

# Geometría Computacional para el Modelado y Computación de la Proliferación Celular



**ALBA LORENA SILVA SILVA**

**Tesis de maestría en computación**

Director:

Ph.D. Julio Ariel Hurtado Alegría

Universidad del Cauca

Facultad de Ingeniería Electrónica y Telecomunicaciones

Grupo de investigación en ingeniería de software IDIS

Popayán, octubre 2023

**ALBA LORENA SILVA SILVA**

**MAESTRÍA EN COMPUTACIÓN**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al  
título de Magíster en Computación.

**Director:**  
**Ph.D. Julio Ariel Hurtado Alegría**  
Profesor de la universidad del Cauca

Popayán

2023

## Nota de aceptación

---

---

---

---

Director \_\_\_\_\_

**Ph.D. Julio Ariel Hurtado Alegría**

Jurado \_\_\_\_\_

**xxx**

Jurado \_\_\_\_\_

**xxx**

Popayán, 27 de diciembre de 2023.

## Dedicatoria

Dios siempre ha dirigido mi proyecto de vida, quiero agradecerle por colocar en ella a mi hermana Luz Ángela quien siempre me ha impulsado a profundizar en el estudio de las matemáticas, este trabajo está especialmente dedicado a ella, triunfadora de la vida y muestra del gran amor de Dios en mi vida.

Otro gran regalo de Dios en mi vida es mi Padre, con 92 años, a quien también le extiendo la dedicatoria de este trabajo, fue él quien me enseñó los primeros procesos matemáticos, con granos de café me facilitó comprender las operaciones básicas y mi madre, quien está siempre en mi corazón, espero que desde el cielo se sienta feliz por cumplirle su anhelo de especializarme en matemáticas.

# Agradecimientos

Presento mis sinceros agradecimientos por el desarrollo de este trabajo de investigación:

A la Universidad del Cauca por ser la institución que me ha brindado la oportunidad de formarme a nivel profesional y de Post-Grado.

A la Facultad de Ingeniería Electrónica y Telecomunicaciones y en especial al programa de Maestría en Computación por su apoyo en el desarrollo de este trabajo.

A mi director de tesis, el PhD Julio Ariel Hurtado Alegría, por su compañía en la producción de este trabajo, su infinita paciencia supera cualquier límite al infinito, no es fácil lidiar con una indisciplinada, pero siempre demostró su fé en mis aportaciones y espero que este trabajo sea el preámbulo de nuevos proyectos en el futuro.

A Julian Andrés Zúñiga, amigo y colega quien siempre me ayudó a encontrarme cuando me perdía en el contexto matemático, mil gracias por su socorro oportuno en momentos de poca lucidez; También a Oscar Fernando Hoyos Carvajal, estudiante de ingeniería de Sistemas, por ser mi soporte en la parte de programación.

A mis compañeros del Departamento de Vías y Transporte de la Universidad por estar atentos a mis iniciativas de estudio en matemática aplicada y a la Facultad de Ingeniería Civil por su apoyo.

A mis estudiantes, quienes siempre serán la razón más importante para profundizar en el conocimiento.

# Resumen

*El modelado de la proliferación celular es un tema que apareció alrededor de 1929, de manera descriptiva y teórica a través de representaciones gráficas, modelos teóricos y mecánicos, inspirados en las características geométricas y topológicas presentes en los tejidos epiteliales. Este desarrollo teórico han proporcionado a la biología del desarrollo nuevas formas de interpretar la dinámica celular y con los avances de los recursos computacionales en el inicio de este milenio el tema ha recobrado una importancia relevante no solo para biólogos, histólogos, patólogos, entre otros, sino para una amplia gama de investigadores que tienen la capacidad teórica para aportar desde su campo disciplinar para en entendimientos de los múltiples procesos que desencadena el desarrollo.*

*En este trabajo se pretende hacer las aportaciones teóricas desde la Geometría Computacional que permita desarrollar framework para el análisis de la proliferación Celular. Para este propósito se estudiaron varios modelos que involucran la perspectiva geométrica y topológica del modelado de la proliferación celular, lo cual permitió decantar los requerimientos para desarrollar unos aplicativos para generar el desarrollo de tejidos a través de un aplicativo software. De acuerdo al modelo seleccionado para representar un tejido celular, se puede determinar un conjunto finito de elementos y restricciones que permiten interpretar y simular la dinámica de la proliferación celular. En este artículo se presenta cuatro modelos de proliferación celular inspirados en la geometría y topología celular y que tienen por objeto entender los fundamentos básicos para modelar y simular las dinámicas de interacción celular dentro de un tejido. Los modelos que han sido formulados, bajo esta perspectiva de interpretación, han considerado un espectro limitado de reglas y condiciones para la división celular. Así, cada investigación ha creado modelos específicos de simulación, haciendo que el esfuerzo de programar los modelos computacionales sea alto, su espectro de utilidad bajo y las comparaciones no sean fáciles de realizar.*

*Sobre estas consideraciones se han identificado algunos aspectos relevantes como la descendencia célula y su influencia en la reconfiguración de los tejidos después de una secuencia mitótica. Los resultados han permitido identificar algunas oportunidades y limitaciones de estos modelos para modelar y simular la división celular, así como la reorganización de las relaciones dentro del tejido fruto de sucesivos procesos de mitosis.*

# Índice general

<b>Índice general</b>	<b>6</b>
<b>Índice de figuras</b>	<b>10</b>
<b>Índice de tablas</b>	<b>12</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>15</b>
1.1. Motivación . . . . .	15
1.2. Planteamiento del Problema . . . . .	17
1.3. Objetivos . . . . .	19
1.3.1. Objetivo General . . . . .	19
1.3.2. Objetivos Específicos . . . . .	19
1.4. Metodología . . . . .	19



1.5. Organización de la Tesis . . . . .	21
<b>2. Marco teórico</b>	<b>22</b>
2.1. Contexto Biológico . . . . .	22
2.1.1. Inducción . . . . .	23
2.1.2. Determinación y Diferenciación . . . . .	24
2.1.3. Migración y adhesividad celular . . . . .	25
2.1.4. Proliferación celular . . . . .	26
2.1.5. Apoptosis . . . . .	28
2.1.6. Células, tejidos y tejidos epiteliales . . . . .	29
2.2. Contexto Geométrico . . . . .	31
2.2.1. Consideraciones sobre los polígonos convexos . . . . .	38
2.2.2. Geometría Computacional . . . . .	40
2.2.3. Diagramas de Voronoí . . . . .	41
<b>3. Estado del Arte y Trabajos Relacionados</b>	<b>43</b>
3.1. Revisión de la Literatura . . . . .	43
3.2. Antecedentes y Trabajos Relacionados . . . . .	44
3.3. Aspectos Geométricos y Topológicos para el modelado de la Proliferación Celular . . . . .	46

3.3.1. Representación del Tejido Celular . . . . .	46
<b>4. Marco conceptual y computacional para el modelado y la computación de la proliferación Celular</b>	<b>50</b>
4.1. Introducción . . . . .	50
4.2. Marco Conceptual: Fundamentos Geométricos para la Di- visión Celular . . . . .	50
4.2.1. Modelo Geométrico de la Proliferación Celular de Cowan . . . . .	52
4.2.2. Modelo de Vértices y Lados . . . . .	55
4.2.3. Modelo Topológico Grafo . . . . .	59
4.2.4. Modelo Diagramas de Voronoi . . . . .	62
4.3. Marco de Desarrollo . . . . .	64
4.3.1. Descripción de la solución propuesta a través de un ejemplo . . . . .	66
4.3.2. Abstracciones y Patrones de Diseño en el Framework	67
4.3.3. Implementación de las abstracciones en Java . . . .	68
<b>5. Aplicaciones</b>	<b>73</b>
5.1. Aplicación 1. Método GraficarButtonPushed . . . . .	73
5.2. Aplicación 2: Método Cell Proliferation . . . . .	74

ÍNDICE GENERAL	9
6. Conclusiones, Limitaciones y Trabajo Futuro	84
Bibliografía	86

# Índice de figuras

2.1.	Ilustración del Ciclo Celular, ilustración tomada [103]	27
2.2.	Tipos de requerimientos no funcionales. Tomado de [103]	31
2.3.	Conjunto Convexo y Conjunto no Convexo [103]	34
2.4.	Ilustración del postulado 7 Tomado de [103]	35
2.5.	Ilustración de un ángulo y polígonos [103]	37
2.6.	Las tres clases poligonales generadas al dividir un hexágono [89]	39

47figure.caption.11

3.2.	Representación tipo grafo. Fuente: [45]	48
3.3.	Diagrama de Voronoi para 11 puntos. Fuente: [Elaboración propia en Geogebra]	49
4.1.	Clases de Descendencia Celular. Fuente: elaboración propia.	51

---

4.2. División Celular Modelo Grafo. Fuente: [45]	60
4.3. Distribución del Vecindario. Fuente: [45]	61
4.4. Diagrama de Voronoi para $n = 12$ Fuente: [ <a href="https://clickgeo.com.br/diagrama-de-voronoi-aplicacoes-sig/">https://clickgeo.com.br/diagrama-de-voronoi-aplicacoes-sig/</a> ]	63
4.5. Construcción Propuesta	66

# Índice de tablas

4.1. Tabla de Cowan . . . . .	54
-------------------------------	----







# Capítulo 1

## Introducción

En este capítulo se introduce el proyecto un marco de referencia teórica y computacional para facilitar la comprensión y el análisis de la dinámica de la proliferación celular, considerando diferentes condiciones de división celular desde un punto de vista geométrico. En este capítulo se abordará la motivación, el problema, la hipótesis, los objetivos y la metodología abordada.

### 1.1. Motivación

La célula es la unidad básica funcional de cualquier organismo vivo. Existen dos tipos celulares: las células procariotas caracterizadas por no tener núcleo generando que todo el material genético este disperso por todo el citoplasma, de otro lado tenemos las células eucariotas donde se establece una clara diferencia entre el núcleo y citoplasma; este contraste entre tipos celulares genera que sus procesos de reproducción sean diferentes. En las células eucariotas los procesos de división celular ocurren mediante procesos de meiosis y mitosis, lo que garantiza la proliferación celular [4]. La forma más simple de vida está presente en organismos unicelulares, al dividirse en dos garantizan la continuidad de su existencia; en organismo pluricelulares, las células eucariotas que se organizan entre sí o tienen alguna especialidad se agrupan para conformar tejido, dentro de ellos, las células se comunican entre sí, a través de uniones celulares especializadas dando lugar a que las células trabajen como una unidad funcional. Esta armonía funcional de los tejidos genera un adecuado funcionamiento de cada órgano [106].

Los procesos de división celular dentro de un tejido alteran la configuración de las disposiciones celulares dentro del mismo; se ha observado que en la reconfiguración del tejido intervienen elementos genéticos, físicos y espaciales de las células; el tipo de empaquetamiento celular en estos tejidos va a determinar su patrón morfológico. La Morfogénesis, estudia el proceso biológico que lleva a que un organismo desarrolle su forma; es la fuerza regente que guía a las células para desarrollar, de manera ordenada, los procesos embrionarios que llevan finalmente a la formación de un tejido.

Se viene estudiando el empaquetado de tejidos biológicos, empleando conceptos geométricos y considerando las células como polígonos convexos, con el fin de investigar la arquitectura del tejido y como éste se remodela durante el desarrollo, particularmente en el estudio de aspectos propios de la morfogénesis [118].

Diferentes investigadores han venido estudiando los modelos geométricos bidimensionales, para simular procesos celulares tales como la proliferación, el reordenamiento, el crecimiento celular, entre otros; los procesos mencionados están basados en el cumplimiento de reglas y patrones de división celular que se han podido traducir en expresiones matemáticas las cuales permiten identificar relaciones espaciales que se presentan durante la morfogénesis; se resaltan en estos estudios aspectos que están fuera del control genético y que tienen que ver con las interacciones entre las propiedades geométricas, topológicas y mecánicas de las células [53]. Estos modelos además de interpretar el fenómeno de división y la reconfiguración de la organización celular dentro de un tejido, han permitido identificar la importancia de la variabilidad geométrica celular.

El diálogo interdisciplinario entre la biología, la matemática, la física y recientes desarrollos en la geometría computacional han permitido interpretar, esquematizar y explicar el problema del reordenamiento celular, el cual se genera debido a la aparición de nuevas células originadas a partir de divisiones mitóticas sucesivas, generando interesantes planteamientos matemáticos que involucran conceptos y propiedades geométricas como: esquemas de representación, formas poligonales, polígonos convexos, axioma de separación del plano, envolvente convexa, mallas geométricas, entre otros; elementos de la teoría de conjuntos: técnicas de conteo, conjuntos inductivos y conceptos de topología como los grafos, las transformaciones continuas y elementos de la estadística para el manejo de la información. Los modelos geométricos ofrecen una representación gráfica del tejido y del reordenamiento celular y son adicionalmente útiles para recrear patrones de división celular, a su vez, las incidencias de estas formas permiten identificar relaciones topológicas que exhiben la importancia de las relaciones espaciales de las células dentro de un tejido [48].

## 1.2. Planteamiento del Problema

Los avances tecnológicos y registros experimentales sobre la proliferación epitelial, han permitido contrastar teorías desarrolladas sobre el proceso de proliferación celular que son difíciles de seguir paso a paso por los ciclos celulares tan cortos y los procesos no sincronizados de las células [54]. Estos desarrollos teóricos permiten recrear eventos y procesos del ciclo celular para entender un poco más la dinámica de proliferación celular, entre los cuales podemos resaltar los mecanismos que generan los patrones y la organización de las células dentro de un tejido.

Considerando la organización celular dentro de un tejido como un conjunto de polígonos convexos que generan, posterior a un proceso de división celular, un conjunto de iguales características; cobra sentido que se involucre conceptos emergentes de la geometría computacional, considerada como una rama de las ciencias computacionales dedicada al estudio de los algoritmos y estructuras de datos que permiten resolver problemas de carácter geométrico. La computación gráfica, el diseño asistido por computador, sistemas de información geográfica, la robótica, el diseño de circuitos integrados, la tesimalización de regiones, entre otros, son aplicaciones de gran impacto que emergen de la geometría computacional [38].

Es esta última aplicación que ha iniciado un interesante camino para describir patrones celulares, simular la división celular y reordenamiento en el tejido epitelial [107] [77]. Los algoritmos geométricos operan sobre objetos geométricos tales como puntos, segmentos o polígonos. El análisis de algoritmos en dos dimensiones, en los que cada objeto geométrico es representado como un conjunto de puntos, en donde cada punto es identificado por sus coordenadas en un plano de referencia. Comprender las técnicas de la geometría computacional en dos dimensiones, son un referente base para manejar entidades geométricas de orden superior [38].

Existen estudios donde se muestran que es posible abordar la dinámica de proliferación celular tomando como referente algunos conceptos básicos de geometría plana y algunas técnicas para afrontar problemas resueltos desde los planteamientos algorítmicos. La geometría computacional, en particular la teoría sobre diagramas de Voronoi muestran cómo es posible recrear el proceso de proliferación celular [107].

La proliferación celular, desde la perspectiva geométrica, es un dominio de conocimiento que ha venido creciendo, generando distintas propuestas teóricas y experimentales; sin embargo, desde la perspectiva geométrica y computacional, estos hallazgos teóricos se encuentran dispersos en la literatura [53] [45] [36]. Esto ha dificultado la maduración

del área debido a que se hace difícil comparar, replicar y reutilizar esfuerzos teóricos y computacionales que han sido resultados de los avances.

Cada dominio, desde la perspectiva de la geometría computacional es estructurado a través de conceptos, algoritmos y estructura de datos que permiten procesar computacionalmente modelos geométricos dando lugar a un cuerpo de conocimiento útil a ese dominio y los dominios relacionados.

En consideración a lo anterior surgen las siguientes preguntas de investigación referidas al proceso de proliferación celular desde una perspectiva geométrica y computacional. ¿Cuáles serían los elementos claves para fundamentar una teoría basada en la geometría computacional para procesar modelos de proliferación celular? ¿Cuáles son los conceptos, esquemas de representación, así como los algoritmos y su complejidad; que permitan delimitar un cuerpo de conocimiento referidos a la dinámica de proliferación celular?

Durante el proceso de revisión de artículos relacionados sobre el proceso de proliferación celular se observa la presentación de variados enfoques que involucran sus propios conceptos, representaciones, notaciones, esquemas de representación, resultados, recursos, experimentos, conclusiones, entre otros; donde se exhiben interesantes propuestas que muestran que es posible describir, no solo desde una perspectiva geométrica, el proceso de proliferación celular y la organización y reordenamiento celular dentro de un tejido. No obstante, es posible decantar similitudes en conceptos, notación, referentes, definiciones o procedimientos en estos enfoques diversos; lo cual puede permitir la delimitación y organización de un marco conceptual.

Es de interés en esta propuesta investigativa presentar un cuerpo organizado de conocimiento alrededor del tema que permita definir un marco de referencia para discutir y comparar trabajos de investigación que aborden diferentes enfoques sobre la proliferación celular desde el punto de vista de la geometría computacional. Adicionalmente esta organización permitirá compartir recursos tales como datos, algoritmos y estructura de datos en la comunidad científica, facilitando el diseño, ejecución y replicación de simulaciones y/o experimentos.

Estos resultados teóricos y computacionales pueden constituir un marco de referencia para biólogos, patólogos, diseñadores de software, matemáticos, entre otros para diseñar modelos de estudio y aplicación en cada una de sus áreas específicas de especialidad; para la biólogos interesados en biología del desarrollo, la forma de organización del tejido es un marco de referencia para identificar los tipos de tejido, sin embargo la forma que adquieren durante el proceso de formación o remodelación del tejido, aún sigue siendo una pregunta abierta en biología del desarrollo [4] [80]. Para los patólogos, el poder ca-

racterizar la morfología de las enfermedades, abrirá la posibilidad de diseñar software de reconocimientos de formas celulares, abriendo la posibilidad de facilitar los diagnósticos patológicos. De otro lado, avanzar en aplicaciones de la geometría computacional, será otra muestra de la importancia de este campo de la matemática aplicada.

## 1.3. Objetivos

### 1.3.1. Objetivo General

Estructurar una teoría desde la perspectiva de la geometría computacional que permita representar y computar la dinámica de proliferación celular bajo diferentes condiciones biológicamente plausibles.

### 1.3.2. Objetivos Específicos

Identificar los diferentes tipos de modelos geométricos asociados al problema de la proliferación celular, sus estructuras de datos y los algoritmos asociados.

Formalizar de forma geométrica y computacional, el cuerpo de conocimiento para el modelado y la computación de la proliferación celular, a través de un conjunto de axiomas, teoremas y sus demostraciones.

Evaluar la capacidad del modelo teórico y computacional propuesto para modelar y resolver problemas relacionados con la proliferación celular, tales como la morfología del tejido.

## 1.4. Metodología

Esta propuesta de investigación se enmarca dentro de la línea de matemática aplicada y de manera más explícita en la línea de la geometría computacional [38]. Busca presentar un marco de referencia teórica y computacional para explicar el fenómeno de la proliferación celular, considerando diferentes condiciones de división celular. En los trabajos

de investigación que se han abordado para construir esta propuesta de investigación, se ha encontrado que existen elementos geométricos comunes considerados dentro de los diferentes enfoques estudiados; sin embargo: la notación, los resultados geométricos empleados, las representaciones y los algoritmos de implementación son, en la mayoría de los trabajos, poco justificados, aparecen de manera tácita o sencillamente referenciales; dificultando el poder retomar las principales aportaciones de cada uno de los enfoques presentados.

Estructurar una teoría desde la perspectiva de la geometría computacional que permita representar y computar la dinámica de proliferación celular bajo diferentes condiciones biológicamente plausibles, se considera un aporte importante para los investigadores, dado que ellos permitirán tanto la estructuración de experimentos, la comparación de enfoques de investigación en el tema, la utilización de algoritmos y bases de datos, implementación de simulaciones, entre otros.

Para identificar los diferentes tipos de modelos geométricos asociados al problema de proliferación celular, se ha iniciado una revisión de la literatura enfocada a identificar los reportes de investigación sobre este enfoque que afronta el problema; de éste proceso se ha podido decantar que se suscriben dentro del área de la geometría computacional, la cual ofrecen un cuerpo estructurado de conocimientos y algoritmos que permiten describir el reconocimiento de patrones de comportamiento, lo que se puede deducir es un invariante de los enfoques presentados. Se considera que, para alcanzar los objetivos planteados en esta propuesta de investigación, se pueden condensar en cinco momentos, de acuerdo al marco metodológico propuesto por Bunge [26], una revisión de la literatura basada en el enfoque de bola de nieve [116] sobre enfoques geométricos para la proliferación celular y selección de artículos de referencia.

Construcción de un marco de referencia comparativo, diseñado para identificar las definiciones, la notación, la representación, condiciones iniciales, los teoremas, métodos y algoritmos empleados en cada uno de los enfoques seleccionados.

Selección y organización de las definiciones, teoremas, notaciones, representaciones que sean comunes en los diferentes enfoques. Descripción de las condiciones que permiten establecer el tratamiento de la proliferación celular desde el enfoque geométrico.

Organización de los algoritmos, presentados por cada modelo, para construir un marco de referencia computacional que pueda ser utilizado por investigadores del fenómeno.

Presentación del informe de los resultados.

## 1.5. Organización de la Tesis

El resto de este documento esta organizado de la siguiente forma, el Capítulo 2 presenta el marco teórico y trabajos relacionados, el Capítulo 3 presenta el marco de geometría computacional para el modelado y simulación de la proliferación celular propuesto, el Capítulo 4 presenta las aplicaciones del modelo y el Capítulo 5 las conclusiones, limitaciones y trabajo futuro.

# Capítulo 2

## Marco teórico

En este capítulo se presentan conceptos, definiciones y algunos resultados de la biología - en especial la biología del desarrollo- la geometría, la topología que permitan entender el problema de la proliferación celular desde el enfoque de la geometría y topología celular, con el apoyo de la geometría computacional, campos del conocimiento donde se suscribe el problema planteado en esta investigación.

### 2.1. Contexto Biológico

La *biología del desarrollo* es una disciplina biológica que estudia la formación, desarrollo y adquisición de la madurez reproductiva de los seres vivos, ha fundamentado su estudio en tres tradiciones investigativas: la anatómica, la experimental y la genética; éstas junto con el soporte de la biología molecular, conforman la herramienta fundamental para conocer los procesos del desarrollo de los organismos vivos [55]. Se constituye en uno de los campos de interés científico más atractivo del momento dada la afortunada conjunción de los avances técnicos y conceptuales que han fortalecido la contrastación experimental.

Los organismos multicelulares no surgen formados de manera completa, se originan a través de un proceso lento de cambios progresivos que se denomina desarrollo y para los organismos multicelulares, este inicia con una sola célula - el gameto femenino fecundado- que se divide por mitosis para dar origen a todas las células del cuerpo. El estudio del desarrollo animal, comprendido entre la fecundación y el nacimiento, se denomina



embriología; aclarando que el desarrollo, en la mayoría de los organismos nunca se detiene. Para llevar a cabo el desarrollo se han identificado cinco procesos que dirigen la dinámica:

- Inducción
- Determinación y Diferenciación
- Migración Celular
- Proliferación
- Apoptosis

### 2.1.1. Inducción

La *Inducción* es el mecanismo del desarrollo fundamental para que los otros puedan operar, a través de ésta la célula responde activando alguno de los otros procesos; en otras palabras, la inducción es la interacción entre dos o más células medida a través de señales. Las poblaciones celulares, los tejidos u órganos interactúan por señales, que a nivel de embriología son solubles para una mayor capacidad de desplazamiento.

Una interacción de éste tipo está caracterizada por la existencia de dos grupos celulares con capacidades diferentes. De un lado tenemos las células *inductoras* con la capacidad de sintetizar y liberar al medio una señal a través de proteínas, aminoácidos, esteroides o cualquier otro tipo molecular; del otro lado, se tienen las células *competentes* dotadas con la capacidad de responder ante las señales emitidas por el primer grupo celular. Para que el procedimiento tenga efectos, además de los dos tipos celulares, es necesario que tanto el inductor como el competente se relacionen en el tiempo y en el espacio; lo que significa que la inducción puede fracasar si las señales no son emitidas en el medio adecuado o los receptores no se han acondicionado para recibirlas. Otra característica importante a resaltar en el proceso inductivo es que una vez la señal sea liberada, la inducción se debe concretar, aunque desaparezca el inductor; así mismo las células participantes del proceso deben tener una historia común o una conexión más fuerte, la cual está relacionada con el ADN.

A nivel embriológico se encuentran varios inductores importantes, denominados "primarios" cuya misión es indicar al resto de las células para que adopten ciertas formas, inicien a cumplir funciones y coordinadamente se vaya formando el embrión - un conjunto de tejidos en constante inducción - La formación exitosa del embrión que después será feto

y posteriormente un bebé, dependen de inducciones. El *nódulo de Hensen*, la *notocorda* y el *mesénquima precordial*, son las estructuras que inducen y organizan el desarrollo embrionario. Las inducciones en pocas ocasiones son unidireccionales, dado que casi todos los tejidos embrionarios tienen la capacidad inductora. Cuando dos tejidos o más se inducen mutuamente para la formación de un órgano, estamos en presencia de una *inducción recíproca*.

### 2.1.2. Determinación y Diferenciación

Son dos mecanismos diferentes, pero no se puede explicar uno sin el otro, dado que la *Diferenciación* siempre ocurre después de la *Determinación* son procesos mutuamente relacionados y que explican la formación de una población celular a partir de otra. La *determinación* es la elección de ciertos genes para la vida celular, esto significa la elección de una *vía evolutiva*; todas las células de un organismo pluricelular tienen el mismo ADN, lo que las diferencia es los segmentos de ADN que en ellas se expresan, proceso biológico denominado compactación del ADN. Esto es posible dentro del núcleo celular existen dos regiones denominadas *eucromatina* y *heterocromatina*; en la primera, se ubican los genes que la célula necesita para el desarrollo, en la segunda los que no aportan nada para su vía evolutiva. Como ya se mencionó anteriormente, la célula recibe inducciones particulares para determinarse, las cuales se denominan inducciones determinantes y generan una multitud de señales que se dirigen al núcleo celular para estimular la compactación de ciertos sectores del genoma y evitando la compactación de otros.

La determinación es irreversible, lo que significa que una vez compacte el ADN no existe retroceso, en el momento de elegir una vía evolutiva, nunca podrá transitar otra; esta característica define otro término importante: *potencialidad evolutiva*, es la propiedad de la célula que le proporciona la capacidad de devenir en distintos tipos celulares, es decir, de producir distintos derivados; la potencialidad evolutiva y la determinación son inversamente proporcionales - a mayor determinación menor potencialidad y a mayor potencialidad evolutiva menor determinación- p.e. el cigoto femenino, una vez fecundado tiene una gran capacidad de determinación, lo que le permite derivar en un gran número de distintos tipos celulares, a diferencia de la neurona con un gran potencial evolutivo, que no genera derivación, ni siquiera hace mitosis.

La *diferenciación* es el paso siguiente a la determinación, la célula en la determinación seleccionó los genes, ahora a través de una segunda inducción -inducción permisiva- los genes seleccionados se expresarán y la célula ya ha sufrido cambios en su morfología y funcionalidad, es diferente a su estadio inmediatamente previo. La célula al determinarse

elige una vía evolutiva, disminuyendo la potencialidad evolutiva, en la diferenciación la potencialidad evolutiva no sufre cambios.

### 2.1.3. Migración y adhesividad celular

Son dos mecanismos del desarrollo diferentes pero profundamente relacionados, las células con gran adhesividad difícilmente pueden desplazarse. La comprensión de estos procesos requiere conocer los siguientes terminos: *Mesénquima* es un tejido conectivo embrionario, son células que no tienen una forma definida, ni mucha adhesividad lo que le permite cambiar posición, además tiene gran capacidad proliferativa y poca determinación. La *migración* es el cambio de posición de la célula en el espacio, a través de una señal, dada una inducción previa, la señal puede provenir de un organizador celular o del medio que rodea la célula. La migración celular puede ser de tres tipos:

- *Quimiotaxis*: Ocurre en un medio líquido y las señales son químico solubles, lo que significa que existe una célula inductora capaz de liberar una señal soluble y una célula competente capaz de responder a ella; la concentración de la señal se denomina *gradiente*; en este tipo de migración, el gradiente se encuentra más cerca del inductor y la célula competente sigue la señal, acercándose al inductor, lo que significa que irá a favor del gradiente.
- *Quimiorrepulsión* Este tipo de migración funciona de la misma manera que la quimiotaxis, la diferencia entre los dos tipos radica que la célula competente no reconoce la molécula señal como atrayente, sino como repelente, por tanto su desplazamiento se hace en sentido contrario al gradiente de concentración.
- *Haptotaxis*: La principal característica en este tipo de migración celular es la asociación de las células a un tejido conectivo, por lo que la migración está mediada por un sustrato, para este caso, el sustrato es la matriz extracelular del tejido conectivo, donde se encuentran proteínas como el colágeno, laminina o fibroectina; las cuales, junto con el gradiente, son soporte o ruta migratoria para que la célula cambie de posición, en el tejido conectivo; en otras palabras, la célula reconoce, a través de moléculas de adhesión débiles, patrones de estas proteínas de la matriz.

### 2.1.4. Proliferación celular

Es el proceso por el cual se aumenta el número de células en un tejido, órgano o en el organismo. El organismo humano está compuesto por billones de células con formas, tamaños y funciones muy diversos; todas ellas provenientes de una sola célula: el *huevo o cigoto*. Este mecanismo está relacionado con el ciclo celular, proceso a través del cual una célula crece y se divide para crear una copia de si misma, permitiendo crecer y reemplazar las células a medida que se desgastan, existen células en constante ciclo celular, como las de la piel o las tumorales, frente a otras que rara vez se dividen o nunca lo hacen. La secuencia de eventos que se producen cuando se estimula una célula para crear y dividirse constituyen el ciclo celular.

El ciclo celular inicia con la célula en reposo, denominada fase *G0* las cuales deben ser estimuladas a través de factores de crecimiento con el fin de entrar en el ciclo celular, esa fase de crecimiento *G1*, la célula se prepara para realizar un procesos de síntesis de ADN, denominada *S*, entre las fase *G1* y *G1* existe un punto de restricción *R* en el que se repara el ADN en caso de que exista daño, de no necesitar este proceso se sigue el ciclo celular, entrando en un segundo periodo de crecimiento *G2* en el que la célula duplica sus cromosomas para entrar a al proceso de división celular *M*; la mitosis, es una fase del ciclo que pasa por varios pasos discretos, inicia con la *profase* y continua con la *metafase*, *anafase*, *telofase* y finalmente el proceso de *citocinesis*, en el que se divide la célula en dos células iguales [76].

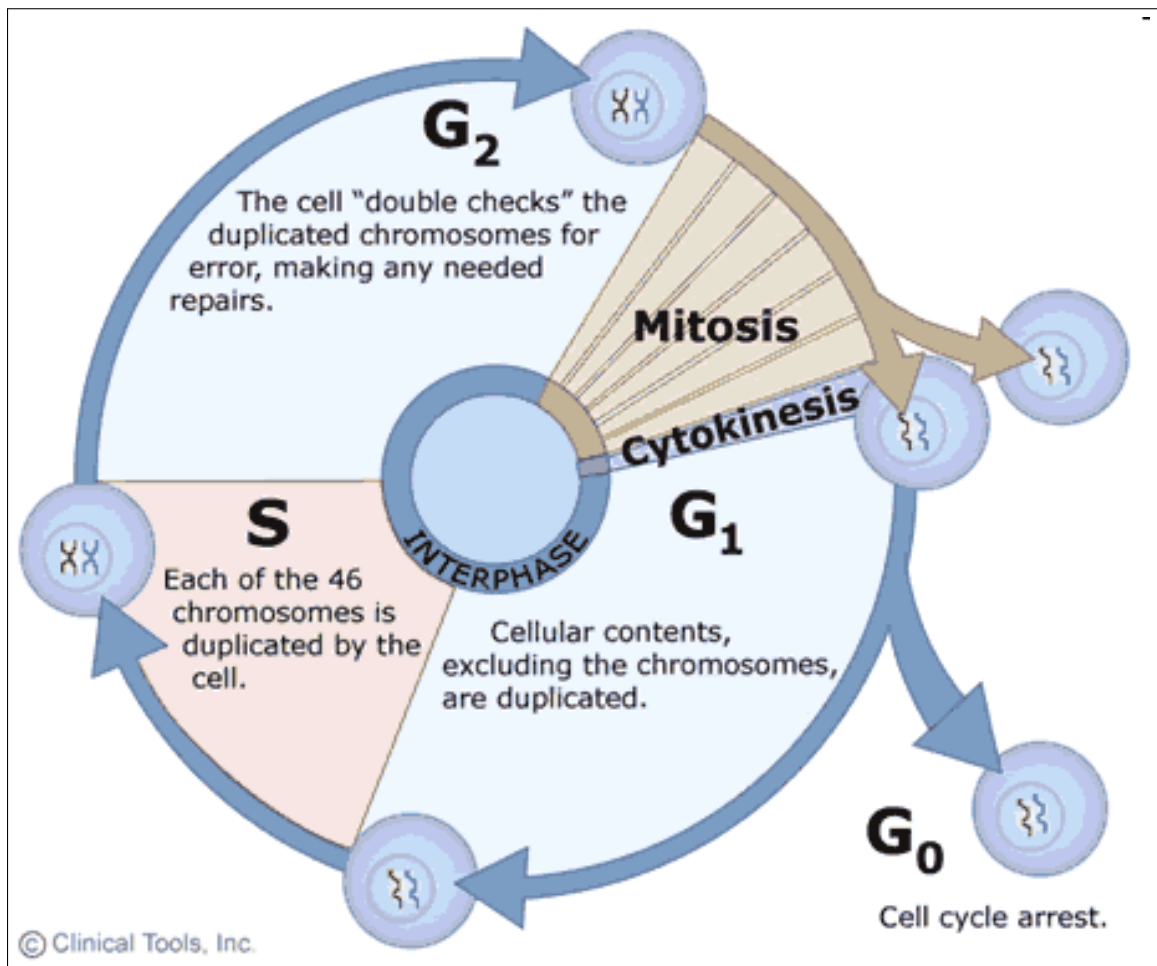


Figura 2.1: Ilustración del Ciclo Celular, ilustración tomada [103]

Se suele confundir la proliferación celular con la mitosis, pero es la última fase del ciclo celular y es importante tener en cuenta que si la célula no crece y no duplica su material genético previamente y de manera correcta, no es posible la división celular. De otro lado, se resalta que existen dos formas de división celular: la *mitosis* y la *meiosis*. En la primera, tras un proceso de corta duración, en el que intervienen células haploides con  $n$  cromosomas no emparejados, después de la división celular se obtienen dos células hijas idénticas genéticamente a la célula madre, debido a que no ocurrido intercambio de material genético entre cromátidas. En la segunda forma, después de un largo proceso en el que intervienen células diploides  $2n$  con cromosomas emparejados, tras sufrir dos fusiones del núcleo, la célula original da lugar a 4 gametos (células sexuales), teniendo cada uno de ellos la mitad de cromosomas que tenía la célula original, contando cada una de ellas con diferente información genética, dado que durante el proceso de meiosis

ha generado intercambio de información genética denominado entrecruzamiento.

Es este proceso de la biología del desarrollo el foco de atención de esta propuesta de investigación, dado que la proliferación celular, a través de la mitosis, genera nueva descendencia celular e involucra interacciones celulares al modificar la configuración del vecindario donde se ubica la célula proliferante.

### 2.1.5. Apoptosis

La palabra *apoptosis* se deriva del latín y hace referencia al *caer de las hojas marchitas en otoño*, a nivel de embriología se define como "*muerte celular programada*", es un proceso celular genéticamente controlado, mediante el cual las células inducen su propia muerte en respuesta a determinados estímulos. Esto significa que para el desarrollo embrionario es necesario que ocurra la muerte celular, es una muerte ordenada, esterotipada, que se presenta en forma sistemática en ciertos momentos del desarrollo embrionario, sin dejar de ocurrir durante el desarrollo y evolución del individuo, bajo ciertos estímulos específicos; en otras palabras, la apoptosis proviene de la activación de un programa de muerte cuidadosamente regulado y estereotipado. Todas las células tienen la capacidad de realizar apoptosis en cualquier momento del desarrollo del individuo (embrionario, fetal o postnatal) y todas lo realizan de forma semejante. Existen dos formas a través de las cuales la célula puede hacer apoptosis: de manera *intrínseca* o mitocondrial y de manera *extrínseca* o medida por receptores.

- *Forma intrínseca*: El punto de partida desencadenante de la apoptosis es la mitocondria, esta organela cumple varias funciones, entre ellas una importante es la síntesis de ATP (la molécula portadora de la energía primaria para todas las formas de vida) para la célula, es decir la célula pierde el aporte de ATP de las mitocondrias, debido a una pérdida de la impermeabilidad de la membrana mitocondrial lo que desencadena una pérdida de su funcionalidad, debido a que la mitocondria no mantiene su permeabilidad dejando escapar protones, lo cual es fundamental para la síntesis de las moléculas de ATP. La fluidez de la membrana está regulada genéticamente por un grupo de genes de la familia "*bcl-2*", unos genes de esta familia está encargado de aumentarla y los restantes en disminuirla; el grupo de genes cuyos productos hacen que aumente la fluidez de la membrana serán los genes *pro-apoptóticos* y los que la disminuyen se consideran *anti-apoptóticos*; el equilibrio de la expresión de estos genes es lo que hace que la mitocondria sea viable, al perderse el equilibrio genera la señal para el devenir de la apoptosis.

- *Forma extrínseca*: Esta forma se genera a partir de la activación, sobre la membrana celular, de una serie de receptores conocidos como *receptores de la muerte*"; esta activación conduce a la activación de receptores secundarios que conducen a la muerte celular, dicha activación está a cargo de células en el sistema inmune, las cuales reconocen las fallas en la membrana celular, debido a la composición proteica o del glucocalix. La membrana celular contiene una serie de complejos proteicos específicos de cada individuo, los cuales provienen de genes altamente variables provenientes de los progenitores. Cuando la célula pierde la capacidad de regular su ciclo, muta o se infecta, pierde la capacidad de expresar este grupo de proteínas reconocidas por el sistema inmune, lo que desencadena que el sistema inmune frene la sobrevida de la célula, evitando un mal mayor. Es así como se detienen las infecciones, la formación de tumores.

Finalmente, tanto la forma intrínseca como la extrínseca finalizan de la misma manera, activan un grupo de enzimas líticas conocidas como *caspasas*; estas enzimas degradan de forma controlada los componentes celulares, generando su desaparición gradual hasta formar un grupo de vesículas denominadas *cuerpos apoptóticos* los cuales son responsables que el contenido citosólico jamás se libere al exterior, evitando que el sistema inmune active los mecanismos de inflamación, para diferenciar con otros procesos celulares de muerte como la necrosis. La apoptosis es un mecanismo de bastante importancia en el desarrollo embrionario, debido a que gracias a él se logra la "homeostasis", manteniendo el número adecuado de células en cada tejido, regula el sistema inmunitario.

Se ha realizado una descripción básica de los mecanismos fundamentales para el desarrollo de los organismos multicelulares, sin duda en cada uno de ellos existen detalles que son importantes abordar para hacer una comprensión más profunda de los mismos y que sustentan su complejidad; no obstante, el interés de esta propuesta investigativa se encamina a establecer los fundamentos matemáticos que permiten dar un enfoque, desde la geometría computacional, del modelamiento de uno de esos mecanismos descrito desde el contexto biológico: la proliferación celular, si bien todos los mecanismos desempeñan un papel relevante durante el ciclo embrionario, la proliferación celular es crucial para el desarrollo de los organismos vivos.

### 2.1.6. Células, tejidos y tejidos epiteliales

En los organismos pluricelulares, las células con características comunes que desempeñan el mismo trabajo fisiológico se organizan en tejidos; estos a su vez, se agrupan en órganos

y los órganos se agrupan en aparatos y sistemas; un organismo pluricelular es un conjunto coordinado de sistemas o de aparatos. En el cuerpo humano existen aproximadamente doscientos tipos distintos de células las cuales se encuentran organizadas en cuatro tipos básicos de tejido: *tejido conectivo*, *el tejido epitelial*, *el tejido muscular* y *el tejido nervioso*. El tejido conectivo es aquel que sostiene y une otros tejidos como el óseo, el sanguíneo o el linfático. El epitelial sirve de cobertura y entre éstos se encuentra la piel y el revestimiento de varios conductos en el interior de un organismo. El tejido muscular consta de músculos estriados o voluntarios que mueven el esqueleto y de músculo liso; el tejido nervioso está formado por células nerviosas o neuronas que sirven para transmitir mensajes hacia y desde varias partes del cuerpo.

A su vez, los tejidos las células de un mismo tejido se comunican entre si por medio de uniones intercelulares especializadas, simultáneamente permite que operen como una unidad funcional. Estudiar tejidos biológicos, considerando las células como polígonos convexos, está siendo implementado para investigar la arquitectura del tejido y como ocurre su remodelación durante el desarrollo.

El tejido epitelial es una de las unidades fundamentales del desarrollo, un epitelio proliferante es una lámina de células dividiéndose y adheridas fuertemente unas a otras; comprender como éstas hojas se dividen es un mecanismo clave para comprender la regulación del desarrollo de los organismos vivos. Divisiones anormales conducen a un cáncer, muchos de los cuales son de origen epitelial [*ref – tesispatel*]

La Figura 2.2 ...



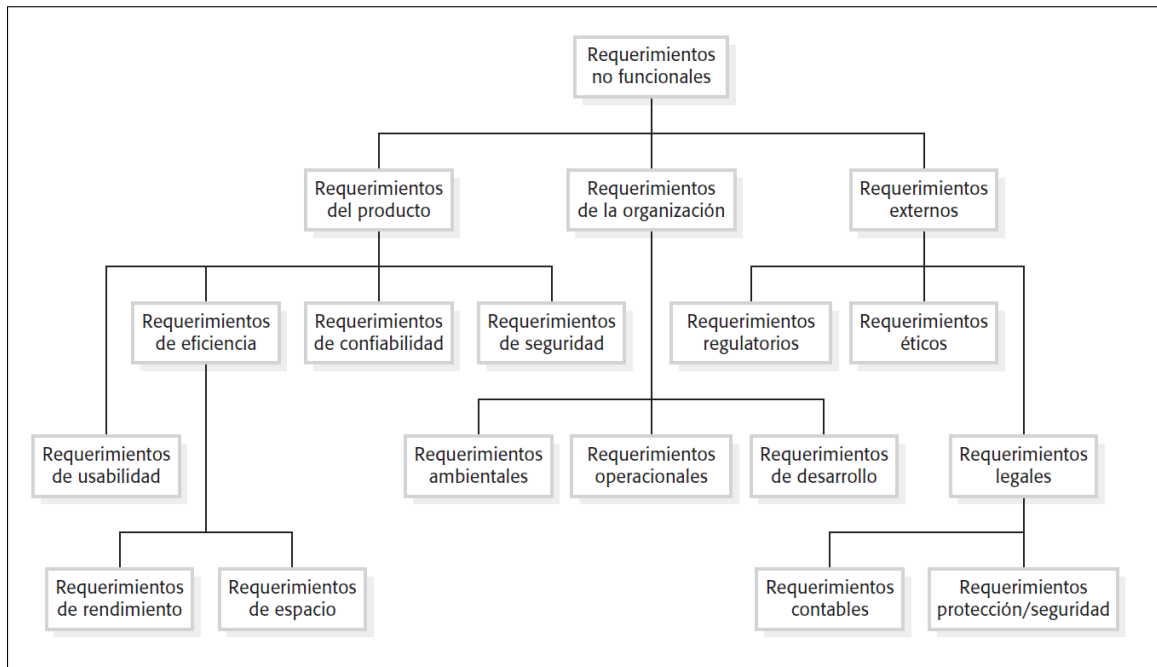


Figura 2.2: Tipos de requerimientos no funcionales. Tomado de [103]

- Adecuado para comunicar una arquitectura a todas las partes interesadas.
- Apoye las tareas de creación, refinamiento y validación de arquitectura.
- Proporcionar una base para una implementación, por lo que debe poder agregar información a la especificación ADL para permitir que la especificación final del sistema se derive de la ADL.
- Capaz de representar la mayoría de los estilos arquitectónicos comunes.
- Apoyar las capacidades analíticas o proporcione implementaciones de prototipos de generación rápida

## 2.2. Contexto Geométrico

Para comprender el modelo de proliferación celular, planteado desde la geometría computacional, es necesario considerar algunos conceptos, definiciones, axiomas y teoremas no

solo de la geometría euclidiana sino de la geometría analítica, los cuales son relativamente sencillos, pero fundamentales en la comprensión de los modelos computacionales que abordan este proceso fundamental de la biología del desarrollo; se pretende a través de los mismos facilitar la comprensión de los algoritmos que sustentan los modelos de la proliferación celular desde el enfoque planteado en este trabajo de investigación.

La geometría está constituida por un conjunto de proposiciones y teoremas sustentados en postulados inducidos desde la experiencia. Se consideran, en este apartado, conceptos, proposiciones y propiedades enmarcadas dentro de la geometría euclidiana y la geometría analítica. En la geometría, se considera el punto y la recta como ideas básicas a partir de las cuales se plantean un cúmulo de conocimientos que permiten inferir propiedades de los objetos geométricos que se pueden definir a partir de éstas, en el plano o en el espacio. La geometría plana es una parte de la geometría donde se estudian aquellos elementos que están contenidos en un plano dado, las figuras planas son aquellas que están limitadas por líneas rectas o curvas y estas están contenidas en un mismo plano.

De otro lado, la geometría analítica está dedicada al estudio de los objetos geométricos descritos en la geometría plana o en el espacio, pero asociados a un sistema de coordenadas, lo que permite describir estos objetos y sus propiedades, a través de ecuaciones algebraicas; al mismo tiempo, permite una mejor referencia y diferenciación de los mismos en el manejo de los datos asociados a cada uno de ellos, tales como: áreas, distancias, volúmenes, puntos de intersección, ángulos de inclinación, etcétera. Para ello emplea técnicas básicas de análisis matemático y de álgebra y se apoya de un sistema de coordenadas conocido como el plano cartesiano, donde cada punto se referencia a través de sus coordenadas en el sistema.

Los anteriores preámbulos teóricos son necesarios para comprender la incidencia de la Geometría Computacional en el modelo desarrollado para la proliferación celular. La geometría computacional surge desde el campo del diseño y análisis de algoritmos, alrededor de los años 70, y se ha convertido en una disciplina reconocida con una gran comunidad de investigadores activos en búsqueda de buenas soluciones algorítmicas a problemas de naturaleza geométrica y está basada en dos principios fundamentales:

- Comprensión profunda de las propiedades geométricas del problema
- Una aplicación adecuada de tácticas algorítmicas y estructura de datos

Se presentan algunos postulados, definiciones y teoremas, inicialmente de la geometría

plana, posteriormente de la geometría analítica y finalmente unos resultados y algoritmos de la geometría computacional, los cuales permiten contextualizar teóricamente el enfoque de geometría celular, presentado en este trabajo.

Consideramos el punto y la recta como nociones básicas que no necesitan definirse, pero que son necesarios para considerar los siguientes postulados

- Postulado 1: Dados dos puntos distintos cualesquiera, hay exactamente una recta que los contiene.
- Postulado 2: Todo plano contiene al menos tres puntos que no están alineados, el espacio contiene al menos cuatro puntos que no están en el mismo plano.
- Postulado 3: Si dos puntos de una recta están en un mismo plano entonces la recta está en el mismo plano.

Teniendo en cuenta los postulados presentados se consideran las siguientes definiciones:

- Definición 1: El conjunto de todos los puntos determinados por dos puntos distintos  $A$  y  $B$ , según el postulado 1, se denota por  $\overleftrightarrow{AB}$ .
- Definición 2: Los puntos ubicados sobre una misma línea recta se denominan *alineados* o *colineales*.
- Definición 3: Para dos puntos cualesquiera  $A$  y  $B$ , el *segmento*  $AB$ , es el conjunto determinado por los puntos  $A$  y  $B$  y todos los puntos entre  $A$  y  $B$ . Los puntos  $A$  y  $B$  se denominan extremos del  $\overline{AB}$
- Definición 4: Sea  $M \in \overline{AB}$ ,  $M$  es el punto medio de  $\overline{AB}$ , si la distancia de  $A$  a  $M$  es igual a la distancia de  $M$  a  $B$ ; la distancia entre dos puntos distintos  $A$  y  $B$  se denota por  $AB$
- Definición 5: Un subconjunto  $A$  del plano se denomina conjunto *convexo* si y solo si para cada par de puntos  $P$  y  $Q \in A$ ,  $\overline{PQ}$  está completamente contenido en  $A$
- Definición 6: Sean  $A$  y  $B$  dos puntos distintos de una recta  $l$  dada, el rayo  $AB$  es el conjunto de puntos que es la unión de los conjuntos:

1.  $\overline{AB}$

2. Y el conjunto de todos los puntos  $C \in l$  para los cuales se cumple que  $B$  está entre  $A$  y  $C$ .

Este conjunto se denota  $\overrightarrow{AB}$

La Figura 2.3 ilustra la definición 5, en ella se puede observar que  $\overline{EF} \not\subset B$ , por tanto es un conjunto no convexo.

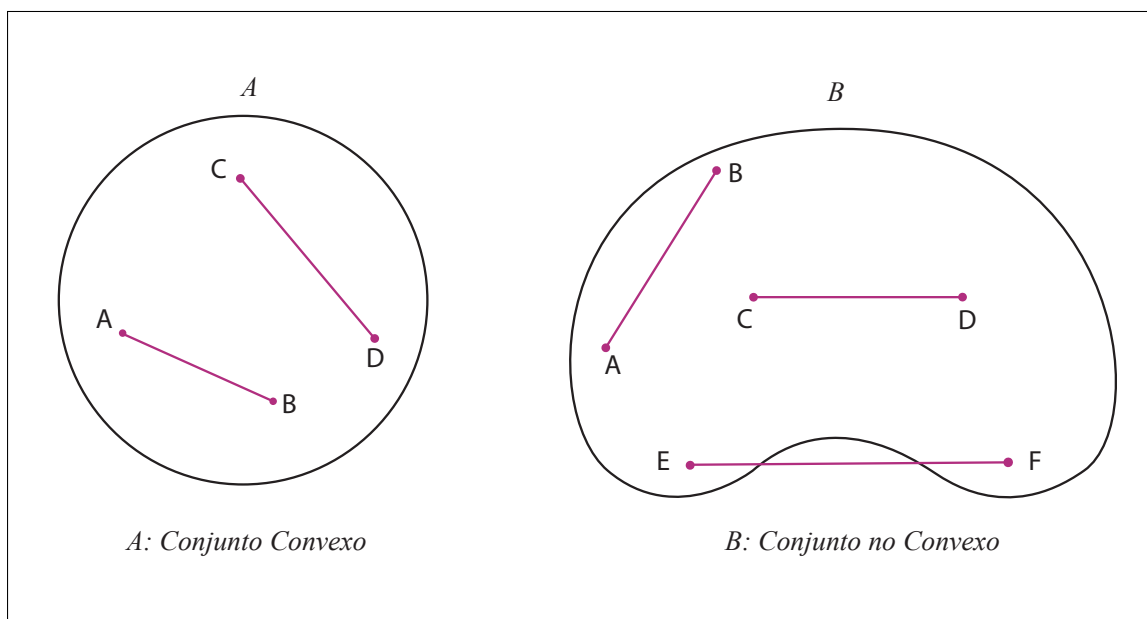


Figura 2.3: Conjunto Convexo y Conjunto no Convexo [103]

- Postulado 4: Todo plano contiene al menos tres puntos que no están alineados, el espacio contiene al menos cuatro puntos que no están en el mismo plano.
- Postulado 5: Si dos puntos distintos de una recta están en el plano entonces la recta está contenida en el plano.
- Postulado 6: Tres puntos cualesquiera están en al menos un plano, y tres puntos cualesquiera no alineados están exactamente en un plano que los contiene.
- Postulado 7: Sea  $l$  una recta y  $\pi$  un plano que la contiene, los puntos del plano que no están en  $l$  forman dos conjuntos tales que:
  1. Cada uno de los conjuntos es convexo.

2. Si  $P$  está en uno de los conjuntos y  $Q$  está en el otro conjunto, entonces  $\overline{PQ}$  interseca a  $l$
1. Los planos se pueden denotar por letras del alfabeto griego como  $\pi, \alpha, \gamma, \dots$
2. Los puntos, rectas o segmentos que habitan un mismo plano se denominan copla-  
nares
3. Cada uno de los conjuntos determinados por el postulado 7, se denomina semiplano  
y  $l$  es la arista o cara de cada uno de ellos.
4. Si  $P$  está en uno de los semiplanos determinado por una recta  $l$  y  $Q$  está en el otro  
semiplano, entonces diremos que  $P$  y  $Q$  están a lados opuestos de  $l$

La Figura 2.4 exhibe el postulado 7, denominado el postulado de separación del plano.

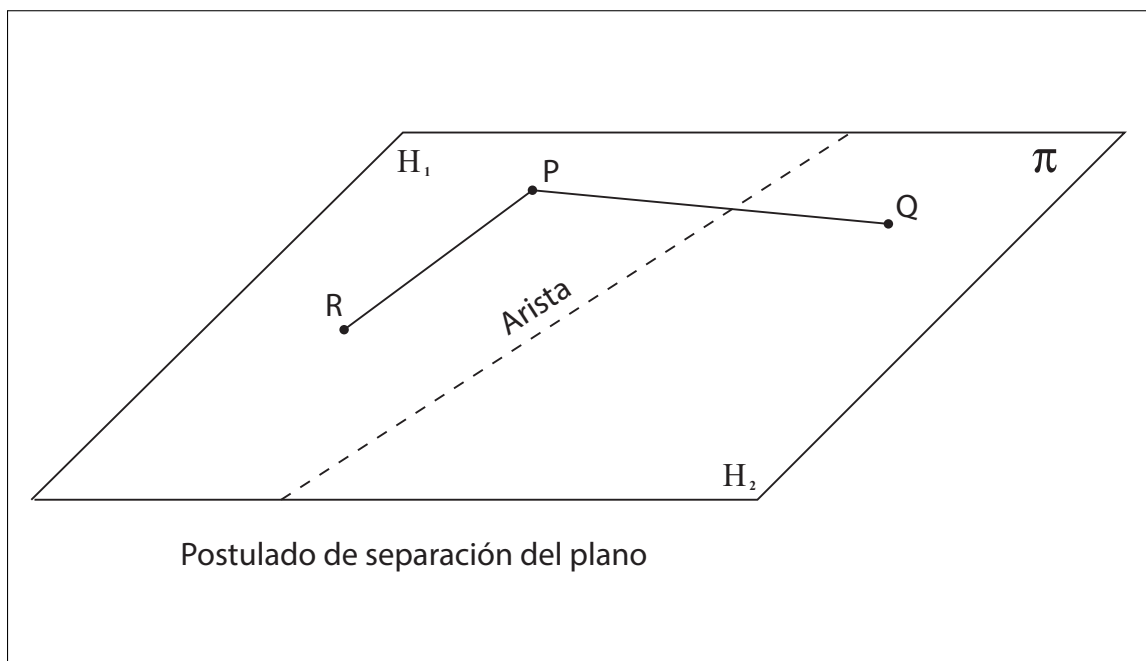


Figura 2.4: Ilustración del postulado 7 Tomado de [103]

Nuevas definiciones se derivan del segundo grupo de postulados enunciados:

- Definición 7: Un *ángulo* es el conjunto formado por dos rayos que tienen el mismo punto inicial, pero están en rectas distintas. Si los rayos son  $\overrightarrow{AB}$  y  $\overrightarrow{AC}$ , el ángulo se denota como  $\angle BAC$  o  $\angle CAB$
- Definición 8: Consideremos el  $\angle BAC$  en un plano  $\pi$ . Un punto  $P$  está en el *interior* del ángulo  $BAC$ , si:
  1.  $P$  y  $B$  están en el mismo semiplano determinado por  $\overleftrightarrow{AC}$
  2.  $P$  y  $C$  están en el mismo semiplano determinado por  $\overleftrightarrow{AB}$

El *exterior* de un ángulo es el conjunto de todos los puntos del plano  $\pi$  que no están en el  $\angle BAC$ , ni en su interior.

- Definición 9: A cada  $\angle BAC$  le corresponde un número real entre 0 y 180, éste número asignado se denomina medida del ángulo y se denota por  $m\angle BAC$
- Definición 10: Si  $D$  es un punto en el interior del  $\angle BAC$ ,  $m\angle BAC = m\angle BAD + m\angle DAC$ .
- Definición 11: Sean  $n_1, n_2, \dots, n_k$  un conjunto de  $k$  puntos coplanares, cualesquiera tres de ellos no alineados, el *polígono* de  $k$ - *lados* es el conjunto formado por la unión de los segmentos  $\overline{n_1n_2} \cup \overline{n_2n_3} \cup \dots \cup \overline{n_kn_1}$ . Cada uno de los segmentos que conforma el polígono se denominan *lados* y los puntos  $n_1, n_2, \dots, n_k$  *vértices*. El segmento determinado por dos vértices, no consecutivos, del polígono se denomina *diagonal*.

La figura 2.5 recrea algunas de las definiciones anunciadas

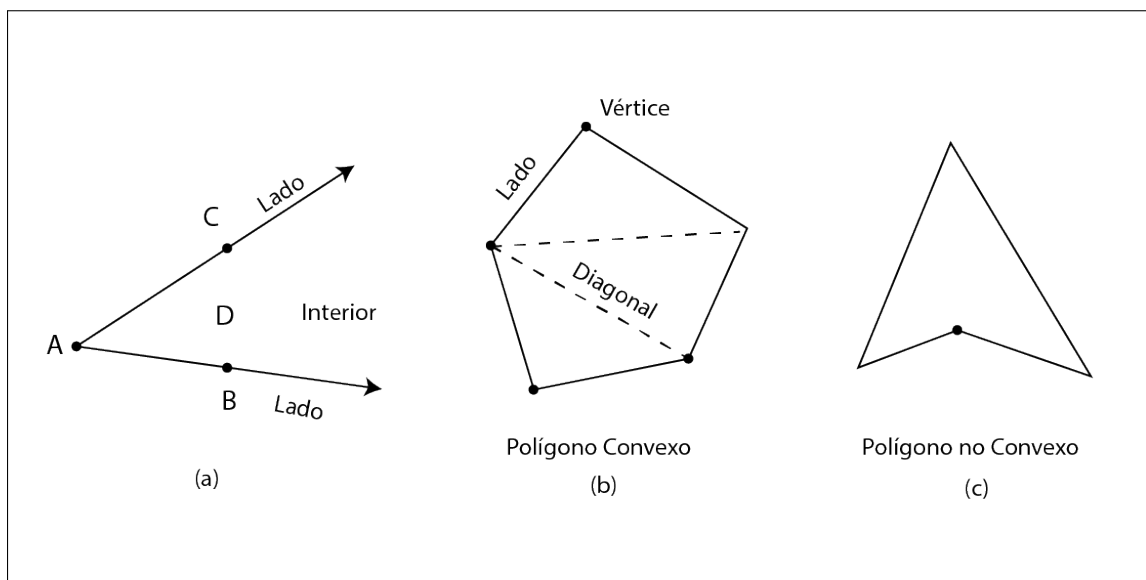


Figura 2.5: Ilustración de un ángulo y polígonos [103]

Considerando las definiciones anteriores, se pueden hacer diferentes observaciones y propiedades de los objetos geométricos presentados.

Observaciones:

1. Dado cualquier  $\angle BAC$  en un plano dado, cuando no se establece diferencia entre los lados que conforman el ángulo, se tiene un ángulo sin orientación; cuando se establece diferencia entre los lados que determinan - lado inicial y lado terminal - se tiene un ángulo orientado. Una orientación positiva se tiene cuando al determinar el lado inicial, se llega al lado terminal siguiendo el movimiento anti-horario, el movimiento en sentido horario establece una orientación negativa.
2. La medida angular, anunciada en la definición 9, se establece en grados y además por definición de ángulo, no se considera los ángulos de  $0^0$  grados, ni de  $180^0$ .
3. Los polígonos que se consideran en este trabajo son convexos.

### 2.2.1. Consideraciones sobre los polígonos convexos

Un polígono convexo de  $n$ -lados,  $n \geq 3$ , sobre un plano  $\pi$ , son figuras planas formados por una línea poligonal cerrada y su interior; sobre esa línea poligonal se resaltan tres elementos: los lados, vértices y ángulos. Los lados son cada uno de los segmentos que conforman la línea poligonal cerrada y el número  $n$  de lados determina el nombre del polígono. Los vértices son los puntos donde dos lados se unen y sus ángulos están determinados por los rayos determinados por dos lados consecutivos del polígono. Adicionalmente, otro elemento relevante de los polígonos son las diagonales, las cuales son los segmentos determinados por dos vértices no consecutivos, el número de diagonales, para un polígono de  $n$ -lados,  $n > 3$  está determinado por:

$$\frac{n(n-3)}{2}$$

Los vértices, lados, ángulos y las diagonales de un polígono convexo son elementos básicos y claves para establecer varias propiedades y características relevantes derivadas de la geometría plana; sin embargo, es relevante resaltar otra que se desprende de la conexión de dos lados diferentes del polígono; esto es, dado un polígono convexo, de  $n$ -lados, se puede hacer una división del polígono conectando dos lados distintos de él, sin considerar los vértices, esta división se puede hacer de combinaciones  $\binom{n}{2}$  diferentes y de la cual se generan dos nuevos polígonos convexos, donde el número de lados de éstos dependen del polígono progenitor; esto significa que se puede generar una de clases descritas en la siguiente lista finita, donde el final depende de si  $n$  es o no múltiplo de dos, en caso de ser impar tenemos:

$$[3, n+1], [4, n], [5, n-1], \dots, \left[\frac{n+3}{2}, \frac{n+5}{2}\right]$$

En caso contrario, el final de la lista está dada por  $\left[\frac{n+4}{2}, \frac{n+4}{2}\right]$ . La Figura 2.6 ilustra las diferentes clases poligonales generadas por un polígono de seis lados; en ella se puede resaltar que las dos primeras clases generan una partición del polígono original desbalanceada, a diferencia de la tercera clase que genera una partición más balanceada.



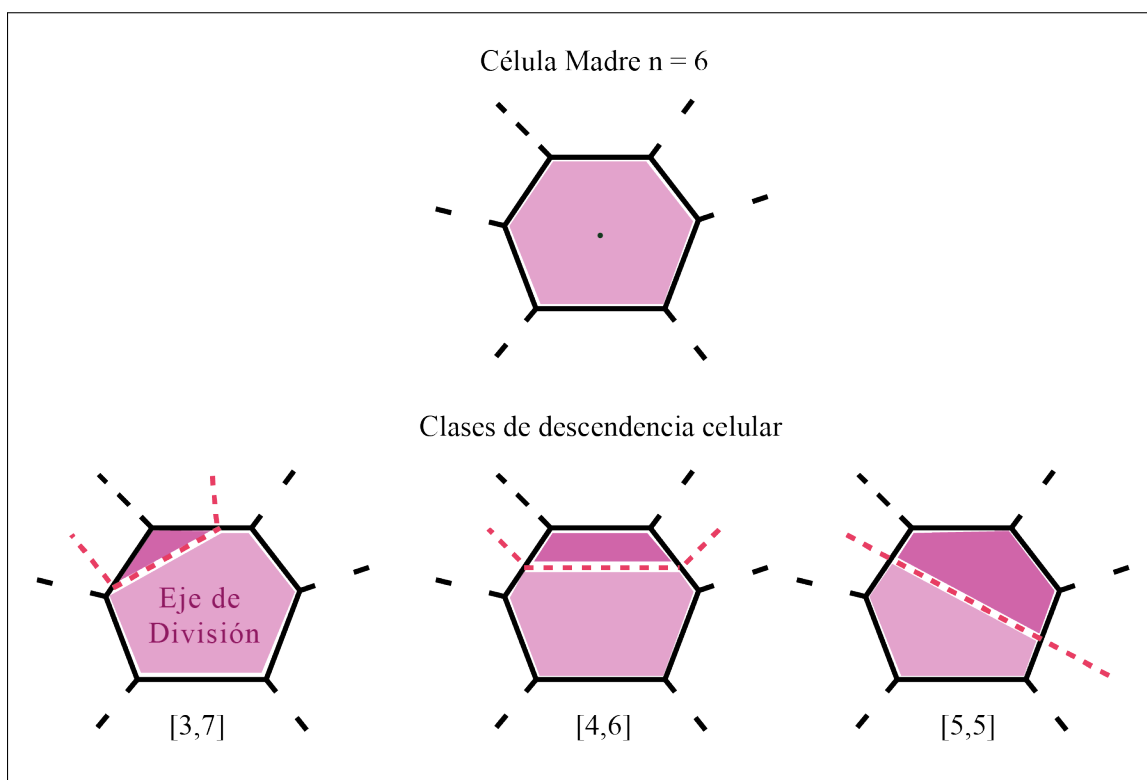


Figura 2.6: Las tres clases poligonales generadas al dividir un hexágono [89]

Interesantes relaciones se pueden establecer con esta manera de generar clases poligonales, a partir de considerar las formas de elección de la conexión de lados y las clases poligonales generadas; se resalta que bajo condiciones normales, todas las clases poligonales tienen la misma posibilidad de ocurrir, estas posibilidades pueden describirse a través de una matriz de orden  $n$ , donde las filas de ésta representan el tipo de polígono progenitor y sus columnas indican la clases poligonales generadas

$$\begin{pmatrix} 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2 & 2 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 3 & 3 & 3 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 4 & 4 & 4 & 2 & 0 & 0 & 0 \\ 5 & 5 & 5 & 3 & 1 & 0 & 0 \\ 6 & 6 & 6 & 4 & 2 & 1 & 0 \\ 7 & 7 & 7 & 5 & 3 & 2 & 1 \end{pmatrix}$$

La matriz anterior ilustra las posibilidades de descendencia poligonal para células de has-

ta 8 lados; la posición  $(4, 3)$  indica que el número promedio de descendentes poligonales de 5 lados, descendientes de un polígono de 6 lados es  $\frac{2}{5}$ .

Adicionalmente se puede observar que la suma de las componentes en cada fila es 2, lo que ratifica que todas las clases poligonales tienen la misma posibilidad de emerger. La matriz expuesta exhibe las posibilidades de las clases poligonales para polígonos entre 3 y 8 lados; no obstante, se puede desarrollar para cualquier tamaño  $n \geq 3$ . También es posible establecer condiciones que permitan que ciertos tipos poligonales se generen y otros se restrinjan.

### 2.2.2. Geometría Computacional

La *Geometría Computacional* es una línea de estudio de las ciencias de la computación dedicada al diseño y análisis sistemático de algoritmos y estructura de datos necesarios para la solución eficiente de problemas que implican como entrada y salida de objetos geométricos. Aunque sus orígenes se pueden ubicar en la época de Euclides, es Michael Shamos quien inicia el estudio sistemático, a principios de 1972, de este tipo de problemas dentro de las ciencias de la computación y que se acuñó bajo esta denominación.

Esta área del conocimiento es de gran utilidad en la vida real, sus aplicaciones se encuentran en la robótica, en reconocimiento de patrones, reconocimiento de voz, en diseño gráfico, en sistemas de información geográfica, en astronomía, en medicina, entre otros. Dentro de este campo de conocimiento se destaca lo referente a los *diagramas de Voronoi*, que en sí mismos ofrecen una amplia gama de aplicaciones de utilidad, en especial cuando se trata de dividir regiones. Son estructuras geométricas que derivan su nombre del matemático Ruso Georgy Voronoi, también son conocidos como polígonos de Thiessen (por el meteorólogo estadounidense Alfred Thiessen), Teselación de Dirichlet (en honor al matemático alemán Peter Gustav Lejeune Dirichlet), celdas de Wigner-Seitz (por el físico matemático húngaro Eugene Wigner y el físico estadounidense Frederick Seitz) o Zonas de Brillouin (por el físico francés León Nicolás Brillouin).

Gran parte del desarrollo y aplicaciones iniciales ocurrieron en el campo de las ciencias naturales, la primera aplicación conocida del concepto de diagrama de voronoi aparece en 1854, donde a través de un mapa se expone el reporte del brote de cólera de St. James, Westminster, realizada por John Snow. En 1898, Carl Hagg, acude a éstos para presentar sus estudios sobre la variación de dialectos y barreras lingüísticas en el sur de Alemania, así mismo Donald Bunge en 1949, utilizó polígonos de Voronoi definidos alrededor de centros metropolitanos en Estados Unidos, como sustitutos de áreas de mercado; los cuales junto a estudios adicionales aportados por Snyder (1962) y Dancey (1965); se

convirtió en la principal aplicación para determinar áreas de mercado; adicionalmente, estos diagramas han colaborado a geógrafos, antropólogos, arquitectos, entre otros, a modelar diferentes tipos de sistemas territoriales humanos; sin embargo, las aplicaciones empíricas estuvieron limitadas debido a la complejidad de elaboración de los diagramas con regla y compás. Esta dificultad condujo al diseño de métodos alternativos para su elaboración, resaltando el método de *Richard Kopec* (1967) dicho método se basa en los polinomios de Thiessen; y el cual generó la búsqueda de soluciones desde el área de la informática para la generación de algoritmos para la construcción de los diagramas de Voronoi, en dos y tres dimensiones; lo que a su vez generó que a principios de la década de los 70 naciese el campo de la Geometría computacional. Se presenta a continuación los conceptos y resultados claves para entender de manera más concreta tales diagramas.

### 2.2.3. Diagramas de Voronoi

Los diagramas de Voronoi son una estructura geométrica versátil y que ha mostrado su utilidad en muchas áreas del conocimiento como física, astronomía, robótica, geografía y en esta investigación se mostrará su utilidad para describir la dinámica de proliferación celular. Adicionalmente se presenta su estrecha relación con los *triángulos de Delaunay* ofreciendo una alternativa más eficiente para mejorar los algoritmos.

Considere los puntos de un plano dado, para el cual se establece un sistema de referencia; esto es, dado un punto  $P$ , en el plano, se establece como coordenadas de  $P$  el par  $(x, y)$ . Bajo esta consideración, se denota la distancia entre dos puntos  $P$  y  $Q$  por  $dist(P, Q)$ , como la distancia euclidiana; esto es:

$$dist(P, Q) = \sqrt{(P_x - Q_x)^2 + (P_y - Q_y)^2}$$

Además, sea

$$P = \{P_1, P_2, \dots, P_n\}$$

un conjunto de  $n$  puntos distintos en el plano, cada uno de los cuales se denomina *centros* o *sitios*. Se define el *diagrama de Voronoi* de  $P$  como la subdivisión del plano en  $n$  células (o celdas), una para cada sitio de  $P$  con la propiedad que un punto  $Q$  se encuentra en la celda correspondiente al sitio  $P_i$  si y solo si

$$\text{dist}(Q, P_i) < \text{dist}(Q, P_j)$$

para cada  $P_j \in P, j \neq i$

El *diagrama de Voronoi* de  $P$  se designa por  $Vor(P)$ , además  $V(P_i)$  denota la célula de Voronoi que tiene como sitio el punto  $P_i$

## Estado del Arte y Trabajos Relacionados

### 3.1. Revisión de la Literatura

Una variedad de fenómenos en biología del desarrollo involucra interacciones celulares, particularmente procesos de división celular como la mitosis, la cual incide en la configuración del tejido, alterando su organización. Gibson et al. describen como en la reconfiguración de un tejido intervienen elementos genéticos, físicos y espaciales de las células [54]. En este artículo, se describen y analizan cuatro modelos de proliferación celular, los cuales permiten interpretar esa dinámica celular desde distintas perspectivas. Considerando el proceso de mitosis desde unas perspectivas geométrica y topológica, sin desconectarse de la interpretación biológica, se ha identificado un conjunto de reglas de división y reorganización celular. Estas reglas permiten representar una célula a través un objeto geométrico asociado al proceso de mitosis, que junto a los postulados y propiedades de estos objetos (como el postulado de separación del plano, formas poligonales, simetrías, centros de masa, entre otros), contribuyen a describir la reconfiguración del tejido originado por el proceso de mitosis y que altera la organización topológica inicial. Basados en modelos bidimensionales de representación del tejido celular, y en un conjunto de condiciones de división, se ha formulado un marco de trabajo teórico descriptivo, a partir del cual, se han analizado algunos aspectos relacionados con la representación y dinámica celular.

## 3.2. Antecedentes y Trabajos Relacionados

Para obtener un normal desarrollo de los tejidos, la proliferación celular debe ser regulada. El continuo control de la misma conduce a la formación de patrones celulares característicos de los tejidos. El reordenamiento celular y la orientación del plano separación previo al proceso de mitosis celular, inciden de forma directa en la configuración de formas celulares específicas. Poder modelar estos procesos dinámicos mediante esquemas geométricos y topológicos ha generado un profundo interés desde 1928, cuando el biólogo F.T. Lewis documentó la conexión entre la proliferación celular y la topología del tejido, a través de las observaciones sobre la epidermis del pepino, en las cuales se hizo notorio que la forma de una célula se puede caracterizar mediante el número de células que la rodean en su vecindario primario [107]. Adicionalmente, después de un proceso de mitosis, estas formas celulares se reproducen en proporciones similares al tejido original [72]. Esta reformulación teórica de Lewis generó un amplio interés por comprender los mecanismos subyacentes, los cuales permiten al tejido reconfigurarse después de un proceso de mitosis. Esta nueva perspectiva teórica ha generado interés por una nueva área de estudio denominada geometría y topología celular, la cual busca establecer relaciones válidas entre la biología del desarrollo, las matemáticas, la física y las ciencias de la computación.

La *Geometría Celular* hace referencia a la forma y el tamaño celular: La forma celular depende del número de células que la circundan, denominado vecindario primario, considerando propiedades geométricas como la longitud de los lados, el tamaño de la célula, el plano de separación o línea mitótica que permite la descendencia celular y las medidas angulares que se pueden relacionar con este plano y lados celulares que posibilita tanto la división celular, como otros procesos celulares. De otro lado, la *Topología Celular* considera la conectividad celular, cuantifica la distribución de células dentro de un tejido, considera los cambios en la configuración de las uniones celulares después de una secuencia de división celular. Las investigaciones sobre geometría y topología celular presentados por Gibson, sustentan que en los procesos de proliferación, reordenamiento y distribución celular intervienen simultáneamente aspectos genéticos, geométricos y físicos [53]. Este tipo de modelos han sido desarrollados para comprender el equilibrio topológico durante la proliferación del epitelio [52]; se expone a continuación una reseña de algunas investigaciones sobre el tema, resaltando el enfoque del modelo presentado.

Tal como fue anotado anteriormente, la caracterización de las formas celulares se inicia con el estudio clásico de F.T. Lewis [107] sustentado en las observaciones de las configuraciones celulares presentes en tejidos vegetales, en especial en la epidermis del pepino (*cucumis sativus*); los estudios de Lewis generaron investigaciones que utilizan mode-

los geométricos bidimensionales para las células en tejidos indiferenciados tales como parénquima y meristemo y fueron presentados hacia finales de la década del cuarenta y primer lustro de los cincuenta. El modelo de Korn y Spalding es otro modelo geométrico que permite simular el reordenamiento y crecimiento de un tejido articulado a reglas y patrones de división celular descritos en las investigaciones de Korn y su vez está fundamentado en los trabajos de Lewis, Matzke y Flint, Matzke, Duffy, l Matzke y Duffly [72]; en cada uno de estos estudios se presenta una descripción estática de la variabilidad de las formas celulares con escasa argumentación de la misma; no obstante, presenta las condiciones básicas para comprender las posibilidades de división de la célula, asociadas a la forma celular considerando su vecindario primario. El trabajo de Korn y Spalding inspiró una formulación matemática del fenómeno, el modelo matemático de Cowan [36], un poco alejada de la realidad biológica, pero importante dado que establece las diferentes posibilidades de descendencia de una célula poligonal convexa de  $n$ -lados y muestra la naturaleza aleatoria del fenómeno, a la vez presenta condiciones para evitar la generación de ciertos tipos celulares; dado el aporte es uno de los modelos que se detallan en la próxima sesión.

El modelo Brodland y Veldhuis muestra como la mitosis, la forma celular y la reorganización epitelial son mutuamente dependientes; la estructura y los patrones de orientación celular durante la mitosis con y sin crecimiento de las células hijas, son considerados por este modelo físico que aplica tensiones para la reorganización del tejido y la orientación de esas tensiones para el plano de separación [24]. El modelo sustenta que la mitosis con una adecuada alineación de los planos de separación conduce la reorganización epitelial; en este modelo el plano de separación es seleccionado normal al eje mayor celular, la división celular es caracterizada mediante la adición de un plano de separación a través de la célula y el crecimiento celular por medio de fuerzas de tensión [24].

El modelo vértice presentado por Farhadifar et al, cuenta cualitativa y cuantitativamente el empaquetado geométrico celular al observar el desarrollo del ala de la *Drosophila*; este modelo permite concluir que el empaquetado geométrico celular es una consecuencia de las propiedades físicas de la célula y que la eliminación de células durante la proliferación celular es el resultado del balance de fuerzas en las uniones de las células epiteliales. El estudio también muestra que la alteración del empaquetado geométrico puede dar origen a tejidos defectuosos [48] que son ratificados por estudios presentados sobre crecimientos tumorales [49].

El modelo Gibson utiliza modelos computacionales, observación experimental y análisis matemático, para reportar que las formas celulares vecinas influyen fuertemente en la orientación del plano de separación de las láminas de mono capas celulares tanto en plantas como en animales; por otra parte, el modelo muestra que la regularidad estruc-

tural en el epitelio aumenta mediante el incremento de la frecuencia de los hexágonos; los análisis indican simultáneamente, que el plano de separación está también involucrado en la especificación del cambio mitótico. El mecanismo a través del cual el plano de separación tiende a lograr estos efectos, está diferenciando el lado ganador, donde las células en división preferentemente separan sus lados comunes con células sub-hexagonales tales como cuadriláteros y evitarán la división de los mismos con células súper hexagonales como octógonos. En síntesis, los resultados presentados en este modelo, sugieren un mecanismo emergente común, tanto en tejidos vegetales y animales, para el control de la arquitectura, a nivel de tejido, está mediado por el control del empaquetamiento celular sobre plano de separación mitótica [54] .

En varios de los modelos presentados, se resalta la implementación de simulaciones y contrastación con datos experimentales en organismos modelos como la *Drosophila Melanogaster*, en proceso de gastrulación del pollo, el *Cucumis Sativus*, entre otros [107]. En este proceso de exploración documental, es poco frecuente encontrar trabajos relacionados con tejido vegetal, sin embargo, en el modelo presentado por Alim et al. [6] muestra el papel regulador de las reglas de división celular en el crecimiento de tejido heterogéneo en tejido vegetal. Por tanto, mas allá de la geometría y topología del tejido, los diferentes modelos sustentan que las divisiones celulares inciden en las diferentes dinámicas celulares como la regulación del crecimiento, la apoptosis, difusión, movimientos quimotácticos, entre otros [45]

### 3.3. Aspectos Geométricos y Topológicos para el modelado de la Proliferación Celular

En esta sesión, antes de abordar los cuatro modelos de proliferación celular bajo el enfoque geométrico y topológico, se explicitan algunos elementos conceptuales que facilitan la comprensión de los mismos, se considera aquí los esquemas de representación celular y la caracterización de la descendencia celular, al considerar la célula como un polígono regular convexo.

#### 3.3.1. Representación del Tejido Celular

En la revisión de la literatura sobre trabajos de investigación relacionados con la proliferación celular, se resalta la elección de esquemas bidimensionales para representar el



tejido celular por la pertinencia en el modelamiento de la misma. Se presenta tres de ellos dada su utilidad y versatilidad para entender e interpretar este tipo de dinámica celular: Esquema de representación tipo malla geométrica, el esquema tipo grafo y los mosaicos de Voronoi. [50]

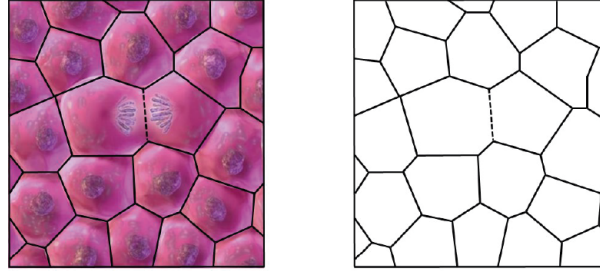


Figura 3.1: Tejido celular y su representación tipo malla. Fuente: Esquema generado a partir de la imagen obtenida de la Web <sup>1</sup>

Como se exhibe en la Figura 3.1, las mallas geométricas son esquemas de representación que se caracterizan por estar formadas de caras poligonales convexas (cuadriláteros, pentágonos, hexágonos, etc.) que definen una superficie en el plano tal que, si  $t_i$  y  $t_j$  son dos elementos en la malla plana  $T$ , entonces:

$$t_i \cap t_j = \begin{cases} \emptyset & \text{si no hay conexión entre las células} \\ \text{Aristas} & \text{si las células son vecinas} \\ \text{Cara} & \text{si } i = j \end{cases} \quad (3.0)$$

Los vértices  $v_i$  son concurrencias de las aristas celulares originadas por la unión de tres células vecinas, a su vez la conexión entre dos vértices está representando los lados de la célula; es decir cada malla plana  $T$  tiene asociado un conjunto finito de polígonos convexas. Adicionalmente a esta representación se puede asociar propiedades geométricas como área o perímetro, propiedades topológicas como conectividad celular o distribución de las formas celulares e incluso propiedades físicas referidas a tensiones o elasticidad de los lados celulares; facilitando así una mejor comprensión de la dinámica de la proliferación celular.

De otro lado, como se muestra en la Figura 3.2, el esquema de representación tipo grafo es utilizado para modelar un sistema celular, en él cada nodo  $v_i$  representa una célula y cada lado  $e_i$  representa la adhesión entre dos células (las líneas continuas). En esta esquematización, al grafo se le asocia un mapa dual (líneas punteadas) que muestra el tejido celular asociado. Se puede observar en esta representación la triangularización del

plano celular, esto significa que cada triángulo en el grafo corresponde al encuentro de tres células, el número de triángulos asociados a cada vértice en el grafo establece la forma poligonal de la célula.

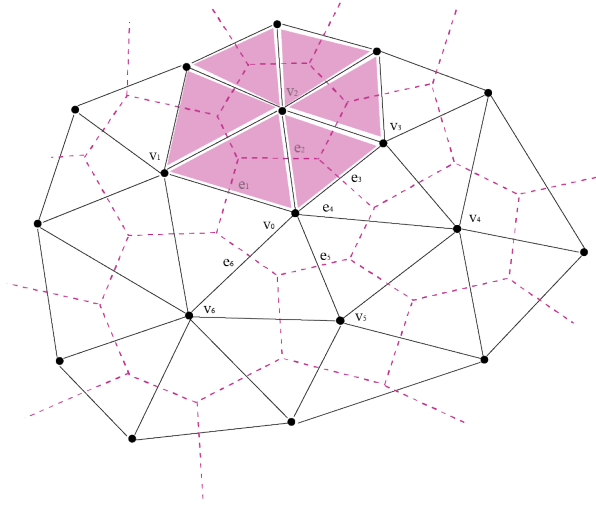


Figura 3.2: Representación tipo grafo. Fuente: [45]

Este esquema de representación facilita, además de la división celular, otros procesos fundamentales para el desarrollo celular tales como adhesión, crecimiento, diferenciación, apoptosis, etc.

Otro esquema de representación para poblaciones celulares la ofrece los mosaicos o tesselaciones de Voronoí. Un diagrama de Voronoi es la descomposición de un espacio métrico en regiones, asociado a la presencia de objetos, de tal forma, que a cada objeto se le asigna una región del espacio métrico. Esto es, dado un conjunto de puntos  $P_1, \dots, P_n$  en el plano, se denomina diagrama de Voronoi a la subdivisión del plano en  $n$ -regiones (sitios) tales que la región  $i$  es el conjunto de puntos más cercanos a  $P_i$  que cualquiera de los  $P_j$ ,  $i \neq j$ . Cada región contiene todos los puntos que están más cerca del sitio correspondiente de cualquier otro [18].

La región del diagrama que contiene a  $P_i$  está dada por:

$$V_i = V(x_{P_i}) = \{x : \text{dist}(P_i, x) < \text{dist}(P_j, x)\}$$

$x_{P_i}$  denota las coordenadas de  $P_i$

Si además, se caracteriza los centroides de cada región (y el espacio está acotado), entonces se tiene *Tesselaciones de Voronoi Centroidales* - CTV del espacio; múltiples apli-

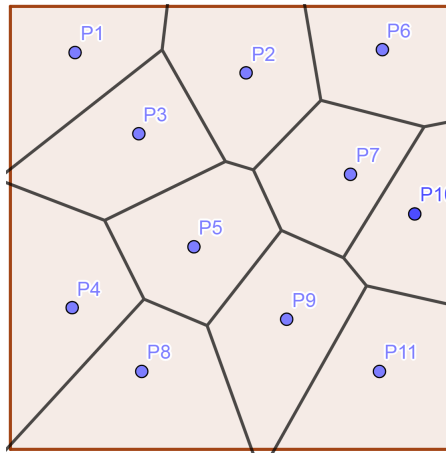


Figura 3.3: Diagrama de Voronoi para 11 puntos. Fuente: [Elaboración propia en Geogebra]

caciones se han encontrado para los *CVT*, que van desde la compresión de datos hasta el modelado del comportamiento terrestre de los animales; en la próxima sesión se dará más detalle a este modelo.

Estos tres esquemas de representación son claves para explorar los caminos que permitan modelar la transformación de las poblaciones celulares iniciales, a partir de reglas de división celular que deben ser presentadas y caracterizada para cada tipo de representación, de forma análoga como se ha venido desarrollando con los esquemas de representación del tejido celular. Se pretende brindar un marco común que facilite codificar las dinámicas de división celular para generar aplicativos de software que permitan el análisis de las nuevas poblaciones celulares. De otro lado, independientemente del esquema de representación utilizado para poblaciones celulares, se puede inferir para de la dinámica celular las siguientes reglas comunes entre ellos y que se ajustan a la notación seleccionada por cada modelo:

Las reglas básicas que se utilizan para describir un sistema celular son:

1. La célula es representada asignándole un único número que la identifique dentro del sistema.
2. Listar los vecinos o células adyacentes a una célula dada (es decir, todas las células que tienen relación de vecindario con una célula dada).
3. Esta lista define los lados que conectan esta célula a sus células adyacentes.

# Capítulo 4

## Marco conceptual y computacional para el modelado y la computación de la proliferación Celular

### 4.1. Introducción

En este capítulo se desarrolla el marco conceptual sobre el cual se trabaja el modelado y la computación de la proliferación celular. Primero se presenta un marco conceptual donde se presentan los fundamentos geométricos de la división celular y los diferentes modelos de representación, posteriormente se presenta el marco software que permitirá acoger estos distintos modelos bajo una misma realidad conceptual, haciendo uso de las abstracciones y el prolimormismo propio de los desarrollos orientados a objetos.

### 4.2. Marco Conceptual: Fundamentos Geométricos para la División Celular

El tejido de un organismo multicelular comienza con una célula. La duplicación de esta célula, a través de la mitosis, da inicio a un proceso de proliferación celular. Una célula es un polígono convexo de  $n$ -lados, determinado por el número de células que la rodean

## 4.2. Marco Conceptual: Fundamentos Geométricos para la División Celular

en su vecindario primario. Este enfoque permite interpretar el proceso de mitosis desde una perspectiva geométrica sin perder la conexión con las interpretaciones biológicas que el proceso genera.

El polígono celular de  $n$ -lados, a través del proceso de mitosis generará dos nuevas células hijas poligonales y la forma poligonal de cada una de ellas está determinada por la forma de la progenitora; esto significa que, una célula de  $n$  lados genera  $n - 1$  formas celulares distintas organizadas en pares de clases poligonales. Dada su descendencia al generar un par de células hijas, ese finito número de posibilidades, depende de si  $n$  es o no múltiplo de 2

$$\{[3, n + 1], [4, n], [5, n - 1], \dots, [\frac{n+3}{2}, \frac{n+5}{2}]\} \quad (4.0)$$

Si  $n$  es múltiplo de 2, se tiene  $n/2$  clases diferentes de descendencia celular y  $(n - 1)/2$  en caso contrario. La Figura 4.1 muestra las clases celulares derivadas de una célula de seis lados.

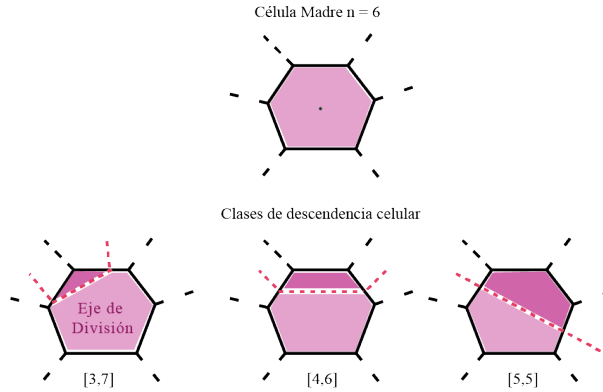


Figura 4.1: Clases de Descendencia Celular. Fuente: elaboración propia.

Para entender un poco la dinámica de proliferación celular, a continuación, se presentan cuatro modelos que tienen en cuenta las características geométricas descritas, para cada uno se asumen los siguientes supuestos:

1. El conjunto de células (la hoja o tejido epitelial) solo es modificado mediante división celular. Es decir, no hay apoptosis ni migración de células.
2. Cada célula se divide una sola vez por ciclo de división (cada linaje) y su orden de división es seleccionado de manera aleatoria siguiendo alguna función de distribución de probabilidad.

## 4.2. Marco Conceptual: Fundamentos Geométricos para la División Celular 52

3. Una célula en proceso de división genera dos células hijas a través de la creación de un vértice trivalente y la selección de un lado que orienta el plano de separación celular.
4. Cuando la célula se divide, la línea de división debe pasar por lados no adyacentes de la célula progenitora, determinando así la orientación del plano de división celular.

### 4.2.1. Modelo Geométrico de la Proliferación Celular de Cowan

El primer modelo de proliferación celular considera las posibilidades de configuración de las formas poligonales de las células hijas a partir de una madre poligonal de tamaño  $n$ . Una célula de tres lados solo puede derivar hijas de 3 y 4 lados, es decir la clase 3 y 4 representado por el par  $(3, 4)$ . Además, las tres posibilidades de configuración de ésta descendencia, determinada por el plano de separación, se puede expresar por  $\binom{3}{2}$ . A su vez, la probabilidad de derivación de esas células hijas es de  $2/3$ . De manera análoga, para una célula de seis lados, las clases de células hijas serán:  $(3, 7), (4, 6), (5, 5)$  Considerando que existen 15 posibilidades diferentes de elección del plano de separación y 5 posibles casos diferentes de descendencia celular, la probabilidad para este caso es  $5/15 = 1/3$ .

Considerando una célula madre de  $n$  lados, con  $n > 3$  y sus posibilidades de descendencia a través de la división, se puede generalizar a través de una matriz  $M$  donde las filas denotan el polígono madre y las columnas representaran las posibilidades de descendencia. Por tanto, el número promedio de células de cada tipo descendiente de una célula de tamaño  $n$ , se describe a través de la matriz  $M$  de la siguiente forma:

$$M = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ \frac{2}{3} & \frac{2}{3} & \frac{2}{3} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ \frac{2}{3} & \frac{2}{3} & \frac{2}{3} & \frac{2}{3} & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & 0 & 0 & 0 & \dots \\ \frac{2}{3} & \frac{2}{3} & \frac{2}{3} & \frac{2}{3} & \frac{2}{3} & \frac{1}{3} & 0 & 0 & \dots \\ \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{2}{3} & 0 & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots \end{bmatrix} \quad (4.0)$$

Cada componente de  $M$  está relacionando a una célula en mitosis con su descendencia, es decir que la posición  $m_{5,3}$  indica que el número promedio de células hijas de 5 lados provenientes de una madre de 7 lados es de  $1/3$

## 4.2. Marco Conceptual: Fundamentos Geométricos para la División Celular 53

Para describir el proceso de división celular se acude a la teoría de la ramificación considerando a  $M$  como la matriz de proliferación, donde podemos observar que la suma de los elementos de cada fila es 2 (el número de descendientes por célula después de la mitosis), además  $n - 1, n > 3$  elementos de cada fila son no nulos y cada uno de ellos es de la forma  $\frac{2}{n-1}$  dado que cada célula de tamaño  $n$  genera  $n - 1$  clases diferentes de polígonos.

Sea  $m_n$  el vector fila cuyas componentes representan el número promedio de cada tipo celular en la generación  $n$ -ésima es decir:

$$m_n = m_{n-1}M = m_{n-2}M^2 = \dots = m_0M^n \quad (4.0)$$

Lo que muestra que la distribución de los promedios de tipos celulares se puede obtener a partir de potencias sucesivas de la matriz  $M$ , el vector  $m_0$  es un vector canónico, donde su componente no nula se ubica en la posición adecuada para indicar el tipo celular que inicia el proceso. Es importante anotar que, si  $n$  es muy grande, los promedios celulares pierden dependencia de la condición de partida. Por tanto, el promedio de las proporciones en la generación  $n$ -ésima se puede describir por:

$$\frac{m_n}{2^n}$$

Al suponer que en un momento se presenta un equilibrio en estos promedios celulares, es decir que existe un vector  $E$  de proporciones que satisface el sistema de ecuaciones lineales:

$$\frac{M}{2} = E \quad (4.0)$$

La ecuación 4.2.1 se justifica a partir de

$$\frac{m_n}{2^n} \approx \frac{m_{n-1}}{2^{n-1}} \approx E \quad (4.0)$$

Reemplazando la ecuación 4.2.1 se obtiene

$$\frac{m_0M^n}{2^n} = \frac{m_0M^{n-1}}{2^{n-1}}$$

## 4.2. Marco Conceptual: Fundamentos Geométricos para la División Celular

$$\frac{M^n}{2^n} = M^{n-1}$$

Esto significa que:

$$E = \frac{m_0 M^{n-1}}{2^{n-1}}$$

$$E = \left( \frac{m_0 M^{n-1}}{2^{n-1}} \right) \frac{M}{2}$$

$$E = E \frac{M}{2}$$

La solución para  $E$  se exhibe en la tabla 4.1.

Lados	Natural
3	0,3679
4	0,3679
5	0,1839
6	0,0613
7	0,0153
8	0,0031
>8	0,0031

**Tabla 4.1:** Tabla de Cowan

La matriz que expone el sistema en la matriz de la tabla 4.1 tiene una característica sorprendente que es importante resaltar: Cada número en la secuencia de la tabla es un múltiplo de  $e^{-1}$ , esto significa que la distribución de tipos poligonales expuesta en este modelo tiene relación con la distribución de Poisson.

Se puede afirmar que el número de lados para una elección aleatoria del plano de separación de polígonos celulares por encima de tres lados tiene una distribución de Poisson con media 1; bajo esta condición, las probabilidades de Poisson son de la forma  $\frac{e^{-1}}{n!}$ ,  $n > 0$

Pese a la relación encontrada con la distribución de Poisson, se observa que el modelo exhibe una tendencia celular poligonal de tres lados, pero en los registros epiteliales esta forma celular es escasa y casi inexistente. El gran aporte del modelo Cowan está en la



determinación las clases celulares a partir de la representación geométrica e incluir los promedios celulares estableciendo así, a través del lenguaje matricial, la relación entre las progenitoras y su descendencia.

### 4.2.2. Modelo de Vértices y Lados

El segundo modelo de proliferación celular que se presenta, está sustentado en las características geométricas descritas anteriormente, por tanto, se hacen las siguientes consideraciones: Sea  $V_t$ ,  $L_t$  y  $C_t$  el número de vértices, lados y caras después de  $t$  rondas de división. Asumiendo que todas las células se dividen y lo hacen a una velocidad uniforme, entonces el número de células se duplica en cada ronda de división, luego

$$C_t = 2C_{t-1}$$

El proceso de mitosis genera dos nuevos vértices y tres lados por célula, por tanto el número de vértices y lados después de  $t$  divisiones se describe a través de:

$$V_t = V_{t-1} + 2C_{t-1}$$

y

$$L_t = L_{t-1} + 3C_{t-1}$$

Sea  $S_t$ : el número promedio de lados por célula después de  $t$  generaciones celulares, se tiene:

$$S_t = 2 \frac{L_t}{C_t} = 2 \frac{L_{t-1} + 3C_{t-1}}{2C_{t-1}}$$

Luego

$$S_t = \frac{S_{t-1}}{2} + 3$$

En la ecuación 4.3 se tiene una ecuación de recurrencia, la cual se puede expresar en términos de la configuración inicial, es decir en términos de  $t_0$ , esto es:

$$S_t = \frac{1}{2} S_{t-1} + 3$$

$$\begin{aligned}
 &= \frac{1}{2} \left( \frac{1}{2} S_{t-2} + 3 \right) + 3 \\
 &= \left( \frac{1}{2} \right)^2 S_{t-2} + 3 \left( \frac{1}{2} \right) + 3 \\
 &= \left( \frac{1}{2} \right)^3 S_{t-3} + 3 \left( \frac{1}{2} \right)^2 + 3 \left( \frac{1}{2} \right) + 3 \\
 &\quad \vdots \\
 &= \left( \frac{1}{2} \right)^t S_0 + \sum_{k=0}^{t-1} 3 \left( \frac{1}{2} \right)^{k-1}
 \end{aligned}$$

donde,

$$\begin{aligned}
 \sum_{k=0}^{t-1} 3 \left( \frac{1}{2} \right)^{k-1} &= 6 \left[ 1 - \left( \frac{1}{2} \right)^t \right] \\
 S_t &= 6 + 2^{-t} (S_0 - 6)
 \end{aligned} \tag{4.5}$$

La ecuación 4.5 expone que el número promedio de lados se aproxima exponencialmente a 6, desde una mirada biológica se interpreta que en la proliferación celular la topología es predominante hexagonal, esta tendencia no implica que en los tejidos exista prevalencia (e incluso existencia) de células de seis lados, por lo que el modelo basado sólo en propiedades geométricas no ofrece mayor información sobre la distribución de las células en un tejido, cuando este es transformado por mitosis. Sin embargo, esta descripción geométrica ofrece una oportunidad para mejorar el modelo conceptual.

Tomando como referente las probabilidades de generación de las clases celulares, se expone a continuación un modelo de proliferación celular que incluye la naturaleza estocástica del fenómeno. El modelo tiene en cuenta la división del espacio en forma aleatoria, para ello se acude a las cadenas de Markov, es importante resaltar que un proceso estocástico  $X_n, n = 0, 1, 2, \dots$  es denominado "proceso de Markov" si para cualquier  $n$  la distribución condicional de  $X_{n+1}$ , dadas  $X_0, X_1, \dots, X_n$  es independiente de  $X_0, X_1, \dots, X_{n-1}$ . Así, la característica de un proceso de Markov es que el desarrollo futuro de tal proceso, depende del pasado sólo a través del último valor conocido.

Para este modelo se define el estado celular  $C$ , como el número de lados, donde  $C > 3$

## 4.2. Marco Conceptual: Fundamentos Geométricos para la División Celular 57

(esto debido que en tejidos epiteliales es poco frecuente células de tres lados), la frecuencia relativa de las células de  $C$  lados se denota por  $P_C$  y el estado de la población celular en la generación  $t$  es registrada por el vector fila  $P^t$ ,

$$P^t = [P_4 \ P_5 \ P_6 \ P_7 \ \dots] \quad (4.6)$$

Se considera la matriz  $P$ , donde las componentes  $p_{ij}$  representan la probabilidad que una célula de  $i$  lados después de la mitosis genere una célula hija de  $j$  lados. Al considerar una célula con  $C_{t-1}$  lados en la generación  $t-1$ , se define la variable aleatoria  $EK_t$  que representa el número de uniones distribuidas para una célula hija en la generación  $t$ , por tanto  $C_{t-1} - K_t$  será el número de uniones para la hermana de clase. Se observa que cada hermana recibe dos uniones de la madre, dejando para distribuir  $C_{t-1} - 4$  uniones entre ellas. Asumiendo que esta repartición de uniones se hace de manera aleatoriamente uniforme alrededor de la progenitora y que el plano de separación se hace de manera aleatoria para bisecar el plano materno; se modela la distribución de estas uniones como la repartición de esferas entre dos compartimientos (las células hijas) con igual probabilidad. Esto es, el número de uniones maternas para una de las hermanas de clase es  $K_t - 2$ , una variable aleatoria binomial con parámetros  $n = C_{t-1} - 4$  y  $p = 1/2$ .

Cada célula hija gana dos uniones debido al lado generado por el plano de separación celular, entonces la probabilidad de transición de una madre de  $i$  lados a una célula hija de  $j$  lados está determinado por:

$$p_{ij} = Pr(K_t + 2 = j / C_{t-1} = i) = \frac{\binom{i-4}{j-4}}{2^{i-4}}$$

Donde  $\binom{i-4}{j-4}$  es el número combinatorio.

La matriz de transición normalizada está dada por:

$$P = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ 1 & 2 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ 1 & 3 & 3 & 1 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ 1 & 4 & 6 & 4 & 1 & 0 & 0 & \dots \\ 1 & 5 & 10 & 10 & 5 & 1 & 0 & \dots \\ 1 & 6 & 15 & 20 & 15 & 6 & 1 & \dots \end{bmatrix} \quad (4.8)$$

También se debe registrar una matriz de transformación  $T$  donde cada componente  $t_{ij}$  registra la probabilidad de que una célula de  $i$  lados tenga ganancia de lados debido a la división de sus vecinos llegando a ser de  $j$  lados. De nuevo se recurre a las observaciones geométricas. Suponiendo que en un tejido epitelial consta de  $N$  células, entonces después de una ronda de división celular  $+2N$  lados son adicionados, duplicando la población original, por tanto, el número promedio de lados adicionados por célula es  $2N/2N = 1$ , es decir que por cada linaje una célula podría ganar en promedio 1 lado.

Luego las entradas de la matriz  $T$  son 1 si  $j = i + 1$  y 0 en cualquier otro caso. Se resalta que esta es una estimación promedio, porque en la división de las células vecinas, algunas células pueden ganar más de un lado y otras no modificar su número de lados después de una ronda de división; la matriz banda  $T$  es de la forma:

$$T = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \end{bmatrix} \quad (4.9)$$

Luego la dinámica del proceso de proliferación se puede modelar a través de la ecuación:

$$P^{t+1} = P^t P T$$

Aunque las matrices  $P$  y  $T$  son infinitas, se puede considerar matrices cuadradas finitas haciendo una restricción sobre un rango finito de posibilidades de formas celulares expuestas en tejidos epiteliales, de 4 lados hasta 11 lados. Por tanto, se puede analizar

la convergencia de la topología celular con este modelo, después de varias rondas de división. Por tanto, conociendo la distribución de tipos celulares  $P^t$  se puede conocer la nueva distribución  $P^{t+1}$  generadas después de una ronda de división, un típico proceso de Markov.

De acuerdo a Gibson y Patel [52], bajo las anteriores condiciones, la célula en proceso de mitosis selecciona su línea de separación del plano celular en dos pasos:

1. Selección de un lado para la creación de un vértice trivalente, la cual se realiza de acuerdo a criterios basados en las características propias de la célula, por ejemplo, la longitud de sus lados (lado más corto, lado más largo, cualquier lado, u ortogonal a la orientación anterior). En la elección de este primer lado influye la topología local del vecindario.
2. Selección de un segundo lado, tratando de conservar criterios de propiedades deseadas sobre las células hijas, por ejemplo, simetría de las células hijas (áreas similares, número de lados similares) o que haya o no células de un número limitado de lados. Esta elección está influenciada únicamente por las características propias de la célula en división.

### 4.2.3. Modelo Topológico Grafo

De otro lado, el enfoque topológico toma como elemento básico el *grafo* el cual permite representar las adyacencias celulares entre células vecinas. Un grafo consiste en un conjunto finito de vértices y lados, los cuales pueden ser direccionados, es decir asociado a vectores o unidireccionados. Un grafo simple es aquel en el que existe como máximo una arista que une cada par de vértices, lo que significa que para especificar sus lados es suficiente conocer las referencias de sus extremos. Bajo estas consideraciones se puede representar un grafo simple unidireccionado de  $n$  vértices, como una matriz  $C$ , donde  $c_{ij} = c_{ji} = 1$  si existe un lado que conecta el vértice  $v_i$  con  $v_j$  y  $c_{ij} = 0$  en otro caso;  $C$  se denomina matriz de adyacencia, sin embargo no es una representación eficiente del grafo cuando es *escaso*, esto se presenta cuando el número de aristas es significativamente menor que  $n^2$ . Por tanto, un grafo se puede controlar de una mejor forma a través de una lista de incidencias para cada vértice, la cual está constituida por el conjunto de vértices adyacentes a éste. Un grafo plano es un dibujo de un grafo caracterizado por que ninguno de sus lados se cruzan, se utilizan este tipo de grafos en la representación de sistemas celulares, como se expone en la figura no.2, cada vértice  $v_i$  representa una célula y cada lado  $e_j$  representa la adyacencia celular; dicho grafo debe ser cerrado para

## 4.2. Marco Conceptual: Fundamentos Geométricos para la División Celular

ser triangularizado, es decir, que las células siempre se encuentran en las esquinas con otras dos celular.

La división celular, bajo este modelo, genera la formación de un par de células hijas simétricas, esto significa la formación de dos células cuyo tamaño y forma sean iguales, tanto como sea posible. El eje de división está orientado por dos células, no adyacentes, que se localizan en el vecindario de la célula  $c$  en división, denominadas *cabeza* y *tallo* celular respectivamente; esto es posible si el número de lados de la célula en división es mayor a 3. Adicionalmente, a la elección de éstas células, el eje que de división solo puede intersecar los lados celulares, nunca los vértices. Para lograr un proceso de división simétrico, la *cabeza* es seleccionada de forma aleatoria dentro del vecindario asociado a la célula  $c$  en división, el *tallo* debe ser seleccionado de las células no adyacentes a la *cabeza* y de tal forma que ambas generen una división lo mas simétrica posible de la madre; la figura 4.2 ilustra este proceso.

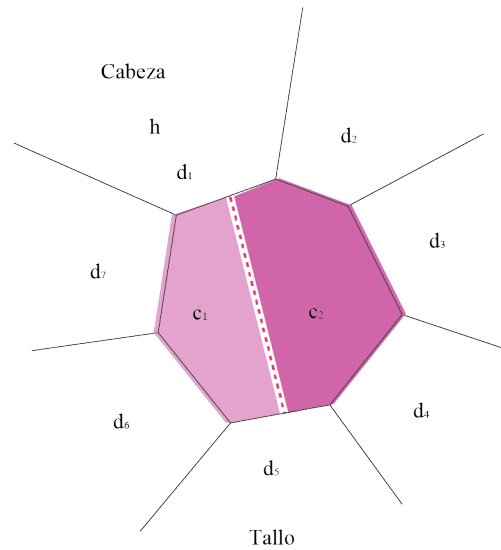


Figura 4.2: División Celular Modelo Grafo. Fuente: [45]

Bajo este enfoque, cada célula es un vértice que se puede representar como un punto en el plano  $(x, y)$ , simetría en este contexto significa que las dos células hijas (una de las cuales es la madre) están en el centro del polígono creado por el vecindario. Para conseguir esta simetría, para cada célula  $c$  del sistema es asignada una posición bidimensional  $c(x, y)$ ,  $(v_1, v_2)$  denota el vector normalizado determinado por las posiciones de  $v_1$  y  $v_2$  dirigido de  $v_1$  a  $v_2$ ;  $\alpha$  denota el ángulo formado por los vectores  $(c, \text{cabeza})$  y  $(c, \text{tallo})$ ; suponiendo que  $d_1$  denota las coordenadas de la cabeza celular, escogida de forma aleatoria,  $\alpha$  es determinante en la selección del tallo celular y la división simétrica; la escogencia del

## 4.2. Marco Conceptual: Fundamentos Geométricos para la División Celular

tallo celular está supeditado a la elección de la cabeza y las células no adyacentes a ésta, se tienen  $n - 3$  posibilidades para el ángulo, esto significa calcular los valores del ángulo entre los vectores  $(c, d_1)$  y  $(c, d_i)$ ,  $i = 3, \dots, n - 1$ ; el tallo será la célula que establezca el mínimo.

La actualización de las relaciones de vecindario completan el proceso de división, dada una célula simple  $c$  y sus hijas  $c_1$  y  $c_2$ , sea  $N$  la lista de vecinos de la célula madre, la cual es guardada en sentido horario para permitir una fácil manipulación de los datos,  $N$  es distribuido en dos grupos  $G_1$  y  $G_2$ , cada uno de los cuales llega a conectarse a cada una de las dos células hijas, el tallo y la cabeza están en ambos grupos; En  $G_1$ , en sentido horario, están todas las células comprendidas entre la cabeza y el tallo celular y en  $G_2$  están las células comprendidas entre el tallo y la cabeza celular.

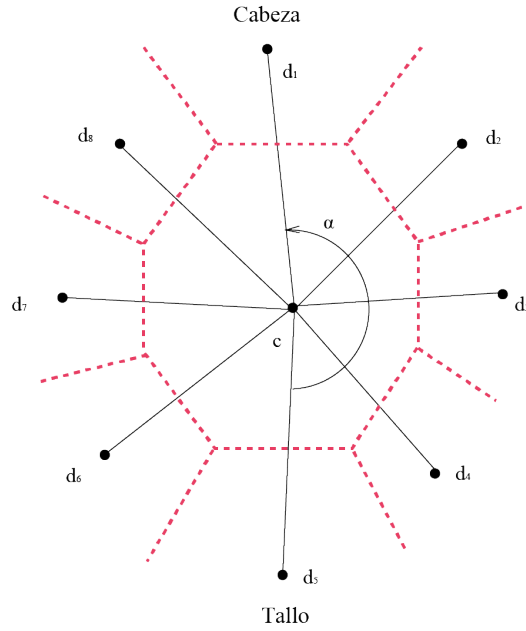


Figura 4.3: Distribución del Vecindario. Fuente: [45]

La determinación de asignación de vecindario para las descendientes se realiza a través de ángulos; ésto se ilustra en la figura 4.3, nuevamente considerando que  $(v_1, v_2)$  denota el vector normalizado por las posiciones celulares de  $v_1$  y  $v_2$  y en dirección de  $v_1$  a  $v_2$ , sea cualesquiera  $a \in G_1$ , se definen  $\alpha$  y  $\theta$  los ángulos determinados por los vectores  $(c, c_1)$  y  $(c, cabeza)$ ,  $(c, a)$  respectivamente; Si  $|\alpha| > |\theta| \Rightarrow c_1 \in G_1$ , en caso contrario  $c_1 \in G_2$ .

El enfoque topológico muestra que las propiedades geométricas de la célula y las rela-

ciones que se establecen con el vecindario son determinantes para modelar la división celular, además de involucrar nuevos objetos geométricos como ángulos y vectores que se pueden definir a partir de referenciar la célula como un punto en un plano cartesiano y sus vecinos como una lista ordenada de referencias.

#### 4.2.4. Modelo Diagramas de Voronoi

Finalmente los mosaicos de Voronoi, considerados la forma matemática de dividir el mundo, han sido involucrados dentro de los modelos para interpretar la dinámica de la proliferación celular; al interpretar un tejido como una composición de células distribuidas según los principios de las regiones de Voronoi, ofrece una importante fuente de información para la dinámica celular que permite contrastar condiciones de la división celular y su afectación para la topología del tejido, adicionalmente facilita el análisis para comparar distintas velocidades de proliferación para alcanzar cierta cantidad de células dentro de una región [18].

El enfoque de Voronoi plantea las siguientes consideraciones para la dinámica celular que nos convoca; el tejido celular es considerado como una partición de una región,  $\Omega$ , del plano bidimensional en  $n$ -”sitios”, a partir de  $n$ -puntos distribuidos en la región bajo algún método de distribución aleatoria de puntos en el plano, este conjunto de puntos  $P = \{p_1, \dots, p_n\}$ ; se denomina conjunto generador. Bajo este enfoque, un ”sitio” está definido por cada uno de los puntos distintos pertenecientes al conjunto generador, el diagrama de Voronoi de  $P$ , denotado por  $Vor(P)$ , es la subdivisión de la región en  $n$  células, una para cada punto del conjunto generador, donde un punto  $q$  en la región se encuentra en el sitio  $p_i$  si y solo si

$$dist(q, p_i) < dist(q, p_j),$$

Para cada

$$p_j \in P, p_i \neq p_j$$

$dist(p, q)$  denota la distancia euclidiana entre dos puntos en el plano. En términos geométricos  $Vor(P)$  está coformado por polígonos convexos y cada polígono contiene en su interior exactamente un punto del conjunto  $P$ , además los lados de éstos polígono son los  $\overline{ab}$  perpendicular a la línea determinada por los puntos  $p_i$  y  $p_j$ . El sitio de Voronoi, para el caso bidimensional, es posible describirlo:



$$V_i = V(x_{p_i}) = \{x : \text{dist}(p_i, x) < \text{dist}(p_j, x)\}$$

Para

$$p_i \neq p_j$$

$x_{p_i}$  representa las coordenadas del punto.

Al definir una función de densidad  $\rho(x) \geq 0$  definida sobre el dominio  $\Omega$  dado, es posible reconfigurar los centros de cada sitio definido inicialmente por los elementos en  $P$ , a través de considerar los nuevos centros, denotados por  $P_i^*$ , de la siguiente manera:

$$p_i^* = \frac{\int_{V_i} x \rho(x) d(x)}{\int_{V_i} \rho(x) d(x)}$$

para  $i = 1, \dots, n$ . Los nuevos centros, así definidos, son los centros de masa de cada sitio en la partición de Voronoi original, en el caso de  $p_i = p_i^*$ , el mosaico es denominado mosaico de Voronoi centrosoidal. Para desarrollar esa asignación de los nuevos centros, existen varios métodos inspirados en la teoría de las probabilidades, como el método de Lloyd o el de MacQueen [77]

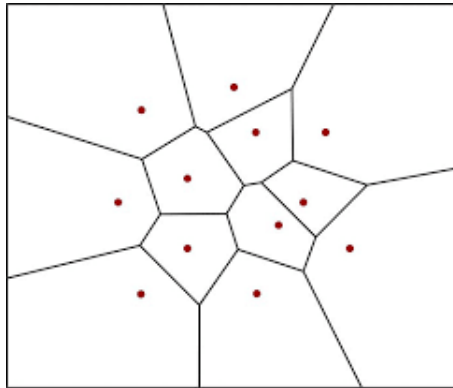


Figura 4.4: Diagrama de Voronoi para  $n = 12$  Fuente: [<https://clickgeo.com.br/diagrama-de-voronoi-aplicacoes-sig/>]

Utilizando estas características de los diagramas de Voronoi, el proceso de división y reordenamiento celular puede ser simulado de manera numérica; para simular el desarrollo celular, bajo esta perspectiva, se toma una región cuadrada del plano, cuyos lados ortogonales se hacen coincidir con el eje X y el eje Y respectivamente, sobre cada uno de ellos se ubican  $n$ -valores, de manera pseudoaleatoria, que van a corresponder a las coordenadas de los  $n$ -sitios que generaran la partición del cuadrado original; después de adoptar un método para transformar estos centros iniciales, en los centros de masa, se

obtiene el diagrama de Voronoi centrosoidal. De éste conjunto de células, se selecciona una al azar (generalmente la de mayor tamaño). La división se implementa a través de la inclusión de un nuevo lado, el cual debe contener el centro de la celda de Voronoi, lo cual tiene como intencionalidad dividir la célula en dos partes iguales; el centro de la célula en división, debe incluirse para cada una de sus descendientes; lo cual se logra incluyendo dos puntos, los cuales se ubican sobre la línea perpendicular al nuevo lado que genera la división; estos nuevos centros se someten a la configuración del centro de masa para completar el proceso [77].

En diagramas de Voronoi, el algoritmo de *Lloyd* conocido como iteración o relajación de Voronoi, es utilizado para encontrar conjuntos de puntos espaciados uniformemente en subconjuntos de espacios euclidianos y particiones de estos subconjuntos en regiones bien formadas y uniformes, en celdas convexas en tamaño; es un algoritmo que encuentra el centroide de cada conjunto en la partición y vuelve a particionar la entrada de acuerdo con el cual de estos centroides es el más cercanos.

Se han presentado cuatro modelos de proliferación celular basados en el enfoque geométrico y topológico descrito al inicio de este artículo, la tabla ?? exhibe una comparación de los modelos presentados y permite deducir algunas conclusiones de esta búsqueda teórica para proponer la construcción de un framework que permita simular la dinámica de proliferación celular.

## 4.3. Marco de Desarrollo

En esta sección se presenta un modelo de solución para el framework de desarrollo que permite a los desarrolladores implementar la representación de un tejido y su simulación, así como la especificación de las reglas de división celular.

La mayor parte de la reutilización de software se ha centrado en la reutilización de código, como la reutilización de partes de aplicaciones existentes, la reutilización de librerías de funciones o la reutilización de componentes prefabricados. Con el gran potencial de los patrones de diseño y marcos de trabajo orientados a objetos, el enfoque se está alejando de simplemente reutilizar código para además, reutilizar diseños existentes. Los patrones de diseño proporcionan una cápsula de conocimiento reutilizable de un diseño que resuelve un problema de diseño recurrente en construcción de software. Un marco de trabajo (framework) orientado a objetos, es una estructura de control reutilizable. Normalmente se implementa como un conjunto de clases abstractas y de interfaces, que

brindan la funcionalidad central y que guían el control sobre los objetos instanciados de clases concretas para aplicaciones específicas definidas para construir una aplicación a partir del framework. Los programadores extienden el framework agregando clases específicas a la aplicación.

El framework de modelado y computación de la proliferación celular, permite hacer una abstracción de la ejecución siguiendo un modelo de evento discreto que envuelve el proceso genérico y permite incluir en las reglas de ejecución diferentes modelos que son programados de acuerdo al modelo de representación y reglas asociadas. A nivel visual se ha desacoplado para que la representación visual que sea seleccionada sea independiente de la lógica de la simulación.

Para especificar el framework, se define un modelo de diseño que representa de forma abstracta los componentes más destacados para representar y simular un modelo de proliferación celular, se hace el desarrollo de un prototipo en UML y java para dar solución al problema de la forma más general posible pero a la vez que facilite la reutilización a partir de la particularización.

Las secciones siguientes describen la definición de la solución propuesta, un modelo de diseño, incluyendo sus clases y secuencias, así como la codificación de las clases más relevantes. La Figura 4.5 muestra la construcción de la propuesta en UML.

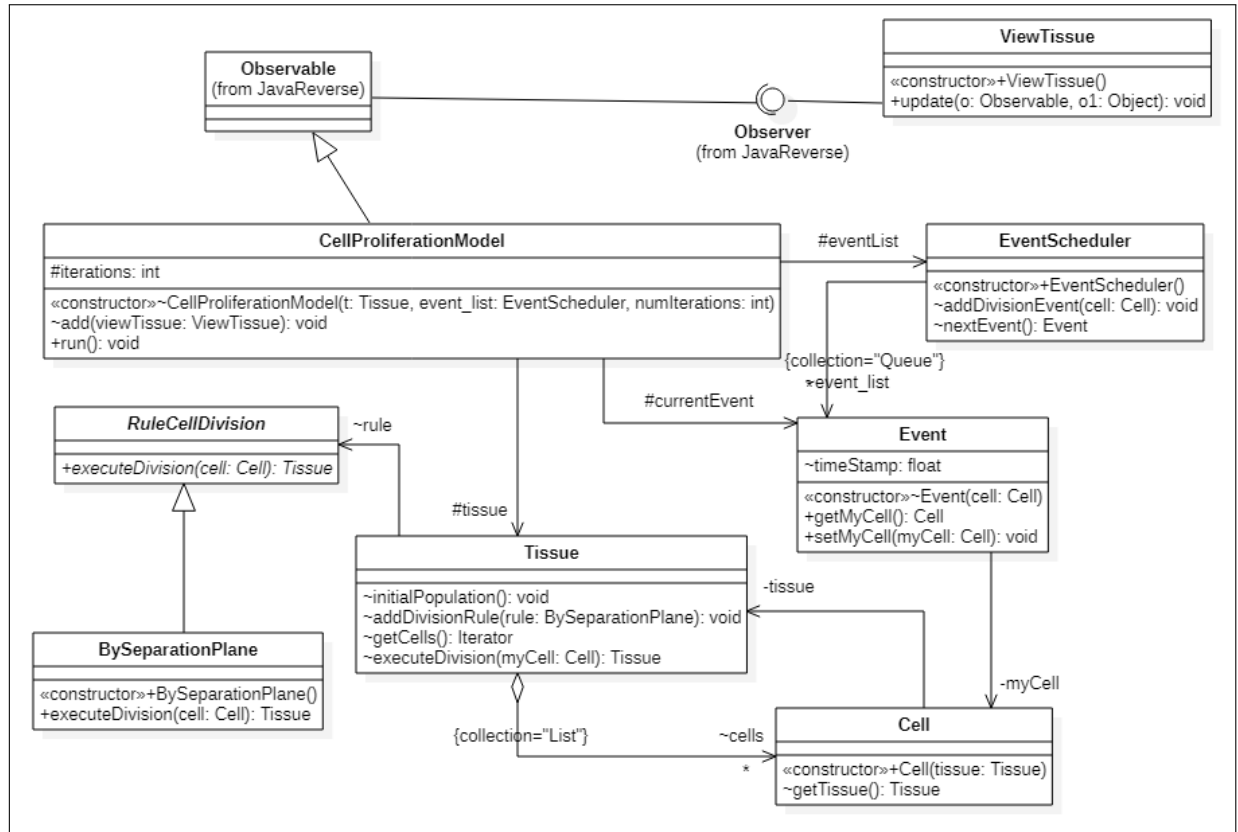


Figura 4.5: Construcción Propuesta

#### 4.3.1. Descripción de la solución propuesta a través de un ejemplo

El framework posibilita la abstracción de un tejido independientemente de la representación. En las implementaciones concretas de las clases, un tejido de acuerdo a la organización de sus células puede ser representado por una malla, por una tesellación de voronoi y aplicar algoritmos de división de forma discreta a una célula al tiempo y producir una nueva configuración del tejido. El código que se muestra a continuación muestra como se ve la dinámica de proliferación celular como un sistema discreto. El sistema inicia con una configuración inicial *initialPopulation()*, define como regla de división celular la propuesta por Gibson [54] basada en definir el plano de separación y se asocia al tejido. Luego se programan los eventos de separación de cada una de las células presentes en el tejido. Considerando el tejido, la lista de eventos programados y el número de iteraciones, se crea el modelo de proliferación celular y se da inicio a la

simulación.

```

1 public class Cellproliferation {
3     public static void main(String[] args) {
4         int iteraciones=100;
5         Tissue t = new Tissue();
6         t.initialPopulation();
7         t.addDivisionRule(new BySeparationPlane());
8         EventScheduler event_list = new EventScheduler();
9         while(t.getCells().hasNext()){
10             event_list.addDivisionEvent(t.getCells().next());
11         }
12         CellProliferationModel model =
13             new CellProliferationModel(t,event_list, iteraciones);
14         model.add(new ViewTissue());
15         model.run();
16     }
17 }

```

### 4.3.2. Abstracciones y Patrones de Diseño en el Framework

1. *Uso de Patrones:* particularmente se hace uso de los patrones de diseño Observador, Estrategia, Puente y Plantilla de Método. El modelo (*CellProliferationModell*) es observado por las Visualizaciones (*ViewTissue*) del mismo, esto desacopla significativamente la representación visual del modelo de su representación a nivel de estructuras de datos. El patrón estrategia es utilizado para encapsular los algoritmos de división celular en clases estrategias que heredan de la clase abstracta *RuleDivision*. El patrón puente permite separar la abstracción del tejido y sus células (la abstracción del modelo), de sus posibles representaciones redes, mallas, así como el desacoplamiento de los algoritmos acoplados a estas estructuras de datos. Finalmente el patrón plantilla de método permite definir en forma concreta el comportamiento del sistema celular siguiendo un enfoque de sistema de eventos discretos, al cual se le puedan asociar modelos de distribución de probabilidad ajustados de acuerdo a información estadística obtenidos de mediciones de campo o de datasets disponibles en la literatura.
2. *Conceptos primarios:* dentro de los conceptos primarios está la especificación de un tejido (La clase *Tissue* y su composición de celular (La clase *Cell*).
3. *Conceptos de la dinámica:* para modelar la dinámica se definen los eventos (La clase *Event*), las reglas de división celular, la clase *CellDivisionRule* cuyas estrategias

se asocian al tejido. Juntos permiten construir el modelo de proliferación celular (*CellProliferationModel*) y ponerlo en funcionamiento.

### 4.3.3. Implementación de las abstracciones en Java

A continuación se presentan las principales implementaciones de las abstracciones más relevantes del framework.

Primero presentamos la clase *CellProliferationModel* en la que se puede ver como trabaja un modelo y ejecuta a través del planificador de eventos (La clase *EventCheduler*), siguiendo la estrategia de división encapsulada en la lógica del tejido (la clase *Tissue*).

```

1  class CellProliferationModel extends Observable{
    protected Tissue tissue;
3   protected int iterations;
    protected EventScheduler eventList;
5   protected Event currentEvent;

7   CellProliferationModel( Tissue t,
                           EventScheduler event_list,
9                           int numIterations) {
        tissue = t;
11       this.eventList= event_list;
        this.iterations = numIterations;
13   }

15   void add(ViewTissue viewTissue) {
        this.addObserver(viewTissue);
17   }

19   public void run(){
        int count=0;
21       while (count<=iterations){
            currentEvent= eventList.nextEvent();
23             tissue.executeDivision(currentEvent.getMyCell());
            this.notifyObservers();
25         }
        }
27 }

```

En segunda medida presentamos la clase *Tissue* y su relación con las células (Cell) definidas como una lista, cuya organización, la clase *Arragnment* viene siendo separada de ésta abstracción. Adicionalmente ésta clase tiene asociada la estrategia de división

celular manejada por la clase *CellDivisionRule*.

```

1  class Tissue{
    RuleCellDivision rule;
3   List<Cell> cells;
    Arragment arrag;
5   void initialPopulation(){
        cells = new ArrayList<>();
7   }

9   public Tissue(Arragment arrag){
        this.arrag = arrag;
11  }

13  void addDivisionRule(BySeparationPlane rule) {
        this.rule = rule;
15  }

17  Iterator<Cell> getCells() {
        return cells.iterator();
19  }

21  private Tissue executeDivision(Cell myCell) {
        return rule.executeDivision(myCell).arragment(arrag);
23  }

25  protected Tissue arragment(Arragment arrag){
        // default implementetion to be redefined by child classes
27  return this;
    }
29 }

```

Para usar el framework el usuario debera extender la clase *Tissue* para que soporte aspectos particulares. Por ejemplo si vamos a usar el algortimo BowyerWatson disponible en el sitio web <sup>1</sup> para que brinde aspectos tales como los parámetro w,h y p como se puede ver en el constructor a partir de una instancia de la clase *DelaunayTissue*.

```

2  public class BowyerWatson extends Arragment{
    public ArrayList<DTriangle> triangles;
4   public ArrayList<DPoint> points;
    public ArrayList<DPoint> initpoints;
6
    public BowyerWatson(double w,double h, ArrayList<DPoint> p){
8       triangles=new ArrayList<DTriangle>();
    }

```

<sup>1</sup>[https://github.com/wuga214/TOOLBOX\\_Delaunay\\_Triangulation\\_JAVA/](https://github.com/wuga214/TOOLBOX_Delaunay_Triangulation_JAVA/)

```

        initial(w,h);
10     for(DPoint q:p){
            run(q);
12     }
    }

14
    public BowyerWatson(DelaunayTissue t){
16         BowyerWatson(t.getW(),t.getH(),t.getDPoints());
    }

18
    public void initial(double w,double h){
20         initpoints=new ArrayList<DPoint>();
        DPoint a=new DPoint(0,0);
22         DPoint b=new DPoint(0,h);
        DPoint c=new DPoint(w,h);
24         DPoint d=new DPoint(w,0);
        DTriangle tri1=new DTriangle(a,b,c);
26         DTriangle tri2=new DTriangle(a,c,d);
        triangles.add(tri1);
28         triangles.add(tri2);
        initpoints.add(a);
30         initpoints.add(b);
        initpoints.add(c);
32         initpoints.add(d);
    }

34
    public void run(DPoint p){
36         ArrayList<DTriangle> bads=new ArrayList<DTriangle>();
        HashSet<DEdge> edges=new HashSet<DEdge>();
38         HashSet<DEdge> toremove=new HashSet<DEdge>();
        for(int i=triangles.size()-1;i>=0;i--){
40             DTriangle tri=triangles.get(i);
            if(tri.inCircum(p)){
42                 bads.add(tri);
                triangles.remove(i);
44             }
        }
46         for(DTriangle tri:bads){
            DEdge e1=new DEdge(tri.p[0],tri.p[1]);
48             DEdge e2=new DEdge(tri.p[1],tri.p[2]);
            DEdge e3=new DEdge(tri.p[0],tri.p[2]);
50             if(!edges.add(e1)){toremove.add(e1);}
            if(!edges.add(e2)){toremove.add(e2);}
52             if(!edges.add(e3)){toremove.add(e3);}
        }

54
        for(DEdge e:toremove){
56             edges.remove(e);

```



```
    }
58
    for(DEdge e:edges){
60        DTriangle tri=new DTriangle(e.p[0],e.p[1],p);
        triangles.add(tri);
62    }
    //System.out.println(triangles.toString());
64 }

    public String toString(){
66        String output="";
68        for(DTriangle tri:triangles){
            output+=tri.toString();
70        }
        return output;
72    }

    public void reMoveBoundary(HashSet<DEdge> edges){
74        Collection<DEdge> removeCandidates = new ArrayList<DEdge>();
76        for(DEdge e:edges){
            boolean flag=false;
78            if(e.p[0]==initpoints.get(0)||e.p[0]==initpoints.get(1)
                ||e.p[0]==initpoints.get(2)||e.p[0]==initpoints.get(3)){
80                flag=true;
            }
82            if(e.p[1]==initpoints.get(0)||e.p[1]==initpoints.get(1)
                ||e.p[1]==initpoints.get(2)||e.p[1]==initpoints.get(3)){
84                flag=true;
            }
86            if(flag==true){
                removeCandidates.add(e);
88            }
        }
90        edges.removeAll(removeCandidates);
    }

92
    public ArrayList<DPolygon> getPolygons(){
94        ArrayList<DPolygon> polys=new ArrayList<DPolygon>();
        for(DTriangle tri:triangles){
96            ArrayList<DPoint> set=new ArrayList<DPoint>();
            set.add(tri.p[0]);
98            set.add(tri.p[1]);
            set.add(tri.p[2]);
100            DPolygon poly=new DPolygon(set);
            polys.add(poly);
102        }
        return polys;
104    }
```

```
106     public HashSet<DEdge> getPrunEdges(){
        HashSet<DEdge> edges=new HashSet<DEdge>();
108     for(DTriangle tri:triangles){
        DEdge e1=new DEdge(tri.p[0],tri.p[1]);
110        DEdge e2=new DEdge(tri.p[1],tri.p[2]);
        DEdge e3=new DEdge(tri.p[0],tri.p[2]);
112        edges.add(e1);
        edges.add(e2);
114        edges.add(e3);
    }
116    reMoveBoundary(edges);
    return edges;
118 }
}
```

# Capítulo 5

## Aplicaciones

En este capítulo se presentan las principales aplicaciones desarrolladas para evaluar el framework

### 5.1. Aplicación 1. Método GraficarButtonPushed

En este método crearemos la interacción con un botón creado en la interfaz gráfica la cual sera la encargada de recibir los datos e invocar el método Cell Proliferation. Recibiremos desde la interfaz gráfica el largo, ancho y la población inicial y el limite deseado. Estos datos serán enviados por parámetros a la función.

```
1  methods (Access = private)

3      % Button pushed function: GraficarButton
function GraficarButtonPushed(app, event)
5      % Tama o del area delimitada
    imX1 = 0; imX2 = app.Lado1EditField.Value;
7      imY1 = 0; imY2 = app.Lado2EditField.Value;
    VoronoiBoundary = [imX1 imX2 imY1 imY2]; % [xmin,
        xmax, ymin, ymax]
9      %Numero de puntos a generar.
    numPoints = app.NumPuntosEditField.Value;
11
```

```

13         %Llenado de tabla
        app.UITable2.Data{2,1} = numPoints;
        %app.UITable2.Data{2,2} =
15
17         % Define points for Voronoi diagram
        X = randi([imX1,imX2], 1, numPoints);
19         Y = randi([imY1,imY2], 1, numPoints);
21
        % Function callback
        [vx0,vy0,vxClip,vyClip] =
23             CellProliferation(app,X, Y, VoronoiBoundary);
25
        end
    end

```

## 5.2. Aplicación 2: Método Cell Proliferation

El método Cell Proliferation se dividirá en varias fases de operación

```

methods (Access = public)
2     function [vx0,vy0,vxClip,vyClip] =
        CellProliferation(app,X, Y, VoronoiBoundary, ...
4                                     clip2boundary, showFig
        if nargin < 3
6             error('Parametros insuficientes.');
```

```

        elseif nargin > 5
8             error('Demasiados parametros');
```

```

        end
10
        if nargin == 3
12             showIntersectionPlot = 0;
14
            showFigure = 1;
        end
16
        if nargin == 4
18             showIntersectionPlot = 0;

```

```

        showFigure = 1;
20 end

22 if nargin == 5
        showIntersectionPlot = 0;
24 end
mapToolBoxLicense = 0;

```

Generaremos los puntos de voronoi con la librería nativa de Matlab 'voronoi' estos puntos se almacenaran en un un vector de dos variables. Estas sera utilizadas para realizar el dibujado preliminar de la gráfica.

En esta sección recibiremos y acotaremos la región del voronoi, esta sera el área que evaluaremos.

```

1  %-----
   % Genera los puntos de voronoi
3  [vx0,vy0] = voronoi(X,Y);
   vx = vx0;
5  vy = vy0;

7  %-----
   % LIMITES VORONOO
9  imX1 = VoronoiBoundary(1);
   imX2 = VoronoiBoundary(2);
11 imY1 = VoronoiBoundary(3);
   imY2 = VoronoiBoundary(4);
13

   %% -----
15 % Borde izquierdo de un rect ngulo/cuadrado
   [row_left,col_left] = find(vx < imX1);
17 leftEdgeVertsX = vx(:, col_left);
   leftEdgeVertsY = vy(:, col_left);
19 xiLeft = []; yiLeft = [];

21 for i = 1:size(leftEdgeVertsX,2)
        if mapToolBoxLicense
23            [xiLeftval, yiLeftval] =
                polyxpoly(leftEdgeVertsX(:,i), leftEdgeVertsY(:,i),
25                [imX1 imX1], [imY1 imY2]);

```

```

    else
27         [xiLeftval, yiLeftval] = linexline(app, leftEdgeVertsX(:,i), le
            showIntersectionPlot);
29     end

31     if isempty(xiLeftval) || isempty(yiLeftval)
        xiLeft(i) = NaN; yiLeft(i) = NaN;
33     else
        xiLeft(i) = xiLeftval; yiLeft(i) = yiLeftval;
35     end
end
37
if isempty(xiLeft) || isempty(yiLeft)
39     row_left = [];
    col_left = [];
41     xiLeft = [];
    yiLeft = [];
43 else
    [rowNaNLeft, colNaNLeft] = find(isnan(xiLeft));
45     row_left(colNaNLeft) = [];
    col_left(colNaNLeft) = [];
47     xiLeft(isnan(xiLeft)) = [];
    yiLeft(isnan(yiLeft)) = [];
49 end

51 %-----
% Borde derecho de un rect ngulo/cuadrado
53 [row_right, col_right] = find(vx > imX2);
    rightEdgeVertsX = vx(:, col_right);
55 rightEdgeVertsY = vy(:, col_right);
    xiRight = []; yiRight = [];
57
for i = 1:size(rightEdgeVertsX,2)
59     if mapToolBoxLicense
        [xiRightval, yiRightval] = polyxpoly(rightEdgeVertsX(:,i), rig
61     else
        [xiRightval, yiRightval] = linexline(app, rightEdgeVertsX(:,i),
63         showIntersectionPlot);
    end
65

```

```

        if isempty(xiRightval) || isempty(yiRightval)
67             xiRight(i) = NaN; yiRight(i) = NaN;
        else
69             xiRight(i) = xiRightval; yiRight(i) = yiRightval;
        end
71 end

73 if isempty(xiRight) || isempty(yiRight)
    row_right = [];
75     col_right = [];
    xiRight = [];
77     yiRight = [];
    else
79         [rowNaNRight, colNaNRight] = find(isnan(xiRight));
        row_right(colNaNRight) = [];
81         col_right(colNaNRight) = [];
        xiRight(isnan(xiRight)) = [];
83         yiRight(isnan(yiRight)) = [];
    end
85
    %-----
87 % Borde inferior de un rect ngulo/cuadrado
    [row_bot,col_bot] = find(vy < imY1);
89 botEdgeVertsX = vx(:, col_bot);
    botEdgeVertsY = vy(:, col_bot);
91 xiBot = []; yiBot = [];

93 for i = 1:size(botEdgeVertsX,2)
    if mapToolBoxLicense
95         [xiBotval, yiBotval] =
            polyxpoly(botEdgeVertsX(:,i), botEdgeVertsY(:,i),
97                 [imX1 imX2], [imY1 imY1]);
    else
99         [xiBotval, yiBotval] =
            linexline(app,botEdgeVertsX(:,i), botEdgeVertsY(:,i),
101                 [imX1 imX2], [imY1 imY1], showIntersectionPlot);
    end
103     if isempty(xiBotval) || isempty(yiBotval)
        xiBot(i) = NaN; yiBot(i) = NaN;
105     else

```

```

        xiBot(i) = xiBotval;  yiBot(i) = yiBotval;
107     end
    end
109
    if isempty(xiBot) || isempty(yiBot)
111         row_bot = [];
            col_bot = [];
113         xiBot = [];
            yiBot = [];
115     else
        [rowNaNBot, colNaNBot] = find(isnan(xiBot));
117         row_bot(colNaNBot) = [];
            col_bot(colNaNBot) = [];
119         xiBot(isnan(xiBot)) = [];
            yiBot(isnan(yiBot)) = [];
121     end

123     %-----

125     % Borde superior de un rect ngulo/cuadrado
    [row_top,col_top] = find(vy > imY2);
127     topEdgeVertsX = vx(:, col_top);
        topEdgeVertsY = vy(:, col_top);
129     xiTop = []; yiTop = [];

131     for i = 1:size(topEdgeVertsX,2)
        if mapToolBoxLicense
133             [xiTopval, yiTopval] =
                polyxpoly(topEdgeVertsX(:,i), topEdgeVertsY(:,i),
135                 [imX1 imX2], [imY2 imY2]);
        else
137             [xiTopval, yiTopval] =
                linexline(app,topEdgeVertsX(:,i), topEdgeVertsY(:,i),
139                 [imX1 imX2], [imY2 imY2], showIntersectionPlot);
        end
141         if isempty(xiTopval) || isempty(yiTopval)
            xiTop(i) = NaN; yiTop(i) = NaN;
143         else
            xiTop(i) = xiTopval;  yiTop(i) = yiTopval;
145     end

```



```

end
147
148 if isempty(xiTop) || isempty(yiTop)
149     row_top = [];
150     col_top = [];
151     xiTop = [];
152     yiTop = [];
153 else
154     [~, colNaNTop] = find(isnan(xiTop));
155     row_top(colNaNTop) = [];
156     col_top(colNaNTop) = [];
157     xiTop(isnan(xiTop)) = [];
158     yiTop(isnan(yiTop)) = [];
159 end

```

Se guardara la información de las celdas y los puntos de intersección actualizados obtenidos del Voronoi, esta información nos ayudara a obtener el Voronoi solo del área de interés.

```

1 %% -----
2 % Apilar las matrices en la celda
3 row2clip = {row_left,row_right,row_top,row_bot};
4 col2clip = {col_left,col_right,col_top,col_bot};
5 xyIntersections = {[xiLeft; yiLeft]', [xiRight; yiRight]',
6     [xiTop; yiTop]', [xiBot; yiBot]'};
7
8 %% -----
9 % Reemplace los valores con intersección/puntos actualizados
10 for i = 1:length(row2clip)
11     for j = 1:length(row2clip{i})
12         vx(row2clip{i}(j), col2clip{i}(j)) = xyIntersections{i}(j,1);
13         vy(row2clip{i}(j), col2clip{i}(j)) = xyIntersections{i}(j,2);
14     end
15 end
16
17 %% -----
18 % Descartar fuera de los puntos l mite
19 [rowvX,colvX] = find(vx < imX1 | vx > imX2);
20 [rowvY,colvY] = find(vy < imY1 | vy > imY2);
21

```

```

% ndices de valores nicos en la columna
23 [~, indvY] = unique(colvY);
   [~, indvX] = unique(colvX);
25
% Valores duplicados
27 duplicatevX = colvX(setdiff(1:numel(colvX), indvX));
   duplicatevY = colvY(setdiff(1:numel(colvY), indvY));
29
% V rtices v lidos dentro de los l mites
31 vx(:,[duplicatevX;duplicatevY]) = [];
   vy(:,[duplicatevX;duplicatevY]) = [];
33
%% -----
35 % Recortar valores de v rtices
   clip2boundary = 1;
37 if clip2boundary == 1
       vxClip = min(max(round(vx),1),imX2);
39       vyClip = min(max(round(vy),1),imY2);
   else
41       vxClip = vx;
       vyClip = vy;
43 end

```

Usaremos los datos recogidos en las fases anteriores para poder dibujar los puntos y líneas se crearan tres gráficas, una con el Voronoi inicial, otro con las regiones recortadas y por ultimo el nuevo voronoi dibujado y recortado con la información relevante.

```

1 %% -----
   % Figura
3 if showFigure
       fh = figure();
5       fh.WindowState = 'maximized';

7       ax1 = subplot(3,1,1);
       h1 = voronoi(X,Y);
9       axis equal
       title('Diagrama de voronoi Original')
11
       % Figura base
13       I = true(imY2,imX2);

```

```

    ax2 = subplot(3,1,2);
15    imshow(I)
    hold on
17    h2 = voronoi(X,imY2-Y);
    hold off
19    axis equal
    title('imagen del diagrama Original')
21
    ax3 = subplot(3,1,3);
23    hold on
    rectangle('Position',[imX1 imY1 imX2-imX1 imY2-imY1]')
25    for i = 1:size(vxClip,2)
        plot(vxClip(:,i), vyClip(:,i),'Color',
27            rand(1,3), 'LineWidth',3)
    end
29    hold (app.grafPrincipal)
    axis equal
31    title('Diagrama de voronoi recortada.')

33    linkaxes([ax1 ax2 ax3],'xy')
    %-----
35    %Division de areas.
    %De centro a centro, no se debe dividir con celular
37    %adyacentes, se intenta dejar las dos del mismo tama o.
    %-----
39

41
end
43 end

```

Estas son funciones auxiliares que se usaran para almacenar datos de puntos y realizar el dibujo de las lineas por segmentos.

```

1 %-----
  % Funciones auxiliares
3 %-----
function [xi,yi] =
5     linexline(app,L1x, L1y, L2x, L2y, showIntersectionPlot)

```

```

7  % Datos
   x1 = L1x(1);
9  y1 = L1y(1);
   x2 = L1x(2);
11 y2 = L1y(2);
   x3 = L2x(1);
13 y3 = L2y(1);
   x4 = L2x(2);
15 y4 = L2y(2);

17 % Parametros de segmentos de line
   u = ((x1-x3)*(y1-y2) - (y1-y3)*(x1-x2)) / ((x1-x2)*(y3-y4)-(y1-y2)*(x3-x4));
19 t = ((x1-x3)*(y3-y4) - (y1-y3)*(x3-x4)) / ((x1-x2)*(y3-y4)-(y1-y2)*(x3-x4));

21 % Verifica si existe interseccion, de ser asi se guarda el valor.
   if (u >= 0 && u <= 1.0) && (t >= 0 && t <= 1.0)
23     xi = ((x3 + u * (x4-x3)) + (x1 + t * (x2-x1))) / 2;
       yi = ((y3 + u * (y4-y3)) + (y1 + t * (y2-y1))) / 2;
25 else
       xi = NaN;
27     yi = NaN;
   end

29
   if showIntersectionPlot
31     % Dibujar la lineas
       plot([x1 x2], [y1 y2], 'LineWidth', 3)
33     hold on
       plot([x3 x4], [y3 y4], 'LineWidth', 3)

35     % Dibujar las lineas de interseccion.
37     plot(x3 + u * (x4-x3), y3 + u * (y4-y3), 'ro', 'MarkerSize', 15)
       plot(x1 + t * (x2-x1), y1 + t * (y2-y1), 'bo', 'MarkerSize', 15)
39     hold off
       xlabel('X'); ylabel('Y')
41     grid on

43     ax = gca;
       exportgraphics(ax, 'LineXPlot.png')
45 end
end

```

47

end

# Capítulo 6

## Conclusiones, Limitaciones y Trabajo Futuro

Los modelos de proliferación celular expuestos, muestran patrones geométricos y descripciones matemáticas que se han desarrollado gracias a la caracterización de cada componente dentro de un tejido epitelial como un polígono convexo de  $n$ -lados, donde el número de lados del polígono celular está determinado por el número de células que lo rodean; también una de las fases del proceso de mitosis está caracterizada por la elección del plano de separación, que a nivel biológico determina la generación de la descendencia y a nivel matemático es determinante de las clases celulares descendientes.

Los modelos presentados muestran la tendencia a la conformación de poblaciones celulares con predominio hexagonal, sin embargo, no garantizan que en tejidos esto sea una constante a cumplir.

Las matrices expuestas en los modelos son de tamaño abierto, no obstante, se pueden transformar en matrices cuadradas, para cálculos computacionales, teniendo como referente que en tejidos epiteliales se pueden encontrar formas celulares que pueden ser desde 3 hasta 12 lados; se resalta que los tipos celulares en los extremos de este rango de posibilidades se presentan con poca frecuencia.

Sorprende en cada uno de los modelos presentados, con desarrollos matemáticos relativamente sencillos se pueda describir procesos biológicos fundamentales en el desarrollo de tejido epitelial y proporcionan herramientas teóricas para desarrollo de simulaciones

del fenómeno. También dan cuenta de la ganancia en términos de lados celulares, sin embargo, desconocen otros procesos biológicos, exceptuando el modelo grafo, como crecimiento celular, apoptosis, intercambio químico entre otras. La relación encontrada con la distribución de Poisson es otro aspecto a resaltar, que se ajusta debido a la naturaleza discreta de las poblaciones celulares y al número de células por ciclos de división, saliéndose de los casos típicos de uso de esta distribución como número de llamadas en una central telefónica durante cierto periodo de tiempo, el número de defectos por m<sup>2</sup> en alguna pieza de material, el número de errores ortográficos al escribir una página, el número de accidentes de tránsito sobre una avenida durante una semana, entre otros.

El enfoque geométrico y topológico expuesto ha contribuido a dar explicaciones ajustadas a los controles sobre la velocidad de crecimiento y de división celular, características en la biología del desarrollo poco comprendidos. Adicionalmente han brindado referentes para formular modelos que permiten establecer las condiciones para otros fenómenos en biología del desarrollo como la comunicación celular, el transporte de nutrientes, entre otros.

Tal Como se indicó en la parte de introducción, el interés en el tema se sustenta en la organización de un marco de referencia teórico, desde la perspectiva de la geometría computacional, que permita construir aplicaciones informáticas para quienes estén interesados en estudiar procesos biológicos asociados a la dinámica celular.

# Bibliografía

- [1] *Ieee standard for a software quality metrics methodology*, IEEE Std 1061-1992 (1993), 1–96.
- [2] *Introduction to iconix process*, pp. 1–20, Apress, Berkeley, CA, 2007.
- [3] Pekka Abrahamsson, Muhammad Ali Babar, and Philippe Kruchten, *Agility and architecture: Can they coexist?*, IEEE Software **27** (2010), no. 2.
- [4] B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and J.D. Watson, *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed., Garland, 2002.
- [5] Jonathan Aldrich, Craig Chambers, and David Notkin, *Archjava: connecting software architecture to implementation*, Proceedings of the 24th international conference on Software engineering, ACM, 2002, pp. 187–197.
- [6] Karen Alim, Olivier Hamant, and Arezki Boudaoud, *Regulatory role of cell division rules on tissue growth heterogeneity*, Frontiers in Plant Science **3** (2012), no. 174, 1–13.
- [7] Rana Alkadhi, Manuel Nonnenmacher, Emitza Guzman, and Bernd Bruegge, *How do developers discuss rationale?*, 2018 IEEE 25th International Conference on Software Analysis, Evolution and Reengineering (SANER), IEEE, 2018, pp. 357–369.
- [8] Scott Ambler et al., *The agile unified process (aup)*, Toronto, Canada. Recuperado de: <http://www.ambyssoft.com/unifiedprocess/agileUP.html> (2005).
- [9] Juan José Morales Arias and César Jesús Pardo Calvache, *Revisión sistemática de la integración de modelos de desarrollo de software dirigido por modelos y metodologías ágiles*, Informador técnico **80** (2016), no. 1, 87–99.



- [10] Paris Avgeriou, Philippe Kruchten, Patricia Lago, Paul Grisham, and Dewayne Perry, *Architectural knowledge and rationale: issues, trends, challenges*, ACM SIG-SOFT Software Engineering Notes **32** (2007), no. 4, 41–46.
- [11] Muhammad Ali Babar, Ian Gorton, and Barbara Kitchenham, *A framework for supporting architecture knowledge and rationale management*, Rationale Management in Software Engineering, Springer, 2006, pp. 237–254.
- [12] Felix Bachmann, Len Bass, Paul Clements, David Garlan, James Ivers, M. Little, Paulo Merson, Robert Nord, and Judith Stafford, *Documenting software architectures: Views and beyond*, second ed., Addison-Wesley Professional, 2010.
- [13] Mario Barbacci, Robert Ellison, Anthony Lattanze, Judith Stafford, Charles Weinstock, and William Wood, *Quality attribute workshops (qaws)*, Tech. Report CMU/SEI-2003-TR-016, Software Engineering Institute, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, PA, 2003.
- [14] Mario R Barbacci, Robert J Ellison, Anthony Lattanze, Judith Stafford, Charles B Weinstock, and William Wood, *Quality attribute workshops*, (2002).
- [15] Len Bass and Paul Clements, *Rick kazman software architecture in practice chap. 4, 5 boston*, 2003.
- [16] Kent Beck, *Embracing change with extreme programming*, (2004).
- [17] Mark de Berg, Marc Van Kreveld, Mark Overmars, and ofried Schwarzkopf, *Computational geometry*, vol. 1, Springer, Berlin, Heidelberg, 1997.
- [18] M.T. Berg, M.J. Kreveld, and M.H. Overmars, *Computational geometry: Algorithms and applications*, vol. 2, 01 2008.
- [19] Manoj Bhat, Klym Shumaiev, and Florian Matthes, *Towards a framework for managing architectural design decisions*, Proceedings of the 11th European Conference on Software Architecture: Companion Proceedings, 2017, pp. 48–51.
- [20] Jorge Biolchini, Paula Gomes Mian, Ana Candida Cruz Natali, and Guilherme Horta Travassos, *Systematic review in software engineering*, System Engineering and Computer Science Department COPPE/UFRJ, Technical Report ES **679** (2005), no. 05, 45.
- [21] G. Borrego, *Condensing architectural knowledge from unstructured textual media in agile gsd teams*, 2016 IEEE 11th International Conference on Global Software Engineering Workshops (ICGSEW), Aug 2016, pp. 69–72.

- [22] Lars Bratthall, Enrico Johansson, and Björn Regnell, *Is a design rationale vital when predicting change impact?—a controlled experiment on software architecture evolution*, International conference on product focused software process improvement, Springer, 2000, pp. 126–139.
- [23] Pearl Brereton, Barbara A Kitchenham, David Budgen, Mark Turner, and Mohamed Khalil, *Lessons from applying the systematic literature review process within the software engineering domain*, Journal of systems and software **80** (2007), no. 4, 571–583.
- [24] G Brodland and J. H. Veldhuis, *Computer simulations of mitosis and interdependencies between mitosis orientation, cell shape and epithelia reshaping*, Journal of Biomechanics **35** (2002), no. 5, 673–681.
- [25] A. Bucaioni, A. Cicchetti, F. Ciccozzi, S. Mubeen, and M. Sjodin, *A metamodel for the rubus component model: Extensions for timing and model transformation from east-adl*, IEEE Access (2017).
- [26] Mario Bunge, *La ciencia y su método y su filosofía*, (siglo XXI, 2000).
- [27] Janet E Burge, John M Carroll, Raymond McCall, and Ivan Mistrik, *Rationale-based software engineering*, Springer, 2008.
- [28] Rafael Capilla, Francisco Nava, and Juan C Duenas, *Modeling and documenting the evolution of architectural design decisions*, Second Workshop on Sharing and Reusing Architectural Knowledge-Architecture, Rationale, and Design Intent (SHARK/ADI’07: ICSE Workshops 2007), IEEE, 2007, pp. 9–9.
- [29] Rafael Capilla, Francisco Nava, Sandra Pérez, and Juan Dueñas, *A web-based tool for managing architectural design decisions*, ACM SIGSOFT Software Engineering Notes **31** (2006).
- [30] María Celeste Carignano, Silvio Gonnet, and Horacio Leone, *A model to represent architectural design rationale*, 2009 Joint Working IEEE/IFIP Conference on Software Architecture & European Conference on Software Architecture, IEEE, 2009, pp. 301–304.
- [31] Meiru Che, *An approach to documenting and evolving architectural design decisions*, 2013 35th International Conference on Software Engineering (ICSE), IEEE, 2013, pp. 1373–1376.
- [32] ———, *Managing architectural design decision documentation and evolution*, Ph.D. thesis, 2014.

- [33] Jane Cleland-Huang, Mehdi Mirakhorli, Adam Czauderna, and Mateusz Wieloch, *Decision-centric traceability of architectural concerns*, Traceability in Emerging Forms of Software Engineering (TEFSE), 2013 International Workshop on, IEEE, 2013, pp. 5–11.
- [34] Paul Clements and Len Bass, *Using business goals to inform a software architecture*, Requirements Engineering Conference (RE), 2010 18th IEEE International, IEEE, 2010, pp. 69–78.
- [35] Paul C Clements, *A survey of architecture description languages*, Proceedings of the 8th international workshop on software specification and design, IEEE Computer Society, 1996, p. 16.
- [36] Richard Cowan and Valerie B. Morris, *Division rules for polygonal cells*, Journal of Theoretical Biology **131** (1988), no. 1, 33–42.
- [37] Sandun Dasanayake, Jouni Markkula, Sanja Aaramaa, and Markku Oivo, *An empirical study on collaborative architecture decision making in software teams*, European Conference on Software Architecture, Springer, 2016, pp. 238–246.
- [38] Mark de Berg, Marc van Kreveld, Mark Overmars, and Otfried Schwarzkopf, *Computational geometry: Algorithms and applications*, second ed., Springer-Verlag, 2000.
- [39] P. De Jong, J. M. E. M. Van Der Werf, M. Van Steenberghe, F. Bex, and M. Brinkhuis, *Evaluating design rationale in architecture*, 2019 IEEE International Conference on Software Architecture Companion (ICSA-C), March 2019, pp. 145–152.
- [40] Lakshitha De Silva and Dharini Balasubramaniam, *Controlling software architecture erosion: A survey*, Journal of Systems and Software **85** (2012), no. 1, 132–151.
- [41] Diego Dermeval, Jaelson Castro, Carla Silva, João Pimentel, Ig Ibert Bittencourt, Patrick Brito, Endhe Elias, Thyago Tenório, and Alan Pedro, *On the use of metamodeling for relating requirements and architectural design decisions*, Proceedings of the 28th Annual ACM Symposium on Applied Computing, ACM, 2013, pp. 1278–1283.
- [42] L. Dobrica and E. Niemela, *A survey on software architecture analysis methods*, IEEE Transactions on Software Engineering **28** (2002), no. 7, 638–653.
- [43] Santiago Hyun Dorado and Julio Ariel Hurtado, *Documenting architectural rationale using source code annotations: An exploratory study*, Proceedings of 28th

- International Conference on Software Engineering and Data Engineering (Frederick Harris, Sergiu Dascalu, Sharad Sharma, and Rui Wu, eds.), EPiC Series in Computing, vol. 64, EasyChair, 2019, pp. 204–214.
- [44] Allen H Dutoit, Raymond McCall, Ivan Mistrík, and Barbara Paech, *Rationale management in software engineering: Concepts and techniques*, Rationale management in software engineering, Springer, 2006, pp. 1–48.
- [45] G Duvdevani-Bar and L Segel, *On topological simulations in developmental biology*, Journal of Theoretical Biology **166** (1994), no. 1, 33–50.
- [46] Davide Falessi, Rafael Capilla, and Giovanni Cantone, *A value-based approach for documenting design decisions rationale: a replicated experiment*, Proceedings of the 3rd international workshop on Sharing and reusing architectural knowledge, 2008, pp. 63–70.
- [47] Reza Farhadifar, Jens-Christian Röper, Benoit Aigouy, Suzanne Eaton, and Frank Jülicher, *The influence of cell mechanics, cell-cell interactions, and proliferation on epithelial packing*, Current Biology **17** (2007), no. 24, 2095–2104.
- [48] Reza Farhadifar, Jens-Christian Röper, Benoît Aigouy, Suzanne Eaton, and Frank Jülicher, *The influence of cell mechanics, cell-cell interactions, and proliferation on epithelial packing*, Current biology : CB **17** (2008), 2095–104.
- [49] J. Firmino, D. Rocancourt, M. Saadaqui, C. Moreau, and J. Gros, *Cell division drives epithelial cell rearrangements during gastrulation in chick*, Developmental Cell **36** (2016), no. 3, 249–261.
- [50] A. Fletcher, M. Osterfield, R. Baker, and S. Shvartsman, *Vertex models of epithelial morphogenesis*, Biophysical Journal **106** (2014), no. 11, 2291–2304.
- [51] David Garlan, Robert T Monroe, and David Wile, *Acme: Architectural description of component-based systems*, Foundations of component-based systems **68** (2000), 47–68.
- [52] Matthew Gibson, Ankit Patel, Radhika Nagpal, and Norbert Perrimon, *The emergence of geometric order in proliferating metazoan epithelia*, Nature **442** (2006), 1038–41.
- [53] T. Gibson and M. C. Gidson, *Cell topology, geometry, and morphogenesis in proliferating epithelia*, Current Topics in Developmental Biology, Current Topics in Developmental Biology, vol. 89, Academic Press, 2009, pp. 87–114.

- [54] William T. Gibson, James H. Veldhuis, Boris Rubinstein, Heather N. Cartwright, Norbert Perrimon, G. Wayne Brodland, Radhika Nagpal, and Matthew C. Gibson, *Control of the mitotic cleavage plane by local epithelial topology*, Cell **144** (2011), no. 3, 427–438.
- [55] Scott f Gilbert, *Biología del desarrollo*, vol. 1, Editorial Médica PARAMERICANA, Buenos Aires, 2005.
- [56] Fabian Gilson and Vincent Englebert, *Rationale, decisions and alternatives traceability for architecture design*, Proceedings of the 5th European Conference on Software Architecture: Companion Volume, ACM, 2011, p. 4.
- [57] Irit Hadar, Sofia Sherman, Ethan Hadar, and John J Harrison, *Less is more: Architecture documentation for agile development*, Cooperative and Human Aspects of Software Engineering (CHASE), 2013 6th International Workshop on, IEEE, 2013, pp. 121–124.
- [58] Neil B Harrison and Paris Avgeriou, *How do architecture patterns and tactics interact? a model and annotation*, Journal of Systems and Software **83** (2010), no. 10, 1735–1758.
- [59] Neil B Harrison, Erich Gubler, and Danielle Skinner, *Architectural decision-making in open-source systems—preliminary observations*, 2016 1st International Workshop on Decision Making in Software ARCHitecture (MARCH), IEEE, 2016, pp. 16–21.
- [60] Tom-Michael Hesse, Arthur Kuehlwein, Barbara Paech, Tobias Roehm, and Bernd Bruegge, *Documenting implementation decisions with code annotations.*, SEKE, 2015, pp. 152–157.
- [61] Tom-Michael Hesse, Arthur Kuehlwein, and Tobias Roehm, *Decdoc: A tool for documenting design decisions collaboratively and incrementally*, Decision Making in Software ARCHitecture (MARCH), 2016 1st International Workshop on, IEEE, 2016, pp. 30–37.
- [62] Rich Hilliard, *Ieee-std-1471-2000 recommended practice for architectural description of software-intensive systems*, IEEE, <http://standards.ieee.org> **12** (2000), no. 16-20, 2000.
- [63] John Horner and Michael E Atwood, *Effective design rationale: understanding the barriers*, Rationale management in software engineering, Springer, 2006, pp. 73–90.
- [64] Anton Jansen, Paris Avgeriou, and Jan Salvador van der Ven, *Enriching software architecture documentation*, Journal of Systems and Software **82** (2009), no. 8, 1232–1248.

- [65] Anton Jansen and Jan Bosch, *Software architecture as a set of architectural design decisions*, Software Architecture, 2005. WICSA 2005. 5th Working IEEE/IFIP Conference on, IEEE, 2005, pp. 109–120.
- [66] Luis Freddy Muñoz Sanabria Julio Ariel Hurtado, *Arquitectura del software: Criterios para una arquitectura ágil*.
- [67] Rick Kazman, *Tool support for architecture analysis and design*, Joint proceedings of the second international software architecture workshop (ISAW-2) and international workshop on multiple perspectives in software development (Viewpoints'96) on SIGSOFT'96 workshops, Citeseer, 1996, pp. 94–97.
- [68] Rick Kazman, Mark Klein, and Paul Clements, *Atam: Method for architecture evaluation*, Tech. Report CMU/SEI-2000-TR-004, Software Engineering Institute, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, PA, 2000.
- [69] Demetrios Kellari, Edward F Crawley, and Bruce G Cameron, *Architectural decisions in commercial aircraft from the dc-3 to the 787*, Journal of Aircraft **55** (2018), no. 2, 792–804.
- [70] Andy Kellens, Carlos Noguera, Kris De Schutter, Coen De Roover, and Theo D'Hondt, *Co-evolving annotations and source code through smart annotations*, 2010 14th European Conference on Software Maintenance and Reengineering, IEEE, 2010, pp. 117–126.
- [71] Anja Kleebaum, Jan Ole Johanssen, Barbara Paech, and Bernd Bruegge, *Teaching rationale management in agile project courses*, (2019).
- [72] Robert W. Korn and Richard M. Spalding., *The geometry of plant epidermal cells*, The New Phytologist **72** (1973), no. 6, 1357–1365.
- [73] P. Kruchten, H. Obbink, and J. Stafford, *The past, present, and future for software architecture*, IEEE Software **23** (2006), no. 2, 22–30.
- [74] P. B. Kruchten, *The 4+1 view model of architecture*, IEEE Software **12** (1995), no. 6, 42–50.
- [75] Philippe Kruchten, Rafael Capilla, and Juan Carlos Dueñas, *The decision view's role in software architecture practice*, IEEE software **26** (2009), no. 2, 36–42.
- [76] Maria del Carmen Lagunas Cruz, Arturo Valle Mendiota, and Isabel Soto Cruz, *Ciclo celular: Mecanismos de regulación*, (2014).

- [77] Liqiang Lin, Xianqiao Wang, and Xiaowei Zeng, *Geometrical modeling of cell division and cell remodeling based on voronoi tessellation method*, Computer Modeling in Engineering & Sciences **98** (2014), no. 2, 203–220.
- [78] Socrates Veridiano Faria Lopes and Plinio Thomaz Aquino Junior, *Architectural design group decision-making in agile projects*, 2017 IEEE International Conference on Software Architecture Workshops (ICSAW), IEEE, 2017, pp. 210–215.
- [79] Ioanna Lytra, Gerhard Engelbrecht, Daniel Schall, and Uwe Zdun, *Reusable architectural decision models for quality-driven decision support: A case study from a smart cities software ecosystem*, 2015 IEEE/ACM 3rd International Workshop on Software Engineering for Systems-of-Systems, IEEE, 2015, pp. 37–43.
- [80] D. Martínez-Moreno, G. Jiménez, C. Chocarro-Wrona, E. Carrillo, E. Montañez, C. Galocha-León, B. Clares-Naveros, P. Gálvez-Martín, G. Rus, J. de Vicente, and J.A. Marchal, *Pore geometry influences growth and cell adhesion of infrapatellar mesenchymal stem cells in biofabricated 3d thermoplastic scaffolds useful for cartilage tissue engineering*, Materials Science and Engineering: C **122** (2021), 111933.
- [81] Carlos Marín, Juan Cueva Lovelle, Oscar Sanjuán, and Paulo Gaona-García, *Desarrollo de un lenguaje de dominio específico para sistemas de gestión de aprendizaje y su herramienta de implementación “kiwidsm” mediante ingeniería dirigida por modelos*, Ingeniería **15** (2010).
- [82] Carlos Marín, Paulo Gaona-García, Juan Cueva Lovelle, and Oscar Sanjuán, *Aplicación de ingeniería dirigida por modelos (mda), para la construcción de una herramienta de modelado de dominio específico (dsm) y la creación de módulos en sistemas de gestión de aprendizaje (lms) independientes de la plataforma*, Dyna **78** (2011), 43–52.
- [83] Nenad Medvidovic and Richard N Taylor, *A classification and comparison framework for software architecture description languages*, IEEE Transactions on software engineering **26** (2000), no. 1, 70–93.
- [84] Stephen J Mellor, Kendall Scott, Axel Uhl, and Dirk Weise, *Mda distilled: principles of model-driven architecture*, Addison-Wesley Professional, 2004.
- [85] Oscar Pedreira, Félix García, Nieves Brisaboa, and Mario Piattini, *Gamification in software engineering—a systematic mapping*, Information and Software Technology **57** (2015), 157–168.
- [86] Flor de Maria Hernández Pérez and Julio Ariel Hurtado Algeria, *Difficulties and challenges in the incorporation of architectural practices*, Sistemas & Telemática **14** (2016), no. 38, 74–86.

- [87] Francisco J Pino, Félix García, and Mario Piattini, *Revisión sistemática de mejora de procesos software en micro, pequeñas y medianas empresas*, REICIS. Revista Española de Innovación, Calidad e Ingeniería del Software **2** (2006), no. 1.
- [88] Georgios Plataniotis, Qin Ma, Erik Proper, and Sybren de Kinderen, *Traceability and modeling of requirements in enterprise architecture from a design rationale perspective*, 2015 IEEE 9th International Conference on Research Challenges in Information Science (RCIS), IEEE, 2015, pp. 518–519.
- [89] Daniel Pérez Melenge, *Diseñador de las imágenes*, Elaboración propia (2022).
- [90] Ghulam Rasool, Ilka Philippow, and Patrick Mäder, *Design pattern recovery based on annotations*, Advances in Engineering Software **41** (2010), no. 4, 519–526.
- [91] Carlos Billy Reynoso, *Introducción a la arquitectura de software*, Universidad de Buenos Aires **33** (2004).
- [92] B. Rogers, J. Gung, Y. Qiao, and J. E. Burge, *Exploring techniques for rationale extraction from existing documents*, 2012 34th International Conference on Software Engineering (ICSE), June 2012, pp. 1313–1316.
- [93] Benjamin Rogers, Yechen Qiao, James Gung, Tanmay Mathur, and Janet E Burge, *Using text mining techniques to extract rationale from existing documentation*, Design Computing and Cognition’14, Springer, 2015, pp. 457–474.
- [94] Per Runeson and Martin Höst, *Guidelines for conducting and reporting case study research in software engineering*, Empirical software engineering **14** (2009), no. 2, 131.
- [95] Ahmed E Sabry, *Decision model for software architectural tactics selection based on quality attributes requirements*, Procedia Computer Science **65** (2015), 422–431.
- [96] Fabiola Sanz, Raúl Galvez, Cristian Rusu, Silvana Roncagliolo, Virginica Rusu, César A Collazos, Juan Pablo Cofré, Aníbal Campos, and Daniela Quiñones, *A set of usability heuristics and design recommendations for u-learning applications*, Information Technology: New Generations, Springer, 2016, pp. 983–993.
- [97] Jeff Sauro and James R. Lewis, *Chapter 8 - standardized usability questionnaires*, Quantifying the User Experience (Second Edition) (Jeff Sauro and James R. Lewis, eds.), Morgan Kaufmann, Boston, second edition ed., 2016, pp. 185 – 248.
- [98] Douglas C Schmidt, Michael Stal, Hans Rohnert, and Frank Buschmann, *Pattern-oriented software architecture, patterns for concurrent and networked objects*, vol. 2, John Wiley & Sons, 2013.



- [99] Kurt Schneider, *Rationale as a by-product*, Rationale Management in Software Engineering, Springer, 2006, pp. 91–109.
- [100] Mary Shaw and David Garlan, *Software architecture: perspectives on an emerging discipline*, vol. 1, Prentice Hall Englewood Cliffs, 1996.
- [101] Simon J Buckingham Shum, Albert M Selvin, Maarten Sierhuis, Jeff Conklin, Charles B Haley, and Bashar Nuseibeh, *Hypermedia support for argumentation-based rationale*, Rationale management in software engineering, Springer, 2006, pp. 111–132.
- [102] Janice Singer, *Practices of software maintenance*, Proceedings. International Conference on Software Maintenance (Cat. No. 98CB36272), IEEE, 1998, pp. 139–145.
- [103] Ian Sommerville, *Software engineering 9th edition*, Addison-Wesley (2011).
- [104] Subhashree Sundaravadivelu, Aparajithan Vaidyanathan, and Srini Ramaswamy, *Knowledge reuse of software architecture design decisions and rationale within the enterprise*, 2014 International Conference on Issues and Challenges in Intelligent Computing Techniques (ICICT), IEEE, 2014, pp. 253–261.
- [105] Ryo Suzuki, *Poster: Interactive and collaborative source code annotation*, 2015 IEEE/ACM 37th IEEE International Conference on Software Engineering, vol. 2, IEEE, 2015, pp. 799–800.
- [106] Daniel Sánchez-Gutiérrez, *Estudio de la organización compleja de tejidos biológicos usando conceptos matemáticos*, 2015.
- [107] Daniel Sánchez Gutiérrez, *Estudio de la organización compleja de tejidos biológicos usando conceptos matemáticos*, Ph.D. thesis, 2015.
- [108] Antony Tang, Muhammad Ali Babar, Ian Gorton, and Jun Han, *A survey of architecture design rationale*, Journal of systems and software **79** (2006), no. 12, 1792–1804.
- [109] Minh Tu Ton That, Salah Sadou, Flavio Oquendo, and Régis Fleurquin, *Preserving architectural decisions through architectural patterns*, Automated Software Engineering **23** (2016), no. 3, 427–467.
- [110] Salvador Trujillo, Maider Azanza, Oscar Diaz, and Rafael Capilla, *Exploring extensibility of architectural design decisions*, Second Workshop on Sharing and Reusing Architectural Knowledge-Architecture, Rationale, and Design Intent (SHARK/A-DI’07: ICSE Workshops 2007), IEEE, 2007, pp. 10–10.

- [111] Jan Salvador van der Ven and Jan Bosch, *Busting software architecture beliefs: A survey on success factors in architecture decision making*, Software Engineering and Advanced Applications (SEAA), 2016 42th Euromicro Conference on, IEEE, 2016, pp. 42–49.
- [112] Jan Salvador van der Ven, Anton G. J. Jansen, Jos A. G. Nijhuis, and Jan Bosch, *Design decisions: The bridge between rationale and architecture*, pp. 329–348, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2006.
- [113] Hans van Vliet and Antony Tang, *Decision making in software architecture*, Journal of Systems and Software **117** (2016), 638–644.
- [114] Stefan Voigt, Detlef Hüttemann, and Andreas Gohr, *sprintdoc: concept for an agile documentation tool*, Information Systems and Technologies (CISTI), 2016 11th Iberian Conference on, IEEE, 2016, pp. 1–6.
- [115] Wei Wang and Janet E Burge, *Using rationale to support pattern-based architectural design*, Proceedings of the 2010 ICSE Workshop on Sharing and Reusing Architectural Knowledge, 2010, pp. 1–8.
- [116] Claes Wohlin, *Guidelines for snowballing in systematic literature studies and a replication in software engineering*, Proceedings of the 18th International Conference on Evaluation and Assessment in Software Engineering (New York, NY, USA), EASE '14, Association for Computing Machinery, 2014.
- [117] Rob Wojcik, Felix Bachmann, Len Bass, Paul Clements, Paulo Merson, Robert Nord, and William Wood, *Attribute-driven design (add), version 2.0*, Tech. Report CMU/SEI-2006-TR-023, Software Engineering Institute, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, PA, 2006.
- [118] Sara Panizo Bruzón y Lourdes Bouza Piard y Yanmila Falcón Diéguez, *Aspectos celulares novedosos en los mecanismos de embriogénesis*, Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta **39** (2014), no. 7.
- [119] Robert K. Yin, *Case study research desing and methods third edition*, vol. 5, 2003.
- [120] Olaf Zimmermann, *Architectural decision identification in architectural patterns*, Proceedings of the WICSA/ECSA 2012 Companion Volume, 2012, pp. 96–103.