



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
CONCEPCIÓN-CHILE

Dinámica de redes discretas con esquemas de actualización deterministas. Aplicación a las redes de regulación génica.

(Dynamics of discrete networks with deterministic updates schedules.
Application to genetic regulatory networks.)



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

Luis Miguel Gómez Guzmán
ENERO-2015

1.2. Spanish version

Una red Booleana es un sistema de n variables Booleanas que interactúan y evolucionan, en tiempo discreto, de acuerdo a una regla predefinida. Tienen aplicaciones en diversas áreas, incluyendo la teoría de circuitos, ciencias de la computación y sistemas sociales (Green et al., 2007; Tocci and Widmer, 2001). En particular, de los trabajos seminales de Kauffman (1969, 1993) y (Thomas, 1973; Schaefer, 1978), son usadas extensamente como modelos de redes de regulación génica. A pesar de su simplicidad, ellas proporcionan un modelo útil en el cual diferentes fenómenos pueden ser reproducidos y estudiados, y de hecho, muchos modelos regulatorios en la literatura biológica calzan en este marco (Huang, 1999; Shmulevich et al., 2003; Fauré et al., 2006; Bornholdt, 2008). En este contexto, las redes Booleanas dan una primera impresión de la dinámica cualitativa de una red de regulación génica representada por la evolución temporal de los estados de las proteínas. Ellas son usadas para investigar los principios organizacionales de una red y como ésta afecta a su robustez. La reconstrucción de redes génicas regulatorias tiene varias ventajas, puesto que pueden representar efectivamente fenómenos biológicos complejos reales (Albert and Othmer, 2003; Ciliberti et al., 2007; Abou-Jaoudé et al., 2009, 2010; Chaves et al., 2010; Veliz-Cuba and Stigler, 2011). Mas aún, la discretización a estados binarios simplifica los modelos obtenidos puesto que reduce el nivel de ruido de los datos experimentales y también las simulaciones computacionales son fáciles de manejar.

Puesto que las redes Booleanas tienen un número finito de estados, las trayectorias dinámicas de largo plazo siempre alcanzan una secuencia de estados periódicos, llamada atractor. Cuando el período es uno, el atractor se dice punto fijo, y cuando el período es mayor que uno, se llama ciclo límite. En el modelamiento de redes de regulación génica, los atractores están asociados a distintos tipos de células definidos por patrones en la actividad génica. En particular, los ciclos límites son usualmente asociados con ciclos celulares (Huang, 1999; Fauré et al., 2006).

El esquema de actualización de una red Booleana, que es el orden en el cual cada nodo es actualizado, es de gran importancia en la dinámica de la red. En general y debido probablemente a la dificultad de conocer el orden (si es que alguno existe) en el que los eventos tienen lugar en la célula, las redes regulatorias son usualmente estudiadas con un esquema sincrónico (o paralelo). Una razón para el determinismo es la necesidad de modelar algunos comportamientos periódicos; cuando la aleatoriedad es introducida, los atractores forman regiones del espacio fase, pero ya no son ciclos dinámicos exactos (Aracena et al., 2009). Sin embargo, esquemas de actualización con algún nivel de asincronismo han sido utilizados en redes Booleanas para modelar distintos sistemas biológicos (Thomas, 1973; Chaves et al., 2005; Mendoza and Alvarez-Buylla, 1998; Albert and Othmer, 2003; Hansson et al., 2005). Otros tipos de esquemas de actualización deterministas, introducidos por Robert (1986, 1995), y usados en la modelación discreta de redes génicas regulatorias (ver Ruz et al. (2014); Goles et al. (2013); Meng and Feng (2014)) y otros tipos de sistemas dinámicos son: el esquema secuencial (los nodos son actualizados uno por uno en un orden preestablecido) y bloque-secuenciales (que son secuenciales sobre los conjuntos de una partición, pero paralelos