



Un modelo de Reacción - Difusión para la morfogénesis de los somitas

ITAM

A. Verenice Villavicencio, Víctor F. Breña

Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto Tecnológico Autónomo de México

vereniceavs.09@ciencias.unam.mx, victor.brena@itam.mx

Los **somitas** son estructuras segmentadas transitorias que se crean mediante un proceso morfogénico durante la tercera etapa del desarrollo biológico de los mamíferos.

Tienen como objetivo formar tejido y determinar las rutas migratorias de las células de la cresta neural y de los enlaces de los nervios espinales para ahora formar vértebras, cartílago, piel y plumas de la zona dorsal.

Su aparición se da en un orden craneal-caudal de manera ordenada.

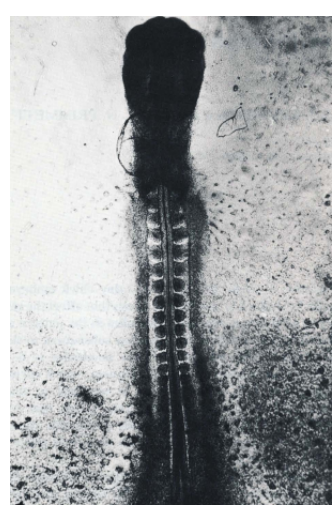
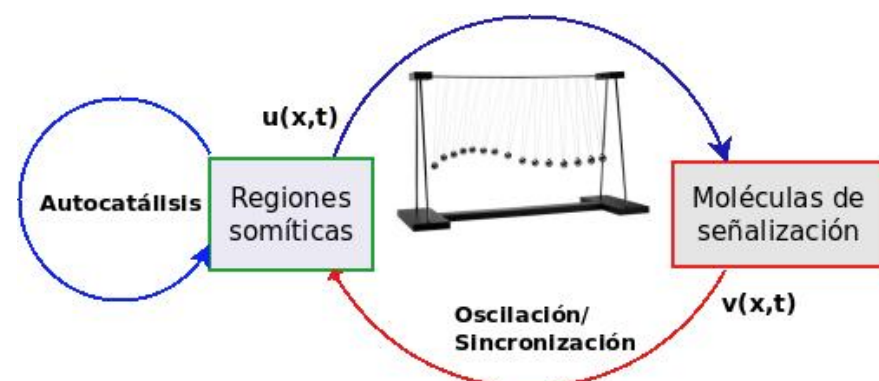


Figura 1: Formación de somitas en un embrión de pollo. Imagen obtenida de *A cell lineage analysis of segmentation in the chick embryo*, Stern, Claudio D., et al. 1988.

1. Modelo del Ciclo Celular¹



El ciclo se divide en tres etapas celulares divididas por P_1 y P_2 .

Cada una de ellas está determinada por el punto en el eje anteroposterior en el que se encuentra la célula.

Se supone que las células que pasan por P_2 están dadas por v y las que están entre los puntos P_1 y P_2 son las resultantes de la reacción entre u y v .

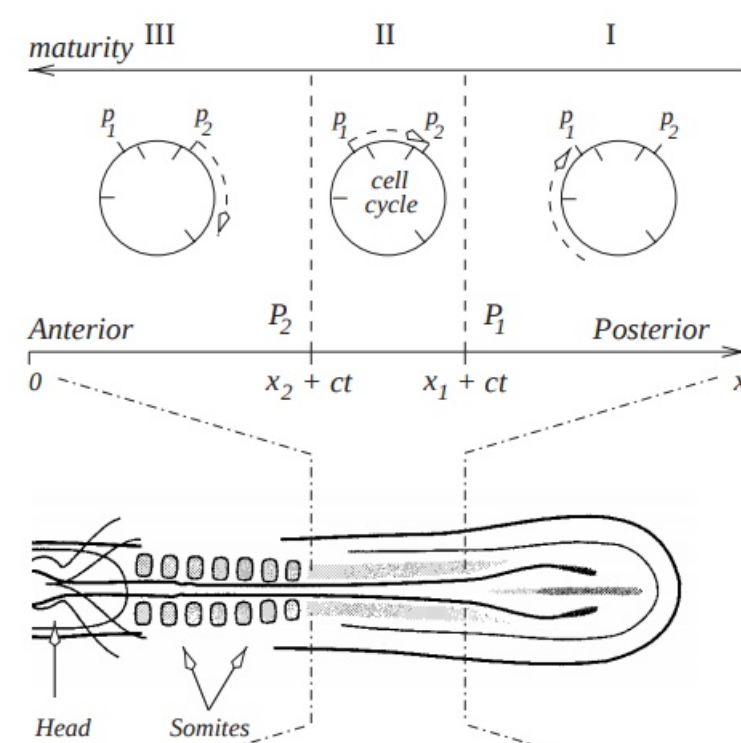


Figura 3: Etapas del ciclo celular. Imagen obtenida de *A mathematical formulation for the cell-cycle model in somitogenesis: analysis, parameter constraints and numerical solutions*, Mcinerney, 2004.

Por lo que en la primera etapa, (I) las células están cercanas a ser expuestas a las señalizaciones emitidas en la segunda etapa (II) y activarse para que, conforme van madurando, **formen al somita** hasta llegar a la tercera etapa (III), donde ya dejan de responder a las señales.

2. Modelo de Reloj y Frente de Onda²

Cooke y Zeeman en 1976 descubrieron que el tiempo de periodicidad con el que se forma un par de somitas depende del gen *Fgf8* y su difusión espacial a la que se le conoce como **frente de onda**.

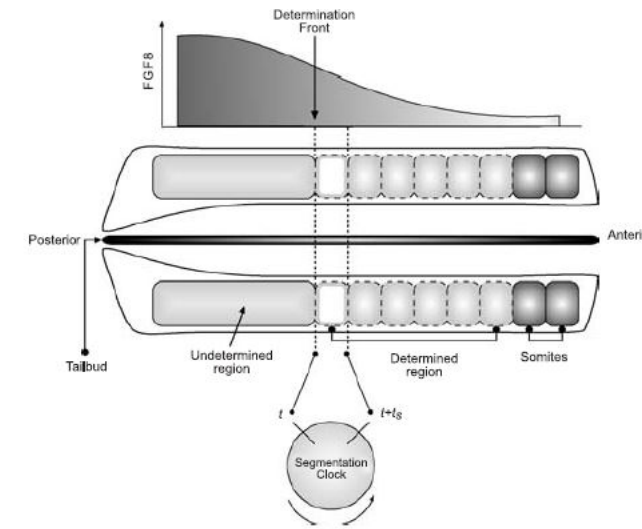


Figura 4: Representación de la formación de un nuevo somita determinada por el reloj y el frente de onda. Imagen obtenida de *A mathematical investigation of a clock and wavefront model for somitogenesis*. Baker, Ruth E., et al. 2006.

La distancia que avanza el frente de onda a lo largo del eje AP durante un período del reloj determina la longitud del segmento a formarse.

Al pasar de un tiempo t a t_s se produce el nuevo somita.

De esta manera, se forma un generador rítmico de patrones en el que las células implicadas se comportan como **osciladores acoplados**.

Modelo del Ciclo Celular + Dinámica genética

3. Activador - Inhibidor de una red genética

Tomando los ingredientes:

Consideración de la expresión genética.

Difusión de genes.

Dinámica espacio-temporal.

Existencia de un oscilador.

Regulación autocatalítica.

Se propone un modelo basado en la expresión genética regulada por sí mismo funcionando como un activador $A = A(T, X)$ y un represor $R = R(T, X)$ al tiempo T y la posición X en una sola dimensión.

$$\begin{cases} A_T = D_A A_{XX} + \alpha_A P_A(A, R) - \mu_A A, \\ R_T = D_R R_{XX} + \alpha_R P_R(A) - \mu_R R, \end{cases}$$

$$P_R(A) = \frac{A^{n_3}/K_3^{n_3}}{1 + A^{n_3}/K_3^{n_3}},$$

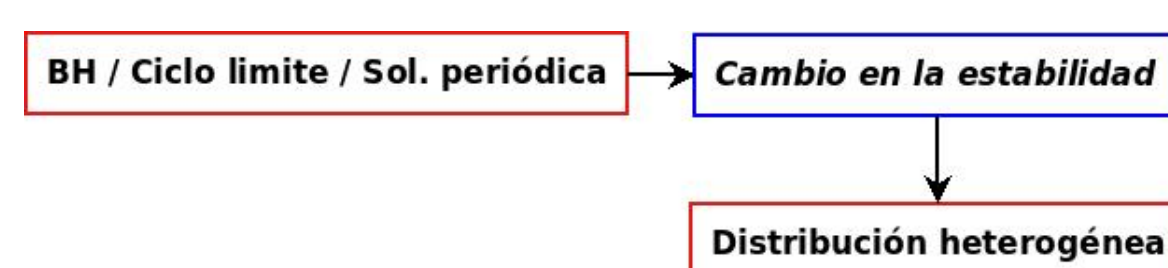
$$P_A(A, R) = \frac{\beta + A^{n_1}/K_1^{n_1}}{1 + A^{n_1}/K_1^{n_1} + R^{n_2}/K_2^{n_2}},$$

α_A y α_R : razón máxima posible para la producción del A y R

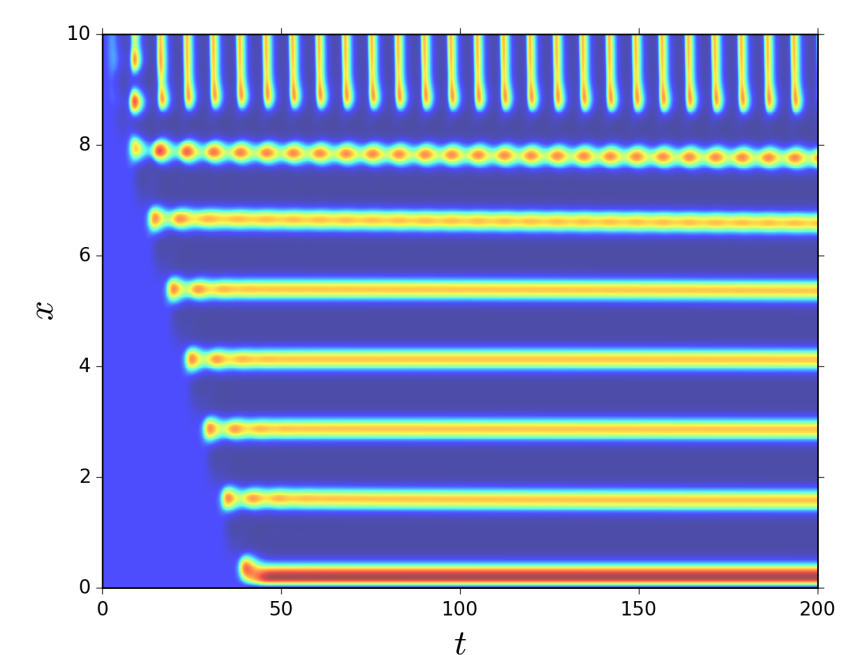
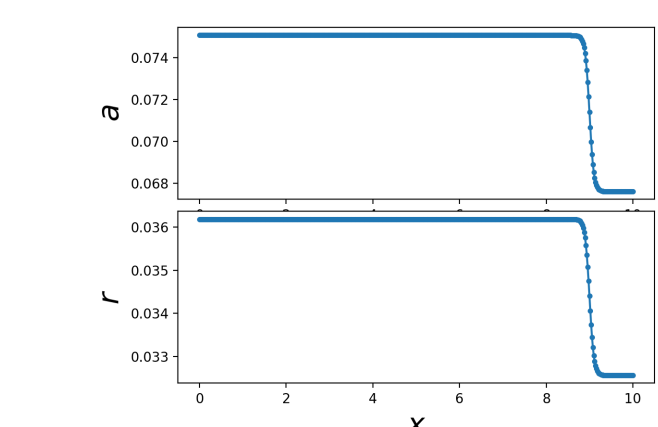
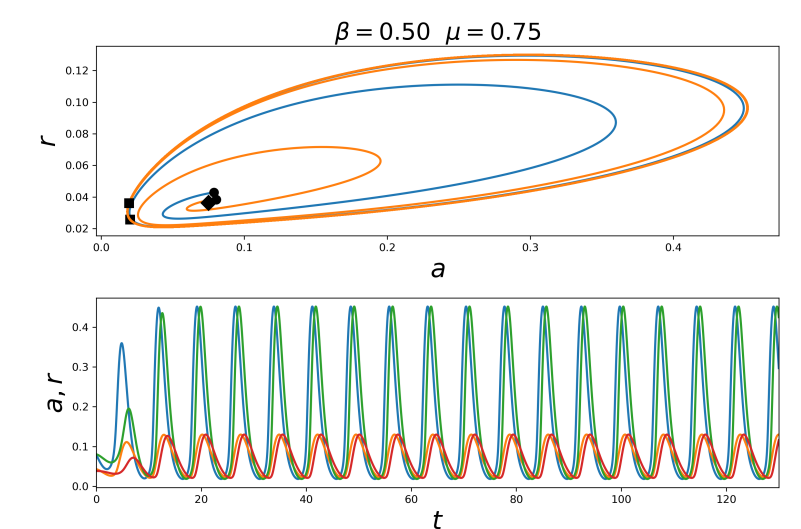
μ_A y μ_R : constantes de decaimiento

β : Probabilidad del promotor activo en ausencia de represor

El análisis se hace desde un enfoque en los **sistemas dinámicos**.



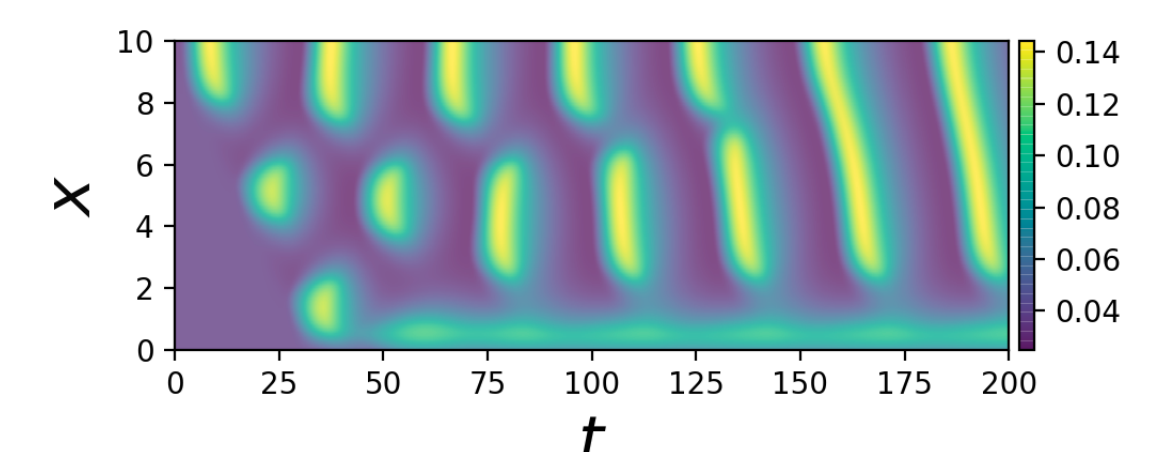
En las siguientes imágenes se muestra la aparición del ciclo límite cuando $D = 0$, esto nos sugiere una Bifurcación de Hopf (BH) subcrítica que buscamos al variar $\mu = \frac{\mu_R}{\mu_A}$. Notemos que μ tiene que ser mayor igual a uno y β debe variar entre $(0, 1)$. Por lo que al considerar el fenómeno espacial, es decir, cuando $D \neq 0$ nos resulta un estado heterogéneo.



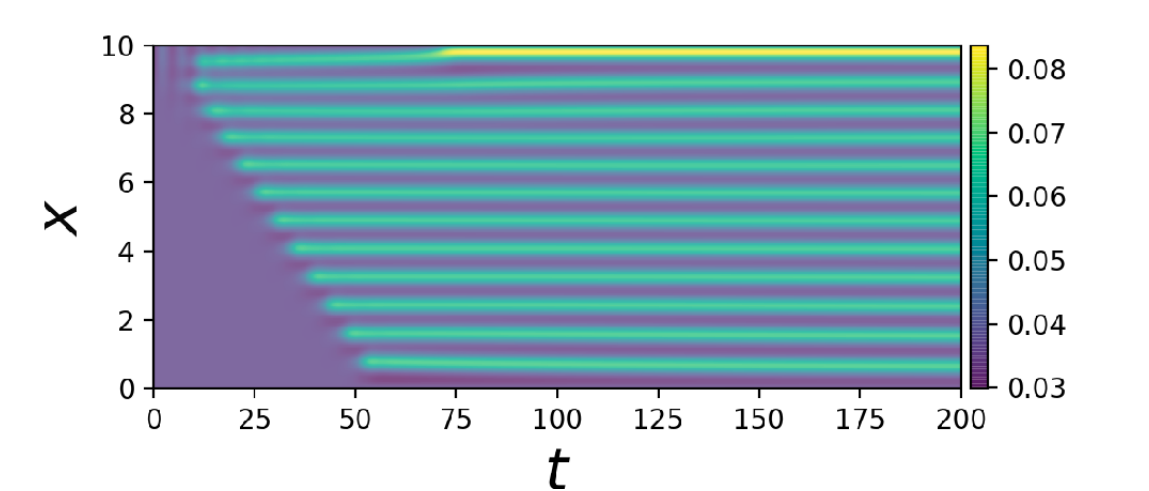
Dist. heterogéneas para valores distintos

A continuación se muestra el resultado para valores de μ distintos. Aunque resultan distribuciones heterogéneas no se modela el fenómeno que buscamos.

■ $\beta = 0.5, \mu = 0.1$



■ $\beta = 0.5, \mu = 1.5$



4. Resumen

- Se presentan dos modelos:
 - Ciclo Celular: Oscilaciones.
 - Reloj y Frente de Onda: Formación periódica y distribución de gen.
- Con base en los modelos anteriores se plantea uno nuevo del tipo Activador - Inhibidor.
- Se da un conjunto de parámetros con el cual nos resultan las soluciones oscilantes y la distribución heterogénea que buscamos.
- Se muestran resultados para valores de parámetros distintos.

- C. D. Stern, S. E. Fraser, R. J. Keynes, and D. R. Primmet. A cell lineage analysis of segmentation in the chick embryo. *Development*, 104(Supplement):231–244, 1988.
- J. Cooke and E. C. Zeeman. A clock and wavefront model for control of the number of repeated structures during animal morphogenesis. *Journal of theoretical biology*, 58(2):455–476, 1976