



Universidad de Concepción
Dirección de Postgrado
Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas
Doctorado en Ciencias Aplicadas con mención en Ingeniería Matemática.

Problemas de Conjuntos Recubridores de Ciclos y Comportamiento
Dinámico en Redes Regulatorias
(Feedback Set Problems and Dynamical Behavior in Regulatory Networks)

*Tesis para optar al grado de
Doctor en Ciencias Aplicadas con mención en Ingeniería Matemática*

MARCO ANTONIO MONTALVA MEDEL

Director de Tesis: *Julio Aracena (Universidad de Concepción, Chile)*
Co-Director: *Jacques Demongeot (Université Joseph Fourier, Francia)*

CONCEPCIÓN-CHILE
AGOSTO 2011

CHAPTER 2

INTRODUCTION (IN SPANISH)

En la naturaleza existen numerosos ejemplos de sistemas dinámicos complejos tales como: sistemas neuronales, comunidades, ecosistemas, redes de regulación génica, etc. Estas últimas son en particular de nuestro interés.

Básicamente, una red de regulación génica corresponde a la interacción de un grupo de genes y productos génicos de una célula o un grupo de células, que dan origen a diferentes funciones celulares tales como morfogénesis, metabolismo, etc.

La modelación discreta de redes de regulación génica fué introducida por Kauffman hace más de treinta años (Kauffman, 1969, 1973, 1993). La hipótesis central se basa en que la adquisición de un estado celular específico (movilidad, diferenciación, proliferación, cambio de forma, adaptación metabólica, etc.) está determinado por el perfil de activación de un grupo de componentes que conforman una red de regulación génica en la célula. Esta interacción puede ser modelada matemáticamente por una red Booleana.

Una red Booleana puede ser vista como un digrafo, donde los vértices corresponden a los genes o a los productos génicos, mientras que los arcos corresponden a interacciones entre ellos. Un nivel de expresión génica es modelado a través de valores binarios, 0 ó 1, indicando dos estados de la transcripción, activo o inactivo respectivamente, y este nivel cambia en el tiempo de acuerdo a una función de activación local que depende de los estados de un conjunto de nodos (genes). La acción conjunta de las funciones de activación locales define una función de transición global; así, otro elemento requerido en la descripción del modelo es un esquema de actualización, el cual determina cuándo debe actualizarse cada nodo, y de esta forma, cómo las funciones

locales se combinan en una global (en otras palabras, debe describir las sincronizaciones relativas de las actividades regulatorias). Dado que una red Booleana con n vértices tiene 2^n estados globales, comenzando desde un estado inicial, dentro de un número finito de actualizaciones, la red alcanzará un punto fijo o un ciclo límite, llamado atractor.

Los atractores de una red Booleana son frecuentemente asociados a los distintos fenotipos (estados celulares) definidos por patrones de actividad génica. Una red Booleana regulatoria (REBN) es una red Booleana donde cada interacción entre los elementos de la red corresponden a una interacción positiva o negativa. Así, el digrafo de interacción (también conocido como digrafo de conexión) asociado a una REBN es un digrafo con signos, donde un circuito es llamado positivo (negativo) si la cantidad de arcos negativos que tiene es par (impar).

En este contexto, existen diferentes estudios acerca de la importancia de los circuitos positivos y negativos en el comportamiento dinámico de sistemas no lineales en biología (Demongeot, 1998; Demongeot et al., 2000; Kauffman, 1973; Thomas and D'Ari, 1990). De hecho, se ha demostrado que los circuitos positivos son necesarios para la multiestacionaridad (Plahte et al., 1995; Snoussi, 1998; Gouzé, 1998; Cinquin and Demongeot, 2002; Soulé, 2003; Richard and Comet, 2007; Richard, 2009), cuyo significado biológico puede ser diferenciación y memoria, y los circuitos negativos son una condición necesaria para la existencia de regularidades estables que en biología representan la homeostasis (Snoussi and Thomas, 1993; Thomas et al., 1995; Demongeot et al., 2000; Aracena et al., 2003). Además, un simple resultado entre los distintos circuitos positivos y la cantidad de configuraciones estables ha sido establecido en (Thomas and Richelle, 1988; Thomas and Kaufman, 2001).

De hecho, el punto de partida en esta tesis se basa en un resultado de Aracena (2001, 2008) diciendo que la cantidad máxima de puntos fijos de una REBN depende de la mínima cardinalidad de un conjunto de vértices cuyos elementos intersectan a todos los ciclos positivos (también llamado un *positive feedback vertex set*) del digrafo con signos asociado.

Por otro lado, en (Sontag et al., 2008) se mostró que, a medida que el número de negative feedback loops independientes aumenta, el número de ciclos límites de la REBN tiende a decrecer y su largo tiende a incrementarse. En otras palabras, los ciclos límites en una REBN están relacionados con un *negative feedback vertex set* de cardinalidad mínima. Ambos problemas de decisión de encontrar; un positive feedback vertex set y un negative feedback vertex set, de cardinalidad mínima, fueron introducidos en (Montalva, 2006) como PFVS y NFVS respectivamente, donde comienza el estudio de la complejidad de estos problemas.

Además, PFVS y NFVS pueden ser vistos como variantes del importante problema de decisión clásico: Feedback Vertex Set (FVS) para digrafos, el cual es bien sabido que