

4
2ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Unidad Academica de los Ciclos Profesionales y de Posgrado
del CCH

Instituto de Investigaciones Biomédicas

MODELACION DE ADAPTABILIDAD EVOLUTIVA EN AMBIENTES VARIABLES

TESIS

que para obtener el grado de
LICENCIADO EN INVESTIGACION BIOMEDICA BASICA

presenta

HUMBERTO GUTIERREZ GONZALEZ

1992

TESIS CON
FALA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

página

¿DE QUE SE TRATA? _____	1
I EL MUNDO REAL _____	2
Adaptación _____	2
Genoma-Fenotipo-Ambiente. _____	3
Regulación _____	6
II EL MUNDO ARTIFICIAL _____	8
Algoritmos Genéticos _____	8
III ABSTRACCION _____	14
El primer esbozo _____	14
El organismo y el medio _____	15
El modelo _____	16
IV FUNCIONAMIENTO DEL MODELO _____	21
Redes asincrónicas _____	24
Codificación y variación _____	25
V JUGANDO CON EL SISTEMA _____	28
Un problema de ranas... _____	28
Activadores y Represores _____	33
Crecimiento de poblaciones (un ambiente complejo) _____	42
Un sencillo modelo ambiental para <i>Trypanosoma cruzi</i> _____	48
VI COMENTARIOS FINALES _____	60
INDICE DE ABREVIATURAS _____	64
Literatura citada _____	65

DE QUE SE TRATA

En el presente trabajo se desarrolla y ejemplifica un sencillo sistema de modelación de problemas de adaptación en ambientes variables.

El modelo se apoya en el uso de los así llamados algoritmos genéticos. Paralelamente se plantea un modelo general de redes de regulación que incorpora la simulación de ambientes virtuales.

Se describen algunas de las limitaciones que los algoritmos genéticos imponen a la modelación de problemas biológicos.

En calidad de ilustración de la aplicabilidad del sistema, se expone una corta serie de experimentos que muestra algunas de las características generales del modelo.

EL MUNDO REAL

§ ADAPTACION

Los organismos vivos poseen una gran cantidad de estructuras metabólicas, morfológicas y conductuales la mayoría de las cuales son formas que poseen cualidades adaptativas ante el ambiente.

Con el término "adaptación" se alude al proceso por el cual los organismos van, paulatinamente, ajustándose al medio ambiente y a sus propias restricciones estructurales. Es decir, adaptación es el proceso que da como resultado un conjunto de interacciones entre el medio y el organismo crecientemente compatibles con la supervivencia de este último.

La adaptación es pues, básicamente, un proceso de optimización (Holand 67). En el caso de sistemas biológicos, este proceso es el resultado de la selección natural al actuar sobre la variabilidad genética de los organismos.

Hay que indicar que el término optimización debe utilizarse con cautela, porque no podemos asegurar que todo rasgo adaptativo constituye una solución óptima al problema planteado por las condiciones ambientales externas, internas y estructurales que determinan, en última instancia, la supervivencia del organismo. Sin embargo, si convenimos en que la característica a optimizar es precisamente esta capacidad de supervivencia y reproducción, entonces podemos hablar de una "optimización parcial" y, sobre todo, de una "optimización relativa".

Un tratamiento más riguroso del concepto de adaptación será aquel que nos lleve al planteamiento de una definición operacional del mismo. Esto es, una definición que nos indique el modo en que ha de medirse la propiedad a la que se alude con el término "adaptación".

Si podemos pensar en el desarrollo de una determinada estructura adaptativa como en algo que, de una forma u otra, ha de repercutir en la capacidad de supervivencia de un individuo,

puede tratarse de medir la adaptación mediante la determinación de la probabilidad de supervivencia y reproducción que la estructura en cuestión confiere al organismo. A esta probabilidad se le conoce con el nombre de adecuación.

El concepto de adecuación nos permite organizar mejor nuestras ideas relativas al proceso adaptativo y gracias a ello plantear metodologías de estudio más precisas tendientes a su comprensión. Sin embargo cabe advertir que el significado del término adecuación no se halla en modo alguno firmemente establecido en Biología evolutiva y Ecología (Burns, 1992). En genética poblacional es frecuente la determinación de la adecuación a través de la probabilidad de que un determinado rasgo biológico se vea representado en la siguiente generación lo cual habla de una especie de probabilidad de "permanencia" definida por unidad de tiempo: la generación. Por otro lado, se ha planteado el problema de la adecuación en el caso de entidades evolutivas que no se reproducen como es el caso de entidades taxonómicas superiores especies, géneros, etc. Dado lo anterior parece clara la necesidad de una generalización del concepto de adecuación.

Es la intención de este trabajo centrar la atención únicamente en el desarrollo de estructuras adaptativas; estructuras que poseen alguna función de algún modo determinante en la capacidad de supervivencia y reproducción de los organismos.

§ GENOMA - FENOTIPO - AMBIENTE

El proceso adaptativo en los sistemas vivos se da a través de la acción de la selección natural sobre la variabilidad en el conjunto de características funcionales de los organismos en una población. Esto es, la selección actúa sobre aspectos visibles y efectivos en la estructura de un organismo. Siendo que la mayoría de estas características son de naturaleza hereditaria; la selección preserva las especificaciones de estas últimas.

Johannsen introdujo en 1909 los términos genotipo y fenotipo para distinguir el total de la carga hereditaria de un organismo (el genotipo) del conjunto de rasgos metabólicos, morfológicos, ontogénicos y conductuales que éste presenta (el fenotipo). El genotipo es el conjunto de instrucciones o la información que especifica la naturaleza de un organismo y que este último recibe de sus padres. El fenotipo es la manifestación externa surgida de la interacción entre esta información y un cierto conjunto de factores ambientales -entendidos éstos en un sentido amplio - a través del proceso de desarrollo así como de la historia de vida. El genotipo es la información hereditaria, invariable al nivel de un individuo, el fenotipo es la expresión de esta información que, entre otras cosas, puede variar durante la historia de vida del organismo.

Es únicamente el genotipo lo que se trasmite de una generación a otra y, por otro lado, se puede ver que, en un sentido general, el genotipo determina al fenotipo y es sobre este último que la selección natural actúa. Al hacerlo así, preserva, preferencialmente, los rasgos genotípicos que subyacen a características ventajosas (en términos de adecuación), permitiendo el paso de éstos a la siguiente generación.

Este es básicamente el mecanismo de adaptación evolutiva en los sistemas biológicos.

No es posible hablar de adaptación sin hablar del medio. El ambiente es en general de naturaleza compleja y por otro lado es difícil determinar qué aspectos de éste resultan relevantes al organismo. Una descripción adecuada del ambiente suele dificultarse bastante, en gran medida debido a la existencia de interacciones entre las variables del mismo capaces de generar dinámicas complejas. Dinámicas que se echarán a andar tan pronto se verifique una perturbación en el medio procedente de cualquier lado (y en particular del propio organismo). De este modo resulta que los sistemas biológicos deben continuamente enfrentarse a condiciones ambientales de naturaleza variable e incierta. Pudiera decirse que estas variaciones no son muy importantes, pero no sólo no es así, sino que debiera ser motivo de gran

sorprende la estabilidad que de hecho presenta un sistema vivo ante variaciones ambientales incluso pequeñas.

Recordemos que los sistemas vivos caen, desde el punto de vista termodinámico, en la categoría de las estructuras disipativas (sistemas termodinámicos abiertos, alejados del equilibrio). La estabilidad de estructuras de esta naturaleza suele ser particularmente sensible a perturbaciones externas. Cualquier alteración en las condiciones del medio puede precipitar con facilidad al sistema al equilibrio termodinámico; lo que en el caso de sistemas vivos no es otra cosa que la muerte.

A pesar de la extremada sensibilidad de este tipo de estructuras a perturbaciones en el medio, los sistemas vivos, por su parte, presentan una estabilidad particularmente alta, no obstante los accidentes ambientales a que se hallan continuamente expuestos.

No existe un solo ser vivo que habite un quimiostato perfecto; sin embargo todos se hallan obligados a mantener toda una serie de variables metabólicas dentro de niveles constantes. Estas "constantes fisiológicas" son obviamente función del medio circundante... pero el medio cambia continuamente.

Fuentes de inestabilidad se hallan también en muchos otros niveles, no sólo el microscópico. Al nivel superestructural existen otro tipo de elementos de perturbación igualmente críticos, en lo que respecta a la estabilidad de un individuo, tales como depredación, alteraciones atmosféricas, etc...

Los organismos requieren, por lo tanto, de un sistema que les permita amortiguar las variaciones del medio y cuyo resultado sea la estabilidad de sus funciones (de mantenimiento y reproducción, por ejemplo). Requieren de un sistema capaz de adecuarse a las diversas variantes que el medio presenta y reorganizar su respuesta fisiológica y/o conductual. En efecto, los seres vivos cuentan con los mecanismos que les permiten llevar a cabo estas formas de "adaptación fisiológica", a estos mecanismos se les conoce con el nombre general de "MECANISMOS DE REGULACION".

§ REGULACION

La intención aquí es atraer la atención sobre el hecho de que el establecimiento de un determinado mecanismo de regulación no es otra cosa que la respuesta adaptativa a la variabilidad del medio. A través de la regulación, los organismos pueden reorientar sus respuestas funcionales tan pronto se verifica una alteración en los alrededores, manteniendo, a pesar de ello, un estado estable.

Una gran cantidad de aspectos en la regulación de la fisiología celular involucra cascadas que consisten en jerarquías de proteínas regulatorias que interactúan modificándose unas a otras (Kahn, 1991). Tales cascadas de regulación se hallan presentes en procesos tan diversos como transducción de señales, expresión genética, metabolismo, diferenciación celular etc.

Un sistema de regulación es un sistema que se halla bajo la supervisión de alguna o algunas estructuras de control.

Una estructura de control es un dispositivo que introduce restricciones en los grados de libertad de un sistema (Patec 1973). Un dispositivo que obliga a una variable o conjunto de variables a asumir valores predefinidos o a moverse a lo largo de trayectorias previamente especificadas.

Un sistema de regulación consta de un cierto número de elementos en interacción. Es la particular red de interacciones, como la naturaleza precisa de éstas, la que da lugar a la característica complejidad dinámica de estos sistemas.

Son factores centrales en las redes de regulación la existencia de elementos de detección, efectores y asas de retroalimentación. Los circuitos de regulación son entidades que pueden desplazarse por sus propios medios en el espacio de variables que les caracterizan. Para ello el sistema debe tener la capacidad de percatarse del estado en el que se halla (detectores) para, en caso de requerirse, desplazarse (efectores) hacia el estado de equilibrio. Este desplazamiento genera a su vez nueva información

que, a través de los detectores es retransmitida a los efectores (retroalimentación) imponiéndose, de este modo, restricciones sobre la actividad de el sistema. La existencia de estados de equilibrio es otra de la características centrales de los circuitos de regulación. Pueden haber numerosos estados de equilibrio - multiestacionariedad -lo que en el caso de sistemas biológicos viene representada por ejemplo, por la diferenciación celular (Kauffman, 1969).

Es el objetivo aquí, el desarrollo de una metodología que permita la modelación de problemas de adaptación en ambientes variables (mediante regulación) basados en la implementación de sistemas artificiales.

II EL MUNDO ARTIFICIAL

Dada la obvia imposibilidad del enfoque experimental en el planteamiento y resolución de la gran mayoría de los problemas relativos a teoría evolutiva, se hace necesario el desarrollo de herramientas teóricas alternativas que permitan una adecuada exploración de este tipo de fenómenos.

En particular quiero atraer la atención hacia la potencialidad "experimental" que presentan los enfoques basados en el uso de sistemas artificiales.

Estos consisten básicamente en la implementación, mediante programas de computadora, de ambientes virtuales habitados por organismos abstractos capaces, a partir de reglas muy simples, de generar patrones de conducta complejos. Para ello se requiere abstraer rasgos esenciales de los sistemas naturales y, por supuesto, la simplificación de suposiciones y compromisos es sin duda inevitable.

§ ALGORITMOS GENETICOS

Como es de esperarse, aquellos modelos diseñados para abordar problemas relativos a teoría evolutiva se apoyan, principalmente, en el uso de los así llamados algoritmos genéticos (AG).

Los fundamentos de estos algoritmos se hallan contenidos en la monografía de Holand *Adaptation in Natural and Artificial Systems* (1975). Los AG son algoritmos de exploración o búsqueda de soluciones óptimas que utilizan la evolución biológica como marco de acción para sus procesos de exploración, ejecutando para ello intercambios aleatorios de información para producir organismos cada vez más adecuados. Estos algoritmos son genéticos en el sentido de que sus principales operaciones, reproducción, mutación, recombinación, simulan poblaciones biológicas. Los individuos u organismos se hallan representados por sus cromosomas, los cuales se implementan en el AG mediante arreglos o vectores de datos. Un ensamble de individuos llamado población

genera un nuevo conjunto de individuos al final de cada generación mediante la recombinación entre individuos de alto valor de "adecuación" y la ocasional introducción de mutaciones. Los AG fueron desarrollados en el campo de la inteligencia artificial como una técnica de optimización, de aplicación básicamente en problemas de ingeniería.

Veamos en que sentido los AG nos permiten modelar fenómenos de adaptación biológica y a que restricciones se hallan sujetos. Con este objeto voy a introducir una cierta notación a fin de resaltar algunos aspectos que considero importantes.

"El algoritmo genético opera sobre un conjunto $B(t)$ de v cadenas $\{G_1, G_2, G_3, \dots, G_v\}$ sobre el alfabeto $\{0, 1\}$, donde la adecuación (función a optimizar) de la cadena G_i en un momento t viene dada por una función del tipo $W=w(G_i, t)$ " (Miramontes, 1992).

La probabilidad con que el genoma G_i esté representado en la siguiente generación viene dada por

$$P_i = W_i / (\sum_j W_j) \quad (1)$$

Es decir la probabilidad depende del valor relativo de la adecuación del individuo i .

De este modo la diferencia entre W_i y P_i se corresponde con la diferencia entre adecuación absoluta y adecuación relativa.

Una vez que se genera una nueva población $B(t+1)$, puede introducirse una rutina de apareo con objeto de obtener una población recombinante, así como una cierta tasa de mutación.

De esta forma tenemos una población de individuos que se reproducen y que poseen tasas de supervivencia diferenciales. Tenemos, por lo tanto un sistema que simula el proceso de selección natural: "...la selección actúa en cualquier sitio en donde diferentes tipos de entidades reproductivas, que transmiten sus características a sus descendientes, difieran en su tasa de supervivencia y/o reproducción", (Futuyma, 1986). Si sobre una población sujeta a selección se aplican fuentes de variabilidad (mutación y/o recombinación) el resultado será un sistema

adaptativo.

De este modo puede verse que los AG son, en efecto, un modelo artificial de adaptación. Pero, ¿nos permiten éstos modelar problemas de adaptación biológica?. Hay algunos estudios acerca de la aplicabilidad de los AG en problemas biológicos relativos a la dinámica adaptativa (J.M.Gibson, 1989; B.H. Sumida, 1990), y algunos otros relacionados con la exploración de diseños óptimos en Biología (Sumida, 1990; Axelrod, 1987; Miramontes 1992).

En efecto los AG prometen convertirse, con el tiempo, en instrumentos útiles en la resolución de problemas asociados con evolución.

Para entender en que medida esto es así, hay que especificar qué entidades del proceso adaptativo se hallan explícita e implícitamente representadas en la estructura básica de los Algoritmos Genéticos.

Tenemos un arreglo G_i sobre el cual actúan las fuentes de variación, mutación y recombinación: convengamos en que G representa al genoma. Tenemos por otro lado una función que evalúa el desempeño de G_i al final de cada generación, una función del tipo $W_i = w(G_i)$: convenimos en que W representa la función de adecuación. Sin embargo, sabemos que existe la distinción (biológicamente muy importante) entre genotipo y fenotipo y que es sobre este último que actúa la selección. Es decir, la adecuación se evalúa sobre el fenotipo (J): $W = w(J_i)$. Pero dado que en los AG la adecuación es $W = w(G_i)$, ello implica que $J_i = G_i$ o, en el caso general el fenotipo es una función única y exclusivamente del genotipo: $J_i = j(G_i)$.

Es conocido que el ambiente tiene un efecto muy importante en la estabilidad de los organismos y que la adecuación es una medida de esta estabilidad. Debemos, por lo tanto, concluir que la adecuación es, adicionalmente, una función de las variables ambientales (S) que se modifican con el tiempo (aún en la escala de la historia de vida de un organismo). Hay que recordar que la adecuación es una medida de la naturaleza de la interacción entre el organismo y el ambiente: $W_i = w(J_i, S)$. Sin embargo el término S

no se halla explícitamente representado en la función de adecuación utilizada en AG lo que implica que, en cuanto a un modelo biológico, se supone constante.

De todo lo anterior, resulta que las entidades presentes en la estructura básica de los Algoritmos Genéticos son:

(Esquema I)

un genotipo	G_1
un fenotipo	$J_1 = f(G_1)$ (suposición implícita)
una población	$B = \{G_1, G_2, G_3, \dots, G_v\}$
una función de adecuación	$W_1 = w(J_1, S)$
un ambiente	$S = \text{constante}$ (suposición implícita)

De manera que, únicamente aquellos problemas de adaptación en el que el sistema pueda modelarse en los términos del esquema anterior podrán razonablemente ser abordados por los AG.

Sin embargo, el interés principal aquí es el de la dinámica adaptativa ante condiciones ambientales variables.

De entrada puede verse que el quinto término ($S = \text{const}$) constituye una restricción que habrá que modificar substituyendo la constante por una función variable en el tiempo: $S_t = f_v$.

Será necesario también la expresión explícita del efecto del estado ambiental en la función de adecuación.

Si así se hace se podrá observar que, dado un mismo organismo ($G_1 = \text{const}$), la función W_1 fluctuará en la medida en que lo hace S .

Así modificadas las cosas ya nos podemos preguntar cual será la dinámica de adaptación si S varía con el tiempo.

El caso particular de S constante, permite modelar perfectamente el fenómeno de exclusión competitiva. Por otro lado, un ambiente variable permitiría modelar el fenómeno de coexistencia de dos o más genotipos que compiten por los mismos recursos (un ejemplo de ello es el caso de los genotipos ST (standard) y CH (chiricahua) de *Drosophila pseudoobscura* cuyos valores relativos de adecuación fluctúan según una cierta variable ambiental - temperatura- (Dobzhansky 1970)).

Sin embargo, una representación como ésta no nos permite observar tal cosa como un mecanismo de adaptación a condiciones ambientales variables por parte de un mismo organismo. Es decir, pueden darse fluctuaciones ambientales incompatibles con la supervivencia de un mismo organismo ($G_1 = \text{const}$ y $W_1 = w(J_1, S) = 0$), que darían lugar a la muerte del individuo. Pero sabemos que en los sistemas reales los organismos cuentan con estrategias de ajuste fisiológico que les permiten escapar al problema:

Un individuo (estado fenotípico A) que se encuentra bajo condiciones ambientales (S_c) incompatibles con su supervivencia: $w(A, S_c) = 0$ puede a través de un mecanismo de ajuste fenotípico - recordemos que el fenotipo es un elemento en realidad variable - llevar a cabo la transición $A \rightarrow B$ tal que $w(B, S_c) > 0$.

Esto último significa que los organismos vivos cuentan con una batería de expresiones fenotípicas y que el desplazamiento de una forma a otra no ocurre al azar, sino bajo la supervisión de una estructura de control (regulación) que pone en correspondencia una cierta modalidad ambiental con la variante fenotípica adecuado. Por otra parte, es claro que estas reglas de correspondencia se hallan genéticamente programadas.

Se utilizará el término "estado" para referirnos a la particular variante fenotípica que presente un organismo. En este sentido podemos hablar, según sea el caso, de un "estado metabólico", "estado fisiológico", "estado genético", etc...

Es decir, el fenotipo (estado fenotípico) es en realidad una función resultado de la interacción entre el ambiente y un cierto esquema de regulación (\mathfrak{K}) genéticamente codificado, que dicta la forma en que se han de corresponder el ambiente y una posible variante fenotípica del organismo:

$$J = \Gamma(\mathfrak{K}, S)$$

Puede verse que el término \mathfrak{K} es análogo al concepto de mecanismo de regulación antes mencionado.

Si nuestro objetivo es modelar problemas de adaptación en ambientes variables y si, por otra parte, estamos de acuerdo en que las estructuras de regulación son las estructuras de

adaptación a la variabilidad ambiental, entonces bastará con implementar un sistema que nos permita observar la dinámica adaptativa de una estructura \bar{x} en un modelo de ambiente variable.

Dado lo anterior, tenemos que substituir el esquema (I) por otro mas general:

un genotipo	G_1	<i>ESQUEMA II</i>
un control	$\bar{x} = f(G_1)$	
un fenotipo (estado)	$J_1 = \Gamma(\bar{x}_1, S)$	
una población	$B = \{G_1, G_2, G_3, \dots, G_m\}$	
una función de adecuación	$W = w(J_1, S)$	
un ambiente	$S = f(J_1, \nu)$	

Donde ν es un factor aleatorio o de algún otro tipo que no depende del organismo.

III ABSTRACCION

Centraremos aquí la atención en la función Γ y en la estructura \mathfrak{K} .

La función Γ aplicada al objeto \mathfrak{K} , no es otra cosa que una formalización de una dinámica de regulación.

Existen tratamientos formales de sistemas complejos de elementos interactuantes. La mayoría de éstos involucran el uso de sistemas de ecuaciones diferenciales, sin embargo, su tratamiento es particularmente difícil dado su carácter no lineal y la frecuente imposibilidad de su resolución analítica.

Existe una fuerte tendencia hacia la posibilidad de extraer los rasgos cualitativos esenciales de estas dinámicas mediante procedimientos más simples. Es por ello que se ha propuesto repetidamente el uso de aproximaciones lógicas a estos problemas (Kauffman, 1967; Glass & Kauffman, 1973; Thomas, 1973; Richelle, 1985; Van Ham, 1985).

La descripción lógica utiliza variables con un número limitado de valores (variables discretas), usualmente sólo dos, 1 y 0 (en cuyo caso se habla de una descripción booleana).

En su forma más simple la descripción lógica asocia una variable binaria X a cada uno de los elementos que forman parte del sistema.

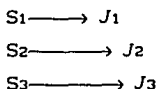
§ EL PRIMER ESBOZO

Supongamos un organismo que habita un medio cualquiera, un medio sujeto a variaciones. Podemos suponer un conjunto de posibles respuestas del organismo ante cada una de las variantes que el medio presente. Voy a llamar "respuesta" a cualquier de las dos posibles líneas de acción que el organismo pudiera seguir: una reorganización en sus funciones internas tendiente a adecuarse a

la variación del medio, o bien, una modificación que el organismo activamente lleve a cabo en las propias condiciones externas (también existe la combinación de ambas).

Vamos a suponer (sin perder generalidad) que el medio se mueve a lo largo de una serie de estados discretos S_1, S_2, S_3, \dots etc. Para cada una de éstos existe una respuesta adecuada: J_1, J_2, J_3, \dots (estados fisiológicos) respectivamente.

Nuestro organismo hipotético debe contar con un sistema capaz de percatarse de la naturaleza del medio en un momento dado y, a continuación, echar a andar la respuesta que corresponde. Lo anterior implica un sistema de conexión como el que sigue:



Los elementos que conforman al arreglo J_1 pudieran representarse mediante variables booleanas.

En cuanto a los elementos S_i (el medio) pudieran también representarse mediante un arreglo de variables lógicas (0 o 1); sin embargo, como veremos más adelante, esto no necesariamente tiene que ser así.

§ EL ORGANISMO Y EL MEDIO

Representemos el estado ambiental mediante el vector $S = \{S_1, S_2, S_3, \dots, S_m\}$

y el estado fisiológico (el fenotipo) mediante el vector

$$X = \{X_1, X_2, X_3, \dots, X_n\}.$$

Pudiera suceder (siempre ocurre) que entre las variables S_i existiera un cierto tipo de interacción, una cierta influencia. Esta deberá representarse a través de una función que ponga en

relación la variable S_i con alguna de las otras. En el caso general:

$$S_i^{(t+1)} = f^{(t)}(S_1, S_2, S_3, \dots, S_m)(t) \quad a)$$

Sin embargo, como es de suponerse, es difícil imaginar una función biológica que no modifique al medio - al menos en lo que respecta al entorno inmediato del individuo-, por lo tanto:

$$S_i^{(t+1)} = f^{(t)}(S_1, S_2, S_3, \dots, S_m, X_1, X_2, X_3, \dots, X_n) \quad b)$$

Algo análogo sucederá con las variables j_i :

$$X_i^{(t+1)} = f^{(t)}(S_1, S_2, S_3, \dots, S_m, X_1, X_2, X_3, \dots, X_n) \quad c)$$

La forma precisa así como los parámetros de la función f en la ecuación (b) son estrictamente una propiedad del medio; una restricción externa que no depende del organismo, salvo en lo que respecta a su susceptibilidad a la actividad de éste. Por otra parte las funciones f_i en la ecuación (c) representa precisamente el conjunto de propiedades que definen al organismo.

De esta manera, en lo sucesivo, cuando se hable de un organismo nos referiremos básicamente al conjunto de n funciones $X_i = f_i$. Como más adelante veremos esta definición guarda estrecha relación con lo que posteriormente hemos de llamar el "genoma" de un organismo.

Dada la naturaleza de las variables X_i , es evidente que las funciones f_i serán funciones lógicas.

§ EL MODELO

Dos vectores definen el estado del sistema o red de regulación:

$$X = (X_1, X_2, X_3, \dots, X_n);$$

$$X_i = 0 \text{ ó } 1;$$

$$S = (S_1, S_2, S_3, \dots, S_m); \quad S_i \in R$$

El sistema consta de n variables lógicas (genético-fisiológicas) y m variables continuas (ambientales). La interacción existente

entre las variables lógicas ($X_i \rightarrow X_j$) vendrá representada por una matriz $G(n \times n)$; cada elemento G_{ij} representa el tipo de interacción entre la variable lógica X_i y la variable X_j . Cada elemento G_{ij} puede tomar los valores 0, 1 ó -1; representando interacciones respectivamente, nulas, activadoras o inhibitoras.

Las interacciones ($S_j \rightarrow X_i$) vendrán representadas por una matriz $Q(m \times n)$, donde el elemento Q_{ji} indica el tipo de interacción entre la variable continua S_j y la variable lógica X_i . Al igual que en G cada elemento Q_{ij} puede tomar los valores 1, 0, -1.

Dado que ésta es una red de umbrales (Esto es, la transición en el valor de las variables lógicas depende de si la suma de señales de entrada traspone cierto umbral), a cada variable X_i le corresponde una magnitud P_i ($P_i \geq 0$) que representa la intensidad de su actividad. En otras palabras, la magnitud de la influencia que esta variable ha de tener sobre otra variable.

De esta manera se define un vector $K = (P_1 X_1, P_2 X_2, P_3 X_3, \dots, P_n X_n)$ en donde cada elemento K_i toma los valores P_i ó 0, dependiendo del valor de la variable lógica X_i . Existe, también, por cada variable X_i otra cierta magnitud W_i ($-h \leq W_i \leq +h \dots$ donde $2h$ es un intervalo máximo cualquiera), el arreglo de los cuales define al vector W , cuyo papel se verá a continuación.

Debido a que el interés de las redes de regulación es su comportamiento dinámico, Expongo a continuación el proceso que define la transición $X(t) \rightarrow X(t+1)$:

$$E_1 = K(t) \times G; \quad 1)$$

$$E_2 = S(t) \times Q; \quad 2)$$

$$U = E_1 + E_2 + W \quad 3)$$

$$X_i(t+1) = \mathcal{C}(U_i); \quad 4)$$

Donde la función \mathcal{C} (que se aplica a cada elemento i del vector U) se define como sigue:

$$X_i(t+1) = \mathcal{C}(y) = 0; \text{ si } y < 0; \quad 5)$$

$$X_i(t+1) = \mathcal{C}(y) = 1; \text{ si } y > 0;$$

$$X_i(t+1) = \mathcal{C}(y) = X_i(t) \text{ si } y = 0;$$

Puede verse que E_1 es un arreglo en el que el elemento E_{1i} representa el efecto total de las demás variables lógicas sobre la variable X_i .

De la misma forma cada elemento E_{2i} representa el efecto total de las variables continuas (S), sobre cada variable X_i .

Por otro lado, toda variable lógica que responde a una función de umbral: $E > W_i \Rightarrow X_i = 1$; donde E es una influencia ejercida sobre la variable X_i y W_i es el umbral, puede representarse de la forma:

$$E - W_i > 0 \Rightarrow X_i = 1$$

En el caso más general la función podría expresarse como

$$\sum E_j + W_i > 0 \Rightarrow X_i = 1$$

Donde tanto W_i como cada influencia parcial E_j pudieran tomar cualquier signo.

De esta forma, podría pensarse que el vector W constituye esencialmente un arreglo de umbrales; pero también, y más interesantemente, cada elemento W_i podría representar una cierta influencia basal y de carácter constante ejercida sobre la correspondiente variable X_i .

Las ecuaciones 1,2,3 y 4 determinan la secuencia de transiciones $X(t) \rightarrow X(t+1)$. Es decir, el estado del "sistema genético" pero si hemos de observar su comportamiento en el contexto de un ambiente variable, tenemos que hablar de la naturaleza de la transición $S(t) \rightarrow S(t+1)$.

Esta transición podría derivarse fácilmente a partir de cualquier modelo matemático del ambiente planteado en términos de ecuaciones en diferencias:

$$S_i(t+1) = S_i(t) + f(S_1, S_2, S_3, \dots, S_m, X_1, X_2, X_3, \dots, X_n) \quad (6)$$

Las variables S pueden ser tanto de naturaleza biótica como abiótica.

Nótese que en la ecuación (6) se introducen elementos de control lógico sobre la dinámica de una variable continua. Se ha observado que este procedimiento no altera los rasgos cualitativos esenciales del sistema (Glass & Kauffman 1972).

Hay que hacer notar que los términos X_1, X_2, \dots etc, de la ecuación (6) corresponden a los elementos del vector X (estado fenotípico) de un solo organismo, de una sola estructura de regulación (\mathbb{R}). Es decir se va a suponer que las variables S_i (el ambiente) sólo se afectaran por una sola estructura de regulación a la vez¹.

Las funciones S deberán modelar las interacciones y restricciones del propio medio ambiente, así como el impacto de los organismos en él.

Hay que aclarar que la presente formalización permite la sustitución de variables ambientales continuas por variables discretas y, en particular, lógicas.

Durante los últimos años se ha mostrado que la descripción de circuitos de regulación basada en el uso de autómatas asincrónicos constituye un método más completo y preciso (Van Ham 1985, Thomas, 1979) estos sistemas involucran el uso de "contadores" asociados a cada variable lógica con el fin de retrasar su respuesta. Posteriormente se ha propuesto el uso de funciones más complejas para cada "contador" (Richelle, 1985), lo cual introduce una mejor descripción en la dinámica de interdependencias entre las variables lógicas.

En las anteriores modelaciones de redes de regulación las estructuras se tratan como sistemas cerrados en los que no existen perturbaciones externas. En el presente modelo la red booleana ha sido concebida como una red sincrónica. Pero la introducción de la matriz Q permite la interacción entre la red y un ambiente caracterizado por la presencia de variables continuas de dinámica compleja, como resultado de lo cual, como se verá más adelante, se obtiene una red booleana asincrónica. En nuestras redes los "contadores" de la descripción asincrónica se corresponden con las variables ambientales S .

En el mundo real, sin duda ocurre que diferentes entidades de control (organismos distintos) afectan simultáneamente las mismas variables ambientales. Aquí se supone que el efecto de dinámicas distintas es despreciable en la dinámica local.

En materia de modelos asincrónicos, este modelo introduce, en calidad de novedad:

- 1.- La posibilidad de que la forma de la función que caracteriza a un "contador" en la descripción asincrónica, pueda variar dependiendo del estado del sistema genético (vector X).
- 2.- la posibilidad de introducir elementos de interdependencia entre los propios "contadores".
- 3.- la posibilidad de acoplar más de una variable lógica a un determinado "contador".

Es así como la buscada función Γ viene dada por la función de variación:

$$J(t) = \mathcal{E}(K(t-1) \times G + S(t-1) \times Q + W) \quad (7)$$

donde

$$K = \{J_1P_1, J_2P_2, J_3P_3, \dots, J_nP_n\}$$

$$\text{y } J = X$$

Donde la función \mathcal{E} se define en (5).

Por último, la estructura \mathfrak{K} vendrá dada por los objetos Q, G, P y W (que tendrán que codificarse en un arreglo lineal de caracteres: el genoma). Función que tendrá, por supuesto, que ser ensayada dinámicamente en el ambiente S.

Lo anterior significa básicamente lo siguiente:

Tenemos un genoma G que tendrá que ser decifrado para dar lugar a los objetos Q, G, P y W:

$$G \rightarrow \{Q, G, P, W\};$$

La ecuación (7) - versión compacta de las ecuaciones 1, 2, 3, 4 y 5 aplicadas a estos objetos y al estado del ambiente (S) darán como resultado el comportamiento dinámico del sistema.

Tenemos, por lo tanto, una estructura cuya conducta depende del medio y del genotipo:

$$J = \Gamma(\mathfrak{K}, S);$$

κ constituye un sistema de funciones lógicas que ligan a las variables involucradas (genéticas y ambientales). Cada vez que se efectua una alteración en las entidades Q,G,P y W, se efectua una alteración en la naturaleza de las correspondientes funciones lógicas.

IV FUNCIONAMIENTO DEL MODELO

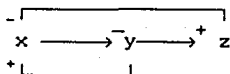


figura 1

En el esquema de la Figura 1 se muestra un circuito regulatorio en el que el estado de cada variable es una función del resto de las variables. El estado del circuito se define mediante el vector (x,y,z) . Cada una de las variables es una variable booleana y los signos determinan la naturaleza de la interacción.

Supongamos que las funciones son las siguientes¹:

$$X = \overline{Z} \cdot Y$$

$$Y = \overline{X}$$

$$Z = Y$$

Lo cual define la siguiente tabla de transiciones

X Y Z (t)	X Y Z (t+1)
0 0 0	→ 0 1 0
0 0 1	→ 0 1 0
0 1 0	→ 1 1 1
0 1 1	→ 0 1 1
1 0 0	→ 0 0 0
1 0 1	→ 0 0 0
1 1 0	→ 1 0 1
1 1 1	→ 0 0 1

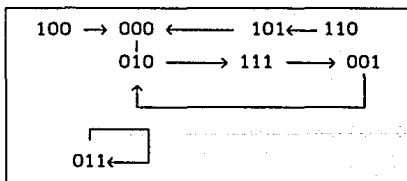


figura (2)

La tabla representa la versión tabulada de el estado del vector

¹En estas funciones el signo '+' representa la suma lógica y '.' es el producto lógico. La función es igual a 1 si se cumple la condición del segundo miembro.

(x, y, z) como función del estado anterior.

El diagrama de la Figura 1 no es suficiente para determinar inequívocamente las funciones que dan lugar a las transiciones indicadas en la tabla.

Por ejemplo, las siguientes dos funciones para X son igualmente consistentes con las interacciones indicadas en la figura.

(t)	(t+1)		(t)	(t+1)	
Y Z	X		Y Z	X	
0 0	0		0 0	1	
0 1	0		0 1	0	
1 0	1		1 0	1	
1 1	0		1 1	1	
		(1)			(2)

Estas diferencias no se expresan en el diagrama por lo que en el caso general se podría trabajar con funciones tabuladas. Sin embargo, por razones que más adelante se aclaran, para nosotros será más conveniente utilizar el formalismo expuesto en la sección anterior.

Construyamos una estructura \tilde{x} para este circuito:

$$P = (2, 2, 2)$$

$$W = (-1, 1, -1)$$

El vector P representa el arreglo de pesos (magnitud de la interacción) de cada variable, mientras que W representa el arreglo de influencias basales de cada variable (estado y magnitud del mismo en ausencia de interacciones).

Dado que aquí no hay variables continuas, todo el sistema puede ser tratado como una red booleana. Por lo tanto, no hace falta la matriz Q.

La matriz G se establece de acuerdo con las interacciones del diagrama:

$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{c} x \\ y \\ z \end{array} \left| \begin{array}{ccc}
 & x & y & z \\
 0 & -1 & 0 \\
 +1 & 0 & +1 \\
 -1 & 0 & 0 \end{array} \right.
 \end{array}$$

Recuérdese que cada elemento G_{ij} es la influencia que la variable j recibe de la variable i.

El vector K de nuestro formalismo recordemos que se define como:

$$K = (X \cdot P_x, Y \cdot p_y, Z \cdot P_z)$$

En este caso no hay estado ambiental S y tampoco hay matriz Q por lo que la secuencia de operaciones se reduce a la siguiente:

$$J = (x, y, z)$$

$$E_1 = K \times G \quad 1)$$

$$U = E + W \quad 2)$$

$$J_x = \mathcal{E}(U_1)$$

$$J_y = \mathcal{E}(U_2) \quad 3)$$

$$J_z = \mathcal{E}(U_3)$$

Apliquemos la función \mathcal{E} a un determinado estado inicial utilizando la estructura \mathcal{K} planteada:

Iniciemos con $J_t = (1, 1, 0)$;

$$K = (2, 2, 0)$$

$$E_1 = (2, 2, 0) \times G = (2, -2, 2)$$

$$U = (2, -2, 2) + (-1, 1, -1) = (1, -1, 1)$$

$$J(t+1) = \mathcal{E}(1, -1, 1) = (1, 0, 1) \quad a)$$

Continuemos a partir de este último estado:

$$J(t+2) = \mathcal{E}([(2, 0, 2) \times G] + W) = (0, 0, 0) \quad b)$$

La secuencia así generada fué (vease la Figura 2):

$$1 \ 1 \ 0 \longrightarrow 1 \ 0 \ 1 \longrightarrow 0 \ 0 \ 0$$

La razón por la que el vector P se definió como $(2, 2, 2)$ fué la necesidad de que las interacciones (que supuestamente son efectivas) sean capaces de exceder los umbrales de acción definidos por el vector W . Es decir, si el vector P fuera igual a $(1, 1, 1)$ ninguna interacción sería capaz de mover al sistema de su estado inicial. La efectividad del vector P viene determinada por la naturaleza del vector W que determina un arreglo de umbrales.

Pero ¿ para qué utilizar umbrales asociados a cada elemento si la red se compone exclusivamente de variables lógicas?, pues para permitir a la red interactuar con un sistema de variables continuas...

La esencia de una red asincrónica radica en la introducción de contadores asociados a cada variable (Thomas,1991). Este contador tiene la función de retrasar la respuesta de la variable sobre la que actúa.

Supongamos que nuestro sistema se halla en el estado (1,1,0).

Partiendo de este estado hay un comando que indica a la variable Y ejecutar la transición $1 \rightarrow 0$ y a la variable Z ejecutar la transición $0 \rightarrow 1$

Vamos a suponer que la variable Y responde con mayor lentitud que la variable Z. En estas condiciones la transición de estados será:

$$1\ 1\ 0 \longrightarrow 1\ 1\ 1$$

y no

$$1\ 1\ 0 \longrightarrow 1\ 0\ 1 \text{ como ocurriría con una red sincrónica.}$$

La magnitud del retraso en la respuesta de cada variable viene dada por un contador O_i . De manera que el futuro de un sistema quedará determinado no sólo por el estado de las variables lógicas involucradas sino también por el estado de los respectivos contadores O_1, O_2 , etc.

Al final de la sección anterior se comentó que una red sincrónica inmersa en un ambiente de variables continuas da como resultado una red asincrónica. Expliquemos en qué consiste esto.

Supongamos que una cierta variable (S) ambiental continua sigue el comportamiento de la siguiente curva.

Si esta variable interactúa con las de nuestra red, el tiempo de respuesta de cada una dependerá de sus respectivos umbrales.

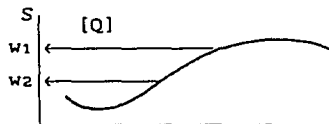
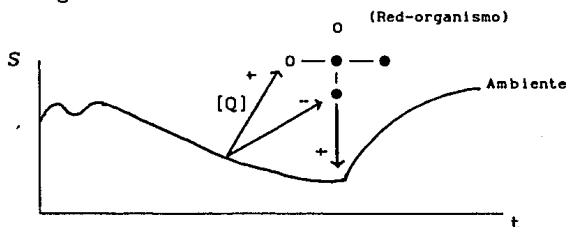


Figura (3)

Además de ello existen las interacciones entre los elementos de la red. De manera que el futuro de un sistema así, viene determinado por el estado del sistema y el de la variable S en cuestión. La interacción entre el sistema ambiental y las variables lógicas vienen dadas, como ya se dijo, por la matriz Q. De lo anterior se entiende la importancia de los umbrales W_i como

un sistema general de interacción (y por tanto la introducción de P).

La modelación de un sistema biológico se enriquece aún más si adicionalmente se permiten alteraciones de S por parte de las variables lógicas.



La matriz Q juega aquí un papel central en lo que respecta a la generación de asincronía en la conducta del sistema y en la dependencia entre la dinámica ambiental y las decisiones de control que ejecutan las redes-organismos.

§ CODIFICACION Y VARIACION

Los objetos G, Q, W y P se pueden codificar con facilidad en un arreglo lineal.

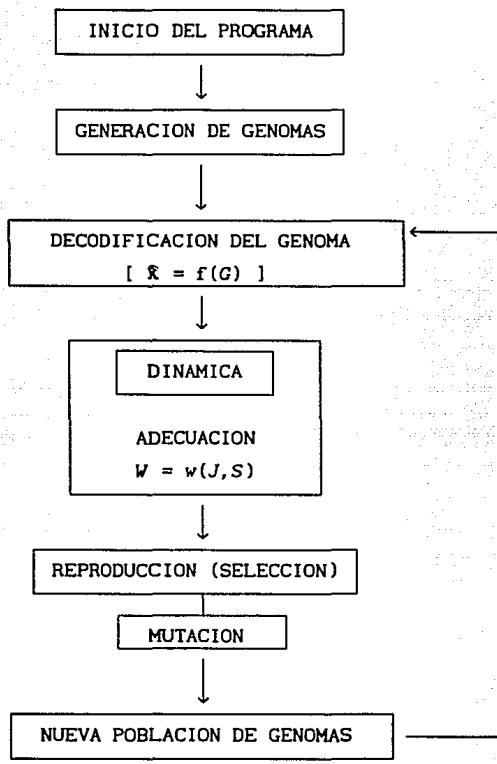
En el presente trabajo y respondiendo únicamente a razones de comodidad, se utilizó un código ternario {0,1,2}.

El espacio asignado a cada elemento W_i y P_i fué tal que sus valores se hallan entre el 0 y el 242 de los números enteros.

En la Figura 4 se muestra la estructura general del algoritmo utilizado.

Hay que aclarar que en el presente trabajo el único operador genético utilizado fué la de mutación puntual.

Las observaciones correspondientes al uso de una rutina de recombinación en este sistema se discuten en la sección final de este trabajo.



(*) DINAMICA

ESTADO INICIAL

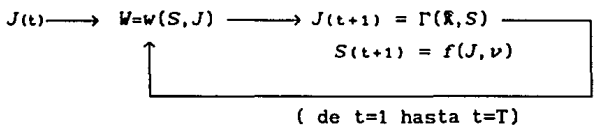


Figura 4

V JUGANDO CON EL SISTEMA

La ecuación 6 describe la variación discreta de la estructura fenotípica J . Esta variación se halla bajo el control \bar{x} y no hay manera de saber *a priori* cual será su efectividad en un particular ambiente (gobernado por las m ecuaciones S_i).

Es por ello que deberá ensayarse el comportamiento dinámico de la población de estructuras \bar{x} (generadas por la población de genotipos G_1, G_2, G_3, \dots) durante un cierto tiempo T al final del cual se evaluará la adecuación total por organismo. Ello determinará qué genotipos se hallarán representados en la próxima generación.

§ UN PROBLEMA DE RANAS

Podemos imaginar un ambiente virtual extremadamente simple: De una sola dimensión.

En este ambiente se desplaza una entidad que tiene acceso únicamente a dos formas de conducta: moverse hacia arriba o hacia abajo a lo largo de esta dimensión... como la rana de la recta numérica.

El ambiente S puede variar de dos formas:

- 1.- En su valor inicial S_i que se determinará según una cierta distribución probabilística.
- 2.- En la forma en que el organismo modifica a S (en su entorno inmediato).

El ambiente vendrá dado por una recta de números enteros (1 al 242). El organismo será ubicado inicialmente en una posición arbitraria y transcurrido un cierto tiempo T se observará y seleccionará a aquellos organismos que se encuentren en una posición de equilibrio predefinida (C).

De manera que la función de adecuación pudiera expresarse como:

$$W = 1/[1 + |C - S_T|].$$

Está claro que la posición final (S_T) será función de la

posición inicial y de las capacidades de movilización del organismo.

Para empezar coloquemos a los organismos (20 en total) siempre en la posición inicial $S_1=1$. Elijamos, en calidad de posición de equilibrio, $C=121$ y $T=25$.

En este sistema se presentan dos problemas para el organismo:

- 1.- Debe desplazarse en la dirección $\rightarrow 121$.
- 2.- Debe detenerse al llegar a $S = 121$.

Se asignará a cada organismo un total de cuatro variables de control (X_1, X_2, X_3, X_4), dos de las cuales serán funciones de desplazamiento (digamos X_3 y X_4).

La regla de movimiento será:

$$S(t) = S(t-1) + 10(X_3 - X_4)$$

En estas condiciones, si corremos el programa durante 70 generaciones y graficamos la adecuación promedio de la población contra número de generaciones obtenemos el resultado que a continuación se muestra (Figura 5).

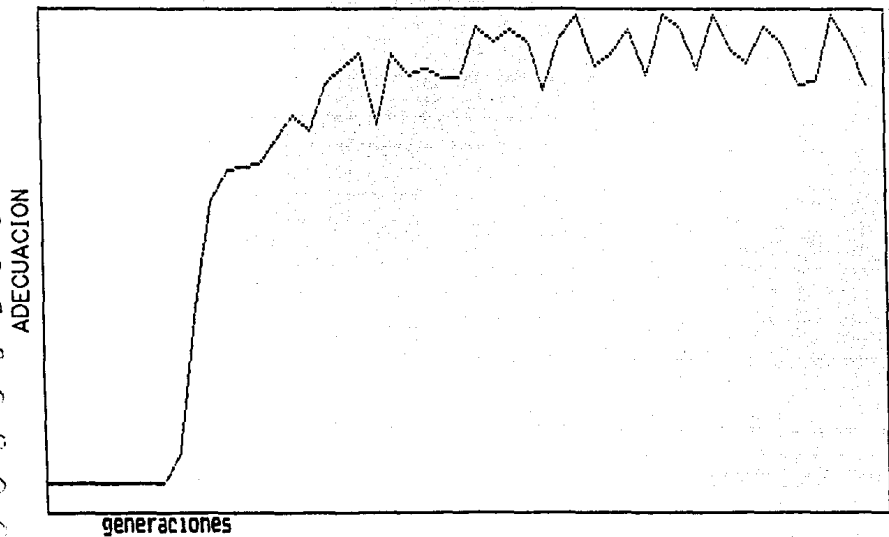
En este caso la simulación se hizo con una tasa de mutación de 0.07/base

Si analizamos la estructura \bar{X} de uno de los organismos resultantes de la simulación, encontramos lo siguiente:

$$Q = \{ 1, -1, 0, 0 \} \quad P = (236, 195, 212, 43)$$
$$G = \begin{vmatrix} 0 & -1 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 1 \end{vmatrix} \quad W = (-95, -28, 21, -19)$$

Lo anterior puede representarse esquemáticamente de la siguiente manera:

FIGURA 5





El sistema de ecuaciones lógicas correspondientes es:

$$X_1 = (S > 95)$$

$$X_2 = 0$$

$$X_3 = \neg X_1$$

$$X_4 = 0$$

Y por último la secuencia de eventos es la siguiente:

X1	X2	X3	X4	S
0	0	1	0	1
0	0	1	0	11
0	0	1	0	21
0	0	1	0	31
0	0	1	0	41
0	0	1	0	51
0	0	1	0	61
0	0	1	0	71
0	0	1	0	81
0	0	1	0	91
0	0	1	0	101
1	0	1	0	111
1	0	0	0	121
1	0	0	0	121
1	0	0	0	121
1	0	0	0	121

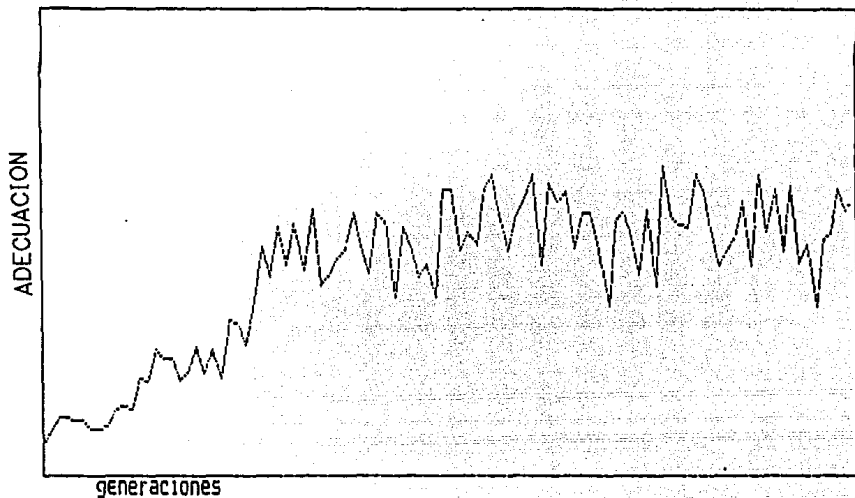
De este modo encontramos que el sistema resuelve el problema planteado a través del establecimiento de un mecanismo de regulación.

En este caso el medio (inmedato) varía únicamente como función

TM=0.07

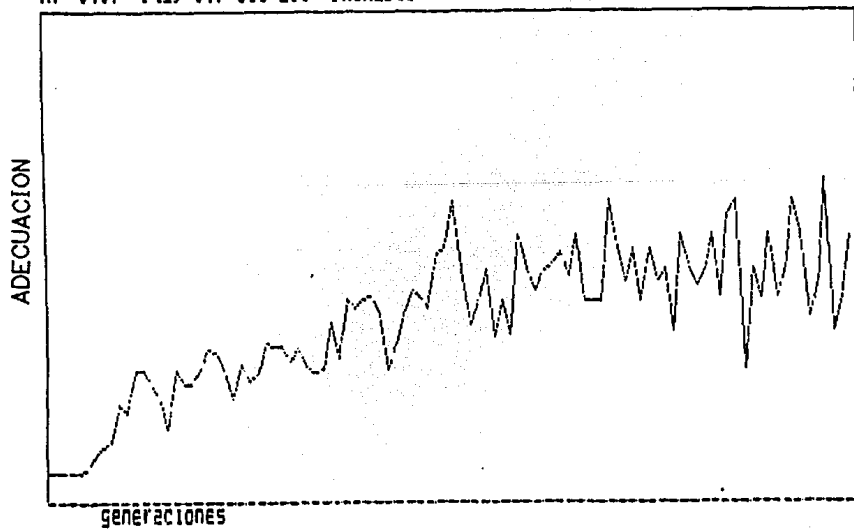
(241-1) P(1)=0.9 CIC=100

FIGURA 6



TM= 0.07 P(1)=0.7 CIC=100 PROMEDIO

FIGURA 7



de la actividad del organismo.

Este individuo inicia su desplazamiento en la dirección creciente mediante la función X_3 , que a su vez se halla bajo control negativo por parte de la función X_1 . Por último la función X_1 se activa tan pronto se excede un determinado umbral en S (retroalimentación negativa).

En este caso, las condiciones selectivas fueron tales que el organismo se halla, al cien por ciento, bajo la necesidad de resolver el problema.

Veamos a continuación qué efecto tiene la introducción de condiciones iniciales alternativas sobre la dinámica adaptativa.

Para estudiar esto definamos sólo un par de condiciones iniciales, digamos $S_1=1$ o $S_1=241$. Seleccionemos, como en el caso anterior, por la posición central ($C=121$). Asignemos una probabilidad $P(1)$ (por individuo) para la posición inicial $S_1=1$, de manera que $P(241)=1-P(1)$.

En este caso los organismos se enfrentan al problema de "saber" aproximarse al punto selectivo ($C=121$) por arriba o por abajo.

A este respecto nótese que el sistema de regulación obtenido en el primer experimento sólo sabe resolver su problema "desde abajo" (i 121).

En la Figura 6 se muestra la adecuación promedio de la población como función del número de generaciones, para un valor $P(1)=0.9$ y $P(241)=1-P(1) = 0.1$.

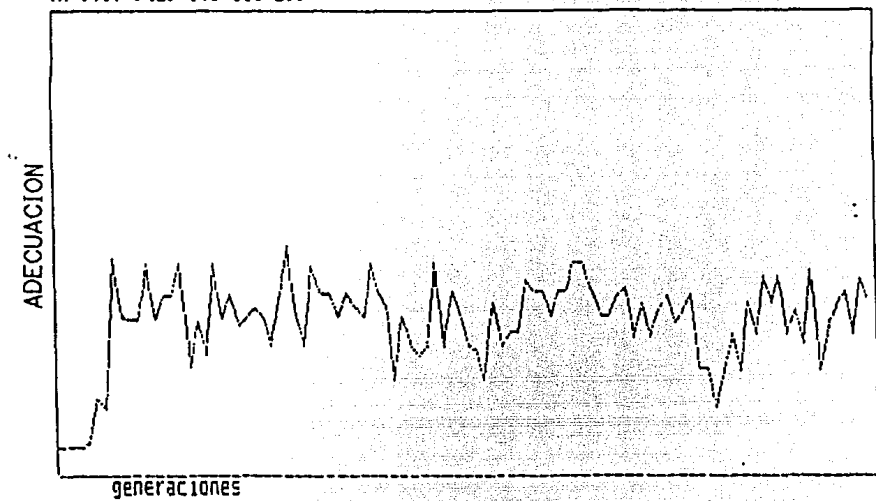
Las figuras 7 y 8 muestran experimentos similares con valores para $P(1)$ de

0.7 y 0.5 respectivamente.

Puede observarse que la adaptación del sistema es defectuosa pero ello puede deberse a que los organismos responden en forma parcial a ambas variantes ambientales o a que sólo responden bien a una sola, ignorando la otra. Una forma de determinar qué

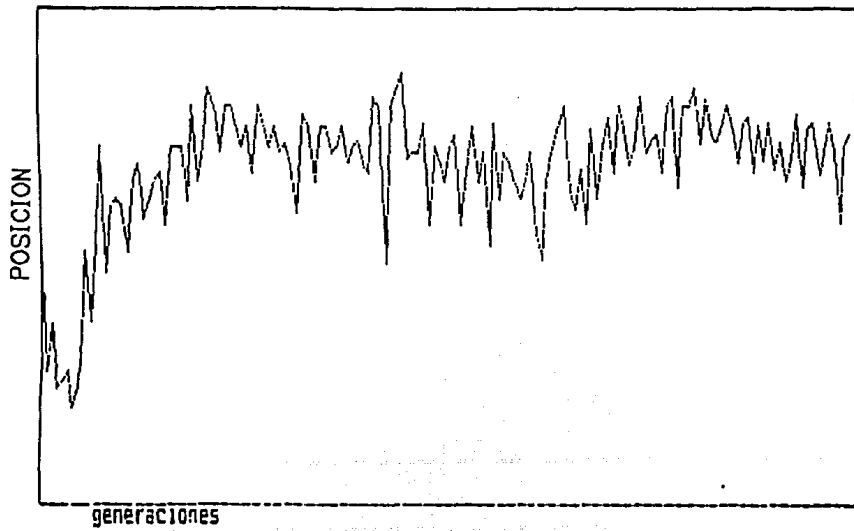
TM=0.07 P(1)=0.5 CIC=100

FIGURA 8



TM=0.07 CIC=100 P(1)=0.7 (1-241)

FIGURA 9



es lo que ocurre es mediante el experimento que se muestra en la Figura 9, en donde se observa para el caso de $P(1)=0.7$ la posición promedio de los individuos como función del número de generaciones. Como puede notarse, se observa un sesgo hacia una de las direcciones, indicando que el problema para posiciones superiores a 121 no se haya resuelto.

Si las facultades de desplazamiento de la población de organismos fueran nulas, la posición promedio, para $P(1)=0.7$, sería de 73.

121 sería el promedio esperado para una población que regulara su posición independientemente de la ubicación inicial.

Tenemos, pues, un sistema en el que el ambiente presenta básicamente dos variantes (las posiciones iniciales), M_1 y M_2 , para cada una de ellas existe una respuesta adecuada particular, J_1 y J_2 (desplazamiento en dirección 1 121 o desplazamiento en dirección 242 121). En una generación una cierta fracción de los individuos parte de la condición M_1 y el resto de la condición M_2 . Vemos que para fracciones tan elevadas como 0.5, el sistema adaptativo continúa ignorando el problema planteado por una de las variantes iniciales.

No importa con que frecuencia se presente una segunda variante ambiental, mientras esta sólo afecte a una cierta fracción de la población, el sistema sólo se adaptará a una de ellas.

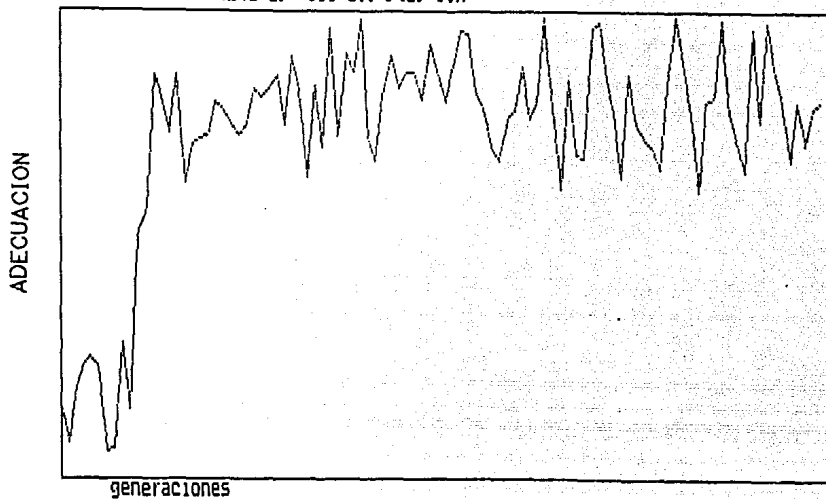
En estos experimentos una misma población, en una misma generación, tiene acceso, simultáneamente, a dos condiciones ambientales alternativas, con arreglo a una cierta probabilidad. Es decir, las dos condiciones iniciales M_1 y M_2 coexisten en el tiempo. Pero, qué pasaría si estas condiciones se alternaran de manera que en cierto momento, toda la población se hallara o en una condición o en la otra. Dicho en otras palabras qué pasaría si M_1 y M_2 no coexistieran.

Para ello será cuestión de introducir una probabilidad de transición que afecte a toda la población y, adicionalmente, habrá que modificar un poco el programa de manera que cuando la adecuación promedio de los organismos sea igual a cero la

TH=0.07

(241-1) CIC=100 P(1)=50%

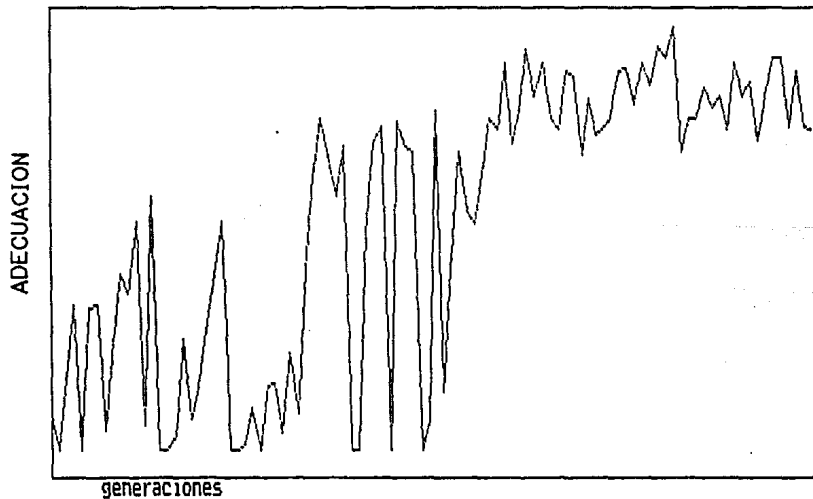
FIGURA 10



TH=0.07

(241-1) P(1)=60 CIC=100

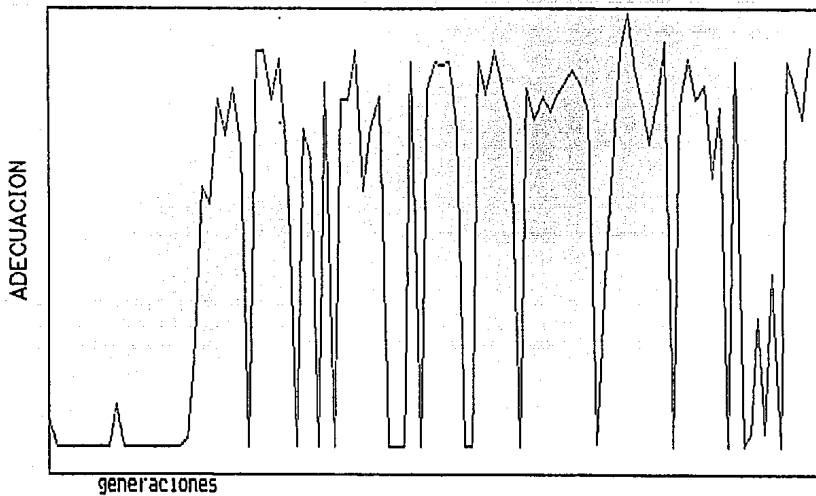
FIGURA 11



TM=0.07

(241-1) P(1)=70 CIC=100

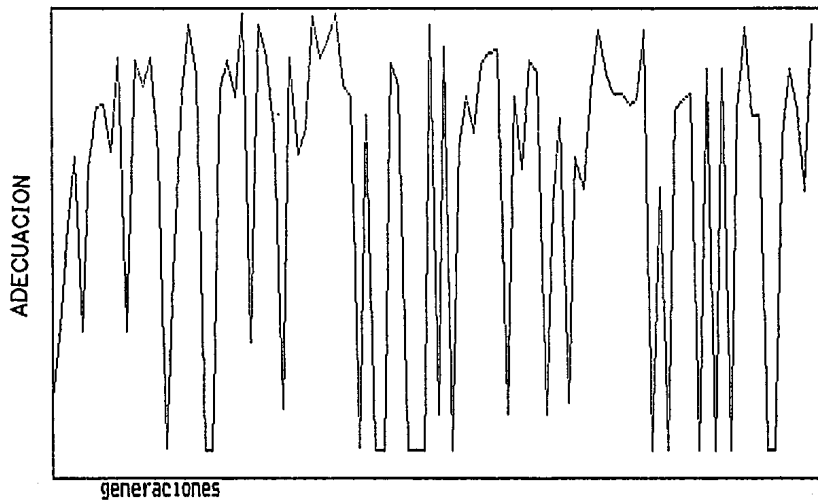
FIGURA 12



TM=0.07

(241-1) P(1)=80

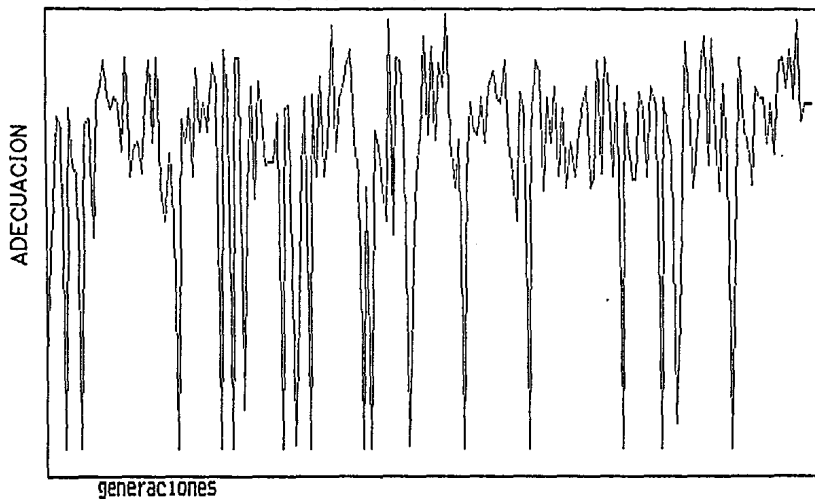
FIGURA 13



TM=0.07

CIC=200 P(1)=90 (1-241)

FIGURA 14



población pase a la siguiente generación sin selección alguna. Esto nos permitirá observar el desempeño de la población cuando, durante su historia, se presenten fluctuaciones adversas.

En la Figura 10 se puede ver la dinámica adaptativa para un sistema en el que la probabilidad con que la población parte de la posición 1 es igual a 0.5. Como puede verse el sistema logró adaptarse a ambas condiciones (que se presentan a la población con igual frecuencia). Al elevar $P(1)$ a 0.6 se observa una cierta dificultad en la adaptación (Figura 11), en la que las caídas abruptas en la adecuación corresponden con las ocasiones en que se presenta la condición inicial $S=241$, cosa que ocurre con una frecuencia de 0.4. Esto se observa más claramente en las figuras 12, 13 y 14 correspondientes a valores de $P(1)$ de 0.7, 0.8 y 0.9 respectivamente.

Para estos casos se observa que el sistema deja por completo de responder a una de las condiciones ambientales iniciales.

Aparentemente sólo se presenta una respuesta adaptativa ante la variación ambiental cuando ésta afecta a toda la población y se da con determinada frecuencia.

Es posible que, dependiendo del sistema, se pueda definir una especie de frecuencia crítica de variación por encima de la cual la capacidad adaptativa del sistema se anule por completo.

§ REPRESORES Y ACTIVADORES

El efecto que la frecuencia de variación ambiental tiene sobre las estructuras de regulación ha sido tratado especialmente por Savageau (1974) en su teoría de la demanda "El uso de proteínas regulatorias positivas o negativas en el control de operones inducibles se halla correlacionado con qué tan frecuente o infrecuente es la presencia del sustrato del sistema en el ambiente natural".

De acuerdo con él:

- 1.- Una función reguladora (como cualquier otra) posee una tendencia mutacional en la dirección de su pérdida.
- 2.- El costo de encender una función metabólica sin necesidad es alto.

Las premisas anteriores, supuestamente, generan fuerzas selectivas cuyo resultado final sería:

- I.- Utilización de activadores en sistemas de alta demanda.
- II.- Uso de represores en sistemas de baja demanda.

El argumento de Savageau es el siguiente: "Organismos utilizando operones bajo control represor (R) que sufren mutaciones causantes de expresión constitutiva ($R \rightarrow R^-$), es bastante probable que se hallen en desventaja cuando los productos enzimáticos del operón raramente se utilizan y su síntesis constituye un gasto ... Bajo estas circunstancias, tales mutantes serán eliminadas de la población y los organismos con el mecanismo de control funcional serán seleccionados" (Savageau, 74); en el caso de operones bajo control activador las conclusiones son justamente las contrarias: "... Por otro lado, en un ambiente que demanda continuamente la expresión del operón, los organismos con un control funcional por parte de un activador se seleccionan y las mutantes incapaces de inducir el operón se eliminan... mientras que su uso (el de operones bajo control activador) se pierde evolutivamente (por tendencia mutacional) en un ambiente que rara vez demanda expresión".

En este apartado se hará una exploración de este problema en términos del presente sistema de modelación.

Centraremos primero la atención en la modelación de las premisas 1 y 2.

1.- Ante todo, en este problema es relevante la distinción entre reguladores y genes estructurales. Por lo tanto debemos asignar a cada "organismo" un par de funciones reguladoras (R_1 y R_2) y un par de funciones "metabólicas" (D_1 y D_2). La matriz Q permite la interacción entre el ambiente y cualquiera de las variables de control. En este caso nosotros debemos restringir la interacción del ambiente únicamente a las funciones reguladoras ($S \rightarrow R_1$), cosa que se resuelve con una pequeña modificación de la matriz Q .

$$\begin{array}{cc} & R_1 & R_2 \\ S_1 & | & Q_{11} & Q_{12} & | \\ S_2 & | & Q_{21} & Q_{22} & | \end{array}$$

Por simplicidad la matriz de interacción entre funciones de control (G) puede representarse de la siguiente manera:

$$\begin{array}{cc} & D_1 & D_2 \\ R_1 & | & G_{11} & G_{12} & | \\ R_2 & | & G_{21} & G_{22} & | \end{array}$$

La matriz G planteada de esta forma permite interacciones únicamente entre las funciones metabólicas y los reguladores ($R_i \rightarrow D_j$). El valor de los elementos G_{ij} determina la naturaleza inhibidora, activadora o nula de la interacción entre el regulador y su función asociada.

En estas condiciones la inactivación de un regulador corresponde con un valor $G_{ij} = 0$, es decir la función D_j queda sin regulación alguna. El estado en que se encuentre la función D_j , en el caso en que $G_{ij} = 0$, dependerá del valor del elemento W_j asociado (recuerda que el Vector W representa el arreglo de influencias basales sobre cada elemento lógico). Si $W_j < 0$ entonces la función D_j permanecerá constitutivamente inactiva, sucediendo lo contrario en el caso de $W_j > 0$.

La premisa (1) puede por lo tanto modelarse mediante una tasa adicional de transiciones $G_{ij} \rightarrow 0$, además de la tasa de mutación basal. Esta tasa adicional, a la que llamaremos E , afectará única y exclusivamente a la matriz G , respetando el resto del genoma.

2.- La forma en que se ensayará el desempeño de una determinada estructura de regulación será mediante la concordancia entre un

requerimiento ambiental y la función metabólica correspondiente. Para la modelación del ambiente, en este caso, bastará con representarlo mediante estados discretos 0 y 1. Es decir, habrán dos variables ambientales relevantes S_1 y S_2 cada una de las cuales se hallará en uno de dos estados discretos 0, 1 (se hubiera podido utilizar sólo una variable ambiental en dos estados, pero ello no permitiría manejar independientemente cada una de las modalidades ambientales).

S_1 y S_2 representan la presencia de un determinado sustrato para las respuestas metabólicas D_1 . Se puede definir, también, una "historia de vida" de una duración T , durante la cual los sustratos S_1 o S_2 pueden o no hallarse presentes (con mayor o menor frecuencia).

En caso de hallarse correctamente regulado el sistema, la presencia del sustrato S_1 en el tiempo t , inducirá en el tiempo $t+1$ la actividad de D_1 . Por lo tanto la función de adecuación podrá definirse como:

$$W = \sum [\nu(S_1 D_1(t+1) + S_2 D_2(t+1)) - c(D_1 + D_2)]_t$$

Donde la sumatoria va de $t=1$ hasta $t=T$.

ν representa el beneficio aportado por el uso correcto de la función y c representa el costo de la función, con lo cual podemos modelar la premisa 2.

La historia de vida utilizada en los siguientes experimentos fué de $T = 50$, la tasa adicional $E = 0.1$.

De momento fijaremos los parámetros ν y c en los siguientes valores:

$$\nu = 10$$

$$c = 7$$

Mas adelante se indicará en que sentido la variación en los valores de estos parámetros afectan la estabilidad de los reguladores.

La probabilidad con que se presenta la condición S_1 ($P(S_1)$) fué de 0.3 y, en este caso $P(S_2) = 0$.

Al finalizar un proceso de adecuación con una tasa de mutación de 0.03 durante 100 generaciones, se analiza la estructura \bar{x} obtenida con objeto de determinar si la función involucrada, en

este caso Di, se halla bajo control represor o activador.
De un total de 15 corridas independientes se obtuvieron los siguientes resultados:

tabla 1

Control activador	7
Control represor	8
Control nulo	0
Total	15

Es decir, no se observó ninguna preferencia por alguna estrategia de regulación en particular.

Para comprender mejor el anterior resultado se hizo el siguiente razonamiento:

Si durante el tiempo T la condición ambiental en cuestión se presenta con una cierta frecuencia P, entonces la adecuación promedio del sistema que se halla bajo adecuada regulación deberá ser:

$$W = TP(\nu - c) \quad 1)$$

Si el sistema se halla bajo control activador, la anulación de éste conduce a la anulación del término entre paréntesis:

$$W = TP(\nu - c) = 0 \quad 2)$$

Como puede verse la diferencia relativa, en términos de adecuación, entre regular y no hacerlo es inmensa, y es por eso que el regulador se estabiliza.

Si el sistema se halla bajo control represor, la anulación del regulador conduce a una activación constitutiva con el correspondiente costo que trae consigo el uso innecesario de una función:

$$W = TP(\nu - c) - Tc(1 - P) \quad 3)$$

Cuando P es pequeño (baja demanda), el segundo término se hace muy grande tal y como supone Savageau y por ello el represor se estabiliza.

El argumento de la teoría de demanda sólo tiene efecto si la diferencia relativa entre regular y no hacerlo es lo

suficientemente pequeña como para desplazar al sistema regulado por deriva génica. Es decir, es necesario que dejar de regular no tenga un efecto deletéreo.

Así es que, en el caso general, debemos suponer que existe un valor de adecuación mínimo, es decir un valor restante al anular el operón (o lo que sea):

$$W = TP(\nu - c) + K \quad 4)$$

De esta manera si P es pequeño entonces la estabilidad del activador debe depender de K. Si la vía se halla bajo el control de un represor, entonces la tendencia mutacional será la de mantener la función constitutivamente encendida, en cuyo caso se presentará un costo adicional por gasto innecesario:

$$W = TP(\nu - c) + K - Tc(1-P)$$

Si P es lo suficientemente grande la diferencia entre regular y no, será igual a $Tc(1-P)$. Qué tan importante sea esta diferencia dependerá del valor de K.

El término K se vuelve muy importante en el caso en que P es pequeño y el sistema se halla regulado.

Introduje, por lo tanto, un término K en la función de adecuación de mi programa y efectué 15 corridas independientes de 100 generaciones para $T=30, K=45\nu=10, c=7$ y $E=0.1$:

Control activador	0
Control represor	2
Control nulo	13
Total	15

tabla 2

Estos resultados muestran que, en efecto, como predice la teoría de demanda, el activador no se desarrolla. Sin embargo, tampoco podemos decir que la estrategia del represor fué la solución dominante. Más adelante regresaremos a este punto.

Para el caso de un sistema de alta demanda ($P=0.7$), al efectuar un total de 23 experimentos en las mismas condiciones anteriores excepto que $K=0, \nu=11$ y $c=6$, resultó que:

Control positivo	10
Control negativo	2
Control nulo	11
Total	23

tabla 3

Aquí las cosas salieron muy bien. Es decir, las estrategias dominantes fueron el regulador positivo o el control nulo. Pero nótese que en este caso se cambiaron los valores de v y c . Esto se debe a que el resultado del proceso adaptativo es, por supuesto, sensible a la relación costo-beneficio de las funciones. En efecto, si se substituyen los valores de v y c por 18 y 15 (se puede ver que la diferencia $v-c$ es la misma en ambos casos) respectivamente, se obtienen un 50% de reguladores positivos y el restante de negativos.

En realidad se puede mostrar que la estabilidad de un represor depende del costo relativo, mientras que la del inductor depende del beneficio neto relativo (estos experimentos no se muestran).

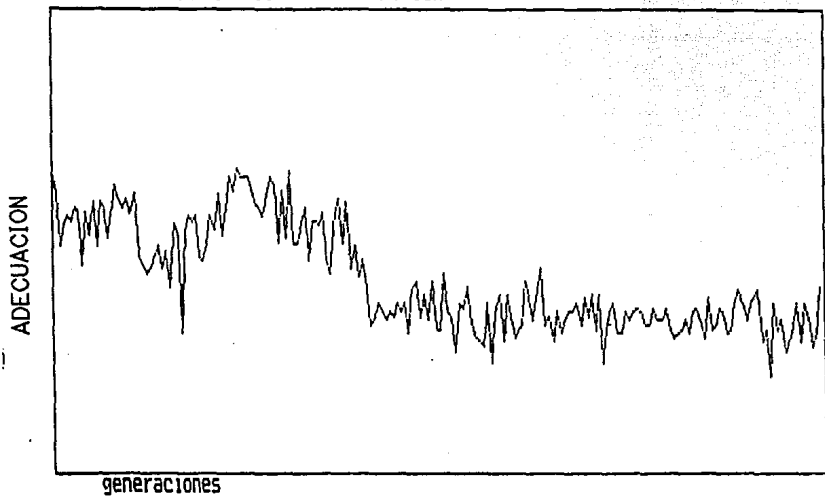
El hecho de que se obtengan tan pocos reguladores negativos (en el caso de baja demanda) nos hace sospechar de un artefacto procedente de la particular trayectoria adaptativa del sistema. Es decir, en estos ensayos sólo se ve que el inductor o el represor no se desarrollan en la dinámica, pero no se sabe si, en caso de desarrollarse, éstos serían estables o inestables. Para resolver este problema bastará con obtener un par de individuos con regulación alternativa (procedentes de las simulaciones de $P=0.3$ y $K=0$), "clonarlos", y observar su estabilidad en condiciones de alta o baja demanda.

En la figura 15 se observa el comportamiento de una población originada en una "clona" con regulación negativa en condiciones de alta demanda ($P=0.7$), con tasa de mutación de 0.0025 $E=0.1$, durante 200 generaciones. En estas condiciones podrá notarse que se verifica una pequeña caída en la adecuación promedio de

TM=0.0025 E=0.1 CIC=200

REFRESOR

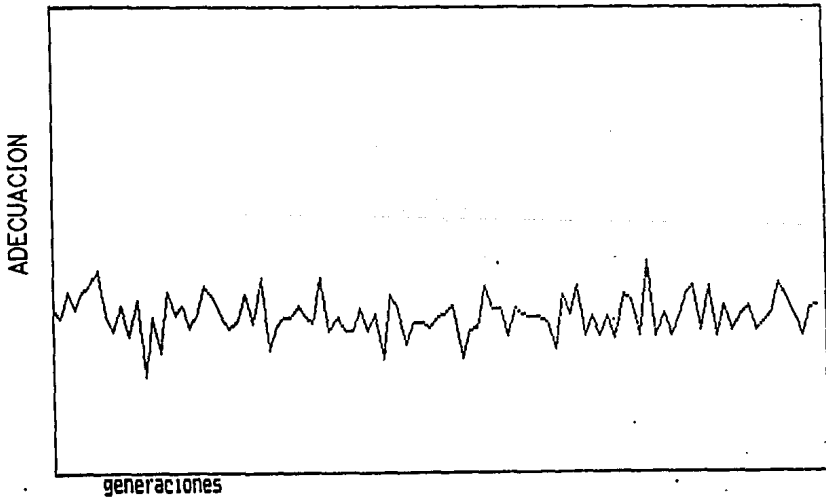
FIGURA 15



TM=0.0 E=0.0 CIC=100

REGULACION NULA

FIGURA 16



TM=0.0025 E=0.1 CIC=200

ACTIVADOR

FIGURA 17

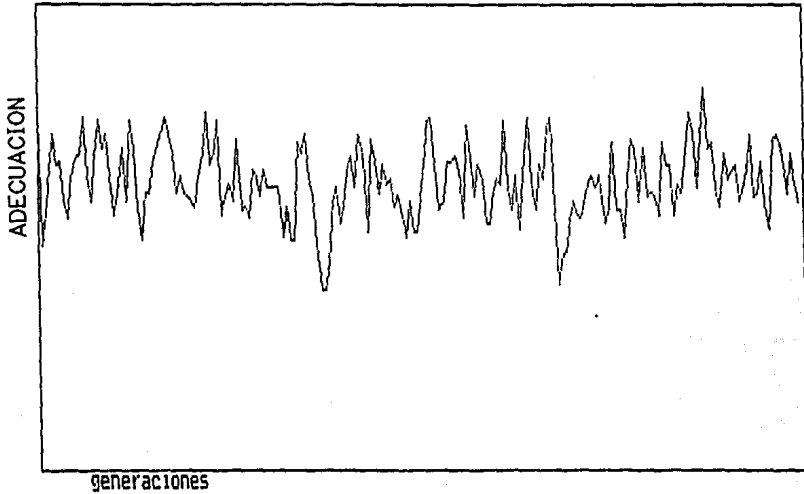


FIGURA 18

TM= 0.0 CIC=100 E=0.0 CLONA DE ACTIVADOR

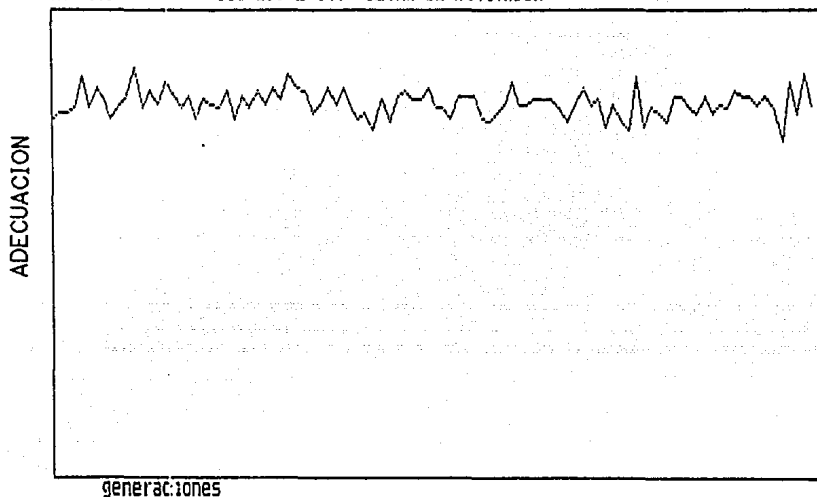
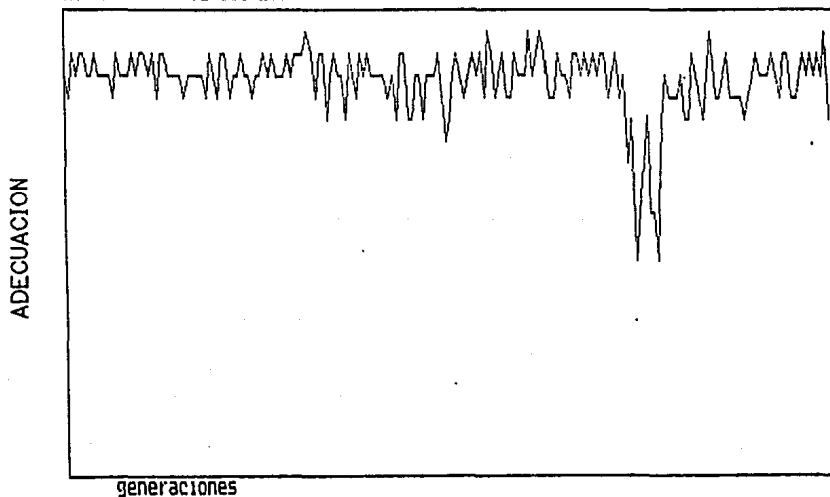


FIGURA 19

TM=0.0025 E=0.1 CIC=200 ACTIVADOR



la población. Con objeto de averiguar el significado de este descenso, lo que se hizo fue "clonar" a un individuo con el represor inactivo (función D_1 constitutivamente activa) y observé su comportamiento en ausencia de ruido mutacional durante 100 generaciones, cosa que se muestra en la figura 16. Lo que esto significa es que la caída en adecuación de la figura 15, corresponde con el desplazamiento del regulador debido a su inestabilidad en condiciones de alta demanda.

En la figura 17 se observa la adecuación promedio de una población de organismos originados en una clona de sistema activador bajo una tasa de mutación de 0.0025, $E=0.1$ etc. La adecuación máxima de esta población se observa en la figura 19, mientras que la adecuación de una "clona" de activador en ausencia de ruido mutacional se muestra en la figura 18. Es decir, en estas condiciones, el activador es perfectamente estable.

Veamos que ocurre en un sistema de baja demanda.

En el caso de condiciones de baja demanda ($P=0.3$), en la figura 20 puede verse la estabilidad de un represor durante 200 generaciones con $T_M=0.0025$ $E=0.1$. En la figura 21 se ve la estabilidad de un activador en las mismas condiciones. La figura 22 muestra la adecuación máxima de la población de "Organismos Represores".

Es decir las características de estabilidad se invirtieron con respecto a los experimentos anteriores: tal como predice la teoría de demanda.

Pero exploremos brevemente el efecto que tendría la diferencia entre la tasa de mutación global y el excedente mutacional E . Cuando la relación E/T_M es, por ejemplo, sólo de 10 (figura 23), se observa un comportamiento de más intensa fluctuación. En las figuras 24 y 25 se observa la estabilidad de sistemas represores y activadores respectivamente, para una tasa de mutación $T_M = 0.005$ y $E = 0.1$.

De todo lo anterior se sigue que, en efecto, las características de estabilidad de activadores y represores se

TM=0.0025 E=0.1 CIC=200

REPRESOR

FIGURA 20

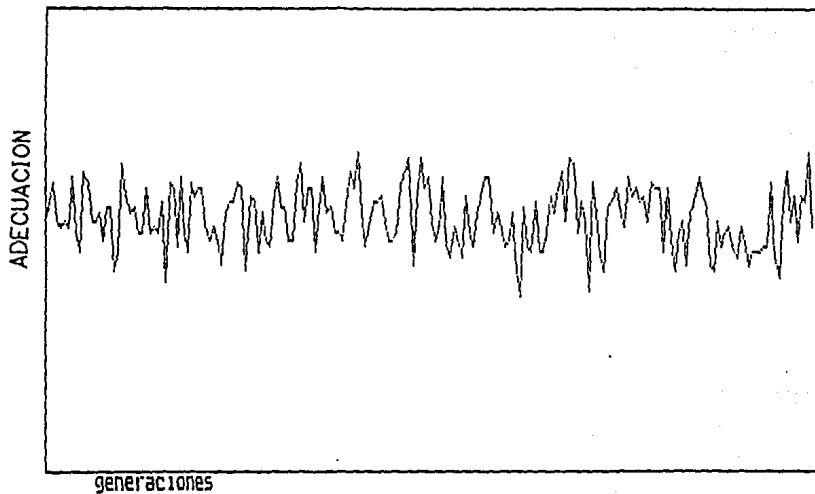


FIGURA 21

TM=0.0025 E=0.1 CIC=200

ACTIVADOR

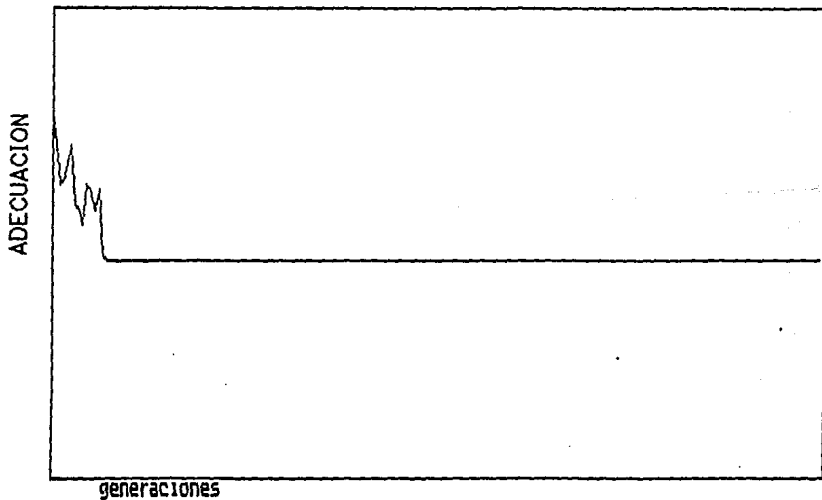


FIGURA 22

TM=0.0025 E=0.1 CIC=200

REPRESOR

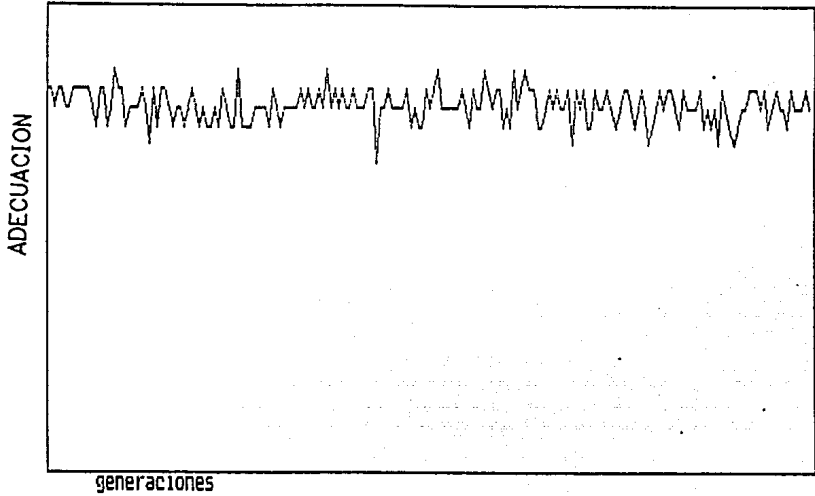


FIGURA 23

TM=0.01 E=0.1 CIC=100 IS=7 REPRESOR

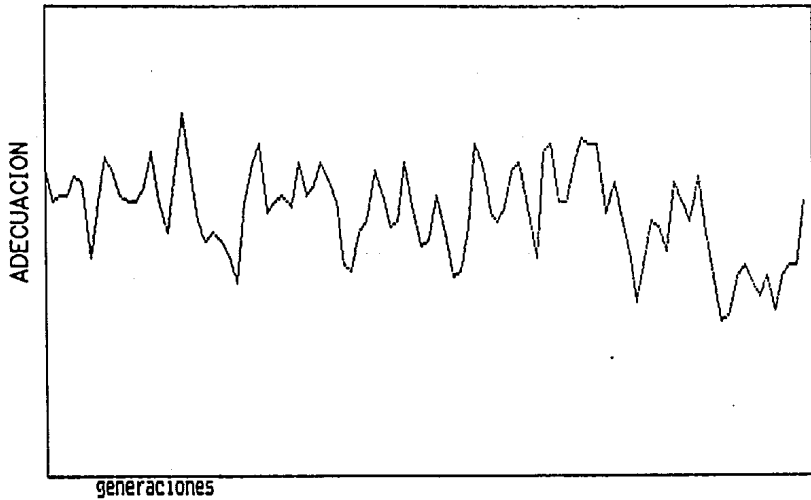


FIGURA 24

TM 0.005 E=0.1 CIC 100

REPRESOR

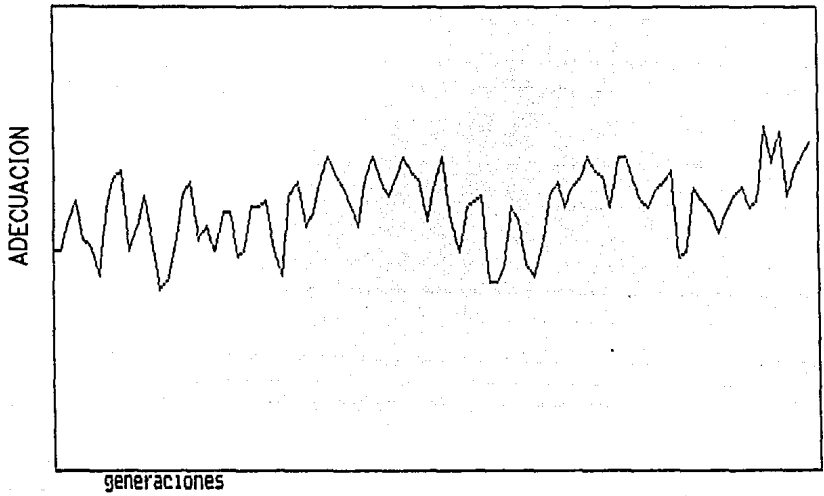


FIGURA 25

TM=0.005 E=0.1 CIC=100

ACTIVADOR

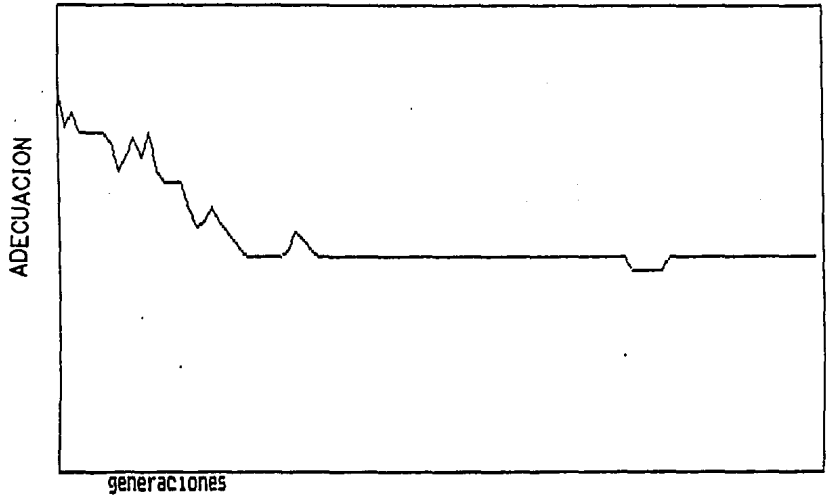
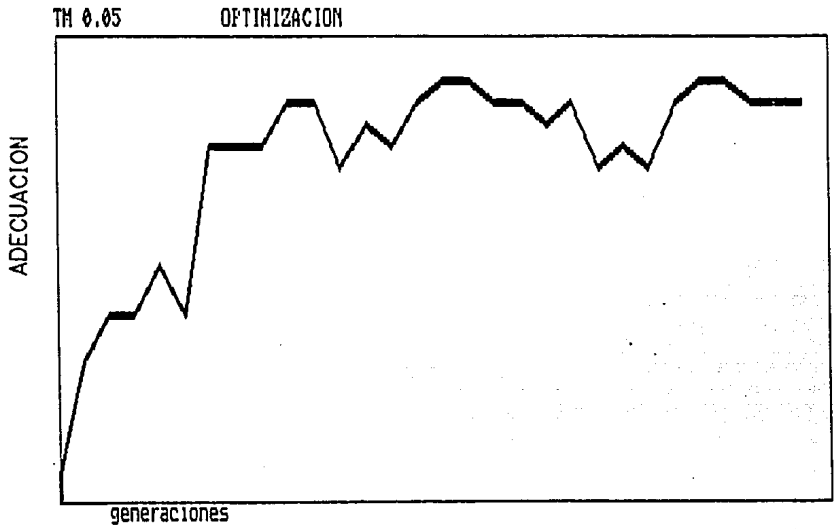


FIGURA 26



ajustan a las descritas por la teoría de demanda. Este sistema permitió, además, explorar las restricciones a que se halla sujeto el argumento de Savageau, tales como el efecto que una cierta adecuación basal (K) tiene sobre las propiedades de estabilidad de las estrategias de regulación, así como el posible papel que en ello pudiera jugar la relación costo/beneficio de las funciones metabólicas.

En resumen, nuestro sistema aportó la siguiente información en lo que respecta a la estabilidad de estrategias de control por activación o represión.

- 1).- La estabilidad de un activador en condiciones de alta demanda depende principalmente del beneficio neto aportado por el sistema (operón) en cuestión.
- 2) La estabilidad de un represor en condiciones de alta o baja demanda depende principalmente del costo relativo de la función metabólica en cuestión.
- 3) La inestabilidad de un activador en condiciones de baja demanda depende principalmente de la adecuación basal (K) del sistema (adecuación en ausencia de la función).

Por último, un poco intrigado por el hecho de no poder obtener estructuras de regulación negativas en las dinámicas adaptativas de baja demanda para $K > 0$, representé un ambiente en el que $P(S_1) = 1 - P(S_2)$ donde $P(S_1) = 0.3$. Estas condiciones dan como resultado que K sea una entidad fluctuante que ya no es necesario expresar explícitamente en la función de adecuación. El resultado de cinco corridas sucesivas independientes (una de cuyas curvas de adecuación se muestra en la figura 26) de 300 generaciones con tasa de mutación 0.05 para $v = 10$ y $c = 3$ fueron los circuitos de regulación que a continuación se muestran (Figura 27 A y B).

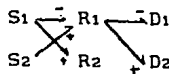
Dinámica

1)

$$P(S_1) = 0.4 \quad P(S_2) = 0.6$$

$$P = \{ 213, 124, 164, 31 \} \quad S \rightarrow R \quad \begin{array}{cc} R_1 & R_2 \\ S_1 & \begin{array}{|c} -1 & 1 \\ \hline 1 & 0 \end{array} \\ S_2 & \end{array}$$

$$R \rightarrow D \quad \begin{array}{cc} D_1 & D_2 \\ R_1 & \begin{array}{|c} -1 & 1 \\ \hline 0 & 0 \end{array} \\ R_2 & \end{array}$$



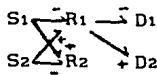
R1	R2	D1	D2	S1	S2
1	0	1	0	0	1
1	0	0	1	0	1
0	1	0	1	1	0
0	1	1	0	1	0
1	0	1	0	0	1
1	0	0	1	0	1
1	0	0	1	0	1
1	0	0	1	0	1
1	0	0	1	0	1
1	0	0	1	0	1
0	1	0	1	1	0
0	1	1	0	1	0
0	1	1	0	1	0

2)

$$P = \{ 175, 112, 189, 71 \} \quad S \rightarrow R \quad \begin{array}{cc} R_1 & R_2 \\ S_1 & \begin{array}{|c} -1 & 1 \\ \hline 1 & -1 \end{array} \\ S_2 & \end{array}$$

$$W = \{ -81, -56, 70, -64 \}$$

$$R \rightarrow D \quad \begin{array}{cc} D_1 & D_2 \\ R_1 & \begin{array}{|c} -1 & 1 \\ \hline 0 & 0 \end{array} \\ R_2 & \end{array}$$



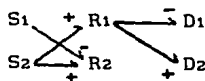
R1	R2	D1	D2	S1	S2
1	0	0	1	0	1
1	0	0	1	0	1
0	1	0	1	1	0
0	1	1	0	1	0
1	0	1	0	0	1
1	0	0	1	0	1
1	0	0	1	0	1
1	0	0	1	0	1
0	1	0	1	1	0
0	1	1	0	1	0
1	0	1	0	0	1
1	0	0	1	0	1
1	0	0	1	0	1
1	0	0	1	0	1

3)

$$P = \{ 137, 38, 86, 50 \} \quad S \rightarrow R \quad \begin{array}{cc} R_1 & R_2 \\ S_1 & \begin{array}{|c} 0 & -1 \\ \hline 1 & 1 \end{array} \\ S_2 & \end{array}$$

$$W = \{ -91, -16, 77, -45 \}$$

$$R \rightarrow D \quad \begin{array}{cc} D_1 & D_2 \\ R_1 & \begin{array}{|c} -1 & 1 \\ \hline 0 & 0 \end{array} \\ R_2 & \end{array}$$



R1	R2	D1	D2	S1	S2
1	1	0	1	0	1
1	1	0	1	0	1
0	0	0	1	1	0
0	0	1	0	1	0
1	1	1	0	0	1
1	1	0	1	0	1
1	1	0	1	0	1
1	1	0	1	0	1
0	0	0	1	1	0
0	0	1	0	1	0
0	0	1	0	1	0
0	0	1	0	1	0
0	0	1	0	1	0
0	0	1	0	1	0
1	1	1	0	0	1
1	1	0	1	0	1

FIGURA 27 -A

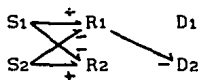
4) $P(1) = 0.6 \quad P(2) = 0.4$

$P = \{ 229, 196, 175, 125 \}$

$W = \{ 12, 91, 70, 5 \}$

$$S \rightarrow R \quad \begin{array}{c|cc} & R_1 & R_2 \\ \hline S_1 & 1 & -1 \\ S_2 & -1 & 1 \end{array}$$

$$R \rightarrow D \quad \begin{array}{c|cc} & D_1 & D_2 \\ \hline R_1 & 0 & -1 \\ R_2 & 0 & 0 \end{array}$$



R1	R2	D1	D2	S1	S2
1	0	1	1	1	0
1	0	1	0	1	0
0	1	1	0	0	1
0	1	1	1	0	1
1	0	1	1	1	0
1	0	1	0	1	0
1	0	1	0	1	0
0	1	1	0	0	1
0	1	1	1	0	1
1	0	1	1	1	0
1	0	1	0	1	0
0	1	1	0	0	1
0	1	1	1	0	1

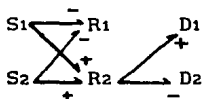
5)

$P = \{ 48, 53, 240, 102 \}$

$W = \{ 12, -65, -1, 39 \}$

$$S \rightarrow R \quad \begin{array}{c|cc} & R_1 & R_2 \\ \hline S_1 & -1 & 1 \\ S_2 & -1 & -1 \end{array}$$

$$R \rightarrow D \quad \begin{array}{c|cc} & D_1 & D_2 \\ \hline R_1 & 0 & 0 \\ R_2 & 1 & -1 \end{array}$$



R1	R2	D1	D2	S1	S2
0	1	1	0	1	0
0	1	1	0	1	0
0	0	1	0	0	1
0	0	0	1	0	1
0	1	0	1	1	0
0	1	1	0	1	0
0	0	1	0	0	1
0	1	0	1	1	0
0	1	1	0	1	0
0	1	1	0	1	0
0	1	1	0	1	0
0	1	1	0	1	0
0	1	1	0	1	0
0	1	1	0	1	0

FIGURA 27-B

En estos circuitos puede verse que las funciones asociadas a alta demanda se hallan bajo control activador, mientras que las funciones asociadas a baja demanda se hallan bajo control represor.

El hecho de que aquí se hayan desarrollado los reguladores negativos, en contraste con los resultados de la tabla 2, sugiere que la particular trayectoria adaptativa juega un papel muy importante en el desarrollo de una determinada estructura de control.

§ CRECIMIENTO DE POBLACIONES

UN AMBIENTE COMPLEJO.

En los anteriores ejemplos se han mostrado ambientes extremadamente sencillos que, no obstante lo cual, nos permitieron ilustrar fenómenos complejos de adaptación.

En el presente apartado vamos a introducir las posibilidades de nuestro sistema en lo que respecta a la modelación de ambientes más apegados a la complejidad de los sistemas naturales.

Como se ha indicado la dinámica de el ambiente continuo puede representarse en términos de un sistema de ecuaciones en diferencias:

$$S_1(t+1) = S_1(t) + f(S_1, S_2, S_3, \dots, X_1, X_2, X_3, \dots)$$

Donde la función f es una función de variación que depende del resto de las variables ambientales, así como del estado fenotípico del organismo.

Las variables X_i son elementos lógicos de control. Las propiedades de la introducción de este tipo de variables en la descripción continua han sido descritas por Glass y Kauffman (1973). Tratemos de plantear en estos términos una descripción del crecimiento de una población de organismos.

Podríamos empezar por la tradicional ecuación logística:

$$n(t+1) = n(t) + rn(t) - (Bn^2(t) - mn)$$

Donde r es una tasa reproductiva, m es la tasa de mortalidad.

Es decir, la población crece exponencialmente al principio y poco a poco este crecimiento empieza a decaer hasta que la población se estabiliza alrededor de un cierto valor máximo K . En la ecuación anterior el término clave en la estabilización de la población es Bn^2 .

Pero, si las poblaciones realmente se portan así, ¿cuál es el significado biológico de este término?

Si hacemos la suposición de que la única limitante en el crecimiento de los organismos es la presencia de nutrientes en el medio; deberíamos poder substituir el término cuadrático en la anterior ecuación por algo que indique, en forma explícita,

el efecto del consumo de nutrientes en el crecimiento.

Si los nutrientes desaparecen del medio, entonces el crecimiento exponencial deberá cesar, cosa que podemos expresar de la siguiente manera:

$$N(t+1) = N(t) + rN(t) \cdot f(s) - mN \quad (a)$$

Donde $f(s)$ es una función de los nutrientes que es igual a cero cuando estos desaparecen. Por otro lado $f(s)$ no puede crecer indefinidamente conforme crece s , de hecho su límite máximo es 1.

La función $f(s)$ es del tipo:

$$f(s) = s^h / (\varphi^h + s^h)$$

Que de acuerdo con Glass (1973) podría substituirse por una función lógica del tipo:

$$s > \varphi \Rightarrow f(s) = 1$$

Esta es una función explícita de la variable que representa a los nutrientes y estamos por lo tanto obligados a describir el comportamiento dinámico de estos últimos.

Supondremos un sistema en el que los nutrientes se están regenerando continuamente (como en un quimioestado) y, desde luego, su consumo será proporcional a la cantidad de individuos presentes en un cierto momento:

$$S(t+1) = S + k(C-S) - aN \cdot S \quad (b)$$

Las ecuaciones a y b representarán nuestro ambiente de dos dimensiones (nótese que aquí se hace una distinción entre el organismo y la población; el primero es una entidad que se mueve a lo largo de una serie de estados discretos J_i mientras que la población es una variable ambiental como cualquier otra).

En la figura 27 se muestra el valor de ambas variables como función del tiempo.

Acoplemos un ambiente así modelado a nuestro sistema adaptativo, para ello debemos preguntarnos qué aspectos del ambiente podrían ser alterados por las funciones del organismo. Es obvio que un organismo sólo puede alterar el ritmo de crecimiento (sin pasar por encima de la restricción impuesta

FIGURA 28

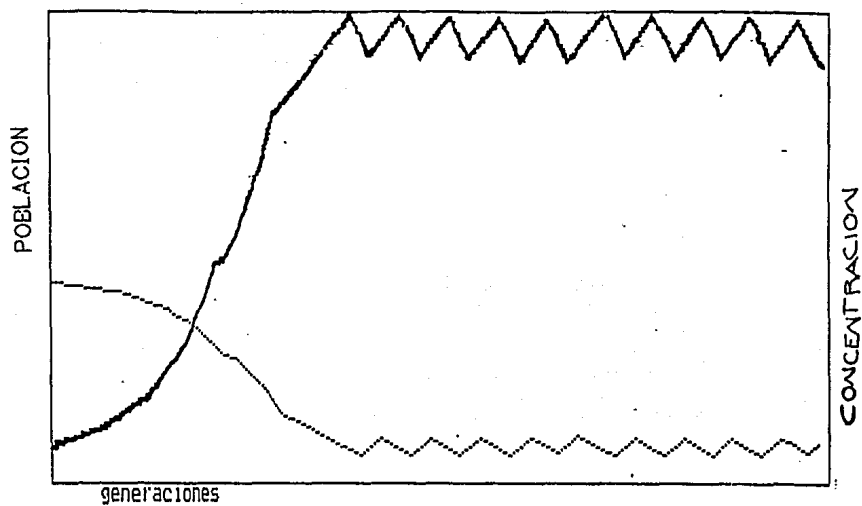


FIGURA 29

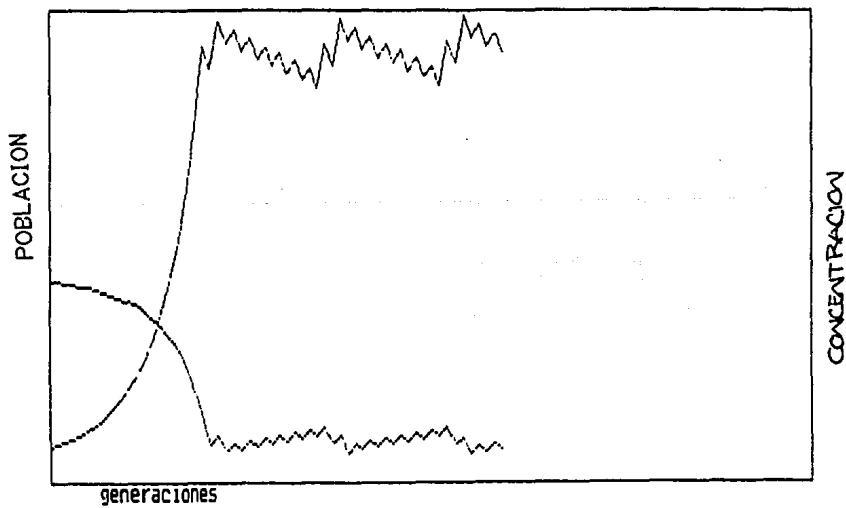
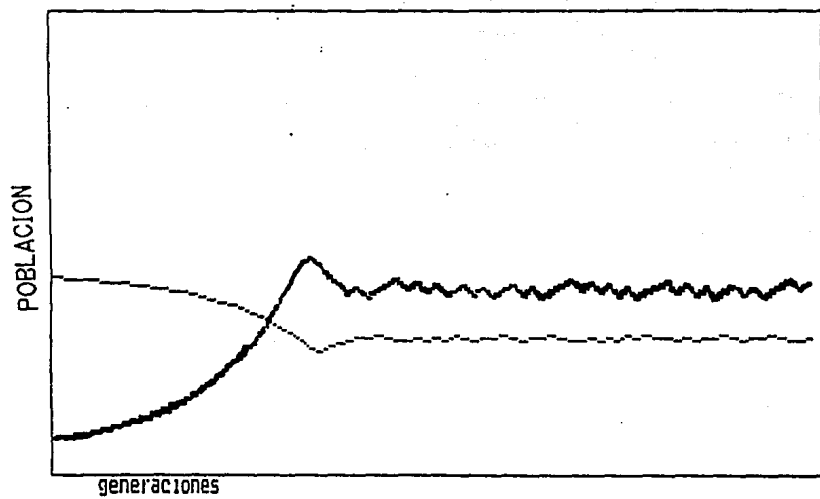


FIGURA 30



por la función $f(s)$).

Esta capacidad del organismo se introduce de la siguiente manera:

$$N = N + r N f(s) X_1 - mN$$

Es decir si la función X_1 se halla encendida, el organismo crece, y dejará de hacerlo en caso contrario.

Puede darse al organismo la capacidad de modular su tasa de crecimiento, mediante la participación de varios elementos de control:

$$N = N + r N f(s) (X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n) / n - mN$$

Por simplicidad, vamos a restringirnos a $n=2$. El problema consistirá en seleccionar organismos que modulen su crecimiento de una manera tal que en todo momento haya el mayor número posible de organismos. Es decir, seleccionaremos por una mayor área bajo la curva de crecimiento.

Si se hace esto, se observa que los organismos no regulan sus funciones, sino que se limitan a mantenerlas constitutivamente encendidas, creciendo hasta que el medio lo permite, obteniéndose curvas idénticas a las de la figura 27. Esto se debe a que la regeneración de nutrientes es continua.

Pero si nosotros alteramos un poco las condiciones de manera tal que, si los nutrientes decaen por completo dejen de regenerarse al medio, entonces obligamos al organismo a explotar el ambiente en forma moderada.

Durante cincuenta ciclos de selección con tasa de mutación de 0.05 se obtiene un organismo cuya dinámica se muestra en la figura 28. Aquí la conducta del organismo es precisamente su crecimiento, cosa que se ensaya durante un tiempo de $T=80$. Este organismo nunca permite que los nutrientes decaigan a cero, cosa que consigue mediante la modulación de su crecimiento.

Mientras se llevaba a cabo esta corrida se interrumpió el programa en la generación 20 y se observó al mejor organismo (figura 29).

La estructura \bar{X} (definida para un total de cuatro funciones de control, de las cuales dos intervienen directamente en el crecimiento) involucrada es la siguiente:

$$\begin{array}{l}
 \text{(G)} \quad X_1 \ X_2 \ X_3 \ X_4 \quad Q \quad X_1 \ X_2 \ X_3 \ X_4 \quad W = \{71, 44, -82, -19\} \\
 X_1 | -1 \ 0 \ -1 \ -1 | \quad N | -1 \ -1 \ -1 \ -1 | \quad P = \{20, 10, 55, 45\} \\
 X_2 | 1 \ -1 \ 0 \ -1 | \quad S | 1 \ 1 \ -1 \ -1 | \\
 X_3 | -1 \ -1 \ -1 \ -1 | \\
 X_4 | -1 \ -1 \ -1 \ -1 |
 \end{array}$$

En esta estructura se puede ver que las funciones X_3 y X_4 se hallan constitutivamente apagadas mientras que las funciones X_1 y X_2 se hallan reguladas por las variables N y S .

A continuación se muestra la dinámica de las funciones X_1 y X_2 correspondientes a los resultados de la figura 29 (durante el intervalo indicado por la línea sobre la curva).

(t)	X_1	X_2	(t)	X_1	X_2	(t)	X_1	X_2	(t)	X_1	X_2	(t)	X_1	X_2
18	1	1	28	0	0	38	0	0	48	0	0	58	0	0
19	1	1	29	0	0	39	1	0	49	1	0	59	1	0
20	1	1	30	0	0	40	0	0	50	0	0	60	0	0
21	1	1	31	1	0	41	1	0	51	1	0	61	1	0
22	1	1	32	0	0	42	1	0	52	1	0	62	1	0
23	1	1	33	1	0	43	0	0	53	1	0	63	1	0
24	1	1	34	1	0	44	1	0	54	0	0	64	0	0
25	1	1	35	1	0	45	0	0	55	1	0			
26	1	0	36	0	0	46	1	0	56	0	0			
27	0	0	37	1	0	47	1	0	57	1	0			

Ahora bien, nótese la falta de periodicidad en la secuencia de estados y su contraparte poblacional en la figura 29. Es decir, en este caso el sistema se traduce en un comportamiento caótico,¹ en contraste con el de la figura 28 de naturaleza periódica... todo lo cual depende únicamente de la estructura de control \tilde{K} asociada.

Es conocida la capacidad de los sistemas acoplados de desatar comportamientos de oscilación periódica, cosa de la que toman

¹En un análisis detallado de la dinámica de la figura 29 durante 350 generaciones no se detectó periodicidad alguna.

ventaja los sistemas vivos para la construcción de "relojes biológicos". Pero, ¿cómo los construyen?

Tenemos aquí un sistema periódico (un reloj) representado por la figura 28 y un sistema caótico (figura 29)² y la única diferencia entre los dos es la estructura de control f .

Es decir, las estructuras de regulación no solo permiten a los organismos adaptarse al vaiven caótico del microambiente en que se hallan inmersos, sino que además, permiten someter al ambiente a una dinámica autocontenida, periódica y estable.

En este apartado se ha ilustrado la capacidad de nuestro sistema de modelar ambientes descritos por funciones más complejas que las tratadas anteriormente.

No se pretende que las funciones asignadas a los organismos así como el criterio de selección utilizado, tengan una contraparte biológica precisa. Únicamente se ha tratado de ejemplificar las propiedades de adaptación regulatoria en un ambiente así modelado. Aproveché la oportunidad para ilustrar la introducción de funciones lógicas en la descripción continua (Glass & Kauffman 73).

Hay que subrayar la necesidad de hacer explícita la interacción de todas las variables a considerar así como la naturaleza exacta de la intervención de los organismos. La modificación hecha a la ecuación logística es un ejemplo de esto último.

En los ejemplos de los dos apartados anteriores no se muestran ambientes con variables en interacción, en este caso sí. El hecho de encontrar comportamientos periódicos en las variables involucradas fué el resultado de enfrentar un sistema capaz de desarrollar regulación a un ambiente con variables en interacción (en este caso N y S).

Un sistema como este podría utilizarse para explorar el

² Independientemente de si a la larga este sistema tiene o no un periodo; dada una cierta resolución temporal esta dinámica puede considerarse caótico.

desarrollo de osciladores biológicos a nivel celular (donde el ambiente viene representado por las variables intracelulares pertinentes).

En el siguiente apartado se desarrolla un sistema más complejo (tres dimensiones) y su posible aplicación en un problema biológico particular.

§ UN SENCILLO MODELO AMBIENTAL PARA *Trypanosoma cruzi*.

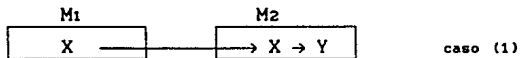
En la sección anterior se ilustra la introducción de variables lógicas en la descripción continua y la forma en que esta metodología podría utilizarse para modelar condiciones ambientales más complejas.

Por otra parte, la existencia de interacciones entre las variables ambientales, sin duda permite a los organismos percatarse de cambios en alguna variable a partir de la detección de cambios verificados en alguna otra; una especie de detección indirecta.

Es a este respecto que aplicaremos, en este apartado, nuestro sistema de modelación; Enfocaremos , en forma breve, la atención en un particular problema biológico relacionado con estrategias de diferenciación.

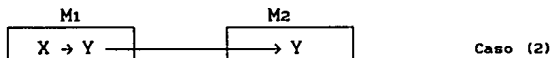
La diferenciación, entendida como una estrategia de adaptación fenotípica en el caso de organismos unicelulares, al igual que cualquier otra forma de ajuste fisiológico, se halla bajo el control de una estructura de regulación.

Podemos imaginar básicamente dos formas de adaptación fisiológica: caso 1) Aquellas que se disparan como respuesta al estímulo representado por el propio medio (M₁) al que hay que adaptarse:



Este es precisamente el caso tratado en los dos primeros apartados.

Y otra posibilidad, que es la que trataremos aquí, es, caso 2), la activación del proceso de adaptación fisiológica (diferenciación, en el caso de organismos unicelulares) en un tiempo, en alguna medida previo a la transición entre medios.



En el segundo caso sucede que:

i) La "diferenciación" ocurre con una tasa o probabilidad fija, tras lo cual el organismo se transfiere.

ii) Alguna característica del primer medio cambia, este cambio correlaciona con la transición y el organismo utiliza esta característica como indicador del futuro cambio en el medio, utilizándola como inductor del proceso de "diferenciación".

Describamos brevemente un sistema real que tiene las características del segundo caso:

Vamos a referirnos a la dinámica de diferenciación de *Trypanosoma cruzi*, parásito intracelular causante de la enfermedad de Chagas.

Como muchos otros parásitos *T. cruzi*, presenta estructuras morfológicas y funcionales diferentes relacionadas con su complejo ciclo de vida. Alterna entre hospederos vertebrados e invertebrados y también entre diferentes estadios replicativos: Epimastigote, forma replicativa no infectiva presente en el tracto digestivo del insecto vector (que entre otras cosas es hematófago), amastigote, forma replicativa intracelular en el hospedero mamífero y por último tripomastigote metacíclico, forma no replicativa, infectiva, presente tanto en el insecto vector como en el torrente sanguíneo del hospedero mamífero.

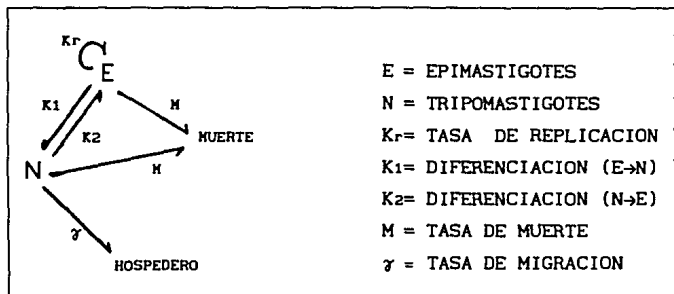
Los tripomastigotes presentes en la sangre del hospedero mamífero durante la ingesta del vector inician su diferenciación, en el interior de este último, hacia epimastigotes, unas cuantas horas después de su ingestión. El parásito se multiplica en el tracto digestivo y eventualmente inicia su diferenciación a tripomastigote metacíclico (forma infectiva). En esta forma se libera en las excreciones del vector durante sus eventos de ingesta, en los que necesariamente se verifica un contacto con el hospedero mamífero. Los tripomastigotes inician la infección a través de heridas en la piel o directamente a través de las mucosas.

Posteriormente el parásito invade una amplio espectro de tipos celulares del hospedero vertebrado, diferenciándose rápidamente hacia amastigote en el interior de las células e iniciando varios ciclos de división. Finalmente, el amastigote se diferencia nuevamente a tripomastigote, que se libera durante la ruptura de las células para dar lugar a una nueva ronda de infección celular o bien, completar su ciclo de vida en el interior del insecto vector, si se da el caso de ser ingerido por este último (E.S.García,1991).

Vamos a centrar la atención únicamente en el proceso de diferenciación epimastigote-tripomastigote, cosa que ocurre en el interior del vector. A este respecto vamos a subrayar un par de cosas:

- 1.- Epimastigote es la forma replicativa.
- 2.- Tripomastigote es la forma infectiva no replicativa.
- 3.- La transición epimastigote-tripomastigote se da en ambas direcciones.
- 4.- La diferenciación, necesaria para la transición al hospedero mamífero, se da en el interior del vector por lo tanto este último (el hospedero mamífero) no constituye un estímulo de diferenciación (caso (2)).

Dado lo anterior podemos representar la dinámica del parásito en términos del siguiente esquema:



Los eventos aquí representados ocurren en el interior del

vector. La diferenciación $E \rightarrow N$, tiene la función de generar a los individuos que eventualmente iniciarán la infección del hospedero vertebrado. Podemos imaginar que este proceso ocurre en forma continua e independiente de las condiciones ambientales. Podemos también imaginar que la población de epimastigotes en cierto momento se diferencia en forma masiva. Es decir, la diferenciación muy probablemente es una función dinámica: los parámetros K_1 y K_2 se hallan asociadas a variables de control.

Si en un cierto momento la población de epimastigotes se limita a crecer (no se observa el proceso $E \rightarrow N$), ello puede deberse a dos cosas distintas: 1) la función asociada a diferenciación en uno y otro sentido se halla inactiva, 2) solo se halla activa la función $N \rightarrow E$.

Lejos de tratar de modelar rigurosamente al sistema de T . cruzí, trataremos de construir un sistema que se le parezca (cualitativamente) en particular en lo que respecta a los términos del esquema de la página anterior. Llamemos D_1 y D_2 a las funciones que dan lugar a las transiciones $E \rightarrow N$ y $N \rightarrow E$, respectivamente.

Supongamos que la única restricción al crecimiento poblacional de nuestro parásito en el interior del vector es la concentración de nutrientes (S) presentes.

Puestas de esta forma las cosas podríamos plantear un sistema esencialmente muy simple compuesto por los siguientes elementos:

La población de epimastigotes E , la población de tripomastigotes N , la concentración de nutrientes S y las funciones de diferenciación D_1 y D_2 .

En estas condiciones podemos tratar al sistema como una estructura de regulación, que subyace las funciones D_1 y D_2 y que se mueve en un ambiente representado por las variables continuas N, E y S .

Para ello debemos, en primer lugar, modelar las interacciones existentes entre las variables continuas N, E y S.

Dado el esquema anterior planteemos un sistema de ecuaciones de variación en el tiempo para cada una de las variables:

Empecemos por la forma replicativa:

Usaremos la misma representación para el crecimiento de una población que utilizamos en la sección anterior.

$$\Delta E/\Delta t = K_r E \cdot f(S) - M \cdot E.$$

Aquí, al igual que en la sección anterior $f(S)$ es la función que expresa la restricción al crecimiento por parte de los nutrientes. Sin embargo, de acuerdo con el esquema, existe una dinámica de interconversión entre las formas epimastigote y tripomastigote. Supongamos, por simplicidad, que las tasas K_1 y K_2 son iguales; digamos K_d . Nuestra ecuación debe dar lugar a algo así como:

$$\Delta E/\Delta t = K_r E \cdot f(S) + K_d N - (K_d E + M \cdot E)$$

A continuación debemos preguntarnos qué aspectos de esta ecuación pueden ser alterados por el organismo. Aquí no tenemos que hacer la suposición (como hicimos en el apartado anterior) de que la renovación de nutrientes dependa de la existencia de una concentración basal de los mismos. En ausencia de semejante suposición vimos que el sistema prefiere no regular su crecimiento. Por lo tanto, el primer término permanecerá intacto. En estas condiciones sería absurdo permitir al organismo regular su muerte: todo organismo sensato preferiría no morir (y aquí se obtienen organismos sensatos).

Por lo tanto el último término será respetado.

Es claro que las funciones D_2 y D_1 son las que se corresponden con el segundo y tercer términos de la ecuación. Por otra parte aquí estamos particularmente interesados en modelar precisamente la regulación de estas funciones.

Por lo tanto resulta que:

$$\Delta E/\Delta t = K_r E \cdot f(S) + K_d N \cdot D_2 - (K_d E \cdot D_1 + M \cdot E)$$

A continuación quisiéramos modelar aquellos aspectos del ambiente representados por las condiciones presentes en el interior del vector. Para ello voy a partir de la siguiente información procedente del sistema real:

1.- No está claro qué factores propios del vector pudieran tener un efecto importante sobre la dinámica de crecimiento y diferenciación del parásito (E.S García, 1991).

2.- En condiciones *in vitro*, la concentración de nutrientes, en particular glucosa, parece jugar un papel importante en la decisión metabólica que conduce al proceso de diferenciación (Contreras, 1984).

El punto (1) nos dice que no se sabe nada con seguridad y el punto (2) nos dice que todo parece depender de la concentración de nutrientes.

Lo anterior nos deja en la cómoda situación de limitarnos a simular de la manera más sencilla posible la dinámica de los nutrientes en el interior del vector.

La procedencia de estos nutrientes al nivel del tracto digestivo deben ser las ingestas nutricionales del insecto en cuestión.

Estas ingestas deben ocurrir - y aquí empieza lo interesante - en forma relativamente errática. El vector debe tener, sin duda, una capacidad máxima de ingestión U . El volumen de lo ingerido podemos suponer que será, por unidad de tiempo, proporcional a la diferencia $(U-S)$. Nuestro vector comerá cuando se cumplan dos condiciones: 1) el individuo tiene hambre, cosa que podemos representar (ya estamos acostumbrados) con una función lógica (F) y 2) hay en las inmediaciones un mamífero del cual nutrirse, cosa a la que llamaremos un contacto y que ocurrirá con una cierta probabilidad C :

$$\Delta S/\Delta t = K_1(U-S)F \cdot L$$

F es la función de "hambre" que toma el valor de 1 cuando S se halla por debajo de un cierto umbral (el que aquí utilizamos

fué U/2). L es la variable booleana de contacto y toma el valor de 1 con probabilidad C.

Es razonable suponer que el consumo de nutrientes por parte del parásito debe ser proporcional a la cantidad de este último y a la concentración de nutrientes.

Finalmente supongamos que la absorción de nutrientes por parte del vector sigue una cinética de primer orden.

Lo anterior da lugar a lo siguiente:

$$\Delta S/\Delta t = K_1(U-S)F \cdot L - (K_v S + K_p S Z)$$

Este será nuestro sencillo vector artificial, donde K_1, K_v y K_p son constantes de proporcionalidad.

En cuanto a la variación de la población de tripomastigotes está claro que el único término positivo proviene de la diferenciación.

Supongamos que la tasa de muerte es la misma para ambas formas y que la migración de los tripomastigotes hacia el "hospedero mamífero" se verifica solo durante los eventos de contacto, entonces:

$$\Delta N/\Delta t = K_d E \cdot D_1 - (\gamma L \cdot N + K_d N \cdot D_2 + M \cdot N)$$

Donde L es, como ya sabemos la variable booleana de contacto y γ es la fracción de tripomastigotes que en ese momento podrían migrar.

De este modo terminamos con un sencillo sistema :

$$\Delta E/\Delta t = K_r E \cdot f(S) + K_d N \cdot D_2 - (K_d E \cdot D_1 + M \cdot E)$$

$$\Delta N/\Delta t = K_d E \cdot D_1 - (\gamma L \cdot N + K_d N \cdot D_2 + M \cdot N)$$

$$\Delta S/\Delta t = K_1(U-S)F \cdot L - (K_v S + K_p A \cdot Z)$$

Donde $Z = E+N$ es la población total y $F=1$ si $S < (U/2)$.

Para un conjunto definido de parámetros está claro que el aspecto que tomará la dinámica depende de la estructura de regulación \mathfrak{K} que controla las funciones D_1 y D_2 .

Para ensayar la eficiencia de una estructura \mathfrak{K} en un ambiente así modelado requerimos de un criterio de adecuación.

La estructura \mathfrak{K} controla funciones de diferenciación. Este

proceso es fundamental en la capacidad de infección (transición del vector al hospedero mamífero), por parte del parásito (en este caso un parásito abstracto). La capacidad de infección en el momento en que se verifica un contacto depende de la cantidad de tripomastigotes (abstractos) presentes en ese momento en el vector. Es decir, es el segundo término de la segunda ecuación ($\gamma L \cdot N$) el que hay que optimizar.

Partiendo de una población de 25 genomas se ensaya el comportamiento dinámico de cada uno por separado durante un tiempo total de 100 unidades ($T=100$). Para cada uno se determina la adecuación:

$$W = \sum \gamma L \cdot N$$

Desde $t=1$ a $t=100$.

Los parámetros utilizados fueron:

$$K_r = 0.3 \quad K_v = 0.02 \quad K_p = 0.0025$$

$$K_d = 0.2 \quad M = 0.05 \quad U = 200$$

$$K_i = 1 \quad \gamma = 0.1$$

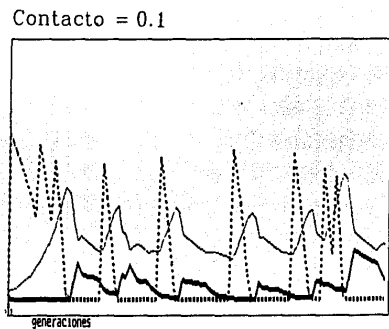
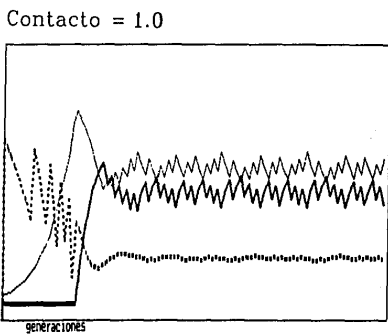
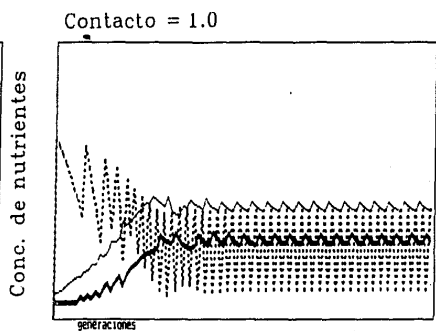
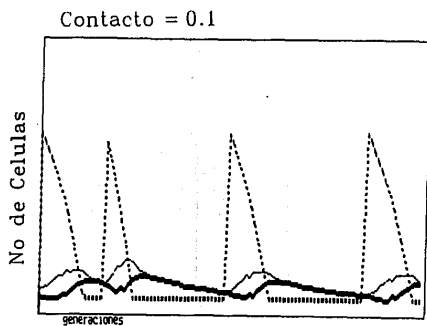
Las tasas K_r , K_d y M se estimaron en forma aproximada a partir de curvas reales de crecimiento y se ajustaron a una escala arbitraria que va de 1 a 300 en este sistema (válida tanto para población como para concentración de nutrientes), el resto de los parámetros fueron inventados de la manera más sensata posible¹.

En cada experimento se ejecutaron 100 rondas de selección con tasa de mutación (0.07). Aquí se muestran experimentos con dos probabilidades de contacto diferentes: 1.0 y 0.1 (contacto/unidad de tiempo).

Los resultados que se muestran son estables por arriba de las 70 rondas de selección.

En todos los casos se parte de una misma población inicial ($E_i =$).

¹Se supuso que durante los eventos de ingesta el vector tiene la oportunidad de "sacarse" ($K_i = 1$). Se eligió la tasa de consumo por parte del parásito de manera que, en ausencia de parásitos el vector "comiera" con frecuencias comparables a las reales (cada 48 horas aproximadamente, o sea entre 5 y 6 unidades de tiempo).



..... Nutrientes
 ——— Epimastigotes
 ——— Tripomastigotes

FIGURA 31

El eje de las ordenadas se corresponde con concentración, para el caso de los nutrientes y número de individuos para el caso de los organismos. Aun que las dinámicas se ensayaron sobre 100 unidades de tiempo en las figuras se muestran únicamente 50 (eje de las abscisas).

En la Figura 31a se muestra la dinámica de un organismo obtenido al cabo de 100 rondas de selección bajo una probabilidad de contacto $C = 0.1$. Este es un organismo adaptado a la condición $C = 0.1$, pero veamos cuál es su comportamiento dinámico en $C = 1.0$ (figura 31b). Si queremos saber si este organismo sería estable en estas condiciones bastará con dejarlo allí durante otras 100 rondas de selección ($T_M = 0.07$). En la Figura 31c se observa la dinámica del organismo así obtenido. Como puede verse el comportamiento es distinto. La diferenciación es mucho más intensa y el rendimiento total ($Z = E + N$) es casi del doble.

En la Figura 31d se observa el comportamiento de este último organismo (el de la figura 31c) en la condición de contacto $C = 0.1$. La diferencia que se observa entre los cuadros A y D o entre B y C es perfectamente reproducible.

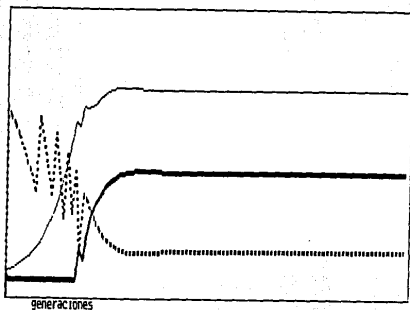
En la Figura 32 se muestran los resultados de cuatro corridas independientes. A y C corresponden a organismos obtenidos en $C = 1.0$, por otro lado B y D corresponden a organismos obtenidos en $C = 0.1$. Para fines de comparación se muestran sus dinámicas en $C = 1.0$.

Podríamos preguntarnos si estas diferencias son en verdad importantes. Tomemos en cuenta que las gráficas que se muestran no son otra cosa que la resolución numérica de un sistema de ecuaciones diferenciales y como tales, la precisión de las mismas dependerá del intervalo (Δt) utilizado.

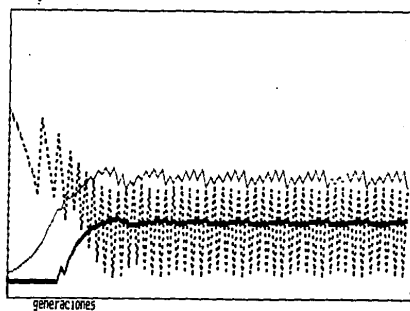
Los experimentos de las figuras 31 y 32 se llevaron a cabo con $\Delta t = 1.0$. En la figura 33 se muestran los resultados de experimentos idénticos a los anteriores pero esta vez con $\Delta t = 0.5$ en los ensayos dinámicos y $T = 200$ (en la figura sólo se muestran dinámicas de 70 unidades de tiempo).

En efecto las diferencias que se observan corresponden a

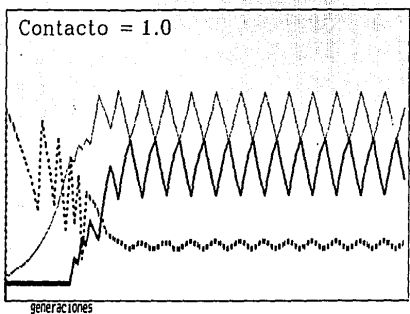
Contacto = 1.0



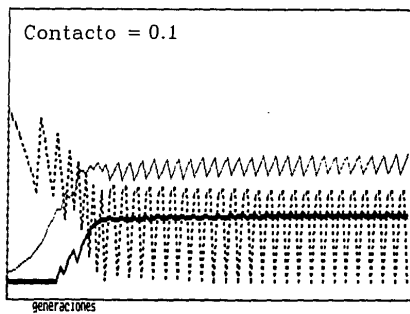
Conc. de nutrientes



Contacto = 1.0



Contacto = 0.1



..... Nutrientes
—— Epimastigotes
—— Tripomastigotes

FIGURA 32

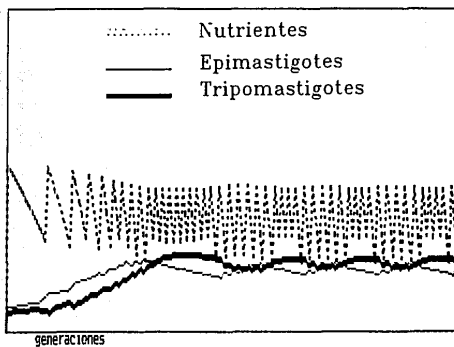
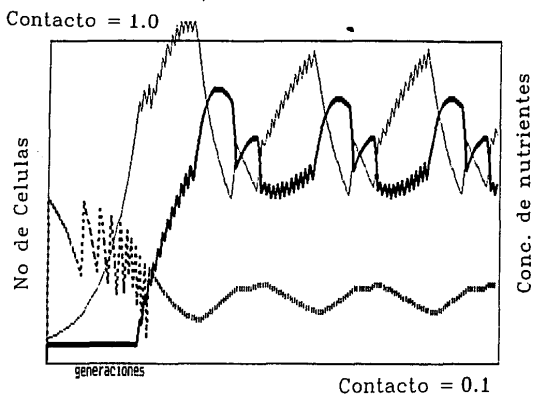


FIGURA 33

estrategias de diferenciación y crecimiento esencialmente distintas, cada una de las cuales constituye un solución óptima a la condición planteada (probabilidad de contacto).

Echemos un vistazo a las estructuras de regulación involucradas:

Para el caso de $C=0.1$, los objetos W y Q de dos experimentos independientes fueron: (Q) D D(Q) D D

$$1) .- W = \{42, 30\} \quad \begin{array}{c|cc} E & 1 & 0 \\ N & 0 & 1 \\ S & -1 & 1 \end{array} \quad 2) W = \{31, 81\} \quad \begin{array}{c|cc} E & 1 & 1 \\ N & 1 & 1 \\ S & -1 & 0 \end{array}$$

Lo cual se puede traducir esquemáticamente de la siguiente manera:



$$W = \{42, 30\}$$

$$W = \{31, 81\}$$

La función de diferenciación D_1 se halla bajo control represor de los nutrientes ($W_1 > 0$) y sólo cuando estos se hallan bastante elevados la función puede apagarse.

Para el caso de $C=1.0$ los objetos W y Q son:

$$3) W = \{-18, -100\} \quad (Q) \quad D_1 \quad D_2 \quad \begin{array}{c|cc} E & 1 & -1 \\ N & -1 & -1 \\ S & -1 & -1 \end{array} \quad 4) W = \{-55, -82\} \quad (Q) \quad D_1 \quad D_2 \quad \begin{array}{c|cc} E & 1 & 1 \\ N & 1 & -1 \\ S & -1 & 1 \end{array}$$

Es decir:



En este caso la función D_1 se halla bajo control activador por parte de la población total (en particular el número de "epimastigotes").

Nótese que en el caso (3), $W_1 = -18$ cuando la función D_1 se halla bajo efecto positivo solo de la especie E. Pero si tanto E com N tiene un efecto positivo, entonces $W_1 = -55$ (caso 4), lo que parece subrayar la necesidad de que sea en particular la población de "epimastigotes" la que se halle elevada para que la función D_1 se active.

En estos experimentos fueron anulados los objetos G y P para fines de simplicidad; los resultados en las dinámicas no se alteran si se permiten interacciones entre la funciones D_1 , pero su interpretación es un poco más complicada debido a la existencia de redundancias.

Como puede verse, las estrategias de diferenciación son cualitativamente distintas dependiendo de la probabilidad de contacto a las que el sistema ha de adaptarse. La probabilidad de contacto controla no sólo la frecuencia con que los nutrientes ingresan al sistema, sino también la frecuencia con que se verifican eventos de migración de la forma "infectiva". Dado que la forma infectiva (N) no es replicativa, está claro que lo que se gana en diferenciación se pierde en crecimiento y viceversa. Apagar las funciones de diferenciación cuando los nutrientes se hallan presentes en suficiente cantidad implica dedicar el recurso poblacional exclusivamente al crecimiento, estrategia que parece ser la más adecuada cuando los nutrientes aparecen con baja frecuencia. En el caso de los contactos de alta frecuencia el sistema se limita a maximizar el rendimiento poblacional total. Es decir, el sistema no entra en compromisos entre el crecimiento y la diferenciación debido a que el acceso a nutrientes es bastante estable y suficiente.

En ningún caso se obtuvieron funciones D_1 constitutivas y en todos los casos el efecto de la variable E es positivo y el de S es negativo.

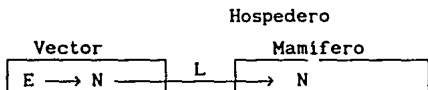
En el caso del sistema real en el cual nos inspiramos para la

construcción de este sistema, es conocido el efecto negativo de los nutrientes sobre la metacicloogénesis o diferenciación Epimastigote → tripomastigote (Contreras, 1984).

Pero, ¿qué decir sobre el efecto positivo de la población?. Pues que debe ser tratado como una señal cuya intensidad sea proporcional a la población... un morfogeno tal ves. En el caso de *Trypanosoma cruzi*, se ha observado una actividad inductora en medios condicionantes *in vitro* (Caviedes, manuscrito en preparación), y se ha propuesto la existencia de señales secretadas al medio por el porpio parásito.

A nuestros organismos se les ha planteado el problema de optimizar el número de tripomastigotes presentes en el momento en que se verifica un contacto. Nuestro sistema muestra que la estrategia de diferenciación que se ha de utilizar para resolver este problema dependerá de la frecuencia con que tengan lugar estos contactos.

De esta forma hemos modelado un sistema con las características del caso (2): La diferenciación se da necesariamente antes de la transición entre medios:



Las transiciones L se dan en forma azarosa y fuera de toda posibilidad de control por parte del organismo. Pero nuestro organismo es capaz de aprender de las variables que mejor se correlacionan con los acontecimientos L para optimizar sus estrategias de diferenciación. Es decir, nuestro organismo "descubrió" la asociación existente entre los nutrientes S y los eventos L y utilizó la información provista por la dinámica de S para ajustar sus estrategias regulatorias.

COMENTARIOS FINALES

Los organismos sólo pueden adaptarse a aquellos elementos constantes del ambiente (Hogeweg, 1989).

Pero la característica de constancia es un rasgo relativo. Es decir lo que a cierto nivel puede ser constante, a otro cierto nivel puede ser variable.

La pregunta es: ¿ en qué condiciones un organismo puede extraer constancia de la variabilidad ambiental?.

Sin duda la respuesta no es sencilla, pero parece claro que la capacidad de " aprendizaje evolutivo" dependerá de un juego que se establece entre el ruido genómico (variabilidad genómica) y el ruido ambiental.

Imaginemos un ambiente que presenta variaciones perfectamente periódicas. Supongamos que este periodo excede con mucho la duración de vida de los organismos que lo habitan. Desde el punto de vista de éstos, el ambiente parecerá constante y el proceso adaptativo (de ser posible) se llevará a cabo con relativa facilidad).

Ahora imaginemos que el periodo de variación empieza a disminuir. Presumiblemente habrá un momento en el que este periodo entre en conflicto con la variabilidad genética. Es decir llegará el momento en el tiempo de respuesta adaptativa (evolutiva) será demasiado largo con respecto a la variabilidad ambiental.

Sin embargo, conforme continúe disminuyendo el periodo, habrá un momento en el que el sistema biológico "descubrirá" la regularidad del cambio ambiental y elaborará a partir de otro nivel de respuesta: la regulación.

La aparición de una estructura de regulación implica que el sistema biológico "observa" el ambiente desde una perspectiva tal que le permite percibir sus regularidades y, por lo tanto, adaptarse a ellas.

El estudio de este tipo de fenómenos en los sistemas reales implica importantes dificultades técnicas y en el mejor de los casos el sistema experimental se caracteriza por una pobre capacidad de manipulación.

Se ha subrayado repetidamente la necesidad del desarrollo de un enfoque experimental a través del uso de sistemas artificiales (Conrad, 1989; Hogeweg, 1989; Gibson, 1989).

En este trabajo se desarrolla y ejemplifica un sistema de modelación de fenómenos de adaptación en ambientes variables.

Dos fueron los aspectos más importantes en este desarrollo:

1).- El análisis de la estructura esencial de los Algoritmos Genéticos (AG) en lo que respecta a su utilización como modelo biológico de adaptación y su correspondiente modificación.

2).- El desarrollo de una formalización general de redes de regulación que permitiera su implementación en la estructura básica de un AG.

El punto 1 se apoya inicialmente en la formalización general de sistemas adaptativos desarrollada por el propio Holand en 1973. En el punto (2) se parte de los modelos ya existentes de regulación (Thomas, 1991; Kauffman, 1969; Richelle, 1985; Vahn Ham, 1985) y se desarrolla una metodología que incorpora la modelación de un ambiente virtual y su interacción con la red Booleana (lo que termina por introducir algunas innovaciones en la modelación asincrónica existente).

Vale la pena mencionar que una estructura de regulación constituye en sí un esquema de adaptación y también lo es un algoritmo Genético. Es decir, aquí se tiene un esquema de adaptación inmerso en otro esquema de adaptación. Es a este respecto que el formalismo de Holand no es muy claro y donde sin duda hace falta un mayor desarrollo.

Kauffman (1985) ha estudiado las propiedades de estabilidad y restricciones a la variación de grandes ensambles regulatorios. Su interés se ha centrado particularmente en las propiedades de estabilidad de los ensambles como función de la conectividad del sistema.

Su trabajo le ha llevado a concluir que los ensambles de alta conectividad son extremadamente sensibles a alteraciones estructurales (mutaciones a nivel de las interacciones que definen la red).

Los ensambles de baja conectividad tienen la propiedad de poderse fraccionar en un conjunto de subsistemas aislados. En estos ensambles una alteración estructural únicamente afecta al subsistema en que ocurre y una perturbación (alteración de una variable lógica) en la mayoría de los casos no se propaga a todo el sistema.

De esta manera Kauffman propone que los sistemas biológicos (ensambles de genes) deben ser entidades de baja conectividad. De otro modo el proceso adaptativo sería imposible debido a la extrema sensibilidad del sistema global a las mutaciones estructurales.

Si estamos de acuerdo con esto, entonces podemos suponer que los diversos circuitos de regulación que conforman a un organismo pueden evolucionar en forma relativamente independiente. Es decir, cada subsistema puede ser tratado en forma aislada sin preocuparse demasiado por lo que ocurra con el resto del organismo...y esto es precisamente lo que se hace en este trabajo.

De cualquier manera, un ensamble regulatorio, no importa de que magnitud, continúa siendo una entidad sumamente sensible a mutaciones estructurales. La más pequeña variación en el código regulatorio puede dar lugar a grandes cambios en la conducta del ensamble de control asociado. Variaciones masivas en la estructura de regulación son intolerables para cualquier sistema.

En las dinámicas adaptativas ejemplificadas en este trabajo, no se incluyen operadores de recombinación, la razón es muy simple: el sistema se torna extremadamente inestable.

Es mi intención resaltar el hecho de que esta inestabilidad no es en modo alguno un artefacto resultado del particular mecanismo de codificación utilizado, sino mas bien una propiedad fundamental de los circuitos de control.

Si aceptamos que lo anterior es cierto, entonces debemos suponer que la recombinación en los sistemas biológicos será un mecanismo de variabilidad estable únicamente mientras no afecte las redes de regulación que constituyen a los organismos en cuestión.

Ahora bien, está claro que en el genotipo se halla, no sólo la información que especifica la naturaleza de las funciones biológicas, sino también la información que especifica la regulación de dichas funciones.

Es tarea de la biología molecular el desciframiento de estos niveles de codificación.

Pero sea cual sea el código natural, si lo que aquí se ha dicho es cierto, entonces deberá descubrirse que en aquellos sistemas biológicos en los que la recombinación constituye un mecanismo de variabilidad estable (como es el caso de la inmensa mayoría de los organismos eucariontes) ésta nunca podrá afectar el código de control involucrado.¹

Pero si la forma en que puede variar una estructura de regulación en pleno proceso de adaptación tiene propiedades muy particulares no menos interesantes son las trayectorias adaptativas que estos sistemas se ven obligados a seguir.

Si uno observa una estructura de control y las fuerzas selectivas que sobre ella actúan, es difícil imaginarse su origen si no es a través de la aparición simultánea de todos los elementos y conexiones que le conforman. Sin embargo, es claro que un evento como este es altamente improbable.

Una explicación más aceptable del origen de estas estructuras puede ser la existencia de fuerzas selectivas distintas actuando en etapas distintas del proceso evolutivo.

Un ejemplo interesante de este fenómeno parece ser el que aparece en la sección experimental de activadores y represores. Cuando se intentó seleccionar positivamente la regulación en condiciones de baja demanda para una adecuación basal (K) suficientemente alta, se vio que la regulación nula excedía con mucho la aparición de represores. Posteriormente, cuando se suprimió el término K de la función de adecuación y se alternaron dos ambientes con probabilidades complementarias, los reguladores negativos se desarrollaron perfectamente. Esta diferencia sólo puede deberse a la diferencia en las correspondientes trayectorias adaptativas.

Un análisis más detallado de este sistema podría revelar información importante relacionada con las restricciones que una determinada trayectoria adaptativa impone sobre el desarrollo de las estructuras de regulación.

¹ Es de esperarse que organismos con estructuras \bar{X} distintas no sean otra cosa que individuos pertenecientes a especies distintas (sexualmente aisladas).

En general, es importante tener presente la distinción entre un estudio de la dinámica adaptativa de un sistema y una exploración de estrategias óptimas.

Así por ejemplo, en el modelo de *T. cruzi* pudimos determinar que las estrategias de diferenciación óptimas para dos condiciones ambientales diferentes son también diferentes. Pero el análisis que ahí se hace no nos dice nada sobre el potencial adaptativo que el sistema real pudiera tener.

Finalmente quiero aclarar que el término regulación se utiliza aquí únicamente en lo que respecta a mecanismos de repuesta dinámica ante el ambiente (en un sentido general).

Pero, ¿qué decir de el papel que la regulación juega en el proceso de desarrollo de organismos pluricelulares (ontogenia)? Pues que se me antoja creer que la regulación apareció inicialmente como un sistema general de respuesta dinámica y posteriormente fué incorporado por organismos pluricelulares como un sistema de supervisión del proceso de desarrollo ontogénico. En este sentido la conducta de una cierta línea celular embrionaria puede ser tratada como una entidad que se mueve en un microambiente cuya dinámica se halla, por lo demás, bajo el control de la propia entidad regulatoria.

ABREVIATURAS IMPORTANTES

G	El genotipo
\bar{x}	Estructura de regulación codificada por el genotipo ($\bar{x} = f(G)$).
J	El estado fenotípico, función de la estructura de regulación del individuo y del ambiente: ($J = \Gamma (\bar{x}, S)$).
B	La población de individuos-genomas.
W	Adecuación, función del ambiente y del fenotipo ($W = w(S, J)$).
S	El ambiente, susceptible de ser afectado por todo tipo de factores.
S	Vector que caracteriza el estado de las variables ambientales.
X	Vector que caracteriza el estado fisiológico de un organismo-red. Expresión formal del fenotipo ($J = X$).
G	Matriz de interacción entre las variables genético-fisiológicas (lógicas).
Q	Matriz de interacción entre el ambiente y las variables genético-fisiológicas.
P	Vector. Arreglo de pesos asociados a cada variable genético-fisiológica.
W	Vector. Arreglo de actividades basales asociadas a cada variable genético-fisiológica.

BIBLIOGRAFIA

- Brenner, S., Dove, W., Herskowitz, I. y Thomas, R. (1990). Genes and development: Molecular and logical themes. *Genetics* 126:479-486
- Burns, Th. (1992). Adaptedness, evolution and a hierarchical concept of fitness. *J. Theor. Biol.* 154:219-237.
- Conrad, M. y Rizki, M. M. (1989). The artificial worlds approach to emergent evolution. *Biosystems* 23:247-258.
- Contreras, V., Morel, C., Goldenberg, S. (1984). *MBP* 14:83-96.
- Dobzhansky, Th., Ayala, F.J., Stebbins, G.L. y Valentine, J.W. (1977). *Evolution*. San Francisco: Freeman.
- Futuyma, D.J. *Evolutionary Biology*. Massachusetts: Sinauer (1986)
- García, E.S. (1991). Developmental and interactions of *Trypanosoma cruzi* within the insect vector. *Parasitology today* 7:240
- Gibson, J.M. (1989). Simulated evolution and artificial selection. *Biosystems* 23:219-229
- Glass, L. (1985). Boolean and continuous models for the generation of biological rhythms. En: *Dynamical systems and cellular automata*. Londres: Academic Press.
- Glass, L. y Kauffman, S. A. (1972). Co-operative components, spatial localization and oscillatory cellular dynamics. *J. Theor. Biol.* 34:219-237.
- Goldberg, D. S. (1989). *Genetic algorithms*. Massachusetts: Addison - Wesley.
- Hogeweg, P. (1989). Simplicity and complexity in MIRROR universes. *Biosystems* 23:231-244.
- Holland, J. H. (1992) *Adaptation in natural and artificial systems: An introductory analysis with applications to biology, control and artificial intelligence*. MIT Press/Bradford Books Edition.
- Kahn, D. y Westerhoff, H. V. (1991). Control theory of regulatory cascades. *J. Theor. Biol.* 153:255-285.
- Kauffman, S. A. (1991). Antichaos and adaptation. *Scientific American*. August 1991:78-84
- Kauffman, S. A. (1985). Selective adaptation and its limits in automata and evolution. En: *Dynamical systems and cellular automata*. Londres: Academic Press.

Kauffman, S. A. (1969). Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets. *J. Theor. Biol.* 39:103-129.

Kaufman, M. (1985). Logical analysis of lymphocytes interactions during and immune response. En: *Dynamical systems and cellular automata*. Londres : Academic Press.

Miramontes, V. (1992). Automatas celulares, algoritmos genéticos y evolución molecular. *Revista del seminario de enseñanza y titulación. Facultad de ciencias, UNAM.*

Patee. (1973). Physical problems of the origin of natural controls. En: *Biogenesis, evolution and homeostasis*. (A. Locker, ed.). Springer-Verlag : New York-Heidelberg-Berlin.

Richelle, J. (1985). Asynchronous automata En: *Dynamical systems and cellular automata*. Londres : Academic Press.

Robertson, D. S. (1991) Feedback theory and Darwinian evolution. *J. Theor. Biol.* 152:469-484.

Savageau, M.A. (1975). Significance of autogenously regulated and constitutive synthesis of regulatory proteins in repressible biosynthetic systems. *Nature* 258:208-214

Savageau, M.A. (1974). Genetic regulatory mechanisms and the ecological niche of *Escherichia coli*. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 71:2453-2455

Savageau, M.A. (1974). Comparison of classical and autogenous systems of regulation in inducible operons. *Nature* 252:546-549

Savageau, M.A. Autogenous and classical regulation of gene expression: A general theory and experimental evidence. En: *Biological regulation and development*. (Golberger Ed.) New York-London: Plenum Press. (1986)

Sumida, B.H., Houston, A.I., McNamara, J.M. y Hamilton, W.D. (1990). Genetic Algorithms and evolution. *J. Theor. Biol.* 147:59-84

Thomas, R. (1991). Regulatory Networks seen as asynchronous automata: A logical description. *J. Theor. Biol.* 153:1-23

Thomas, R. (1985). Kinetic logic as a formal description of asynchronous automata and biological models. En: *Dynamical systems and cellular automata*. Londres : Academic Press.

Van Ham, Ph. (1985). Modelling by asynchronous sequential variables. en : *Dynamical systems and cellular automata*. Londres : Academic Press.

Kauffman, S. A. (1969). Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets. *J. Theor. Biol.* 39:103-129.

Kaufman, M. (1985). Logical analysis of lymphocytes interactions during and immune response. En: *Dynamical systems and cellular automata*. Londres : Academic Press.

Miramontes, V. (1992). Automatas celulares, algoritmos genéticos y evolución molecular. *Revista del seminario de enseñanza y titulación. Facultad de ciencias, UNAM.*

Patee. (1973). Physical problems of the origin of natural controls. En: *Biogenesis, evolution and homeostasis*. (A. Locker, ed.). Springer-Verlag : New York-Heidelberg-Berlin.

Richelle, J. (1985). Asynchronous automata En: *Dynamical systems and cellular automata*. Londres : Academic Press.

Robertson, D. S. (1991) Feedback theory and Darwinian evolution. *J. Theor. Biol.* 152:469-484.

Savageau, M.A. (1975). Significance of autogenously regulated and constitutive synthesis of regulatory proteins in repressible biosynthetic systems. *Nature* 258:208-214

Savageau, M.A. (1974). Genetic regulatory mechanisms and the ecological niche of *Escherichia coli*. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 71:2453-2455

Savageau, M.A. (1974). Comparison of classical and autogenous systems of regulation in inducible operons. *Nature* 252:546-549

Savageau, M.A. Autogenous and classical regulation of gene expression: A general theory and experimental evidence. En: *Biological regulation and development*. (Golberger Ed.) New York-London: Plenum Press. (1986)

Sumida, B.H., Houston, A.I., McNamara, J.M. y Hamilton, W.D. (1990). Genetic Algorithms and evolution. *J. Theor. Biol.* 147:59-84

Thomas, R. (1991). Regulatory Networks seen as asynchronous automata: A logical description. *J. Theor. Biol.* 153:1-23

Thomas, R. (1985). Kinetic logic as a formal description of asynchronous automata and biological models. En: *Dynamical systems and cellular automata*. Londres : Academic Press.

Van Ham, Ph. (1985). Modelling by asynchronous sequential variables. en : *Dynamical systems and cellular automata*. Londres : Academic Press.