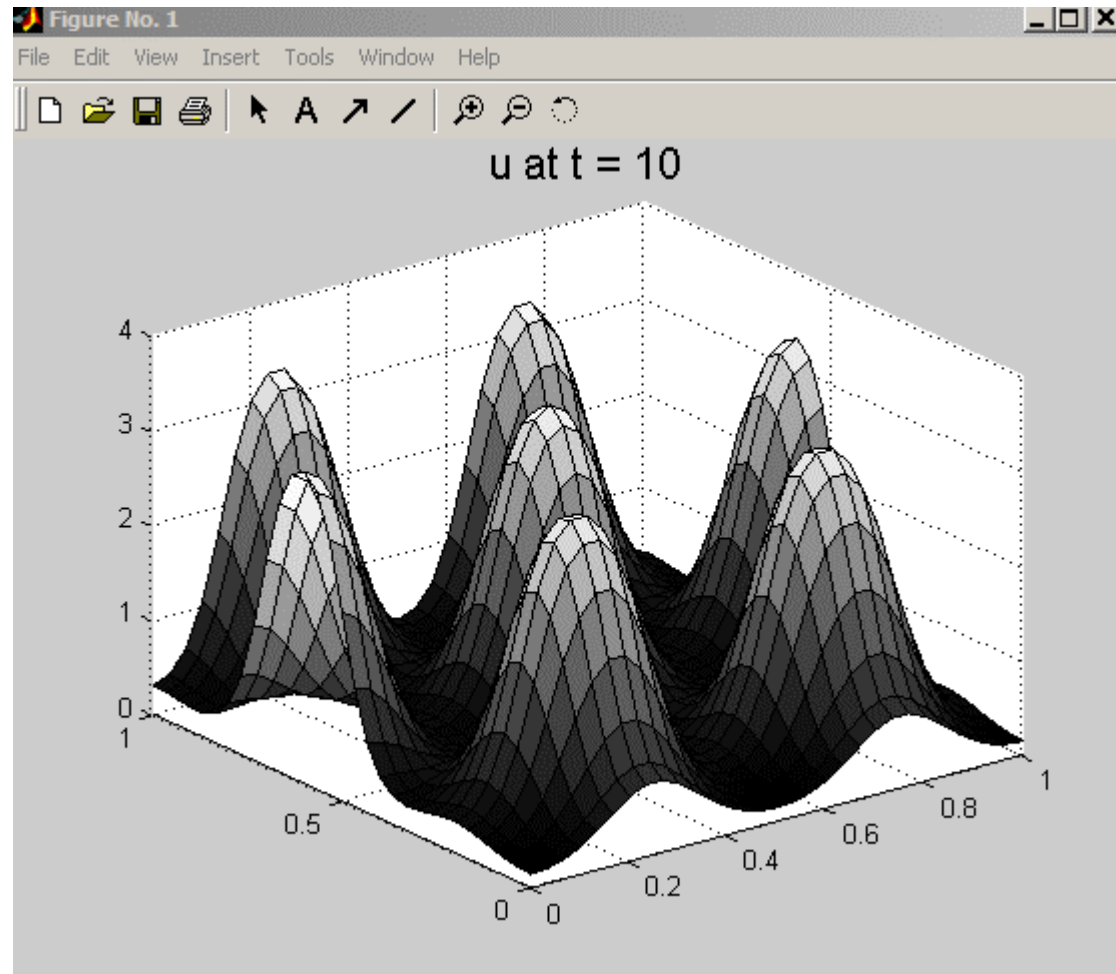
% Cambiando los VALORES DE LOS PARÁMETROS

a = .05;

b = 1;

d = 20;

gamma = 600;



Ver MOOC_021_anexos: Turing_matlab_01.txt

Control genético de la formación de los dedos

Un mecanismo de tipo Turing, o de reacción-difusión, determinaría el número y el grosor de los dedos durante el desarrollo embrionario

DESARROLLO EMBRIONARIO

Los hallazgos del trabajo que presentamos aquí defienden la existencia de un mecanismo de tipo Turing, o de reacción-difusión, para la morfogénesis de los dedos. Para demostrarlo se han realizado experimentos con ratones que presentan distintas mutaciones. Los mutantes simples para el gen *Gli3* muestran polidactilia (9 dedos). Cuando además se reduce la dosis de los genes *Hox* (*Hoxd* y *Hoxa*), el número de dedos crece hasta 14, pero sin aumentar el tamaño de la paleta digital. Los dedos son más delgados y están más juntos, pero se mantienen regularmente ordenados. Las líneas curvas rojas sobre las paletas digitales representan los perfiles donde se ha medido la intensidad de expresión de una molécula (*Sox9*) que marca los precursores esqueléticos (*gris*). Debajo de los dibujos de las paletas digitales se representa el patrón de ondas que esta sustancia genera, donde los picos corresponden a los dedos y los valles a los espacios interdigitales.

