

Redes Biológicas y Biología de Sistemas

Resumen

La biología de sistemas busca entender la importancia de cuantificar en biología y poder formular algunos problemas biológicos en modelos matemáticos relativamente simples. Los modelos son siempre simplificaciones grandes de los sistemas biológicos complejos. Muchas veces, esas simplificaciones no son abstractas, si no que reflejan el conocimiento que se tiene de los sistemas. No obstante, todos son imperfectos, ya que no contienen toda la información posible. Como decía el estadístico George Box, todos los modelos son erróneos, pero algunos son útiles. Por eso, en esta asignatura aprenderemos a cuantificar en biología y construir modelos matemáticos.

Índice general

I	Conceptos básicos	2
I.1	La importancia de cuantificar y estimar las escalas en biología	2
I.1.1	Estimación de la expresión de proteínas en <i>E. coli</i>	2
I.1.2	Variabilidad en la cuantificación de proteínas	3
I.1.3	Consecuencias numéricas en biología	4
I.1.4	Ejemplo: distancia media entre proteínas en una célula de <i>E. coli</i>	4
I.2	Dinámicas en biología	5
I.2.1	Sistemas deterministas vs estocásticos	6
I.3	Procesos dinámicos simples celulares: crecimiento celular, dilución proteica y degradación	7
I.3.1	Crecimiento celular	7
I.3.2	Dilución proteica	8
I.3.3	Degradación activa de proteica	10
I.3.4	Combinación: producción y degradación de proteínas	12
II	Sistemas dinámicos no lineales	14
II.1	Crecimiento logístico	14
II.1.1	Ecuación de crecimiento logístico	14
II.1.2	Solución de la ecuación logística	15
II.1.3	Puntos de equilibrio y estabilidad	15
II.1.4	Análisis de estabilidad	15
II.2	No linealidades superiores: biestabilidad y efecto Allee	17
II.2.1	Muerte por macrófagos: biestabilidad con histéresis	18
II.3	Posibles bifurcaciones en sistemas dinámicos con 1 variable	20
II.4	Sistemas dinámicos no lineales con dos variables	21
II.4.1	Modelo de Lotka-Volterra	21

Capítulo I

Conceptos básicos

I.1. La importancia de cuantificar y estimar las escalas en biología

La biología de sistemas es un campo que busca entender los sistemas biológicos a través de la cuantificación y la modelización matemática. Los modelos matemáticos son simplificaciones de sistemas biológicos complejos, y aunque no son perfectos (ya que no pueden capturar toda la información), son útiles para entender y predecir comportamientos biológicos. Como dijo el estadístico George Box: "Todos los modelos son erróneos, pero algunos son útiles".

Una herramienta clave en este campo es BioNumbers, una base de datos que recopila información cuantitativa en biología. Esta información es esencial para interpretar resultados experimentales y diseñar nuevos experimentos. Por ejemplo, al realizar experimentos, es fundamental calcular la media y la desviación estándar de los resultados para estimar el error. El error se redondea a una cifra significativa, y la medida se expresa con la misma precisión que el error.

I.1.1. Estimación de la expresión de proteínas en *E. coli*

Supongamos que encontramos una proteína en un cultivo celular de *E. coli* con una concentración de 1 picoMolar (pM) por célula. ¿Es esta expresión significativa? Para responder, necesitamos calcular el número de moléculas de la proteína por célula, lo que depende del volumen celular.

Datos Las bacterias tienen forma cilíndrica con una longitud de 2 micras y un diámetro de 1 micra. La concentración de la proteína: $C = 1\text{pM} = 10^{-12}\text{M}$.

Cálculos

1. Volumen de la célula

$$V = \pi r^2 h \rightarrow \pi(0,5\mu m)^2 2 \approx 1,5\mu m^3 = 1,5 \cdot 10^{-15} l = 1,5 fl$$

2. Número de moléculas de proteína por célula

$$C = \frac{N_p}{V \cdot N_{av}} \rightarrow N_p = C \cdot V \cdot N_{av}$$

$$N_p = C \cdot V \cdot N_{av} = 10^{-12} M \cdot 1,5 \cdot 10^{-15} l \cdot 6 \cdot 10^{23} \approx 10^{-3} molecules$$

Esto significa que hay aproximadamente 1 molécula de proteína por cada 1.000 células.

De esta forma, podemos decir que como regla general, una concentración de 1 nanomolar (nM) en *E. coli* corresponde aproximadamente a 1 molécula por célula, dado que el volumen de una célula de *E. coli* es del orden de 1 fl.

1.1.2. Variabilidad en la cuantificación de proteínas

En *E. coli*, la cantidad de proteínas se ha cuantificado utilizando dos técnicas principales: espectrometría de masas y microscopía de fluorescencia. Estas técnicas arrojan resultados diferentes:

- En espectrometría de masas, el número promedio de una proteína cualquiera en *E. coli* es de 1.000-2.000 moléculas.
- En microscopía de fluorescencia, este número es de alrededor de 50 moléculas.

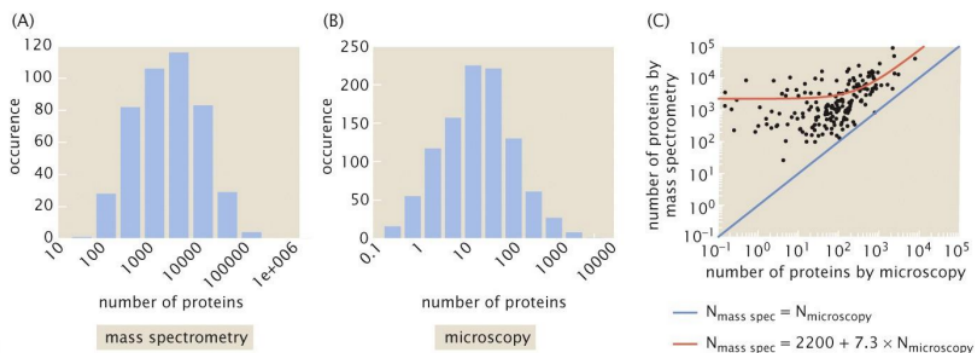


Figure 2.6 Physical Biology of the Cell, 2ed. (© Garland Science 2013)

Para **proteínas muy abundantes**, ambas técnicas muestran una buena correlación. Para **proteínas poco abundantes**, la correlación se pierde debido a la variabilidad intrínseca en la expresión génica. Esto no es un artefacto experimental, sino una consecuencia de la estocasticidad en los procesos biológicos (limitación física). Cuando el número de copias de una proteína es bajo, la probabilidad de que ocurran reacciones bioquímicas al azar es menor. Esto genera una gran variabilidad en la cantidad de proteínas entre células genéticamente idénticas. En cambio, cuando el número de copias es alto, las reacciones ocurren con mayor frecuencia, reduciendo la variabilidad.

I.1.3. Consecuencias numéricas en biología

La expresión génica es un proceso altamente estocástico debido al bajo número de copias de muchas moléculas involucradas (ADN, factores de transcripción, ARN polimerasa, etc.). Esto tiene varias implicaciones:

- **Variabilidad celular:** Incluso en poblaciones de células clonales en el mismo ambiente, la expresión de proteínas varía significativamente. Por ejemplo, las huellas dactilares de dos gemelos son diferentes debido a esta variabilidad.
- **Estocasticidad como mecanismo evolutivo:** La aleatoriedad en la expresión génica puede ser aprovechada para generar diversidad. Por ejemplo, en *Bacillus subtilis*, algunas células entran en estado de esporulación en ausencia de nutrientes, mientras que otras continúan dividiéndose.

I.1.4. Ejemplo: distancia media entre proteínas en una célula de *E. coli*

La distancia entre proteínas en una célula es inversamente proporcional a la concentración de proteínas (a mayor concentración de proteínas, menos distancia entre ellas). Matemáticamente, siendo c la concentración de proteínas:

$$c = \frac{1}{V_b} = \frac{1}{d^3} \rightarrow d \approx \frac{1}{c^{\frac{1}{3}}}$$

Los cálculos serían los siguientes:

1. Concentración total de proteínas en *E. coli*:

$$c_{\text{total protein}} = \frac{N_p^T}{V_{E.coli}}$$

- Peso de *E. coli*: 1 pg. De ahí, el 70 % es agua y el 30 % es masa seca. Las proteínas equivalen al 50 % de la masa seca. Masa total de proteínas en *E. coli*: $0,15 \text{ pg} = 15 \cdot 10^{-14} \text{ g}$
- Sabemos que una proteína tiene de media 300 aminoácidos, y que cada aminoácido tiene una masa media de 100 Dalton. Por tanto, una proteína tiene de media $3 \cdot 10^4$ Dalton. Un Dalton son $1,7 \cdot 10^{-24}$ gramos. Así:

$$3 \cdot 10^4 \cdot 1,7 \cdot 10^{-24} \approx 5 \cdot 10^{-20}$$

Masa promedio de una proteína: $5 \cdot 10^{-20} \text{ g}$

- Número total de proteínas:

$$N_p^T = \frac{\text{masa total de prot en E. coli}}{\text{masa promedio de 1 proteína}} \rightarrow \frac{15 \cdot 10^{-14}}{5 \cdot 10^{-20}} = 3 \cdot 10^6$$

- Concentración:

$$c_{\text{total protein}} = \frac{3 \cdot 10^6}{10^9} = 3 \cdot 10^{-3} \text{ mol/cel}$$

2. Distancia media entre proteínas:

$$d = \frac{1}{(3 \cdot 10^{-3})^{\frac{1}{3}}} \approx 7 \text{ nm}$$

El radio típico de una proteína en *E. coli* es de 2-5 nm. Una distancia media de 7 nm indica que las proteínas están muy cerca unas de otras, un fenómeno conocido como "**molecular crowding**". Este hacinamiento molecular tiene consecuencias físicas: muchas reacciones bioquímicas están limitadas por la **difusión lenta** de las moléculas. Por ello, las células han desarrollado estructuras como los microtúbulos para facilitar el transporte y la movilidad, y las constantes de reacción medidas *in vitro* no son iguales a las medidas *in vivo*.

1.2. Dinámicas en biología

Los sistemas biológicos son dinámicos, es decir, cambian con el tiempo. Estos cambios pueden ocurrir a diferentes escalas temporales, desde milisegundos hasta años, y son fundamentales para entender cómo funcionan los organismos. Por ejemplo, las células responden a señales externas (como nutrientes o estrés) codificando información en la amplitud, duración y frecuencia de estas señales.

Los sistemas dinámicos en biología se modelan con **ecuaciones diferenciales**, que describen cómo cambian las variables biológicas (como la concentración de proteínas) en el tiempo. Estas ecuaciones capturan la velocidad de cambio de una variable en función de otras variables. Por ejemplo, si $P(t)$ es la cantidad de una proteína en el tiempo t , su dinámica se describe como:

$$\frac{dP}{dt} = f(P, \text{ARN}, \text{TF}, \dots)$$

donde dP/dt es la velocidad de cambio de la proteína y $f(P, \text{ARN}, \text{TF})$ una función dependiente de la proteína P , el ARN, los factores de transcripción TF , y otros factores.

Para la interpretación de la derivada dP/dt se tiene en cuenta:

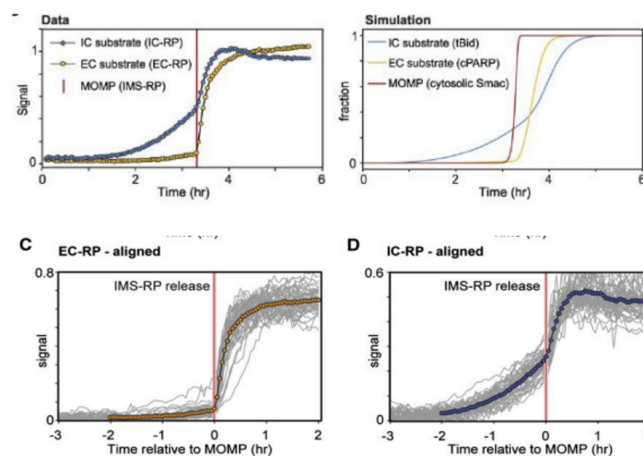
- Si $dP/dt > 0$: la proteína aumenta con el tiempo.
- Si $dP/dt < 0$: la proteína disminuye con el tiempo.
- Si $dP/dt > 1$: el cambio es rápido.
- Si $dP/dt < 1$: el cambio es lento.

La función genérica es: $\frac{dP}{dt} = f(u, t; \mu)$, siendo u las variables dinámicas, μ los parámetros y $u(t)$ las trayectorias o soluciones. Para esto, es importante especificar las **condiciones iniciales**. Si todas las variables en f tienen exponente 1, el sistema es **lineal**. Si alguna variable tiene un exponente mayor que 1, el sistema es **no lineal**.

I.2.1. Sistemas deterministas vs estocásticos

Las ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs) describen sistemas **deterministas**, donde el comportamiento es predecible y continuo en el tiempo (homogéneo). Sin embargo, en biología, muchos sistemas son **estocásticos** (aleatorios) debido a fluctuaciones intrínsecas. Por ejemplo, en un experimento de apoptosis en células tumorales:

- Las proteínas marcadas con fluorescencia muestran fluctuaciones individuales en el tiempo.
- Las simulaciones deterministas capturan el promedio poblacional, pero no las variaciones individuales.



En el artículo se ha estudiado el proceso de apoptosis de células tumorales tras administrar una droga (un fármaco). Las proteínas se han marcado fluorescentemente, y se puede ver cómo cambian las distintas proteínas tras la administración. Esto se puede simular de forma precisa, pero estas simulaciones se corresponden a experimentos de los que se obtiene una media poblacional. Las proteínas individuales tienen fluctuaciones en el tiempo. Todas las fluctuaciones están promediadas, por lo que el modelo de ecuaciones diferenciales determinista simula el promedio de las células. En los experimentos se mide la fluorescencia total en la célula, no su localización subcelular.

En algunos sistemas, como el desarrollo embrionario, las **coordenadas espaciales** son cruciales. Las células se diferencian según su posición, y los genes se expresan en "oleadas". Para modelar estos sistemas, se usan **ecuaciones diferenciales parciales** (EDPs), que consideran tanto el tiempo como el espacio.

Partial differential equations
(PDEs)

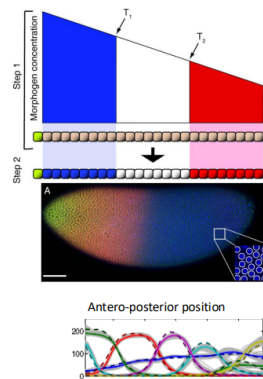
$$\frac{\partial \mathbf{u}(\mathbf{x}, t; \mu)}{\partial t} = \hat{\mathbf{f}}[\mathbf{u}(\mathbf{x}, t; \mu)]$$

$\mathbf{u}(\mathbf{x}, t; \mu) \rightarrow$ dynamical variables
that depend both on spatial
coordinates and time

$$\hat{\mathbf{f}} \equiv f(\mathbf{u}(\mathbf{x}, t), \mathbf{x}, t, \frac{\partial}{\partial \mathbf{x}}; \mu)$$

Operator

French flag model of a morphogen
gradient interpretation



1.3. Procesos dinámicos simples celulares: crecimiento celular, dilución proteica y degradación

1.3.1. Crecimiento celular

El crecimiento celular es un proceso dinámico donde el número de células $N(t)$ aumenta con el tiempo. La velocidad de crecimiento se describe con la ecuación:

$$\frac{dN}{dt} = rN$$

donde r es la tasa de crecimiento y $N(t)$ el número de células en el tiempo t . Se trata de un sistema lineal con una sola variable. Los pasos para resolver la ecuación son:

1. Separar variables:

$$\frac{dN}{N} = r dt$$

2. Integrar ambos lados:

$$\int \frac{dN}{N} = \int r \cdot dt \rightarrow \ln N = rt + C$$

3. Aplicar exponencial

$$N(t) = e^{rt+C} = e^C \cdot e^{rt}$$

4. Definir la constante $e^C = N(0)$, el número inicial de células o condiciones iniciales:

$$N(t) = N(0) \cdot e^{rt}$$

El tiempo de duplicación T_{div} indica el tiempo necesario para que $N(t)$ se duplique. Se calcula como:

$$N(T_{div}) = 2N(0) = N(0) \cdot e^{r \cdot T_{div}}$$

Dividiendo por $N(0)$:

$$e^{r \cdot T_{div}} = 2 \rightarrow r \cdot T_{div} = \ln 2 \rightarrow r = \frac{\ln 2}{T_{div}}$$

I.3.1.1. Ejercicio: Malthusian growth of bacteria

Con el modelo lineal de crecimiento celular, ¿cuánto tiempo tardará una sola bacteria que se divide a un ritmo constante en llenar todos los océanos del mundo?. Datos: Supongamos que las bacterias tienen un volumen de 1 micrómetro cúbico y se dividen cada 30 minutos (valores típicos en *E. coli*). El volumen estimado de todos los océanos es de $292.131.000 km^3$.

Podemos redondear el volumen de todos los océanos como:

$$V_{oceans} = 300.000.000 km^3 = 3 \cdot 10^8 km^3 = 3 \cdot 10^8 \cdot 10^{27} \mu m^3 = 3 \cdot 10^{35} \mu m^3$$

Los datos de una bacteria son:

$$V_{bacteria} = 1 \mu m^3$$

$$T_{div} = 30 mins = 0,5h$$

Como partimos de una bacteria, la condición inicial es $c_0 = 1$.

Queremos que las bacterias colonicen todos los océanos. Para ello, se busca obtener el siguiente número de bacterias:

$$N = \frac{V_{oceans}}{V_{bacteria}} = \frac{3 \cdot 10^{35} \mu m^3}{1 \mu m^3} = 3 \cdot 10^{35}$$

Tenemos las siguientes fórmulas:

$$r = \frac{\ln 2}{T_{div}}$$

$$N(t) = N(0) \cdot e^{rt} \rightarrow N(t) = e^{rt}$$

Sustituyendo, quedaría lo siguiente:

$$3 \cdot 10^{35} = e^{\frac{\ln 2}{0,5} \cdot t} \rightarrow \ln 3 + 35 \cdot \ln 10 = \frac{\ln 2}{0,5} \cdot t \rightarrow t = 58h$$

Este modelo no es útil porque está demasiado simplificado. Hay que tener en cuenta los nutrientes, las restricciones espaciales, etc.

I.3.2. Dilución proteica

Durante el crecimiento celular, las proteínas se diluyen debido al aumento del volumen celular. Este fenómeno ocurre porque, al dividirse una célula, las proteínas se distribuyen entre las dos células hijas, reduciendo su concentración en cada una de ellas.

I.3.2.1. Modelización de la dilución proteica

Sea $P(t)$ el número de proteínas por célula en el tiempo t . Consideremos que partimos inicialmente de $P(0) = 8$ proteínas por célula y $N(0) = 1$ célula. Tras un tiempo de división T_{div} , la célula se divide en dos células hijas, y las proteínas se distribuyen aproximadamente en partes iguales entre ellas. Por tanto:

$$P(T_{div}) = \frac{P(0)}{2}$$

Tras n divisiones celulares, el número de proteínas por célula se reduce a:

$$P(nT_{div}) = \frac{P(0)}{2^n}$$

Generalizando para cualquier tiempo t , el número de proteínas por célula sigue la relación:

$$P(t) = P(0) \cdot 2^{-\frac{t}{T_{div}}}$$

I.3.2.2. Relación con el crecimiento exponencial de la población

El número total de células $N(t)$ crece exponencialmente con el tiempo:

$$N(T_{div}) = N(0) \cdot e^{r \cdot T_{div}}$$

donde $r = \ln 2 / T_{div}$ es la tasa de crecimiento.

El número total de proteínas en la población $P^{tot}(t)$ se mantiene constante, ya que las proteínas no se crean ni se destruyen, solo se distribuyen entre las células hijas:

$$P^{tot}(t) = P^{tot}(0)$$

Por tanto, el número de proteínas por célula $P(t)$ se puede expresar como:

$$P(t) = \frac{P^{tot}(t)}{N(t)} = \frac{P^{tot}(0)}{N(0) \cdot e^{\frac{\ln 2}{T_{div}} \cdot t}} = P(0) \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{div}} \cdot t}$$

I.3.2.3. Ecuación diferencial de la dilución proteica

La dinámica de la dilución proteica se describe mediante una ecuación diferencial que relaciona la tasa de cambio de $P(t)$ con el tiempo:

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{\ln 2}{T_{div}} \cdot P(t)$$

Es importante distinguir entre:

- **Ecuación diferencial:** describe cómo cambia $P(t)$ con el tiempo. En este caso, indica que la tasa de cambio de $P(t)$ es proporcional a $P(t)$ misma, con una constante de proporcionalidad negativa $-\ln 2 / T_{div}$.

- **Solución de la ecuación diferencial:** proporciona la expresión explícita de $P(t)$ en función del tiempo.

En este contexto de dilución proteica, la tasa de cambio de la cantidad de proteínas por célula $P(t)$ se puede expresar en términos de una **constante de dilución** δ_{dil} , definida como:

$$\delta_{dil} = \frac{\ln 2}{T_{div}}$$

Por lo tanto, la ecuación diferencial que describe la dilución proteica se reescribe como:

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{\ln 2}{T_{div}} \cdot P(t) = -\delta_{dil} \cdot P(t)$$

Esta ecuación indica que la cantidad de proteínas por célula disminuye exponencialmente con el tiempo debido a la división celular.

I.3.3. Degradación activa de proteica

Además de la dilución, las proteínas también pueden sufrir degradación activa, un proceso en el que las proteínas son descompuestas o eliminadas de la célula. En aproximadamente el 80 % de los casos medidos, la cantidad de proteínas disminuye de forma exponencial debido a este proceso.

I.3.3.1. Modelización de la degradación

La degradación activa se modela mediante una tasa de degradación δ_{deg} , que describe cómo la cantidad total de proteínas $P^{tot}(t)$ en la población celular disminuye con el tiempo:

$$P^{tot}(t) = P^{tot}(0) \cdot e^{-\delta_{deg} \cdot t}$$

La ecuación diferencial que describe este proceso es:

$$\frac{dP^{tot}}{dt} = -\delta_{deg} \cdot P^{tot}$$

I.3.3.2. Combinación de dilución y degradación

Cuando tanto la dilución como la degradación están presentes, la cantidad de proteínas por célula $P(t)$ se ve afectada por ambos procesos. Para modelar esto, combinamos las contribuciones de la dilución y la degradación.

1. Cantidad total de proteínas

$$P^{tot}(t) = P^{tot}(0) \cdot e^{-\delta_{deg} \cdot t}$$

2. Número de células

$$N(t) = N(0) \cdot e^{\frac{\ln 2}{T_{div}} \cdot t}$$

3. Proteínas por célula

$$P(t) = \frac{P^{tot}(t)}{N(t)} = \frac{P^{tot}(0) \cdot e^{-\delta_{deg} \cdot t}}{N(0) \cdot e^{\frac{\ln 2}{T_{div}} \cdot t}} = P(0) \cdot e^{-(\delta_{deg} + \frac{\ln 2}{T_{div}})t}$$

donde $P(0) = \frac{P^{tot}(0)}{N(0)}$ es la cantidad inicial de proteínas por célula.

4. Tasa de cambio combinada

Definimos la **tasa de disminución total** δ como la suma de la tasa de degradación activa δ_{deg} y la tasa de dilución δ_{dil} :

$$\delta = \delta_{deg} + \delta_{dil}$$

Por tanto, la expresión para $P(t)$ se simplifica a:

$$P(t) = P(0) \cdot e^{-\delta \cdot t}$$

Y la ecuación diferencial que describe la dinámica combinada es:

$$\frac{dP}{dt} = -\delta P$$

La constante δ representa la tasa efectiva de disminución de proteínas por célula, teniendo en cuenta tanto la degradación activa como la dilución debida al crecimiento celular. Un valor mayor de δ indica una disminución más rápida de la cantidad de proteínas por célula.

I.3.3.3. Vida media

La vida media ($T_{1/2}$) es el tiempo necesario para que la concentración de una sustancia (en este caso, proteínas) se reduzca a la mitad de su valor inicial. Matemáticamente, esto se expresa como:

$$P(T_{1/2}) = \frac{P(0)}{2}$$

Partiendo de la ecuación que describe la disminución exponencial de la concentración de proteínas:

$$P(t) = P(0) \cdot e^{-\delta t}$$

Sustituyendo $t = T_{1/2}$ y $P(T_{1/2}) = \frac{P(0)}{2}$, obtenemos:

$$\frac{P(0)}{2} = P(0) \cdot e^{-\delta \cdot T_{1/2}}$$

Simplificando $P(0)$ en ambos lados:

$$\frac{1}{2} = e^{-\delta \cdot T_{1/2}}$$

Aplicando el logaritmo neperiano a ambos lados:

$$\ln\left(\frac{1}{2}\right) = -\delta \cdot T_{1/2}$$

Resolviendo para $T_{1/2}$:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\delta}$$

Por lo tanto, la constante de disminución δ se relaciona con la vida media mediante:

$$\delta = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$$

I.3.4. Combinación: producción y degradación de proteínas

En muchos sistemas biológicos, las proteínas no solo se degradan, sino que también se producen activamente. Para modelar este proceso, introducimos:

- α : la **tasa de producción** de proteínas, con unidades de proteínas por unidad de tiempo.
- δ : la **tasa de disminución total**, que incluye tanto la degradación activa como la dilución debida al crecimiento celular, con unidad de inversa de tiempo.

La dinámica de la cantidad de proteínas $P(t)$ se describe mediante la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dP}{dt} = \alpha - \delta P$$

I.3.4.1. Resolución de la ecuación diferencial

Para resolver esta ecuación, seguimos los siguientes pasos:

1. Separación de variables

$$\frac{dP}{\alpha - \delta P} = dt$$

2. Integración de ambos lados

$$\int \frac{dP}{\alpha - \delta P} = \int dt$$

3. Resolución de las integrales

La integral del lado derecho es:

$$\int dt = t + cte$$

La integral del lado izquierdo requiere una sustitución. Sea $u = \alpha - \delta P$, entonces $du = -\delta dP$, y

$$\int \frac{dP}{\alpha - \delta P} = -\frac{1}{\delta} \int \frac{du}{u} = -\frac{1}{\delta} \ln|u| + C = -\frac{1}{\delta} \ln(\alpha - \delta P) + C$$

4. Igualando ambas integrales

$$-\frac{1}{\delta} \ln(\alpha - \delta P) = t + C$$

5. Despejando $P(t)$

Multiplicamos ambos lados por $-\delta$:

$$\ln(\alpha - \delta P) = -\delta t + C'$$

donde $C' = -\delta C$.

Aplicamos la exponencial a ambos lados:

$$\alpha - \delta P = e^{-\delta t + C'} = e^{C'} \cdot e^{-\delta t}$$

Despejamos $P(t)$:

$$P(t) = \frac{\alpha}{\delta} - \frac{e^{C'}}{\delta} e^{-\delta t}$$

6. Determinación de la constante C'

Aplicamos la condición inicial $P(0)$:

$$P(0) = \frac{\alpha}{\delta} - \frac{e^{C'}}{\delta}$$

Despejamos $e^{C'}$:

$$e^{C'} = \alpha - \delta P(0)$$

7. Sustituyendo $e^{C'}$ en la solución:

$$P(t) = \frac{\alpha}{\delta} - \frac{\alpha - \delta P(0)}{\delta} e^{-\delta t}$$

Y simplificando:

$$P(t) = \frac{\alpha}{\delta} (1 - e^{-\delta t}) + P(0) e^{-\delta t}$$

I.3.4.2. Estado estacionario

Cuando $t \rightarrow \infty$, el término exponencial $e^{-\delta t}$ tiende a 0, y la cantidad de proteínas $P(t)$ alcanza un estado estacionario: $P(t) \rightarrow \frac{\alpha}{\delta}$. Este valor representa el equilibrio entre la producción y la degradación de proteínas.

Capítulo II

Sistemas dinámicos no lineales

II.1. Crecimiento logístico

El crecimiento de las poblaciones biológicas está limitado por la disponibilidad de recursos. Para modelar este fenómeno, se introduce un nuevo parámetro k , que representa la capacidad de carga del entorno, es decir, la cantidad máxima de individuos que el entorno puede sostener (la cantidad de recursos disponibles para toda la población). Además, se considera:

- r : la **tasa de crecimiento** de una población (positiva)
- $N(t)$: el número de células en el tiempo t

La dinámica de la población se describe mediante una ecuación diferencial que depende de N , r y k :

$$\frac{dN}{dt} = f(N; r, k)$$

II.1.1. Ecuación de crecimiento logístico

Si los recursos son ilimitados, la población crece exponencialmente:

$$\frac{dN}{dt} = rN$$

Sin embargo, cuando los recursos son limitados, el crecimiento se ve afectado por la disponibilidad de recursos. Si la población supera la capacidad de carga ($N > k$), la población disminuye debido a la falta de recursos. Por el contrario, si la población es pequeña ($N < k$), hay suficientes recursos para que la población crezca. Esto se modela mediante la **ecuación de crecimiento logístico**:

$$\frac{dN}{dt} = rN\left(1 - \frac{N}{k}\right)$$

Esta ecuación es **no lineal** debido al término N^2 . Se puede obtener la derivada para ver si la población crece (derivada positiva) o disminuye (derivada negativa).

II.1.2. Solución de la ecuación logística

La solución analítica de la ecuación logística es:

$$N(t) = \frac{N(0)k}{N(0) + (k - N(0))e^{-rt}}$$

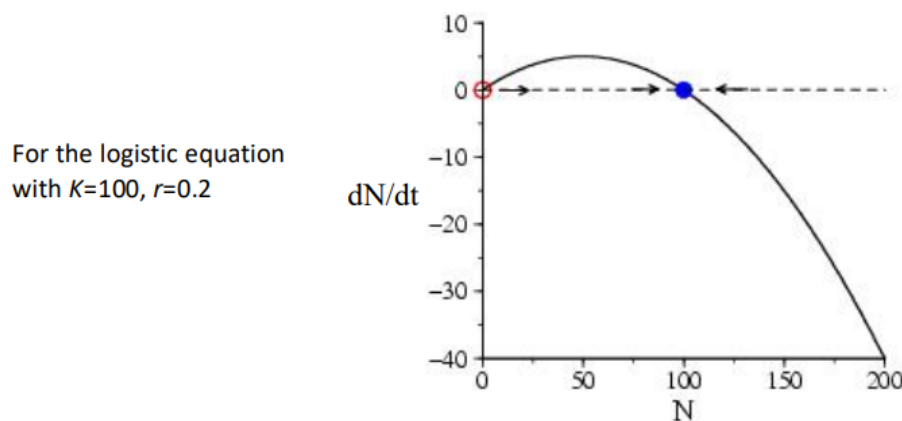
Cuando $t \rightarrow \infty$, la población tiende a la capacidad de carga k , alcanzando un **estado de equilibrio**: $N(t) \rightarrow k$

II.1.3. Puntos de equilibrio y estabilidad

En un sistema dinámico, los **puntos de equilibrio** son aquellos en los que la derivada temporal es cero ($dN/dt = 0$). Para la ecuación logística, los puntos de equilibrio son:

$$0 = rN\left(1 - \frac{N}{K}\right) \begin{cases} N_{eq}^1 = K \rightarrow \text{Estable} \\ N_{eq}^2 = 0 \rightarrow \text{Inestable} \end{cases}$$

- $N_{eq} = k$ es un punto de equilibrio estable, ya que la población tiende a k a largo plazo.
- $N_{eq} = 0$ es un punto de equilibrio inestable, ya que cualquier pequeña perturbación hará que la población crezca hacia k .



II.1.4. Análisis de estabilidad

Para entender el comportamiento a largo plazo de un sistema dinámico, es necesario calcular los puntos de equilibrio y determinar su estabilidad. Un sistema biológico de verdad, al medir a tiempos largos, siempre va a estar en un estado de equilibrio estable, al ser robustos a fluctuaciones. La estabilidad se puede deducir sin resolver la ecuación diferencial mediante dos formas: la forma gráfica y la forma matemática.

II.1.4.1. Método gráfico: Plano de fases

En sistemas con una sola variable, se utiliza el plano de fases, donde:

- El eje x representa la variable N .
- El eje y representa la derivada dN/dt

Para la ecuación logística:

$$\frac{dN}{dt} = f(N) = rN - \frac{rN^2}{K}$$

Esta función es una parábola invertida con puntos de corte en $N = 0$ y $N = k$. El máximo de la parábola se encuentra en:

$$\frac{df}{dN} = 0 \rightarrow r - \frac{2rN}{k} = 0 \rightarrow N = \frac{k}{2}$$

El punto $N = k$ es **estable** porque, a su izquierda, $dN/dt > 0$ (la población crece), y a su derecha, $dN/dt < 0$ (la población decrece).

II.1.4.2. Método matemático: Linealización

Este método es más general y puede aplicarse a sistemas con múltiples variables. Consiste en linealizar la función $f(N)$ alrededor de un punto de equilibrio N_{eq} utilizando una **aproximación de Taylor**.

1. Perturbación alrededor del equilibrio

$$N = N_{eq} + \Delta N$$

2. Derivada temporal

$$\frac{dN}{dt} = \frac{d(N_{eq} + \Delta N)}{dt} = f(N_{eq} + \Delta N)$$

3. Aproximación de Taylor $f(N) \approx a + bN + cN^2 + dN^3 + \dots$

$$f(N_{eq} + \Delta N) \approx f(N_{eq}) + \frac{df(N_{eq})}{dN} \Delta N$$

Como $f(N_{eq}) = 0$ (punto de equilibrio), se simplifica a:

$$\frac{d\Delta N}{dt} \approx f'(N_{eq})\Delta N$$

4. Solución de la ecuación linealizada

$$\Delta N(t) = \Delta N(0) \cdot e^{f'(N_{eq})t}$$

- Si $f'(N_{eq}) > 0$, el punto de equilibrio es **inestable**, ya que la perturbación crece con el tiempo.
- Si $f'(N_{eq}) < 0$, el punto de equilibrio es **estable**, ya que la perturbación decrece con el tiempo.
- Si $f'(N_{eq}) = 0$, entonces se necesitan incluir términos de mayor orden de la serie de Taylor.

II.2. No linealidades superiores: biestabilidad y efecto Allee

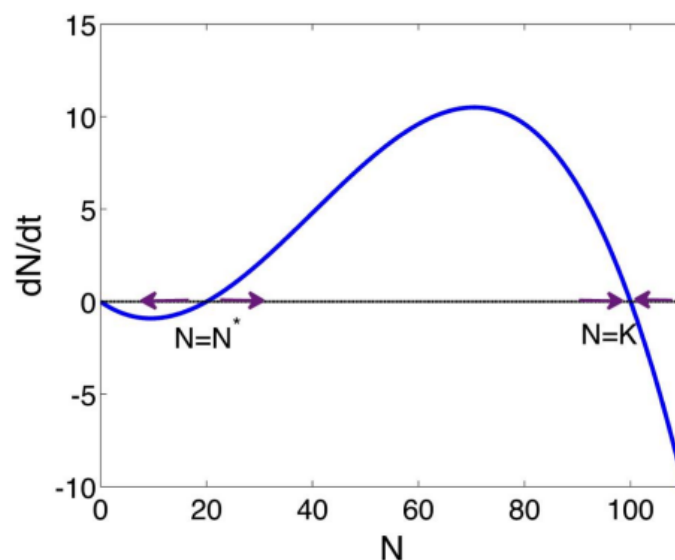
Si las células cooperan, el crecimiento de la población depende de su tamaño: existe un umbral en el tamaño de la población, N^* , por debajo del cual la población se extingue.

Para que la población crezca, no solo es necesario que tenga los recursos en el medio, si no que coopere, es decir, que haya un tamaño mínimo para que la cooperación sea efectiva. Si $N < N^*$, no hay cooperación y la población disminuye, es decir, la derivada es negativa. Si $N > N^*$, sí hay cooperación y N aumenta en el tiempo (la derivada es positiva).

$$\frac{dN}{dt} = rN\left(1 - \frac{N}{k}\right)\left(\frac{N}{N^*} - 1\right)$$

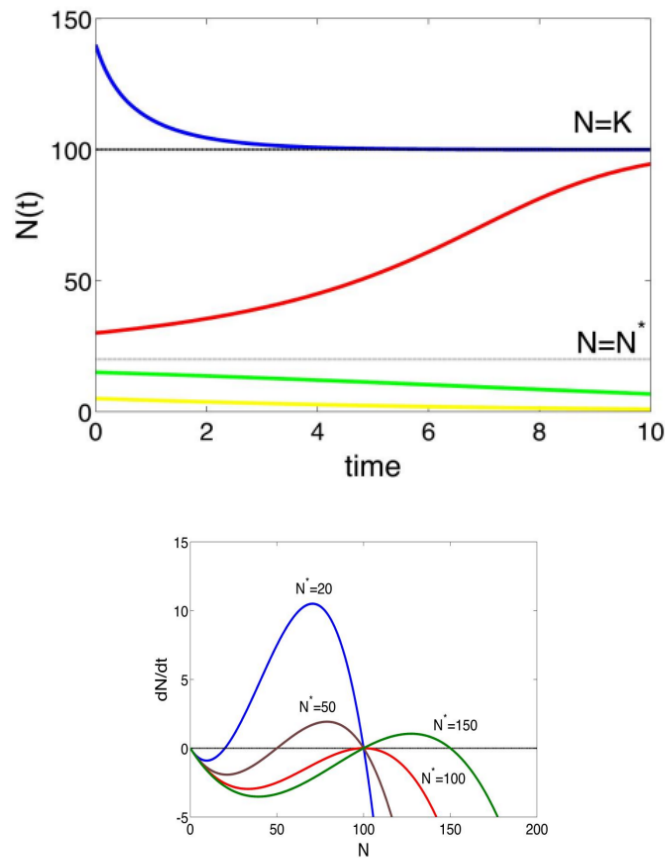
A continuación calculamos los puntos de equilibrio y vemos su estabilidad de forma gráfica:

- $N_{eq}^1 = 0$: estable
- $N_{eq}^2 = N^*$: inestable
- $N_{eq}^3 = K$: estable



La coexistencia de dos estados de equilibrio estables se denomina **biestabilidad** (multiestabilidad para múltiples estados de equilibrio estables). Para saber a cuál va a tender la población, depende de las condiciones iniciales. Para un valor mayor de N^* , la población tenderá a K ; para un valor menor, tenderá a 0. De forma gráfica, el estado de equilibrio inestable va a servir como separador de aquellos estados de equilibrio estables.

Al cambiar el valor de los parámetros como N^* , aparecen bifurcaciones: pueden aparecer o desaparecer puntos de equilibrio, o estos pueden cambiar su estabilidad. La bifurcación siempre ocurre a un valor determinado de los parámetros



The **stable** equilibria at $N=K$ becomes **unstable**: a population below $N=K$ will become extinct.

Figura II.1: K está fijado, y N^* se va aumentando progresivamente, independientemente de su sentido biológico. La línea roja representa un valor $N^*=k$, y a partir de ahí cambia la estabilidad; ese es el punto de bifurcación, y en ese punto la derivada es 0 y la linealización falla.

Una forma cómoda de visualizar la estructura de los puntos de equilibrio y la bifurcación es trazar un diagrama de bifurcación: trazar los distintos equilibrios en función de un parámetro.

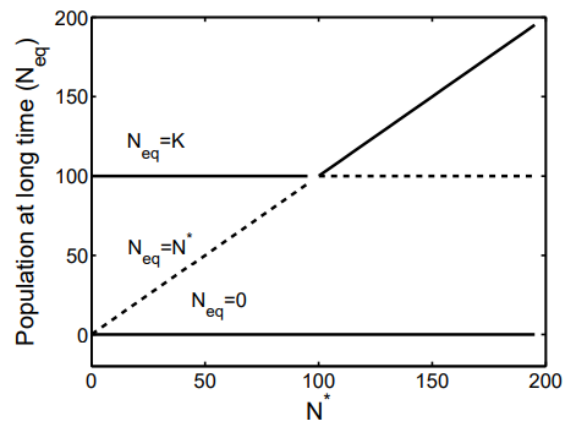
II.2.1. Muerte por macrófagos: biestabilidad con histéresis

Suponemos que tenemos una población de células inmunes (macrófagos) fija que mata células cancerígenas. La población de células cancerígenas cambia en el tiempo con la siguiente función:

$$\frac{dN}{dt} = rN\left(1 - \frac{N}{K}\right) - p(N)$$

siendo $p(N)$ el efecto de los depredadores sobre las presas: $p(N) = \frac{N^2}{1+N^2}$

$$\frac{dN}{dt} = rN\left(1 - \frac{N}{K}\right) - \frac{N^2}{1+N^2}$$



Continuous lines: Stable equilibria. Dashed lines: Unstable equilibria.

Figura II.2: Diagrama de bifurcación. Las líneas continuas representan los estados estables, y las líneas discontinuas los estados inestables. Se representan los tres puntos de equilibrio 0, k y N^* . El punto $(0,0)$ se considera punto de bifurcación, ya que es donde cambian de estabilidad los puntos de equilibrio k y N^* .

Para obtener los puntos de equilibrio:

$$rN\left(1 - \frac{N}{k}\right) = \frac{N^2}{1 + N^2} \rightarrow r\left(1 - \frac{N}{k}\right) = \frac{N}{1 + N^2}$$

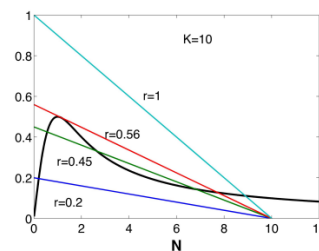
El primer punto de equilibrio es en 0. Para el resto, se pueden solapar las rectas $r(1 - \frac{N}{k})$ sobre la función $\frac{N}{1 + N^2}$ y ver los puntos de corte. Dependiendo de r , puede haber de 1 a 4 puntos de corte.

This is fulfilled for:

$$N_{eq} = 0$$

$$r\left(1 - \frac{N_{eq}}{K}\right) = \frac{N_{eq}}{1 + N_{eq}^2}$$

Graphically, fixing K and changing r :



So I can have between 2 and 4 equilibria changing r

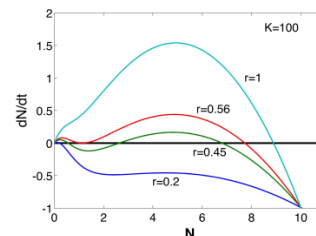
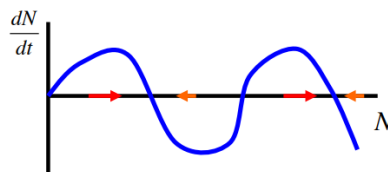


Figura II.3: El estado 0 es trivial, es inestable. Si hay varios puntos de equilibrio estables, entre ellos siempre debe haber un estado inestable.

Si dibujamos este diagrama de bifurcación, hay un punto en el cuál se diferencian los puntos estable e inestable. Hay dos bifurcaciones: una donde se generan dos puntos de equilibrio y otra en el que desaparecen.

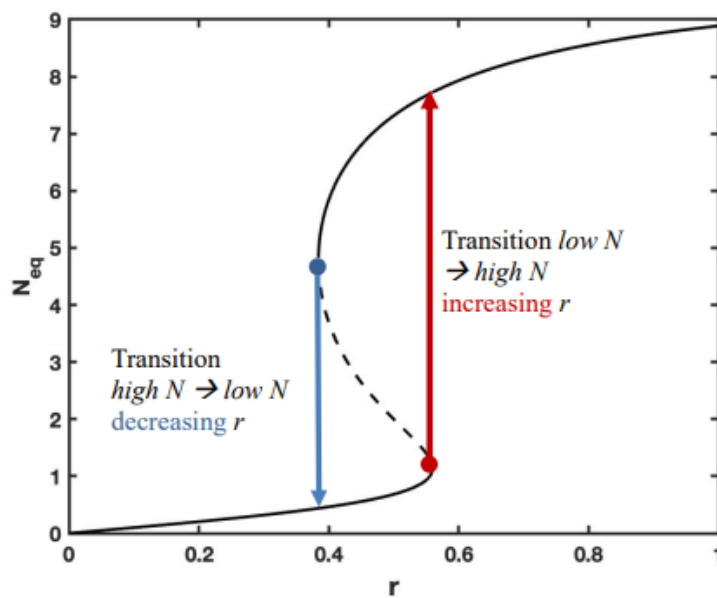


Figura II.4: Diagrama de bifurcación. Para el sistema se fija k y se va alterando r .

Si incrementamos r , llegará un valor en que se da un salto brusco. Si se hace el mismo experimento disminuyendo r , la transición brusca se da a un valor distinto que en el caso anterior. A esto se le conoce como **histéresis**. El comportamiento del sistema no es simétrico.

II.3. Posibles bifurcaciones en sistemas dinámicos con 1 variable

Esta teoría demuestra que cada bifurcación posible se puede representar por un modelo mínimo, un polinomio sencillo. Cada bifurcación es un polinomio sencillo denominado como formas normales.

La función normal $r + x^2$ recibe el nombre de **silla nodo**. Cuando cambia el parámetro r , hay dos puntos de equilibrio en $\pm\sqrt{-r}$. El que tenga signo negativo sería el punto estable, y el del signo positivo inestable. Si r es positivo, no hay punto de equilibrio (no se puede hacer una raíz cuadrada de un valor negativo). Por tanto, solo hay puntos de equilibrio cuando r es negativo. Para $r = 0$, tenemos el punto de bifurcación.

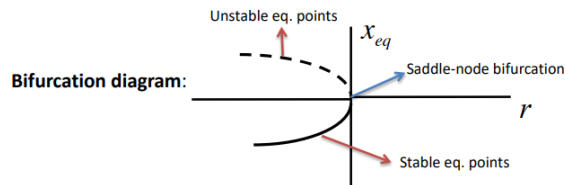
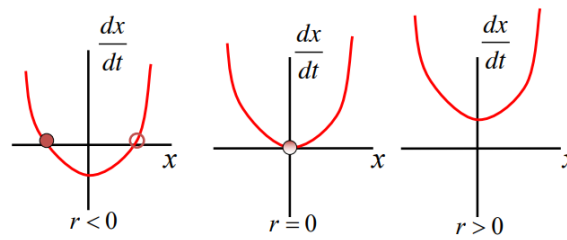
Hay otras dos bifurcaciones con una sola variable: la bifurcación transcítica y la bifurcación tridente.

La estabilidad total (número de estados posibles estables e inestables) antes y después de la bifurcación se conserva.

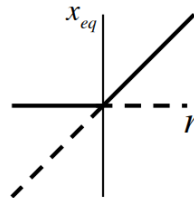
Saddle-node:

Normal form:

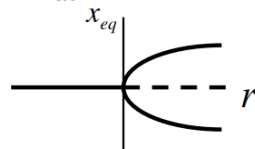
$$\frac{dx}{dt} = r + x^2$$

**Transcritical bifurcation**

$$\frac{dx}{dt} = rx - x^2$$

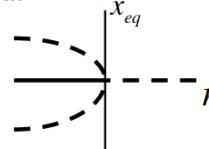
**Pitchfork bifurcation**

$$\frac{dx}{dt} = rx - x^3$$



Supercritical

$$\frac{dx}{dt} = rx + x^3$$



Subcritical

II.4. Sistemas dinámicos no lineales con dos variables

II.4.1. Modelo de Lotka-Volterra

Consideremos otros tipos de interacciones entre el tumor y las células asesinas: cuando las células asesinas (células del sistema inmunitario) entran en contacto con las células tumorales, liberan señales que hacen que el organismo cree más células inmunitarias.

La población de células asesinas depende de la población de células tumorales: ecosistema presa-predador. Ahora tenemos dos variables: N son las presas, el número de células cancerígenas, y P los predadores, el número de células inmunes.

$$\frac{dN}{dt} = N(a - bP)$$

$$\frac{dP}{dt} = P(cN - d)$$

A este modelo también se le conoce como **modelo Lotka-Volterra**.

En este modelo tenemos 4 parámetros: crecimiento de presas (a), muerte de presas (b), crecimiento predadores (c), muerte predadores (d). Eso es un modelo complejo, y se

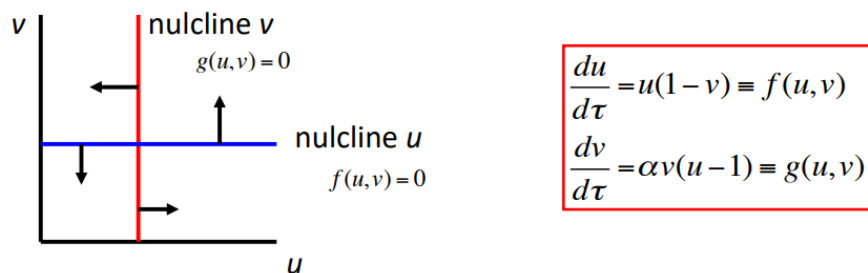
puede simplificar cambiando variables "adimensionales". Siendo $u = cN/d$, $v = bP/a$ y $\tau = at$, podemos definir:

$$\frac{du}{d\tau} = u(1-v) \qquad \frac{dv}{d\tau} = \alpha v(u-1)$$

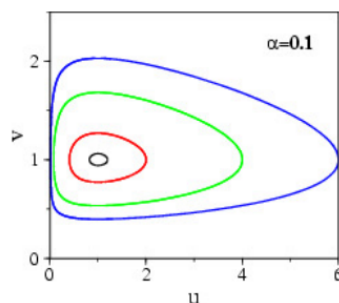
Ahora, los puntos de equilibrio solo dependen de α y se componen por dos valores:

$$\left(\frac{du}{d\tau}, \frac{dv}{d\tau} \right) = (0,0) \begin{cases} (u_{eq}, v_{eq}) = (0,0) \\ (u_{eq}, v_{eq}) = (1,1) \end{cases}$$

Para calcular la estabilidad, se pueden pintar por separado las ecuaciones. En el plano de variables u y v , se pueden pintar por separado e igualar a cero. Así, se obtienen las nulclinas, y hay dos: la nulclina de u que hace la derivada temporal de u y la nulclina de v , que es la derivada temporal de v . Las nulclinas u y v son rectas en 1. Las dos nulclinas se cortan en el punto de equilibrio, siendo así $(1,1)$.



Closed solutions → **oscillations**



El flujo va en dos direcciones al estar compuestos por un valor de u y otro de v . En una nulclina, el flujo solo va a ser en una dirección, vertical u horizontal. En la nulclina u , el flujo va a ser vertical (en la v) en la dirección según el signo de la derivada; si $u > 1$, el signo de la derivada es positivo y, por tanto, el movimiento es vertical hacia arriba, mientras que si $u < 1$, la derivada es negativa y el movimiento es vertical hacia abajo.

El punto de equilibrio $(1,1)$ tiene oscilaciones a su alrededor; sigue un comportamiento periódico. Las oscilaciones dependen de la condición inicial. La amplitud y el periodo van cambiando en función de lo lejos que estén del punto de equilibrio. Esto se conoce en física como un **sistema conservativo**. Si para un mismo parámetro α cambiamos las condiciones iniciales, las oscilaciones van a cambiar. Las oscilaciones biológicas suelen ser robustas (no cambian de periodo ni de amplitud) con respecto a las condiciones y parámetros iniciales, solo en función de los parámetros.