

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE CONTROL AUTOMÁTICO

**Modelado de patrones de interconexión de
módulos de regulación transcripcional:
aplicación a la interacción entre la transición
epitelio-mesénquima y el ciclo celular**

Tesis que presenta

Luis Juárez Ramiro

Para Obtener el Grado de

Maestro en Ciencias

En la Especialidad de

Control Automático

Director de Tesis

Dr. Juan Carlos Martínez García

México, Distrito Federal

Agosto 2015

Dedicatoria

Dedicado a mi Madre Olga
que siempre me ha apoyado

A mi hija Itziar

En memoria de mi hermano Gelacio

Agradecimientos

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por su excelente atención y por brindarme una beca por los 2 años que estudié la maestría.

Agradezco enormemente el apoyo del Dr. Juan Carlos Martínez García, que me asesoró y guió para lograr este trabajo, así como también a los estudiantes del Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM, Elizabeth Ortiz y José Dávila, gracias por ayudarme a apreciar la belleza de los sistemas biológicos así como resolver mis dudas. Agradezco también a la Dra. Elena Álvarez-Buylla Roces por introducirme al modelado de sistemas biológicos. Agradezco al Dr. Alberto Soria López por la atinada revisión de este trabajo. Agradezco a todos mis docentes del DCA que impartieron cátedra y coadyuvaron a mi formación académica.

Agradezco a mi familia que siempre ha estado unida y me motiva a seguir adelante.

Agradezco a mis compañeros del Departamento de Control Automático, Gerardo, Gustavo, Brian y Liz.

Agradezco a dios por permitirme llegar hasta aquí, por la salud que he tenido y por todo lo que he vivido.

Índice general

Dedicatoria	I
Agradecimientos	III
Resumen	XV
Summary	XVII
Glosario	XXI
Introducción	3
Objetivos	5
1. Marco teórico	7
1.1. Introducción	7
1.2. Redes biológicas de regulación	7
1.3. Estructura de una red Booleana	9
1.3.1. Dinámica de una red Booleana	12
1.3.1.1. Dinámica síncrona	14
1.4. Estructura de un módulo Booleano	20
1.4.1. Dinámica de un módulo Booleano	25
1.4.1.1. Dinámica modular síncrona	27
1.5. Interconexión de módulos Booleanos	37
1.5.1. Interacción de atractores fijos y cíclicos entre dos módulos Booleanos A y B	47
1.6. Resumen	59

2. Casos de estudio	61
2.1. Red de regulación del ciclo celular en mamíferos	61
2.1.1. Introducción	61
2.1.2. Ciclo celular en mamíferos	61
2.1.3. Gráfica de transición síncrona	65
2.1.3.1. Atractores fijos de la red Booleana	66
2.1.3.2. Atractores cíclicos de la red Booleana	67
2.1.4. Resumen	69
2.2. Red de regulación génica de la transición epitelio-mesénquima	70
2.2.1. Introducción	70
2.2.2. Transición epitelio-mesénquima	70
2.2.3. Gráfica de transición síncrona	75
2.2.3.1. Atractores fijos de la red Booleana de la TEM	75
2.2.4. Resumen	77
3. Interconexión de redes Booleanas	79
3.1. Introducción	79
3.2. Ejemplo de atractores de una interconexión	79
3.3. Resumen	95
4. Interacción entre la transición epitelio-mesénquima y el ciclo celular	97
4.1. Introducción	97
4.2. Patrones de interconexión entre la red Booleana de la TEM y la red Booleana del ciclo celular	98
4.2.1. Suposiciones de la interconexión modular	102
4.2.2. Análisis Global mediante la librería BoolNet [©]	104
4.2.3. Análisis Modular en R [©]	106
4.3. Resumen	111
5. Resultados	113
5.1. Introducción	113
5.2. Atractores Globales de la interconexión entre redes Booleanas	113
5.3. Trazas de las dinámicas de cada red Booleana individual en la dinámica global	115
5.4. Resumen	123
Conclusiones y perspectivas	125

A. Software GINsim	129
B. Software R	131
C. Función en R módulos Booleanos	133
D. Funciones lógicas de la red Booleana que representa la transición epitelio- mesénquima para BoolNet©	145
E. Funciones lógicas del módulo A para el ejemplo 4.3	147
F. Funciones lógicas del módulo B para el ejemplo 2.3	149
G. Funciones lógicas que representan la interconexión del modelo del ciclo celular de mamífero y el modelo TEM	151
H. Funciones Booleanas para el módulo A del ciclo celular de mamífero	153
I. Funciones Booleanas del módulo B para la transición epitelio-mesénquima	155
J. Dinámica asíncrona de una red Booleana	157

Índice de figuras

1.1. Gráfica de interacción de una red Booleana 3-dimensional.	11
1.2. Ejemplo 1.4 Gráfica de transición de la red Booleana cuando $\Psi(t) = \{v_1, v_3\}$	16
1.3. Ejemplo 1.5 Gráfica de transición de la red Booleana con $\Psi(t) = V$	17
1.4. Ejemplo 1.6 Gráfica de transición síncrona con atractores fijos indicados mediante su arista dirigida.	18
1.5. Ejemplo 1.7 Gráfica de transición síncrona de una red Booleana	19
1.6. Gráfica de interacción de una red Booleana 3-dimensional.	23
1.7. Ejemplo 1.12 Gráfica de transición de un módulo Booleano.	30
1.8. Ejemplo 1.13 Gráfica de transición del módulo Booleano sometido a una entrada constante ${}^A U(t) = (0\ 0)^T$	31
1.9. Ejemplo 1.14 Gráfica de transición del módulo Booleano sometido a una entrada constante ${}^A U(t) = (1\ 1)^T$	32
1.10. Ejemplo 1.15 Atractor fijo en la gráfica de transición síncrona del módulo Booleano sometido a una entrada constante ${}^A U(t) = (0\ 0)^T$	34
1.11. Ejemplo 1.15 Atractor fijo en la gráfica de transición síncrona del módulo Booleano sometido a una entrada constante ${}^A U(t) = (1\ 1)^T$	34
1.12. Ejemplo 1.16 Gráfica de interacción	35
1.13. Ejemplo 1.16 Gráfica de transición síncrona.	36
1.14. Interconexión de dos módulos Booleanos A y B	37
1.15. Gráfica de interacción del módulo Booleano A	39
1.16. Gráfica de interacción del módulo Booleano B	39
1.17. Gráfica de interacción de la red Booleana AB	40
1.18. Gráfica de transición síncrona de la red Booleana AB	42
1.19. Gráfica de interacción del módulo Booleano A	43
1.20. Gráfica de interacción del módulo Booleano B	43
1.21. Gráfica de interacción de la red Booleana AB	44

1.22. Gráfica de transición síncrona de la red Booleana AB 45

1.23. Ejemplo 1.19 Gráfica de interacción del módulo Booleano A 50

1.24. Ejemplo 1.19 Gráfica de transición síncrona con espacio de entrada $^A U = \{^A u_1(t)\} = \{0\}$ 51

1.25. Ejemplo 1.19 Gráfica de transición síncrona con espacio de entrada $^A U = \{^A u_1(t)\} = \{1\}$ 52

1.26. Ejemplo 1.19 Gráfica de interacción del módulo Booleano B 53

1.27. Ejemplo 1.19 Gráfica de transición de productos cruzados 53

1.28. Ejemplo 1.19 Gráfica de transición síncrona. De gris claro se muestran los atractores globales obtenidos mediante la interacción de módulos en comparación con los obtenidos en el ejemplo 1.17. 54

1.29. Ejemplo 1.20 Gráfica de interacción del módulo Booleano A 54

1.30. Ejemplo 1.20 Gráfica de interacción del módulo Booleano B. 55

1.31. Ejemplo 1.20 Gráfica de transición síncrona con espacio de entrada $^B U = \{^B u_1(t)\} = \{0\}$ 56

1.32. Ejemplo 1.20 Gráfica de transición síncrona con espacio de entrada $^B U = \{^B u_1(t)\} = \{1\}$ 57

1.33. Ejemplo 1.20 Gráfica de transición de productos cruzados. 58

1.34. Ejemplo 1.20 Gráfica de transición síncrona. De color gris claro se muestran los atractores globales obtenidos mediante la interacción de módulos en comparación con los atractores del ejemplo 1.18 59

2.1. Ciclo celular de mamífero. Extraído de [<https://upload.wikimedia.org>] 62

2.2. Gráfica de interacción para la red Booleana del ciclo celular en mamíferos. Esta gráfica cuenta con diez nodos por lo que se trata de una red Booleana 10-dimensional. Imagen extraída de [1] 63

2.3. Atractor fijo obtenido mediante la librería BoolNet©. 66

2.4. Atractor cíclico obtenido mediante la librería BoolNet©. 67

2.5. Parte de la gráfica de transición que muestra únicamente al Atractor cíclico. 68

2.6. Gráfica de interacción del modelo Booleano del núcleo central de la red de regulación génica para carcinogénesis epitelial, esta gráfica contiene 9 nodos y corresponde a un modelo Booleano 9-dimensional. Extraída de [2] 72

2.7. Atractores fijos obtenidos mediante la librería BoolNet©. 76

3.1. Modulo A. 81

3.2. Modulo B.	81
3.3. Modulos interconectados, red Booleana ${}^{AB}R = ({}^{AB}V, {}^{AB}E, {}^{AB}F,)$	81
3.4. Gráfica de transición síncrona completa del sistema AB. De color gris claro se muestran los atractores globales obtenidos mediante la interacción de módulos resultado del algoritmo aplicado.	84
3.5. Modulo A.	85
3.6. Modulo B.	85
3.7. Modulos interconectados, red Booleana ${}^{AB}R = ({}^{AB}V, {}^{AB}E, {}^{AB}F,)$	86
3.8. Gráfica de transición síncrona del ejemplo 1.21 del capítulo uno. De color gris claro se muestran los atractores globales obtenidos mediante la interacción de módulos.	89
3.9. Gráfica de interacción para el modelo Booleano de la TEM. Imagen extraída de [2]	90
3.10. Atractores fijos obtenidos mediante la librería BoolNet©.	91
3.11. Gráfica de interacción del módulo A que es parte de la red Booleana de la TEM.	92
3.12. Gráfica de interacción del módulo B que es parte de la red Booleana de la TEM.	94
4.1. Gráfica de interacción para la red Booleana del ciclo celular de mamífero. Imagen extraída de [1]	98
4.2. Gráfica de interacción del modelo Booleano red de regulación génica de la red EMT. Extraída de [2]	100
4.3. Nodos compartidos entre modelos.	101
4.4. Gráfica de interacción de la interconexión de la red Booleana AB.	103
4.5. Atractores fijos globales de la red Booleana AB.	104
4.6. Atractores fijos cíclicos de la red Booleana AB.	105
4.7. Gráfica de interacción del módulo A	107
4.8. Gráfica de interacción del módulo B	109
5.1. Interconexión entre la red del ciclo celular en mamíferos y la red de la transición epitelio-mesénquima.	114
5.2. Interpretación del primer atractor global fijo.	117
5.3. Interpretación del segundo atractor global fijo.	118
5.4. Interpretación del atractor global cíclico.	120

5.5. Ilustración esquemática de la arquitectura de GINsim. 129

5.6. Actualización asíncrona del estado $X(t)$ 159

5.7. Actualización asíncrona del estado $X(t)$ 159

5.8. Actualización asíncrona del estado $X(t)$ 160

5.9. Actualización asíncrona del estado $X(t)$ 161

5.10. Actualización asíncrona del estado $X(t)$ 161

5.11. Actualización asíncrona del estado $X(t)$ 162

5.12. Actualización asíncrona del estado $X(t)$ 162

5.13. Actualización asíncrona del estado $X(t)$ 163

5.14. Gráfica de transición asíncrona del ejemplo 1.7 163

Índice de cuadros

1.1. Estados siguientes de las variables de estado	12
1.2. Estados siguientes de las variables de estado	13
1.3. Estados y estados sucesores	16
1.4. Estados y estados sucesores	16
1.5. Estados siguientes de las variables de estado	24
1.6. Estados siguientes de las variables de estado	26
1.7. Estados siguientes de las variables de estado	28
1.8. Estados siguientes de las variables de estado	29
1.9. Estados sometidos a un espacio de entrada constante ${}^A U(t) = (0\ 0)^T$. . .	31
1.10. Estados sometidos a un espacio de entrada constante ${}^A U(t) = (1\ 1)^T$. . .	32
1.11. Estados sometidos a un espacio de entrada constante ${}^A U(t) = (0\ 0)^T$. . .	36
1.12. Estados de una red Booleana AB	41
1.13. Estados de una red Booleana AB	46
1.14. Estados del módulo A con ${}^A U = \{{}^A u_1(t)\} = \{0\}$	51
1.15. Estados del módulo A con ${}^A U = \{{}^A u_1(t)\} = \{1\}$	52
1.16. Estados del módulo B con ${}^B U = \{{}^B u_1(t)\} = \{0\}$	56
1.17. Estados del módulo B con ${}^B U = \{{}^B u_1(t)\} = \{1\}$	56
2.1. Relación de reguladores biológicos en términos del conjunto V del ciclo celular en mamíferos	62
2.2. Relación de reguladores biológicos en términos de las variables de estado $x_i(t) \in X(t)$ de la red Booleana del ciclo celular en mamíferos	63
2.3. Reglas lógicas fundamentales asociadas con la gráfica de interacción de la red Booleana del ciclo celular en mamíferos	64
2.4. Relación de reguladores biológicos en términos del conjunto V de la red Booleana de la TEM	73

2.5. Relación de reguladores biológicos en términos de las variables de estado $x_i(t) \in X(t)$ de la red Booleana de la TEM 73

3.1. Estructura del archivo de texto para representar la estructura del módulo 80

3.2. Relación de reguladores biológicos en términos del estado $X(t)$ de la red Booleana de la TEM. 90

3.3. Relación de reguladores biológicos en términos del estado $^A X(t)$ del módulo A de la red Booleana de la TEM. 92

3.4. Relación de reguladores biológicos en términos del estado $^B X(t)$ del módulo B de la red Booleana de la TEM. 93

4.1. Conjunto de entradas por nodo de la gráfica de interacción del ciclo celular en mamíferos 99

4.2. Conjunto de entradas por nodo de la gráfica de interacción de la TEM 100

4.3. Conjunto de entradas por nodo de la interconexión entre redes 101

4.4. Relación de reguladores biológicos en términos de las variables de estado $x_i(t) \in X(t)$ de la interconexión entre dos redes Booleanas 102

4.5. Relación de reguladores biológicos en términos de las variables de estado $x_i(t) \in ^A X(t)$ del módulo A. 107

4.6. Relación de reguladores biológicos en términos del estado $^B X(t)$ del módulo B. 109

5.1. Relación de reguladores biológicos en términos de las variables de estado $^{AB}x_i(t) \in ^{AB} X(t)$ de la red Booleana AB 116

5.2. Estados y estados sucesores 159

5.3. Estados y estados sucesores 159

5.4. Estados y estados sucesores 160

5.5. Estados y estados sucesores 160

5.6. Estados y estados sucesores 161

5.7. Estados y estados sucesores 161

5.8. Estados y estados sucesores 162

5.9. Estados y estados sucesores 162

Resumen

La estructura de una red Booleana y la estructura de un módulo Booleano son estudiadas. Posteriormente dos redes de regulación génica basadas en evidencia experimental son revisadas. La primera red describe el ciclo celular en mamíferos y la segunda red describe la transición epitelio-mesénquima. Los atractores de cada red son obtenidos por separado. Se propone un algoritmo para realizar la interconexión de redes Booleanas. Este algoritmo utiliza los atractores de cada red de regulación génica representada en forma de módulo Booleano para obtener los atractores del sistema interconectado, tres ejemplos son presentados. La interconexión entre la red que describe el ciclo celular en mamíferos y la red que describe la transición epitelio-mesénquima es realizada, se considera esta interconexión como una sola red de regulación génica y se obtienen los atractores globales. Finalmente se aplica el algoritmo de interconexión propuesto para unir la red de regulación génica del ciclo celular en mamíferos con la red de regulación génica de la transición epitelio-mesénquima. Mediante la interacción de los atractores de cada una de estas redes representadas en forma de módulo Booleano son obtenidos los mismos atractores globales que se consiguen cuando se considera la interconexión como una sola red de regulación génica.

Summary

The Boolean network structure and the Boolean module structure are studied. Subsequently two gene regulatory networks grounded in experimental evidence are reviewed. The first network describes the mammalian cell cycle and the second network describes the epithelial-mesenchymal transition. Network attractors from each network are obtained separately. We propose an algorithm to perform the Boolean network interconnections. This algorithm uses attractors from each gene regulatory network depicted as a Boolean module to get interconnected system attractors, three samples are showed. The interconnection among the network that describes the mammalian cell cycle and the network that describes the epithelial-mesenchymal transition is performed, we consider this interconnection just as one gene regulatory network and we obtain global attractors. Finally we use the proposed interconnection algorithm to join the mammalian cell cycle gene regulatory network to the epithelial-mesenchymal transition gene regulatory network. By means of attractor interactions from everyone of these networks depicted as a Boolean module are obtained the same global attractors that we achieve when we consider the interconnection as just one gene regulatory network.

Glosario

ADN: es el ácido desoxirribonucleico responsable de contener toda la información **genética** de un individuo o ser vivo, información que es única e irrepetible en cada ser.

Ambiente: son las señales externas que afectan al **genotipo** y dan lugar a diversos **fenotipos**.

ARN: el ácido ribonucleico es una **molécula** que permite copiar la información contenida en el **ADN**, transportarla a las estructuras celulares encargadas de elaborar las distintas **proteínas** y formar además parte de la maquinaria en la que se lleva a cabo la producción de estas últimas.

Biología de sistemas: es el campo de investigación interdisciplinaria de los **procesos biológicos** en el que las interacciones de los elementos, internos y externos, que influyen en el desarrollo del proceso se representan con un sistema matemático.

Carcinogénesis: Es el proceso por el cual se produce el cáncer.

Cromosoma: es una estructura en la que el **ADN** está muy empaquetado y protegido. Los **cromosomas** son un componente celular que solo se forman cuando la célula está en división. Son los encargados de transportar el **ADN** y los **genes** durante la división celular.

Cromatina: es la sustancia que sirve para crear los **cromosomas**. Más específicamente, la cromatina se compone de **moléculas** de **ADN**, **ARN** y de **proteínas** y está contenida en el núcleo de cada célula.

Epitelio: Tejido formado por una o más capas de células que están unidas entre sí y que recubren la superficie de distintos órganos y partes del cuerpo. Forman el revestimiento interno de las cavidades, los conductos y los órganos huecos del cuerpo. Son también una parte de las mucosas y las glándulas.

Estado estable: Se dice que un sistema está en estado estable o estacionario cuando las características del mismo no varían con el tiempo.

Expresión génica: es el proceso por el cual las instrucciones que rigen los **genes** son utilizadas para sintetizar productos del **gen**. Estos productos son generalmente las **proteínas**.

Factores de transcripción: son **proteínas** que coordinan y regulan la expresión de un **gen** o de un grupo de **genes**.

Fenotipo: un fenotipo son todos aquellos rasgos particulares y genéticamente heredados de cualquier organismo que lo hacen único e irrepetible en su clase.

Genotipo: el conjunto de **genes** característicos de cada especie, vegetal o animal.

Gen: es una serie de **nucleótidos** que almacena la información que se requiere para sintetizar a una **macromolécula** que posee un rol celular específico y es la unidad que conserva datos genéticos que se encarga de transmitir la herencia a los descendientes.

Genética: parte de la biología que estudia los **genes** y los mecanismos que regulan la transmisión de los caracteres hereditarios.

Macromolécula: **moléculas** que tienen una masa molecular elevada, formada por un gran número de átomos.

Molécula: partícula más pequeña que presenta todas las propiedades físicas y químicas de una sustancia y se encuentra formada por 2 o más átomos.

Nucleótido: es una **molécula** orgánica, que en combinación con otros nucleótidos, produce **ADN** o **ANR**.

Proceso biológico: es un proceso de un ser vivo y está regulado a menudo por la **genética**.

Proteínas: Sustancia química que forma parte de la estructura de la membrana de la célula y es su constituyente esencial.

Red biológica de regulación: es aquella que está compuesta por muchas partes que interactúan entre sí y cada parte tiene su propia estructura interna y esta encargada de llevar una función específica. Ejemplos de este tipo de redes son: la **red de regulación génica**, red de proteínas, red neuronal y la red metabólica.

Red de regulación génica: es una colección de segmentos de **ADN** en una célula que interactúan entre sí (indirectamente a través de su **ARN** y productos de expresión de proteínas) y con otras sustancias en la célula, con lo que regulan las tasas de **transcripción** de los **genes** de la red.

Red Booleana: se compone de un conjunto de variables booleanas cuyo estado está determinado por otras variables en la red. Es un caso particular de red dinámica discreta, donde el tiempo y los estados son discretos.

Regulación de la expresión genética: comprende todos aquellos procesos que afectan la **traducción** o **transcripción** de un **gen**, regulando sus productos finales.

Regulación transcripcional: es la regulación de la expresión de un **gen** a nivel de **transcripción**.

Traducción: es el paso de la información transportada por el **ARN** mensajero a **proteína**.

Transcripción transfiere la información contenida en la secuencia del **ADN** hacia la secuencia de **proteína** utilizando diversos **ARN** como intermediarios.

Teoría de gráficos: también llamada teoría de las gráficas, es un campo de estudio de las matemáticas y las ciencias de la computación, que estudia las propiedades de los grafos (gráficas) que constan de dos partes un conjunto de vértices, nodos o puntos y un conjunto de aristas (líneas que pueden ser orientadas o no).

Introducción

La biología de sistemas es un campo de investigación de procesos biológicos en donde las interconexiones de elementos se representan con un modelo matemático. Como parte de objeto de estudio de la biología de sistemas se estudian las redes biológicas de regulación que son redes que existen de manera natural como las redes neuronales, redes de regulación genética o la red del ciclo celular. Por otro lado la teoría de grafos estudia las propiedades de los grafos (gráficas) que constan de dos partes, un conjunto de vértices, nodos o puntos y un conjunto de aristas (líneas que pueden ser orientadas o no). Esta teoría se aplica al estudio de redes Booleanas discretas, que son un conjunto de nodos asociados a una variable booleana cuyo estado está determinado por otros estados de la red en tiempo discreto.

Una manera de modelar una red biológica de regulación es mediante una red Booleana. Actualmente el estudio de redes Booleanas está bien documentado y se observa que entre más grande (más de 9 nodos) es la red Booleana, es más difícil de analizar. Una estrategia prometedora cae en el tema de la modularidad, es decir la representación mediante módulos de redes de regulación génica que permite la identificación de módulos funcionales para ser separados, modelados y analizados. Tales módulos tienen entonces que ser definidos para formar redes más grandes. Fauré A., Naldi A., Lopez F. et al. [3] publican un trabajo que muestra como se realiza la modularización del ciclo celular en levaduras. Este trabajo se enfoca en establecer la metodología que se debe aplicar para realizar la unión de funciones Booleanas de nodos comunes a dos o más módulos definidos. El ejemplo que se presenta en esta publicación corresponde a redes discretas multinivel que a diferencia de las redes Booleanas permiten asignar más de 2 valores a las variables asignadas a cada nodo de la red. Una desventaja de este estudio es que toda la metodología utilizada está adaptada para el caso del ciclo celular en levaduras y no se muestra un panorama más general que permita aplicar la misma metodología en otra red de regulación distinta.

Domínguez-Hüttinger E., Tanaka R. J., Barahona M. y Ono M. [4] presentan un trabajo que estudia los factores de riesgo dinámicos en la dermatitis atópica. Dos modelos son construidos uno a nivel celular y otro a nivel tejido. El modelo a nivel celular presenta una dinámica rápida y el modelo a nivel tejido una dinámica lenta. Para ser posible la interconexión entre estos modelos, se asume una separación de escalas de tiempo y se considera cuasi-estacionaria la escala de tiempo a nivel celular, dando origen a un modelo continuo de ecuaciones diferenciales algebraicas.

Las publicaciones mencionadas anteriormente son sólo algunos trabajos en donde se observa que uno de los objetivos principales es realizar la interconexión de modelos, para posteriormente realizar un análisis dinámico de esta interconexión.

Llevando la problemática anterior a las redes Booleanas, se plantea la pregunta de investigación de si “¿es posible obtener estados estables globales de una red Booleana si se divide esta en dos módulos Booleanos y mediante los estados estables por módulo obtener los estados estables globales de la red?”.

Para comprobar esta proposición, en esta tesis se representan dos redes Booleanas en forma de módulos la red Booleana del ciclo celular de mamífero y la red Booleana de la TEM (transición epitelio-mesénquima), se analizan individualmente, se obtienen sus estados estables y se interconectan para formar una red Booleana global. Posteriormente se propone un algoritmo para calcular estados estables globales a partir de los estados estables locales de cada red Booleana y así verificar la proposición dada anteriormente. La estructura de este estudio incluye 5 capítulos como se describe a continuación:

En el Capítulo 1 se da una breve descripción de lo que son las redes biológicas de regulación así como del modelado de estas redes mediante redes Booleanas, posteriormente se estudia la estructura de la red Booleana autónoma en general así como la estructura del módulo Booleano considerando como base el trabajo desarrollado por Madalena Chavés y Laurent Tournier [5]. También se desarrollan algunos ejemplos haciendo diferencia en el modo de operación y el tipo de modelo Booleano. Además se introduce la definición de atractor de una red Booleana. Los módulos Booleanos permiten dividir redes Booleanas grandes en dos partes más pequeñas y más rápidas de analizar.

En el Capítulo 2 se estudia la red Booleana del ciclo celular de mamífero propuesta

por Fauré, Naldi, Chaouiya y Thieffry [1]. Se analiza su comportamiento dinámico y se obtienen los estados estables del sistema que corresponden al estado quiescente y el ciclo de división celular. También se estudia la red Booleana de la transición epitelio-mesénquima, este modelo recupera tres estados estables que representan células epiteliales normales, senescentes y células mesenquimales similares a células madre. La revisión de esta información es obtenida del artículo de Méndez-López, Dávila Velderrain, Enríquez-Olguín, Martínez-García y Alvarez-Buylla [2].

En el Capítulo 3 se realiza un programa para calcular estados estables de una red Booleana mediante la división de la red en dos módulos Booleanos, se muestran tres ejemplos. Dos ejemplos incluyen modelos de “juguete” mejor conocidos por su expresión en inglés como *toy models*. El tercer ejemplo es más elaborado y corresponde a la red Booleana de la TEM.

La interconexión entre la red Booleana de la TEM y la red Booleana del ciclo celular de mamífero es una parte principal de este trabajo y se explica en el Capítulo 4. Se muestra que una red Booleana global se puede formar mediante la interconexión de dos redes Booleanas autónomas. Además se explican dos métodos para obtener los estados estables de la interconexión.

En el capítulo 5 se muestra un resumen de los resultados obtenidos de la interconexión de las redes Booleanas propuestas en el capítulo 3. La interconexión entre redes Booleanas genera estados estables globales. Finalmente se relacionan los estados estables globales con los estados estables de cada red Booleana obtenidos antes de realizar la interconexión.

Objetivos

- Conocer y comprender la estructura de una red Booleana autónoma y de un módulo Booleano.
- Comprender la estructura de la red de regulación genética del ciclo celular y de la TEM para posteriormente obtener los estados estables de ambas redes Booleanas.
- Proponer y programar un algoritmo que permita obtener estados estables mediante una división modular Booleana. Ejemplificar el uso del algoritmo propuesto en tres casos de estudio.
- Realizar la interconexión de la red Booleana del ciclo celular en mamíferos con la red Booleana de la TEM y obtener los estados estables de la interconexión.
- Aplicar el algoritmo para calcular estados estables a la interacción entre la transición epitelio-mesénquima y el ciclo celular.
- Comparar los estados estables obtenidos por medio de la interconexión directa entre redes Booleanas, con los estados estables obtenidos por medio del algoritmo para calcular estados estables mediante división modular.

Capítulo 1

Marco teórico

1.1. Introducción

En este capítulo se da una descripción de red biológica de regulación y su relación con las redes Booleanas discretas. Posteriormente se estudia la estructura de una red Booleana y la estructura de un módulo Booleano fundamentada en lo desarrollado por Madalena Chávez y Laurent Tournier [5]. Además a lo largo de este capítulo se da la definición de atractores fijos y atractores cíclicos y se muestran estos atractores mediante varios ejemplos que permiten conocer y entender la estructura y el modo de operación de las redes Booleanas así como de los módulos Booleanos. Actualmente la literatura experimental en sistemas biológicos brinda una amplia riqueza en datos cualitativos por lo que el modelado Booleano en tiempo discreto de redes biológicas de regulación es una herramienta ideal [6]. Una ventaja que ofrece el modelado Booleano es su simplicidad en cuanto a la aplicación de métodos de análisis, por lo que son considerados herramientas prácticas y útiles en Biología de Sistemas. A este respecto, la teoría de grafos y el modelado Booleano son empleados para dar una explicación matemática acerca de la interacción de módulos Booleanos y lo que acontece sobre la dinámica del sistema que resulta de la interconexión de éstos.

1.2. Redes biológicas de regulación

Una red compleja es aquella que esta compuesta por muchas partes que interactúan entre sí, cada parte tiene su propia estructura interna y esta encargada de llevar una función específica, además, lo que ocurra a una parte del sistema afecta de manera altamente

no lineal a todo el sistema [7]. Algunas redes biológicas de regulación que encontramos a nivel microscópico son las redes de regulación génica, redes de proteínas, redes neuronales y redes metabólicas. Las redes biológicas de regulación se pueden modelar mediante redes complejas. Las redes complejas se clasifican de acuerdo a su estructura y su dinámica y dentro de esta clasificación se encuentran las redes Booleanas discretas. En este estudio se emplean las redes Booleanas discretas para modelar matemáticamente a dos redes biológicas de regulación a nivel celular.

Una red booleana consiste de un conjunto de nodos cuyo estado es binario y es determinado por otros nodos en la red a través de funciones booleanas. Después de unir componentes individuales e interacciones de regulación involucradas en un sistema dentro de una red coherentemente representada, los modelos booleanos pueden ser usados para describir el comportamiento temporal cualitativo del sistema y comprender como las perturbaciones pueden alterar su comportamiento. Estas redes dirigen a predecir hipótesis probables que son especialmente valiosas en sistemas a gran escala pobremente comprendidos. Las redes booleanas han sido exitosamente aplicadas en el modelado de muchas redes biológicas de regulación en una variedad de organismos y han sido revisadas en varios artículos de estudio [6].

Una comprensión propia de la estructura y el comportamiento temporal de redes biológicas de regulación requiere la integración de datos de regulación dentro de un modelo dinámico formal. Aunque este tema ha sido recurrentemente abordado aplicando técnicas matemáticas estándar (ecuaciones estocásticas y diferenciales) es complicado por la carencia crónica de información cuantitativa confiable. Esta situación ha motivado el desarrollo de modelos intrínsecamente cualitativos apoyados en el álgebra Booleana (Glass & Kauffman, 1973; Thomas, 1991) [1]. Actualmente la accesibilidad a datos cualitativos confiables esta mejorando aceleradamente. En este trabajo se utiliza el modelado Booleano discreto que es un caso especial de modelos dinámicos discretos para modelar redes biológicas de regulación.

Un modelo lógico involucra tres principales pasos: (i) la construcción de una gráfica de interacción; (ii) la definición de parámetros lógicos del sistema; (iii) la especificación de la suposición de actualización.

Por ejemplo: en el modelo Booleano discreto de una red biológica de regulación en específico una red de regulación génica (GRN), cada estado de expresión de un gen en la red es representado por una variable Booleana $x(t)$ que toma el valor $x(t) = 1$, si el correspondiente gen es expresado y el valor $x(t) = 0$ si este no está expresado. El estado de expresión de los genes en la red completa, es entonces representado por un vector $X(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))^T$, donde $x_i(t)$ es el estado de expresión del i -ésimo gen y n es el número total de genes en la red. El estado de expresión del i -ésimo gen puede cambiar en el tiempo, así el estado de expresión es $x_i(t + \tau)$ de acuerdo a una función Booleana dinámica f_i que depende de las variables Booleanas de otros genes de la red, o reguladores, que regulan su expresión. f_i es construida de acuerdo a la acción combinatoria de los reguladores de $x_i(t)$, siguiendo para ello la pautas del algebra Booleana. El parámetro adicional τ es una medida del tiempo de relajación, llamado así debido al tiempo que toma un gen en cambiar su estado de expresión bajo un cambio en la expresión de sus reguladores. En el modelo Booleano es común tomar $\tau = 1$ [8].

1.3. Estructura de una red Booleana

En esta sección se presenta un resumen de las principales definiciones y notaciones sobre la estructura de una red Booleana (para una detallada explicación de estas definiciones se puede consultar la literatura extensa sobre redes Booleanas discretas). Las definiciones que se muestran a continuación tienen su fundamento en el trabajo de Tournier y Chaves [9]. Para comenzar se da la definición de gráfica de interacción la cual es el núcleo de la estructura de la red Booleana discreta.

Definición 1.1. *La gráfica de interacción P de una red Booleana n -dimensional es definida por $P = (V, E)$ donde $V = \{v_1, \dots, v_n\}$ es el conjunto de nodos donde $n =$ número de nodos de la red.*

Sea $x_i(t) = \{1, 0\}$ la variable de estado asociada con el nodo $v_i(t)$. Sea X el conjunto de variables de estado:

$$X = \{x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)\} \tag{1.1}$$

$n =$ número de variables de estado.

$E \subset X \times X'$ es el conjunto de pares donde cada par $(x_j, x_i) \in E$ asocia una arista dirigida:

$$"v_j \longrightarrow v_i''$$

si se cumple:

$$E = \{(x_j, x_i) \in E \mid v_j \text{ tiene influencia sobre } v_i\} \quad (1.2)$$

La punta de la arista puede ser plana o en forma de flecha dependiendo si se trata de activación o inhibición. Si $i = j$ la arista sale y entra en el mismo nodo.

Definición 1.2. Cada variable de estado $x_i \in X$ tiene un conjunto de entradas $I(x_i(t))$ (posiblemente vacío) que incluye a los nodos que influyen su comportamiento tal que:

$$I(x_i) = \{x_j(t) \in X \mid (x_j, x_i) \in E\} \subset X \quad (1.3)$$

Para cada $x_i(t) \in X$, la cardinalidad del conjunto $I(x_i(t))$ (el número de sus entradas) se conoce como la conectividad de la variable de estado $x_i(t)$ y se denota como k_i donde $k_i =$ número de entradas de la variable de estado.

Definición 1.3. La variable de estado $x_i(t)$ asociada a cada nodo v_i cambia en el tiempo de acuerdo a la ecuación dinámica:

$$x_i(t + \tau) = f_i(I(x_i(t))) \quad \text{y} \quad f_i : \{0, 1\}^{k_i} \longrightarrow \{0, 1\} \quad (1.4)$$

donde $x_i(t + \tau)$ es la variable de estado siguiente de la variable de estado $x_i(t)$.

Definición 1.4. El conjunto de funciones Booleanas $F(X)$ es una colección de funciones Booleanas que definen si las influencias son inhibiciones (arista plana) o activaciones (flecha) en la gráfica de interacción:

$$F(X) = \{f_i : i = 1, 2, \dots, n\} \quad f_i : \{0, 1\}^{k_i} \longrightarrow \{0, 1\} \quad (1.5)$$

$n =$ número de nodos

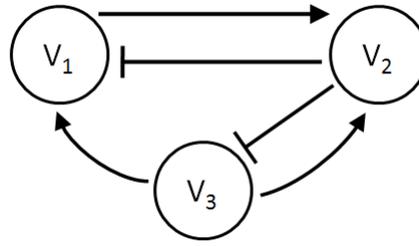


Figura 1.1: Gráfica de interacción de una red Booleana 3-dimensional.

Ejemplo 1.1. Considere la gráfica de interacción $P = (V, E)$ de una red Booleana 3-dimensional, figura 1.1 y el conjunto de funciones Booleanas $F(X)$. Se determina X , E , $I(x_i)$ y los estados siguientes de las variables de estado.

Cada nodo v_i se asocia con una variable de estado x_i .

$$v_1 \text{ con } x_1(t) \quad v_2 \text{ con } x_2(t) \quad v_3 \text{ con } x_3(t)$$

El conjunto de variables de estado es $X = \{x_1(t), x_2(t), x_3(t)\}$.

El conjunto de pares es $E = \{(x_1, x_2), (x_2, x_1), (x_2, x_3), (x_3, x_1), (x_3, x_2)\}$.

El conjunto de entradas por variable de estado es

$$I(x_1(t)) = \{x_2(t), x_3(t)\}$$

$$I(x_2(t)) = \{x_1(t), x_3(t)\}$$

$$I(x_3(t)) = \{x_2(t)\}$$

Las variables de estado siguiente son:

$$x_1(t + \tau) = f_1(I(x_1(t))) = f_1(x_2(t), x_3(t)) \quad k_1 = 2$$

$$x_2(t + \tau) = f_2(I(x_2(t))) = f_2(x_1(t), x_3(t)) \quad k_2 = 2$$

$$x_3(t + \tau) = f_3(I(x_3(t))) = f_3(x_2(t)) \quad k_3 = 1$$

Las funciones Booleanas definidas para este ejemplo son:

$$\begin{aligned}
 f_1(x_2(t), x_3(t)) &= \neg x_2(t) \wedge x_3(t) \\
 f_2(x_1(t), x_3(t)) &= x_1(t) \wedge x_3(t) \\
 f_3(x_2(t)) &= \neg x_2(t)
 \end{aligned}
 \tag{1.6}$$

donde \neg , \wedge y \vee es la negación, conjunción y disyunción respectivamente.

El conjunto de funciones Booleanas es

$$F(X) = \{f_1(x_2(t), x_3(t)), f_2(x_1(t), x_3(t)), f_3(x_2(t))\}.$$

Las variables de estado sucesoras que resultan de evaluar las funciones Booleanas en todos los valores posibles de las variables de estado se muestran en el cuadro 1.1.

$x_1(t)$	$x_2(t)$	$x_3(t)$	$x_1(t + \tau)$	$x_2(t + \tau)$	$x_3(t + \tau)$
0	0	0	0	0	1
0	0	1	1	0	1
0	1	0	0	0	0
0	1	1	0	0	0
1	0	0	0	0	1
1	0	1	1	1	1
1	1	0	0	0	0
1	1	1	0	1	0

Cuadro 1.1: Estados siguientes de las variables de estado

Definición 1.5. *La estructura de una red Booleana n -dimensional $R = (V, E, F)$ es definida por una gráfica de interacción $P = (V, E)$ junto con una colección $F(X)$ de funciones Booleanas.*

1.3.1. Dinámica de una red Booleana

Definición 1.6. *El estado de una red Booleana es el vector $X(t)$ que contiene a todas las variables de estado $x_i(t)$ asociadas a cada nodo de la red Booleana en el tiempo t , es decir:*

$$X(t) = (x_1(t) \ x_2(t) \ \dots \ x_n(t))^T \tag{1.7}$$

Definición 1.7. El estado sucesor de una red Booleana es el vector $X(t + \tau)$ que contiene a todas la variables de estado siguientes $x_i(t + \tau)$ asociadas a cada nodo de la red Booleana en el tiempo $t + \tau$, es decir:

$$X(t + \tau) = (x_1(t + \tau) \ x_2(t + \tau) \ \dots \ x_n(t + \tau))^T \quad (1.8)$$

Definición 1.8. El espacio de estados Ω es el conjunto que contiene todos los estados posibles $X(t)$ de una red Booleana, es decir:

$$X(t) \in \Omega \quad (1.9)$$

el número de elementos del espacio de estados Ω es 2^n donde $n = \text{número de nodos de la red}$.

Ejemplo 1.2. Considere el cuadro 1.2 que corresponde al cuadro de valores de estados siguientes del ejercicio 1.1. Se determina $X(t)$ y Ω .

$x_1(t)$	$x_2(t)$	$x_3(t)$	$x_1(t + \tau)$	$x_2(t + \tau)$	$x_3(t + \tau)$
0	0	0	0	0	1
0	0	1	1	0	1
0	1	0	0	0	0
0	1	1	0	0	0
1	0	0	0	0	1
1	0	1	1	1	1
1	1	0	0	0	0
1	1	1	0	1	0

Cuadro 1.2: Estados siguientes de las variables de estado

El estado de la red Booleana es $X(t) = (x_1(t), x_2(t), x_3(t))^T$.

El espacio de estados es

$$\Omega = \{(000)^T, (001)^T, (010)^T, (011)^T, (100)^T, (101)^T, (110)^T, (111)^T\}.$$

Para definir la dinámica de la red Booleana, se necesita asignar una estrategia de actualización o modo de operación. Esta estrategia de actualización desde un punto de vista

matemático es una secuencia $\{\Psi(t) \subset V \mid t \in \mathbb{N}\}$ donde para cada $t \in \mathbb{N}$, $\Psi(t) \subset V$ e indica cuales nodos son actualizados en el tiempo t .

Ejemplo 1.3. Para una red Booleana 3-dimensional con nodos $\{v_1, v_2, v_3\}$ se desea una dinámica en donde solo se actualicen los nodos v_1 y v_3 .

El estado asociado a esta red es $X(t) = (x_1(t) \ x_2(t) \ x_3(t))^T$, para el estado siguiente $\Psi(t) = \{v_1, v_2\}$ indica los nodos que se actualizan por tanto:

$$\begin{cases} x_1(t + \tau) = f_1(I(x_1(t))) & \text{se actualiza ya que } v_1 \in \Psi(t + \tau) \\ x_2(t + \tau) = x_2(t) & \text{no se actualiza ya que } v_2 \notin \Psi(t + \tau) \\ x_3(t + \tau) = f_3(I(x_3(t))) & \text{se actualiza ya que } v_3 \in \Psi(t + \tau) \end{cases}$$

entonces el estado sucesor es:

$$X(t + \tau) = (f_1(I(x_1(t))) \ x_2(t) \ f_3(I(x_3(t))))^T$$

Definición 1.9. Estrategia de actualización de una red Booleana n -dimensional $R = (V, E, F)$ con estado $X(t) = (x_1(t) \ x_2(t) \ \dots \ x_n(t))^T \in \Omega$ y $\Psi \subset V$. En esta estrategia, la i -ésima variable del estado sucesor esta definida por:

$$\begin{cases} x_i(t + \tau) = x_i(t) & \text{si } v_i \notin \Psi(t + \tau) \\ x_i(t + \tau) = f_i(I(x_i(t))) & \text{si } v_i \in \Psi(t + \tau) \end{cases} \quad (1.10)$$

1.3.1.1. Dinámica síncrona

Definición 1.10. El modelo de actualización síncrona es aquel donde todos los nodos de acuerdo al esquema de actualización son simultáneamente actualizados cada tiempo t , esto es:

$$\forall t \in \mathbb{N}, \ \Psi(t) \in V \quad (1.11)$$

Definición 1.11. La gráfica de transición síncrona $G^{si} = (\Omega, S)$ de una red Booleana n -dimensional $R = (V, E, F)$ contiene todos los elementos del espacio de estados Ω y bajo

el modelo de actualización síncrona $\Psi(t)$ representa el comportamiento dinámico discreto de la red mediante una gráfica dirigida discreta.

S es el conjunto de pares tal que cada par $(X(t), X(t + \tau)) \in S$ asocia una arista dirigida:

$$"X(t) \longrightarrow X(t + \tau)"$$

en la gráfica de transición síncrona, si por lo menos:

$$\begin{aligned} \exists_j, x_j(t + \tau) &= f_j(I(x_j(t))) = 1 - x_j(t) \\ x_i(t + \tau) &= x_i, \forall i \neq j \end{aligned} \quad (1.12)$$

Ejemplo 1.4. Se dibuja la gráfica de transición síncrona de la red Booleana del ejemplo 1.1 cuando el esquema de actualización es $\Psi(t) = \{v_1, v_3\} \forall t \in \mathbb{N}$.

Los estados que se actualizan son:

$$\begin{cases} x_1(t + \tau) = f_1(I(x_1(t))) & \text{se actualiza ya que } v_1 \in \Psi(t + \tau) \\ x_2(t + \tau) = x_2(t) & \text{no se actualiza ya que } v_2 \notin \Psi(t + \tau) \\ x_3(t + \tau) = f_3(I(x_3(t))) & \text{se actualiza ya que } v_3 \in \Psi(t + \tau) \end{cases} \quad (1.13)$$

entonces el estado sucesor es $X(t + \tau) = (x_1(t + \tau) \ x_2(t) \ x_3(t + \tau))^T$

El cuadro 1.3 Muestra todos los estados y estados sucesores.

El conjunto de aristas es:

$$\begin{aligned} S = \{ & ((000)^T, (001)^T), ((001)^T, (101)^T), ((010)^T, (010)^T), ((011)^T, (010)^T), \dots \\ & \dots, ((100)^T, (001)^T), ((101)^T, (101)^T), ((110)^T, (010)^T), ((111)^T, (010)^T) \} \end{aligned}$$

La gráfica de transición síncrona $G^{si} = (\Omega, S)$ se muestra en la figura 1.2

Ejemplo 1.5. Considere la red Booleana 3-dimensional $R = (V, E, F)$ del ejemplo 1.1. Se dibuja la gráfica de transición síncrona $G^{si} = (\Omega, S)$ de esta red Booleana. Cuando el esquema de actualización es $\Psi = V$

$x_1(t)$	$x_2(t)$	$x_3(t)$	$x_1(t + \tau)$	$x_2(t + \tau)$	$x_3(t + \tau)$
0	0	0	0	0	1
0	0	1	1	0	1
0	1	0	0	1	0
0	1	1	0	1	0
1	0	0	0	0	1
1	0	1	1	0	1
1	1	0	0	1	0
1	1	1	0	1	0

Cuadro 1.3: Estados y estados sucesores

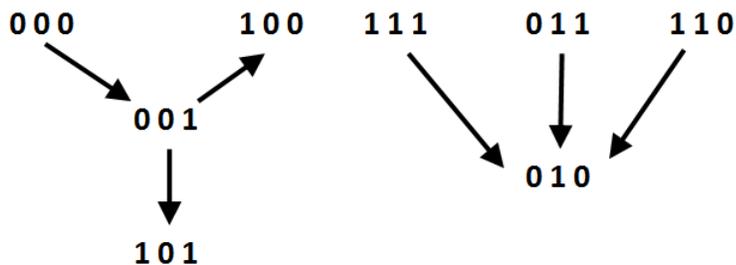


Figura 1.2: Ejemplo 1.4 Gráfica de transición de la red Booleana cuando $\Psi(t) = \{v_1, v_3\}$

Los estados posibles y los estados sucesores se muestran en el cuadro 1.8.

$x_1(t)$	$x_2(t)$	$x_3(t)$	$x_1(t + \tau)$	$x_2(t + \tau)$	$x_3(t + \tau)$
0	0	0	0	0	1
0	0	1	1	0	1
0	1	0	0	0	0
0	1	1	0	0	0
1	0	0	0	0	1
1	0	1	1	1	1
1	1	0	0	0	0
1	1	1	0	1	0

Cuadro 1.4: Estados y estados sucesores

El conjunto de aristas es:

$$S = \{((000)^T, (001)^T), ((001)^T, (101)^T), ((010)^T, (000)^T), ((011)^T, (000)^T), \dots \\ ((100)^T, (001)^T), ((101)^T, (111)^T), ((110)^T, (000)^T), ((111)^T, (010)^T)\}$$

La gráfica de transición síncrona $G^{si} = (\Omega, S)$ se muestra en la figura 1.3

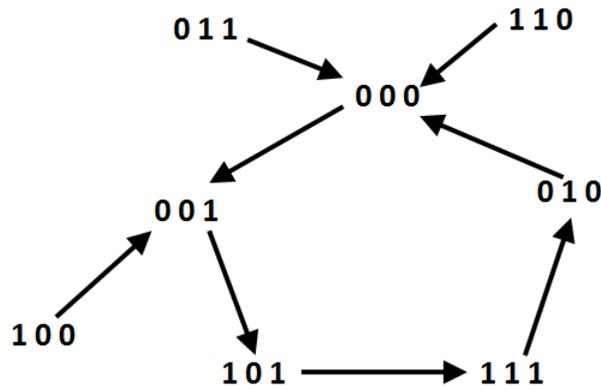


Figura 1.3: Ejemplo 1.5 Gráfica de transición de la red Booleana con $\Psi(t) = V$

El objeto de estudio en este capítulo es la estructura general de las redes Booleanas bajo la estrategia de actualización síncrona, si el lector desea comprender más acerca de la estrategia de actualización asíncrona, en el apéndice J se muestra este modo de operación y un ejemplo detallado de la construcción de una gráfica de transición asíncrona en una red 3-dimensional.

Definición 1.12. *Un atractor fijo es un estado $X(t) \in \Omega$ representado por $\bar{X}(t)$ que no tiene alguna arista de salida en la gráfica de transición de una red Booleana $R = (V, E, F)$, es decir:*

$$\begin{aligned} \forall i, x_i(t + \tau) &= x_i(t) \\ F(X(t + \tau)) &= F(X(t)) \end{aligned} \tag{1.14}$$

Este estado $\bar{X}(t)$ también es llamado “estado estable” y para distinguirlo en la gráfica de transición, se agrega una arista que sale y entra de este estado:

$$“\bar{X}(t) \longrightarrow \bar{X}(t)”$$

Para 2 o más atractores fijos pertenecientes a la misma gráfica de transición, se emplea la notación:

$$\bar{X}^i(t), \quad i = \{1, 2, \dots, r_f\} \tag{1.15}$$

donde: $r_f =$ número de atractores fijos.

Ejemplo 1.6. Considere la gráfica de transición síncrona del ejemplo 1.4. Se indican cuales son atractores fijos o estados estables de la red Booleana.

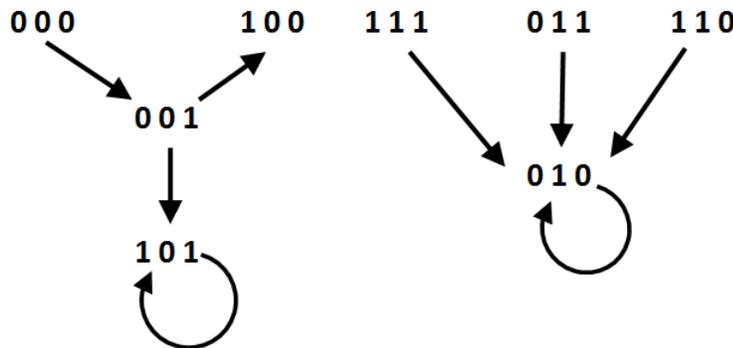


Figura 1.4: Ejemplo 1.6 Gráfica de transición síncrona con atractores fijos indicados mediante su arista dirigida.

Los atractores fijos se indican en la gráfica de transición síncrona de la figura 1.4. Se observa que posee dos estados estables o atractores fijos:

$$\bar{X}^1(t) = (1\ 0\ 1)^T \quad y \quad \bar{X}^2(t) = (0\ 1\ 0)^T \tag{1.16}$$

El super-índice indica el número de atractor fijo de la gráfica de transición síncrona.

Definición 1.13. Un atractor cíclico de una red Booleana $R = (V, E, F)$ es un conjunto de nodos de la gráfica de transición $G^{si} = (\Omega, S)$ que forman una matriz $\hat{X}(t)$ donde cada columna es un estado $X(t) \in \Omega$. Los estados $X(t) \in \Omega$ que pertenecen a la matriz $\hat{X}(t)$ se representan y distinguen entre ellos mediante la notación siguiente:

$$\tilde{X}^i(t) \in \Omega, \quad i = \{1, 2, \dots, l\} \quad (1.17)$$

donde $l =$ número de estados del atractor cíclico. La matriz $\hat{X}(t)$ se define como:

$$\hat{X}(t) = \{ \tilde{X}^i(t) \in \Omega \mid \forall \tilde{X}^i(t) \exists \{(\tilde{X}^1, \tilde{X}^2), (\tilde{X}^2, \tilde{X}^3), \dots, (\tilde{X}^i, \tilde{X}^{i+1}), \dots, (\tilde{X}^{l-1}, \tilde{X}^l), (\tilde{X}^l, \tilde{X}^1)\} \} \quad (1.18)$$

Definición 1.14. Para diferenciar dos o más atractores cíclicos pertenecientes a una misma gráfica de transición, se emplea la notación siguiente:

$$\hat{X}^i(t), \quad i = \{1, 2, \dots, r_c\} \quad (1.19)$$

$r_c =$ número de atractores cíclicos

Ejemplo 1.7. Considere la gráfica de transición síncrona $G^{si} = (\Omega, S)$ del ejemplo 1.5. Se indica matemáticamente cuales son los atractores cíclicos de la gráfica.

La figura 1.5 muestra la gráfica de transición síncrona del ejemplo 1.5.

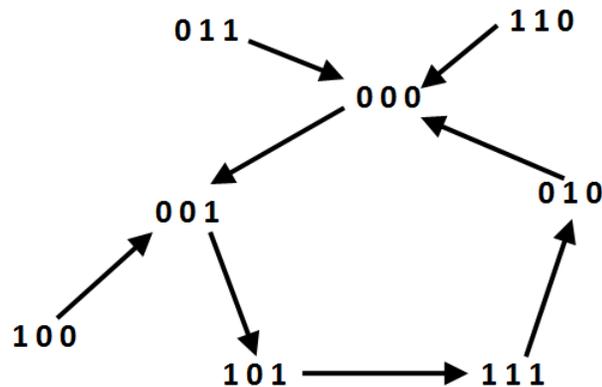


Figura 1.5: Ejemplo 1.7 Gráfica de transición síncrona de una red Booleana

En la gráfica de la figura 1.5 se observa que sólo hay una ruta representada por un conjunto de aristas que cumple las condiciones para formar un atractor cíclico. El atractor cíclico es:

$$\begin{aligned} \hat{X}(t) &= \left[\tilde{X}^1(t) \quad \tilde{X}^2(t) \quad \tilde{X}^3(t) \quad \tilde{X}^4(t) \quad \tilde{X}^5(t) \right] \\ &= \left[\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \right] \end{aligned}$$

1.4. Estructura de un módulo Booleano

Un módulo Booleano esta representado por un gráfico interconectado al igual que una red Booleana pero a diferencia de esta, un módulo Booleano posee entradas y salidas, es decir se trata de un sistema no autónomo. Las principales definiciones y notaciones sobre la estructura de un módulo Booleano que a continuación se describen, se encuentran sustentadas en el trabajo desarrollado en [5].

Definición 1.15. *El conjunto de entradas ${}^A U$ contiene todas las entradas del módulo booleano A y se representa como:*

$${}^A U = \{{}^A u_1, {}^A u_2, \dots, {}^A u_{p_A}\} \quad (1.20)$$

$p_A =$ número de entradas del módulo Booleano A .

Definición 1.16. *El conjunto de salidas ${}^A H$ contiene todas las salidas del módulo booleano A y se representa como:*

$${}^A H = \{{}^A h_1, {}^A h_2, \dots, {}^A h_{q_A}\} \quad (1.21)$$

$q_A =$ número de salidas del módulo Booleano A .

Definición 1.17. *La gráfica de interacción de un modulo Booleana A n_A -dimensional es definida por ${}^A P = ({}^A V, {}^A E)$ donde ${}^A V = \{{}^A v_1, {}^A v_2, \dots, {}^A v_{n_A}\}$ es el conjunto de nodos*

donde $n_A =$ número de nodos del módulo Booleano.

Sea ${}^A x_i(t) = \{1, 0\}$ la variable de estado asociada con el nodo ${}^A v_i(t)$. Sea ${}^A X$ el conjunto de variables de estado de un módulo Booleano A :

$${}^A X = \{{}^A x_1(t), {}^A x_2(t), \dots, {}^A x_{n_A}(t)\} \quad (1.22)$$

$n_A =$ número de variables de estado.

${}^A E \subset {}^A X \times {}^A X$ es un conjunto de pares donde cada par $({}^A x_j, {}^A x_i) \in {}^A E$ asocia una arista dirigida:

$${}^A v_j \longrightarrow {}^A v_i''$$

Además cada par $({}^A u_j, {}^A x_i) \in {}^A E$ asocia una arista dirigida:

$${}^A u_j \implies {}^A v_i''$$

Y también cada par $({}^A x_i, {}^A h_j) \in {}^A E$ asocia la arista dirigida:

$${}^A v_j \implies {}^A h_i''$$

si se cumple:

$$\begin{aligned} {}^A E = & \{({}^A x_j, {}^A x_i) \in {}^A E \mid {}^A v_j \text{ tiene influencia sobre } {}^A v_i\} \cup \dots \\ & \dots \{({}^A u_j, {}^A x_i) \in {}^A E \mid {}^A u_j \text{ tiene influencia sobre } {}^A v_i\} \cup \dots \\ & \dots \{({}^A x_i, {}^A h_j) \in {}^A E \mid \text{si } {}^A x_i \text{ es considerada como salida}\} \end{aligned} \quad (1.23)$$

En el caso de los pares $({}^A x_j, {}^A x_i) \in {}^A E$ la punta de su arista asociada puede ser plana o en forma de flecha dependiendo si se trata de inhibición o activación. Si $i = j$ la arista sale y entra en el mismo nodo. En el caso de los pares $({}^A u_j, {}^A x_i) \in {}^A E$ y $({}^A x_i, {}^A h_j) \in {}^A E$ la arista asociada es una flecha gruesa y sin relleno.

Además todos los nodos ${}^A v_i \in {}^A V$ se encuentran situados dentro de un rectángulo que delimita un módulo gráficamente. Las entradas del módulo ${}^A u_i \in {}^A U$ se ubican en la parte exterior izquierda del rectángulo y las salidas del módulo ${}^A h_i \in {}^A H$ se ubican en la parte exterior derecha.

Definición 1.18. Cada variable de estado ${}^A x_i(t) \in {}^A X$ tiene un conjunto de entradas $I({}^A x_i)$ (posiblemente vacío) que incluye a las variables de estado y a las variables de entrada que influyen su comportamiento tal que:

$${}^A I({}^A x_i) = \{{}^A x_j \in {}^A X \mid ({}^A x_j, {}^A x_i) \in {}^A X\} \cup \{{}^A u_j \in {}^A U \mid ({}^A u_j, {}^A x_i) \in {}^A E\} \quad (1.24)$$

Para cada ${}^A x_i \in {}^A X$, la cardinalidad del conjunto ${}^A I({}^A x_i)$ (el número de sus entradas) se conoce como la conectividad de la variable de estado ${}^A x_i$ y se denota como ${}^A k_i$.

Definición 1.19. La variable de estado ${}^A x_i(t)$ asociada a cada nodo ${}^A v_i$ cambia en el tiempo de acuerdo a la ecuación dinámica:

$${}^A x_i(t + \tau) = {}^A f_i({}^A I({}^A x_i(t))) \quad \text{y} \quad {}^A f_i : \{0, 1\}^{k_i} \longrightarrow \{0, 1\} \quad (1.25)$$

donde ${}^A x_i(t + \tau)$ es la variable de estado siguiente de la variable de estado ${}^A x_i(t)$.

Definición 1.20. El conjunto de funciones Booleanas ${}^A F({}^A X)$ es una colección de funciones Booleanas tal que:

$${}^A F({}^A X) = \{{}^A f_i : i = 1, 2, \dots, n_A\} \quad {}^A f_i : \{0, 1\}^{k_i} \longrightarrow \{0, 1\} \quad (1.26)$$

n_A = número de nodos del módulo Booleano.

Ejemplo 1.8. Considere la gráfica de interacción ${}^A P = ({}^A V, {}^A E)$ de un módulo Booleano 2-dimensional, figura 1.6 y el conjunto de funciones Booleanas ${}^A F({}^A X)$. Determine ${}^A X$, ${}^A E$, ${}^A I({}^A x_i)$ y los estados siguientes de las variables de estado.

Cada nodo ${}^A v_i$ se asocia con una variable de estado ${}^A x_i$.

$${}^A v_1 \text{ con } {}^A x_1(t) \quad {}^A v_2 \text{ con } {}^A x_2(t)$$

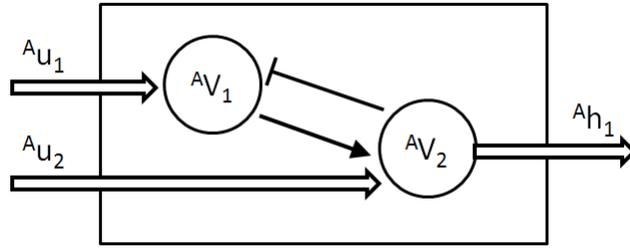


Figura 1.6: Gráfica de interacción de una red Booleana 3-dimensional.

El conjunto de variables de estado es ${}^A X = \{{}^A x_1(t), {}^A x_2(t)\}$.

El conjunto de pares es:

$${}^A E = \{({}^A u_1, {}^A x_1), ({}^A x_2, {}^A x_1), ({}^A u_2, {}^A x_2), ({}^A x_1, {}^A x_2), ({}^A x_2, {}^A h_1)\}.$$

El conjunto de entradas por variable de estado es:

$$\begin{aligned} {}^A I({}^A x_1(t)) &= \{{}^A u_1(t), {}^A x_2(t)\} \\ {}^A I({}^A x_2(t)) &= \{{}^A u_2(t), {}^A x_1(t)\} \end{aligned}$$

El número de entradas para ${}^A x_1$ es ${}^A k_1 = 2$ y para ${}^A x_2$ es ${}^A k_2 = 2$.

Las variables de estado siguiente son:

$$\begin{aligned} {}^A x_1(t + \tau) &= {}^A f_1({}^A I({}^A x_1(t))) = {}^A f_1({}^A u_1(t), {}^A x_2(t)) \\ {}^A x_2(t + \tau) &= {}^A f_2({}^A I({}^A x_2(t))) = {}^A f_2({}^A u_2(t), {}^A x_1(t)) \end{aligned}$$

Las funciones Booleanas definidas para este ejemplo son:

$$\begin{aligned} {}^A f_1({}^A u_1(t), {}^A x_2(t)) &= {}^A u_1(t) \vee (\neg {}^A x_2(t)) \\ {}^A f_2({}^A u_2(t), {}^A x_1(t)) &= {}^A u_2(t) \wedge {}^A x_1(t) \end{aligned}$$

El conjunto de funciones Booleanas es:

$${}^A F({}^A X) = \{{}^A f_1({}^A u_1(t), {}^A x_2(t)), {}^A f_2({}^A u_2(t), {}^A x_1(t))\}$$

Las variables de estado sucesoras que resultan de evaluar las funciones Booleanas en todos los valores posibles de las variables de estado se muestran en el cuadro 1.5.

${}^A u_1(t)$	${}^A u_2(t)$	${}^A x_1(t)$	${}^A x_2(t)$	${}^A x_1(t + \tau)$	${}^A x_2(t + \tau)$
0	0	0	0	1	0
0	0	0	1	0	0
0	0	1	0	1	0
0	0	1	1	0	0
0	1	0	0	1	0
0	1	0	1	0	0
0	1	1	0	1	1
0	1	1	1	0	1
1	0	0	0	1	0
1	0	0	1	1	0
1	0	1	0	1	0
1	0	1	1	1	0
1	1	0	0	1	0
1	1	0	1	1	0
1	1	1	0	1	1
1	1	1	1	1	1

Cuadro 1.5: Estados siguientes de las variables de estado

Definición 1.21. *La estructura de un módulo Booleano n_A -dimensional ${}^A R = ({}^A V, {}^A E, {}^A F)$ es definida por una gráfica de interacción ${}^A P = ({}^A V, {}^A E)$ junto con una colección ${}^A F({}^A X)$ de funciones Booleanas.*

1.4.1. Dinámica de un módulo Booleano

Definición 1.22. *El estado de un módulo Booleano es el vector ${}^A X(t)$ que contiene a todas las variables de estado ${}^A x_i(t)$ asociadas a cada nodo del módulo Booleano en el tiempo t , es decir:*

$${}^A X(t) = ({}^A x_1(t) \ {}^A x_2(t) \ \dots \ {}^A x_n(t))^T \quad (1.27)$$

Definición 1.23. *El estado sucesor de un módulo Booleano es el vector ${}^A X(t + \tau)$ que contiene a todas las variables de estado siguientes ${}^A x_i(t + \tau)$ asociadas a cada nodo del módulo Booleano en el tiempo $t + \tau$, es decir:*

$${}^A X(t + \tau) = ({}^A x_1(t + \tau) \ {}^A x_2(t + \tau) \ \dots \ {}^A x_n(t + \tau))^T \quad (1.28)$$

Definición 1.24. *El espacio de estados ${}^A \Omega$ es el conjunto que contiene todos los estados posibles ${}^A X(t)$ de un módulo Booleano, es decir:*

$${}^A X(t) \in {}^A \Omega \quad (1.29)$$

el número de elementos del espacio de estados ${}^A \Omega$ es 2^{n_A} donde $n_A =$ número de nodos del módulo.

Ejemplo 1.9. *Considere el cuadro 1.6 que corresponde al cuadro de valores de estados siguientes del ejemplo 1.8. Se determina ${}^A X(t)$ y ${}^A \Omega$.*

El estado del módulo Booleano es ${}^A X(t) = ({}^A x_1(t), \ {}^A x_2(t))^T$.

El espacio de estados es ${}^A \Omega = \{(0 \ 0)^T, \ (0 \ 1)^T, \ (1 \ 0)^T, \ (1 \ 1)^T\}$.

Definición 1.25. *El estado de entrada de un módulo Booleano es el vector de variables de entrada ${}^A U(t)$ que representa a todas las entradas del módulo Booleano en el tiempo t , es decir:*

$${}^A U(t) = ({}^A u_1(t) \ {}^A u_2(t) \ \dots \ {}^A u_{p_A}(t))^T \quad (1.30)$$

$p_A =$ número de variables de entrada del modulo Booleano.

${}^A u_1(t)$	${}^A u_2(t)$	${}^A x_1(t)$	${}^A x_2(t)$	${}^A x_1(t + \tau)$	${}^A x_2(t + \tau)$
0	0	0	0	1	0
0	0	0	1	0	0
0	0	1	0	1	0
0	0	1	1	0	0
0	1	0	0	1	0
0	1	0	1	0	0
0	1	1	0	1	1
0	1	1	1	0	1
1	0	0	0	1	0
1	0	0	1	1	0
1	0	1	0	1	0
1	0	1	1	1	0
1	1	0	0	1	0
1	1	0	1	1	0
1	1	1	0	1	1
1	1	1	1	1	1

Cuadro 1.6: Estados siguientes de las variables de estado

Definición 1.26. *El estado de salida de un módulo Booleano es el vector de variables de salida ${}^A H(t)$ que representa a todas las salidas del módulo Booleano en el tiempo t , es decir:*

$${}^A H(t) = ({}^A h_1(t) \ {}^A h_2(t) \ \dots \ {}^A h_{q_A}(t))^T \quad (1.31)$$

$q_A =$ número de variables de salida del modulo Booleano.

Ejemplo 1.10. *De acuerdo a la información del ejemplo 1.8. Se determina el estado de salida y el estado de entrada*

El estado de entrada es ${}^A U(t) = ({}^A u_1(t) \ {}^A u_2(t))^T$.

El estado de salida es ${}^A H(t) = ({}^A h_1(t))^T$.

Para definir la dinámica de un módulo Booleano, se necesita asignar una estrategia de actualización o modo de operación. Esta estrategia de actualización desde un punto de vista matemático es una secuencia $\{^A\Psi(t) \subset ^AV \mid t \in \mathbb{N}\}$ donde para cada $t \in \mathbb{N}$, $^A\Psi(t) \subset ^AV$ indica cuales nodos son actualizados en el tiempo t .

Ejemplo 1.11. Para el módulo Booleano 2-dimensional con nodos $\{^Av_1, ^Av_2\}$ definido en el ejercicio 1.8, se desea una dinámica en donde solo se actualice el nodo Av_1 .

El estado asociado a esta red es $^AX(t) = (^Ax_1(t) \ ^Ax_2(t))^T$, para el estado siguiente $^A\Psi(t) = \{^Av_1\}$ indica los nodos que se actualizan por tanto:

$$\begin{cases} ^Ax_1(t + \tau) =^A f_1(^AI(^Ax_1(t))) & \text{se actualiza ya que } ^Av_1 \in ^A\Psi(t + \tau) \\ ^Ax_2(t + \tau) =^A x_2(t) & \text{no se actualiza ya que } ^Av_2 \notin ^A\Psi(t + \tau) \end{cases}$$

entonces el estado sucesor es:

$$^AX(t + \tau) = (^Af_1(^AI(^Ax_1(t))) \ ^Ax_2(t))^T$$

En el cuadro 1.7 se muestra el espacio de entradas, el espacio de estados y los estados sucesores.

Definición 1.27. Estrategia de actualización de un módulo Booleano con estado $^AX(t) = (^Ax_1(t) \ ^Ax_2(t) \ \dots \ ^Ax_n(t))^T \in ^A\Omega$ y $^A\Psi \subset ^AV$. En esta estrategia, la i -ésima variable del estado sucesor esta definida por:

$$\begin{cases} ^Ax_i(t + \tau) =^A x_i(t) & \text{si } ^Av_i \notin ^A\Psi(t + \tau) \\ ^Ax_i(t + \tau) =^A f_i(^AI(^Ax_i(t))) & \text{si } ^Av_i \in ^A\Psi(t + \tau) \end{cases} \quad (1.32)$$

1.4.1.1. Dinámica modular síncrona

Definición 1.28. El modelo de actualización síncrona es aquel donde todos los nodos según el esquema de actualización son simultáneamente actualizados cada tiempo t , esto es:

$$\forall t \in \mathbb{N}, \ ^A\Psi(t) \in ^AV \quad (1.33)$$

${}^A u_1(t)$	${}^A u_2(t)$	${}^A x_1(t)$	${}^A x_2(t)$	${}^A x_1(t + \tau)$	${}^A x_2(t + \tau)$
0	0	0	0	1	0
0	0	0	1	0	1
0	0	1	0	1	0
0	0	1	1	0	1
0	1	0	0	1	0
0	1	0	1	0	1
0	1	1	0	1	0
0	1	1	1	0	1
1	0	0	0	1	0
1	0	0	1	1	1
1	0	1	0	1	0
1	0	1	1	1	1
1	1	0	0	1	0
1	1	0	1	1	1
1	1	1	0	1	0
1	1	1	1	1	1

Cuadro 1.7: Estados siguientes de las variables de estado

Definición 1.29. La gráfica de transición síncrona ${}^A G^{si} = ({}^A \Omega, {}^A S)$ de un módulo Booleano n_A -dimensional ${}^A R = ({}^A V, {}^A E, {}^A F)$ contiene todos los elementos del espacio de estados ${}^A \Omega$ y bajo el modelo de actualización síncrona representa el comportamiento dinámico discreto de la red mediante una gráfica dirigida discreta.

${}^A S$ es el conjunto de pares tal que cada par $({}^A X(t), {}^A X(t + \tau)) \in {}^A S$ asocia una arista dirigida:

$${}^A X(t) \longrightarrow {}^A X(t + \tau)$$

en la gráfica de transición síncrona, si por lo menos:

$$\begin{aligned} \exists_j, {}^A x_j(t + \tau) &= {}^A f_j({}^A I({}^A x_j(t))) = 1 - {}^A x_j(t) \\ {}^A x_i(t + \tau) &= {}^A x_i, \forall i \neq j \end{aligned} \tag{1.34}$$

Ejemplo 1.12. Se elabora la gráfica de transición síncrona ${}^A G^{si} = ({}^A \Omega, {}^A S)$ del módulo Booleano 2-dimensional ${}^A R = ({}^A V, {}^A E, {}^A F)$ del ejemplo 1.8.

El espacio de entrada, los estados posibles y los estados sucesores se muestran en el cuadro 1.8.

${}^A u_1(t)$	${}^A u_2(t)$	${}^A x_1(t)$	${}^A x_2(t)$	${}^A x_1(t + \tau)$	${}^A x_2(t + \tau)$
0	0	0	0	1	0
0	0	0	1	0	0
0	0	1	0	1	0
0	0	1	1	0	0
0	1	0	0	1	0
0	1	0	1	0	0
0	1	1	0	1	1
0	1	1	1	0	1
1	0	0	0	1	0
1	0	0	1	1	0
1	0	1	0	1	0
1	0	1	1	1	0
1	1	0	0	1	0
1	1	0	1	1	0
1	1	1	0	1	1
1	1	1	1	1	1

Cuadro 1.8: Estados siguientes de las variables de estado

El estado es ${}^A X(t) = ({}^A x_1(t), {}^A x_2(t))^T$.

El espacio de estados es ${}^A \Omega = \{(0\ 0)^T, (0\ 1)^T, (1\ 0)^T, (1\ 1)^T\}$

El conjunto de pares es:

$$S = \{((0\ 0)^T, (1\ 0)^T), ((0\ 1)^T, (0;0)^T), ((1\ 1)^T, (0\ 0)^T), ((1\ 0)^T, (1\ 1)^T) \dots \\ ((1\ 1)^T, (0\ 1)^T), ((0\ 1)^T, (1\ 0)^T), ((1\ 1)^T, (1\ 0)^T)\}$$

La gráfica de transición síncrona ${}^A G^{si} = ({}^A \Omega, {}^A S)$ se muestra en la figura 1.7

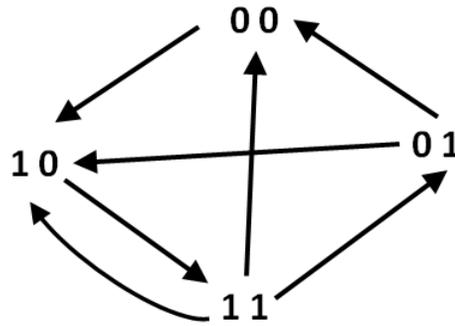


Figura 1.7: Ejemplo 1.12 Gráfica de transición de un módulo Booleano.

Definición 1.30. ${}^A_U G^{si} = ({}^A \Omega, {}^A S)$ es la gráfica de transición síncrona con espacio de entrada constante ${}^A U(t)$ de un módulo Booleano n_A -dimensional ${}^A R = ({}^A V, {}^A E, {}^A F)$. El procedimiento para realizar esta gráfica es el mismo que se aplica para realizar la gráfica de transición síncrona.

Ejemplo 1.13. Se obtiene la gráfica de transición síncrona con espacio de entrada constante ${}^A_U G^{si} = ({}^A \Omega, {}^A S)$ del módulo Booleano del ejemplo 1.8, cuando el módulo Booleano está sometido a un espacio de entrada:

$${}^A U(t) = (0\ 0)^T$$

Las funciones lógicas de este módulo Booleano son:

$${}^A f_1({}^A u_1(t), {}^A x_2(t)) = {}^A u_1(t) \vee (\neg {}^A x_2(t)) \\ {}^A f_2({}^A u_2(t), {}^A x_1(t)) = {}^A u_2(t) \wedge {}^A x_1(t)$$

El espacio de entrada, el espacio de estados, los estados sucesores y el espacio de salida se muestran en el cuadro 1.9

${}^A u_1(t)$	${}^A u_2(t)$	${}^A x_1(t)$	${}^A x_2(t)$	${}^A x_1(t + \tau)$	${}^A x_2(t + \tau)$	${}^A h_1(t)$
0	0	0	0	1	0	0
0	0	0	1	0	0	1
0	0	1	0	1	0	0
0	0	1	1	0	0	1

Cuadro 1.9: Estados sometidos a un espacio de entrada constante ${}^A U(t) = (0\ 0)^T$

La gráfica de transición síncrona ${}_{(00)}^A G^{si} = ({}^A \Omega, {}^A S)$ se muestra en la figura 1.8.

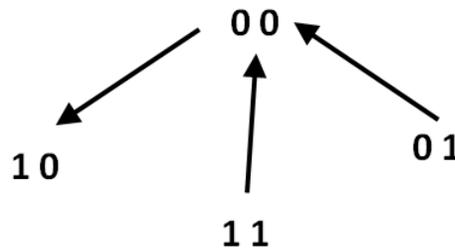


Figura 1.8: Ejemplo 1.13 Gráfica de transición del módulo Booleano sometido a una entrada constante ${}^A U(t) = (0\ 0)^T$

Ejemplo 1.14. Se obtiene la gráfica de transición síncrona con espacio de entrada constante ${}_{(11)}^A G^{si} = ({}^A \Omega, {}^A S)$ del módulo Booleano del ejemplo 1.8, cuando el módulo Booleano está sometido a un espacio de entrada:

$${}^A U(t) = (1\ 1)^T$$

Las funciones lógicas de este módulo Booleano son:

$$\begin{aligned}
 {}^A f_1({}^A u_1(t), {}^A x_2(t)) &= {}^A u_1(t) \vee (\neg {}^A x_2(t)) \\
 {}^A f_2({}^A u_2(t), {}^A x_1(t)) &= {}^A u_2(t) \wedge {}^A x_1(t)
 \end{aligned}$$

El espacio de entrada, el espacio de estados, los estados sucesores y el espacio de salida se muestran en el cuadro 1.10.

${}^A u_1(t)$	${}^A u_2(t)$	${}^A x_1(t)$	${}^A x_2(t)$	${}^A x_1(t + \tau)$	${}^A x_2(t + \tau)$	${}^A h_1(t)$
1	1	0	0	1	0	0
1	1	0	1	1	0	1
1	1	1	0	1	1	0
1	1	1	1	1	1	1

Cuadro 1.10: Estados sometidos a un espacio de entrada constante ${}^A U(t) = (1\ 1)^T$

La gráfica de transición síncrona ${}^A_{(11)}G^{si} = ({}^A\Omega, {}^A S)$ es:

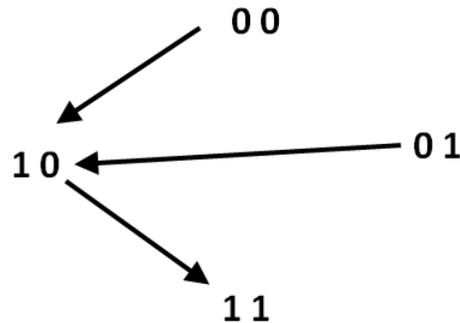


Figura 1.9: Ejemplo 1.14 Gráfica de transición del módulo Booleano sometido a una entrada constante ${}^A U(t) = (1\ 1)^T$

Se observa que en el módulo Booleano analizado en los dos ejemplos anteriores, se pueden obtener cuatro gráficas de transición síncrona con espacio de entrada constante ya que el número de variables de entrada es dos, entonces $2^{p_A} = 2^2 = 4$ da el número de gráficas de transición síncrona posibles.

Definición 1.31. *Un atractor fijo es un estado ${}^A X(t) \in {}^A\Omega$ que no tiene alguna arista de salida en la gráfica de transición ${}^A_U G^{si} = ({}^A\Omega, {}^A S)$ de un módulo Booleano n_A -dimensional ${}^A R = ({}^A V, {}^A E, {}^A F)$, es decir:*

$$\begin{aligned} \forall i \quad {}^A x_i(t + \tau) &= {}^A x_i(t) \\ {}^A F({}^A X(t + \tau), {}^A U(t + \tau)) &= {}^A F({}^A X(t), {}^A U(t)) \end{aligned} \quad (1.35)$$

Este estado ${}^A X(t) \in {}^A \Omega$ también es llamado estado estable o atractor fijo y es representado por ${}^A \bar{X}_H(t)$. Además una arista:

$${}^A \bar{X}_H(t) \longrightarrow {}^A \bar{X}_H(t)$$

se agrega a la gráfica de transición. Los sub-índices U, H indican que ese atractor fijo se obtiene cuando un estado de entrada fijo ${}^A U(t)$ es aplicado y un estado de salida ${}^A H(t)$ es obtenido. Para dos o más atractores fijos en la misma gráfica de transición síncrona, se emplea la notación:

$${}^A \bar{X}_H^i(t), \quad i = \{1, 2, \dots, r_{f_A}\} \quad (1.36)$$

r_{f_A} = número de atractores fijos.

Ejemplo 1.15. En las gráficas de transición síncronas con espacio de entrada constante de los ejemplos 1.13 y 1.14 se va a representar el atractor fijo correspondiente de cada gráfica e indicar su notación.

La gráfica de transición síncrona ${}^A_{(00)}G^{si} = ({}^A \Omega, {}^A S)$ del ejemplo 1.3 poseé con un atractor fijo, figura 1.10.

El atractor fijo es ${}^A_{(00)}\bar{X}_{(0)}^1(t) = (1 \ 0)^T$.

La gráfica de transición síncrona ${}^A_{(11)}G^{si} = ({}^A \Omega, {}^A S)$ del ejemplo 1.14 poseé con un atractor fijo, figura 1.11.

El atractor fijo es ${}^A_{(11)}\bar{X}_{(1)}^1(t) = (1 \ 1)^T$.

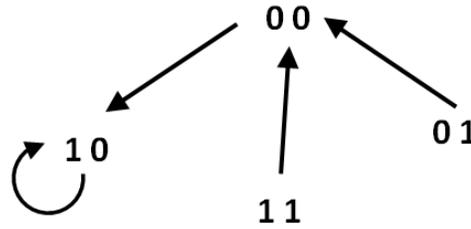


Figura 1.10: Ejemplo 1.15 Atractor fijo en la gráfica de transición síncrona del módulo Booleano sometido a una entrada constante ${}^A U(t) = (0\ 0)^T$

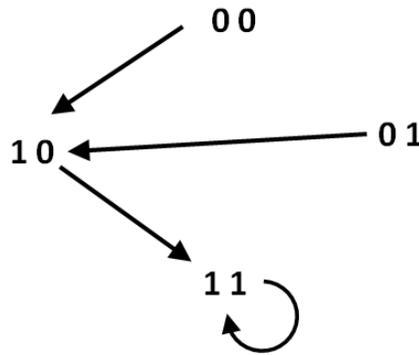


Figura 1.11: Ejemplo 1.15 Atractor fijo en la gráfica de transición síncrona del módulo Booleano sometido a una entrada constante ${}^A U(t) = (1\ 1)^T$

Definición 1.32. Un atractor cíclico de un módulo Booleano n_A -dimensional ${}^A R = ({}^A V, {}^A E, {}^A F)$ son los nodos de la gráfica de transición síncrona ${}^A G^{si} = ({}^A \Omega, {}^A S)$ que forman una matriz ${}^A \hat{X}(t)$ donde cada columna de la matriz es un estado ${}^A X(t) \in {}^A \Omega$. Para distinguir un estado de otro dentro de la matriz se emplea la notación:

$${}^A \tilde{X}(t)_H^i \in {}^A \Omega, \quad i = \{1, 2, \dots, l_A\} \quad (1.37)$$

$l_A =$ número de estados del atractor cíclico del módulo A . Los sub-índices U, H indican que ese estado se obtiene cuando un estado de entrada fijo ${}^A U(t)$ es aplicado al módulo Booleano y un estado de salida ${}^A H(t)$ es obtenido. Los elementos de la matriz ${}^A \hat{X}(t)$ se definen como:

$$\begin{aligned}
 {}^A_U\hat{X}(t) = & \{ {}^A_U\tilde{X}(t)_H^i \in {}^A\Omega \mid \forall {}^A_U\tilde{X}(t)_H^i \exists \{ ({}^A_U\tilde{X}(t)_H^1, {}^A_U\tilde{X}(t)_H^2), \dots \\
 & \dots ({}^A_U\tilde{X}(t)_H^2, {}^A_U\tilde{X}(t)_H^3), \dots, ({}^A_U\tilde{X}(t)_H^{i-1}, {}^A_U\tilde{X}(t)_H^i), \dots \\
 & \dots, ({}^A_U\tilde{X}(t)_H^i, {}^A_U\tilde{X}(t)_H^{i+1}), \dots, ({}^A_U\tilde{X}(t)_H^i, {}^A_U\tilde{X}(t)_H^1) \} \} \quad (1.38)
 \end{aligned}$$

Si una gráfica de transición síncrona genera dos o más atractores cíclicos se emplea la notación siguiente:

$${}^A_U\hat{X}^i(t), \quad i = \{1, 2, \dots, r_{c_A}\} \quad (1.39)$$

r_{c_A} = número de atractores cíclicos del módulo A .

Ejemplo 1.16. Considere el módulo Booleano ${}^A R = ({}^A V, {}^A E, {}^A F)$ con gráfica de interacción ${}^A P = ({}^A V, {}^A E)$.

La figura figura 1.12 muestra la gráfica de interacción del módulo Booleano.

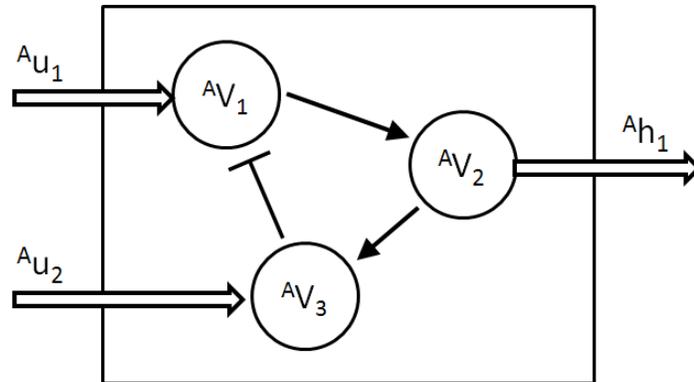


Figura 1.12: Ejemplo 1.16 Gráfica de interacción

Las funciones Booleanas para este módulo son las siguientes:

$$\begin{aligned}
 {}^A f_1({}^A I({}^A x_1(t))) &= {}^A u_1(t) \vee (\neg {}^A x_3(t)) \\
 {}^A f_2({}^A I({}^A x_2(t))) &= {}^A x_1(t) \\
 {}^A f_3({}^A I({}^A x_3(t))) &= {}^A u_2(t) \vee {}^A x_2(t)
 \end{aligned}$$

Se obtienen sus atractores cíclicos cuando ${}^A U(t) = (0, 0)^T$.

El espacio de entrada, el espacio de estados, el espacio de sucesores y el espacio de salida se muestran en el cuadro 1.11.

${}^A u_1(t)$	${}^A u_2(t)$	${}^A x_1(t)$	${}^A x_2(t)$	${}^A x_3(t)$	${}^A x_1(t + \tau)$	${}^A x_2(t + \tau)$	${}^A x_3(t + \tau)$	${}^A h_1(t)$
0	0	0	0	0	1	0	0	0
0	0	0	0	1	0	0	0	0
0	0	0	1	0	1	0	1	1
0	0	0	1	1	0	0	1	1
0	0	1	0	0	1	1	0	0
0	0	1	0	1	0	1	0	0
0	0	1	1	0	1	1	1	1
0	0	1	1	1	0	1	1	1

Cuadro 1.11: Estados sometidos a un espacio de entrada constante ${}^A U(t) = (0\ 0)^T$

La gráfica de transición síncrona ${}^A_{(00)} G^{si} = ({}^A \Omega, {}^A S)$ se muestra en la figura 1.13.

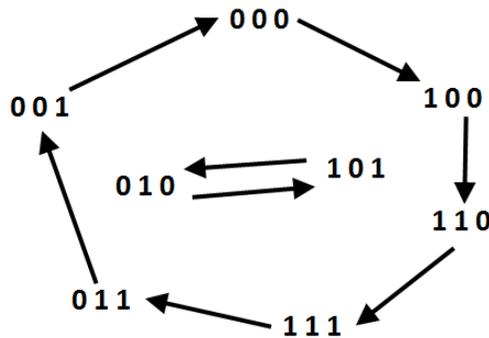


Figura 1.13: Ejemplo 1.16 Gráfica de transición síncrona.

Se observa en la gráfica de la figura 1.13 que existen dos atractores cíclicos de acuerdo a la definición dada.

$$\begin{aligned} {}^A_{(00)}\hat{X}^1(t) &= \left[\begin{array}{cccccc} {}^A_{(00)}\tilde{X}^1_{(0)}(t) & {}^A_{(00)}\tilde{X}^2_{(0)}(t) & {}^A_{(00)}\tilde{X}^3_{(1)}(t) & {}^A_{(00)}\tilde{X}^4_{(1)}(t) & {}^A_{(00)}\tilde{X}^5_{(1)}(t) & {}^A_{(00)}\tilde{X}^6_{(0)}(t) \end{array} \right] \\ &= \left[\begin{array}{cccccc} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \end{array} \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} {}^A_{(00)}\hat{X}^2(t) &= \left[\begin{array}{cc} {}^A_{(00)}\tilde{X}^1_{(1)}(t) & {}^A_{(00)}\tilde{X}^2_{(1)}(t) \end{array} \right] \\ &= \left[\begin{array}{cc} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \end{array} \right] \end{aligned}$$

1.5. Interconexión de módulos Booleanos

La interconexión de un módulo Booleano ${}^A R = ({}^A V, {}^A E, {}^A F)$ con un módulo Booleano ${}^B R = ({}^B V, {}^B E, {}^B F)$ origina la red Booleana autónoma ${}^{AB} R = ({}^{AB} V, {}^{AB} E, {}^{AB} F)$ sin entradas ni salidas, figura 1.14

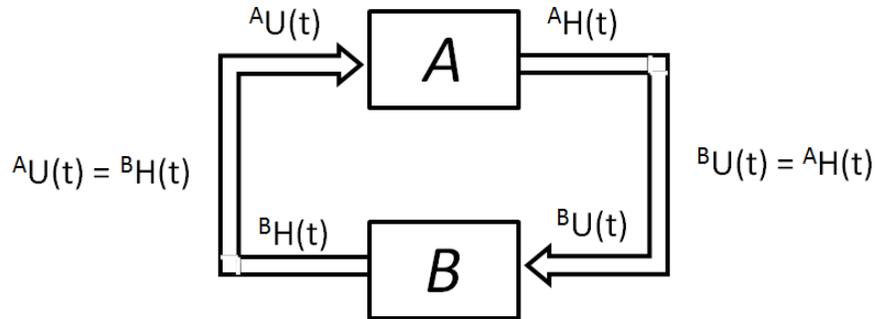


Figura 1.14: Interconexión de dos módulos Booleanos A y B

Definición 1.33. El estado de la red Booleana ${}^{AB} R = ({}^{AB} V, {}^{AB} E, {}^{AB} F)$, resultado de la interconexión modular es:

$${}^{AB} X(t) = ({}^A X(t) \ {}^B X(t))^T \quad (1.40)$$

Definición 1.34. *El espacio de estados de la red booleana ${}^{AB}R = ({}^{AB}V, {}^{AB}E, {}^{AB}F)$, resultado de la interconexión modular es:*

$${}^{AB}\Omega = {}^A\Omega \times {}^B\Omega \quad (1.41)$$

Definición 1.35. *El estado sucesor del módulo Booleano A es:*

$${}^AX(t + \tau) = {}^AF({}^AX(t), {}^AU(t)) \quad (1.42)$$

pero como se observa en la figura 1.14, ${}^AU(t) = {}^BH(t)$, entonces el estado sucesor también se puede escribir como:

$${}^AX(t + \tau) = {}^AF({}^AX(t), {}^BH(t)) \quad (1.43)$$

Definición 1.36. *El estado sucesor del módulo Booleano B es:*

$${}^BX(t + \tau) = {}^BF({}^BX(t), {}^BU(t)) \quad (1.44)$$

pero como se observa en la figura 1.14, ${}^BU(t) = {}^AH(t)$, entonces el estado sucesor también se puede escribir como:

$${}^BX(t + \tau) = {}^BF({}^BX(t), {}^AH(t)) \quad (1.45)$$

Definición 1.37. *El conjunto de funciones Booleanas resultado de la interconexión modular es*

$${}^{AB}F({}^AX(t), {}^BX(t)) = \{{}^AF({}^AX(t), {}^BH(t)), {}^BF({}^BX(t), {}^AH(t))\} \quad (1.46)$$

La red Booleana ${}^{AB}R = ({}^{AB}V, {}^{AB}E, {}^{AB}F)$ originada mediante la interconexión modular puede ser estudiada como una red Booleana simple y de esta manera se pueden obtener los atractores fijos y los atractores cíclicos de la interconexión.

Definición 1.38. *Los atractores fijos resultado del análisis de la interconexión entre un módulo Booleano A y un módulo Booleano B también son llamados atractores fijos globales.*

Definición 1.39. *Los atractores cíclicos resultado del análisis de la interconexión entre un módulo Booleano A y un módulo Booleano B también son llamados atractores cíclicos globales.*

Ejemplo 1.17. Considere los módulos Booleanos A y B de las figuras 1.15 y 1.16 así como sus conjuntos de funciones Booleanas ${}^A F({}^A X(t), {}^A U(t))$ y ${}^B F({}^B X(t), {}^B U(t))$. Se obtienen los atractores fijos y cíclicos globales de la red Booleana resultado de la interconexión del módulo A con el módulo B .

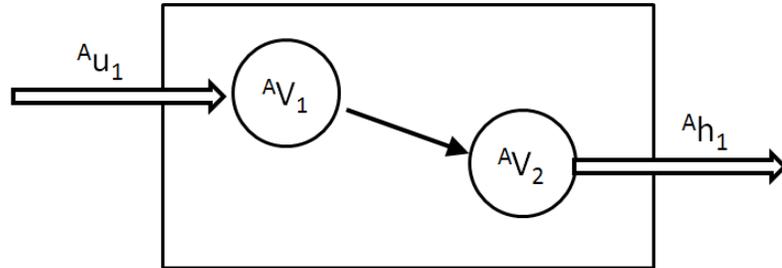


Figura 1.15: Gráfica de interacción del módulo Booleano A

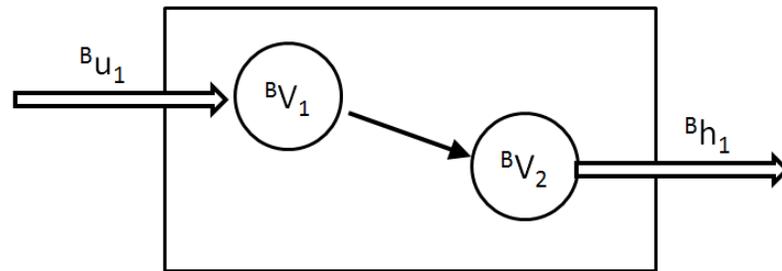


Figura 1.16: Gráfica de interacción del módulo Booleano B

La interconexión de los módulos Booleanos A y B da como resultado la gráfica de interacción de la red Booleana AB , figura 1.17

El estado de la red Booleana AB es

$${}^{AB} X(t) = ({}^A x_1(t) \ {}^A x_2(t) \ {}^B x_1(t) \ {}^B x_2(t))^T$$

El conjunto de entradas de cada módulo es:

$$\begin{aligned} {}^A U(t) &= \{{}^A u_1(t)\} = {}^B x_2(t) \\ {}^B U(t) &= \{{}^B u_1(t)\} = {}^A x_2(t) \end{aligned}$$

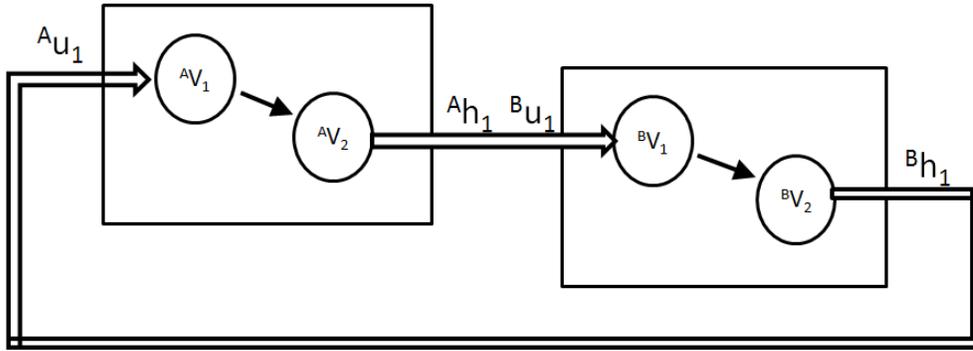


Figura 1.17: Gráfica de interacción de la red Booleana AB

El conjunto de salidas de cada módulo es:

$$\begin{aligned} {}^A H(t) &= \{{}^A h_1(t)\} = {}^A x_2(t) \\ {}^B H(t) &= \{{}^B h_1(t)\} = {}^B x_2(t) \end{aligned}$$

El número de elementos del espacio de estados de la red Booleana AB es $2^{n_{AB}} = 2^4 = 16$. n_{AB} es el número de nodos de la red Booleana AB.

El espacio de estados de la red Booleana AB es ${}^{AB}\Omega$.

Los conjuntos de funciones Booleanas del módulo A y B respectivamente son:

$$\begin{aligned} {}^A F({}^A X(t), {}^B H(t)) &= \{{}^A f_1({}^A I({}^A x_1(t))) = {}^B h_1(t), {}^A f_2({}^A I({}^A x_2(t))) = {}^A x_1(t)\} \\ {}^B F({}^B X(t), {}^A H(t)) &= \{{}^B f_1({}^B I({}^B x_1(t))) = {}^A h_1(t), {}^B f_2({}^B I({}^B x_2(t))) = {}^B x_1(t)\} \end{aligned}$$

El conjunto de funciones Booleanas de la red booleana AB es:

$$\begin{aligned} {}^{AB} F({}^{AB} X(t), {}^{AB} X(t)) &= \{{}^A F({}^A X(t), {}^B H(t)), {}^B F({}^B X(t), {}^A H(t))\} \\ &= \{{}^B h_1(t), {}^A x_1(t), {}^A h_1(t), {}^B x_1(t)\} \\ &= \{{}^B x_2(t), {}^A x_1(t), {}^A x_2(t), {}^B x_1(t)\} \end{aligned} \tag{1.47}$$

El espacio de estados, el estado y el estado sucesor de la red Booleana AB se muestra a continuación en el cuadro 1.13.

$Ax_1(t)$	$Ax_2(t)$	$Bx_1(t)$	$Bx_2(t)$	$Ax_1(t + \tau)$	$Ax_2(t + \tau)$	$Bx_1(t + \tau)$	$Bx_2(t + \tau)$
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	1	1	0	0	0
0	0	1	0	0	0	0	1
0	0	1	1	1	0	0	1
0	1	0	0	0	0	1	0
0	1	0	1	1	0	1	0
0	1	1	0	0	0	1	1
0	1	1	1	1	0	1	1
1	0	0	0	0	1	0	0
1	0	0	1	1	1	0	0
1	0	1	0	0	1	0	1
1	0	1	1	1	1	0	1
1	1	0	0	0	1	1	0
1	1	0	1	1	1	1	0
1	1	1	0	0	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1

Cuadro 1.12: Estados de una red Booleana AB

La gráfica de transición síncrona ${}^{AB}G^{si} = ({}^{AB}\Omega, {}^{AB}S)$ se muestra en la figura 1.18.

Los atractores fijos globales son:

$${}^{AB}\bar{X}^1 = (0\ 0\ 0\ 0)^T$$

$${}^{AB}\bar{X}^2 = (1\ 1\ 1\ 1)^T$$

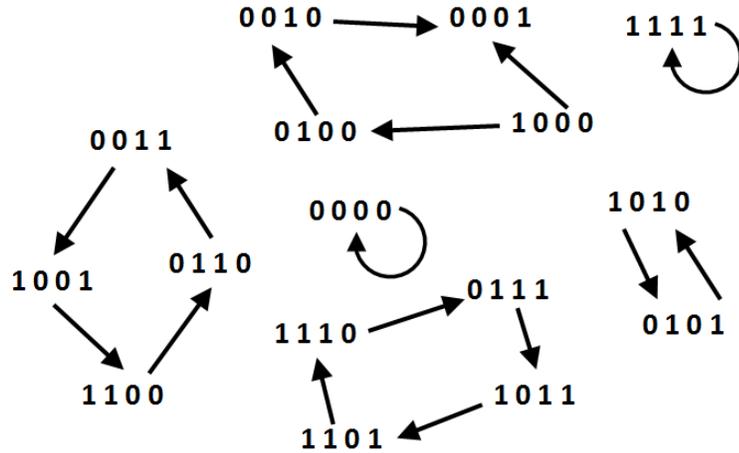


Figura 1.18: Gráfica de transición síncrona de la red Booleana AB

Los atractores cíclicos globales son:

$$\begin{aligned}
 {}^{AB}\hat{X}^1(t) &= \left[{}^{AB}\tilde{X}^1(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^2(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^3(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^4 \right] \\
 &= \left[\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \right]
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 {}^{AB}\hat{X}^2(t) &= \left[{}^{AB}\tilde{X}^1(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^2(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^3(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^4 \right] \\
 &= \left[\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \right]
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 {}^{AB}\hat{X}^3(t) &= \left[{}^{AB}\tilde{X}^1(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^2(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^3(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^4 \right] \\
 &= \left[\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \right]
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 {}^{AB}\hat{X}^4(t) &= \begin{bmatrix} {}^{AB}\tilde{X}^1(t) & {}^{AB}\tilde{X}^2(t) \end{bmatrix} \\
 &= \begin{bmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \end{bmatrix}
 \end{aligned}$$

Ejemplo 1.18. Considere los módulos Booleanos A y B de las figuras 1.19 y 1.20 así como sus conjuntos de funciones Booleanas ${}^A F({}^A X(t), {}^A U(t))$ y ${}^B F({}^B X(t), {}^B U(t))$. Se obtienen los atractores fijos y cíclicos globales de la red Booleana resultado de la interconexión del módulo A con el módulo B .

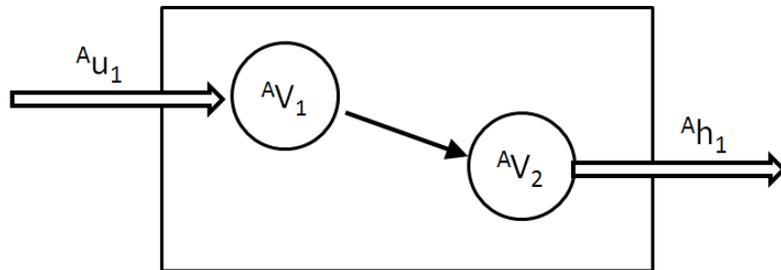


Figura 1.19: Gráfica de interacción del módulo Booleano A

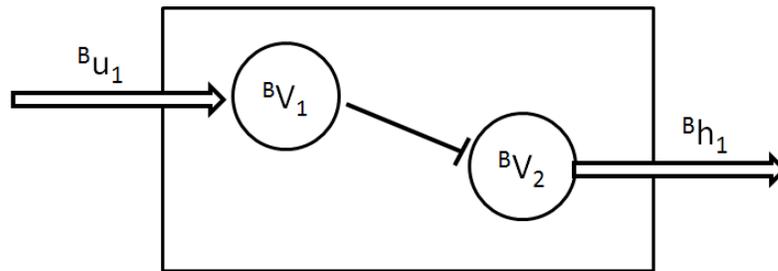


Figura 1.20: Gráfica de interacción del módulo Booleano B

La interconexión de los módulos Booleanos A y B da como resultado la gráfica de interacción de la red Booleana AB , figura 1.21

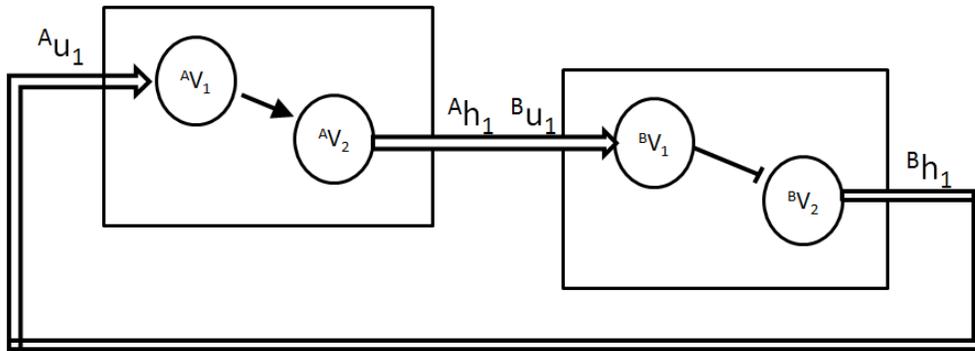


Figura 1.21: Gráfica de interacción de la red Booleana AB

El estado de la red Booleana AB es

$${}^{AB}X(t) = ({}^A x_1(t) \ {}^A x_2(t) \ {}^B x_1(t) \ {}^B x_2(t))^T$$

El conjunto de entradas de cada módulo es:

$$\begin{aligned} {}^A U(t) &= \{{}^A u_1(t)\} = {}^B x_2(t) \\ {}^B U(t) &= \{{}^B u_1(t)\} = {}^A x_2(t) \end{aligned}$$

El conjunto de salidas de cada módulo es:

$$\begin{aligned} {}^A H(t) &= \{{}^A h_1(t)\} = {}^A x_2(t) \\ {}^B H(t) &= \{{}^B h_1(t)\} = {}^B x_2(t) \end{aligned}$$

El número de elementos del espacio de estados de la red Booleana AB es:

$2^{n_{AB}} = 2^4 = 16$. n_{AB} es el número de nodos de la red Booleana AB.

El espacio de estados de la red Booleana AB es ${}^{AB}\Omega$.

Los conjuntos de funciones Booleanas del módulo A y B respectivamente son:

$$\begin{aligned}
 {}^A F({}^A X(t), {}^B H(t)) &= \{{}^A f_1({}^A I({}^A x_1(t))), {}^A f_2({}^A I({}^A x_2(t)))\} \\
 &= \{{}^B h_1(t), {}^A x_1(t)\} \\
 {}^B F({}^B X(t), {}^A H(t)) &= \{{}^B f_1({}^B I({}^B x_1(t))), {}^B f_2({}^B I({}^B x_2(t)))\} \\
 &= \{{}^A h_1(t), \neg {}^B x_1(t)\}
 \end{aligned}$$

El conjunto de funciones Booleanas de la red booleana AB es:

$$\begin{aligned}
 {}^{AB} F({}^{AB} X(t), {}^{AB} X(t)) &= \{{}^A F({}^A X(t), {}^B H(t)), {}^B F({}^B X(t), {}^A H(t))\} \\
 &= \{{}^B h_1(t), {}^A x_1(t), {}^A h_1(t), \neg {}^B x_1(t)\} \\
 &= \{{}^B x_2(t), {}^A x_1(t), {}^A x_2(t), \neg {}^B x_1(t)\}
 \end{aligned}$$

El espacio de estados, el estado y el estado sucesor de la red Booleana AB se muestra a continuación en el cuadro 1.13.

La gráfica de transición síncrona ${}^{AB} G^{si} = ({}^{AB} \Omega, {}^{AB} S)$ se muestra en la figura 1.22.

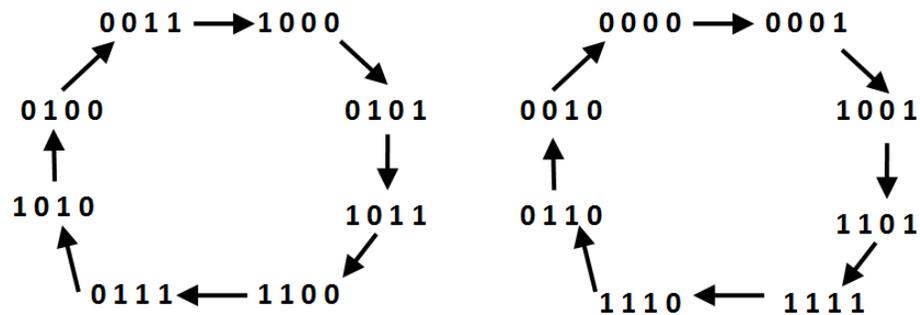


Figura 1.22: Gráfica de transición síncrona de la red Booleana AB

La red Booleana AB en este ejemplo, no presenta atractores fijos globales. Los atractores cíclicos globales son:

$Ax_1(t)$	$Ax_2(t)$	$Bx_1(t)$	$Bx_2(t)$	$Ax_1(t + \tau)$	$Ax_2(t + \tau)$	$Bx_1(t + \tau)$	$Bx_2(t + \tau)$
0	0	0	0	0	0	0	1
0	0	0	1	1	0	0	1
0	0	1	0	0	0	0	0
0	0	1	1	1	0	0	0
0	1	0	0	0	0	1	1
0	1	0	1	1	0	1	1
0	1	1	0	0	0	1	0
0	1	1	1	1	0	1	0
1	0	0	0	0	1	0	1
1	0	0	1	1	1	0	1
1	0	1	0	0	1	0	0
1	0	1	1	1	1	0	0
1	1	0	0	0	1	1	1
1	1	0	1	1	1	1	1
1	1	1	0	0	1	1	0
1	1	1	1	1	1	1	0

Cuadro 1.13: Estados de una red Booleana AB

$$\begin{aligned}
 {}^{AB}\hat{X}^1(t) &= \left[{}^{AB}\tilde{X}^1(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^2(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^3(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^4 \quad {}^{AB}\tilde{X}^5 \quad {}^{AB}\tilde{X}^6 \quad {}^{AB}\tilde{X}^7 \quad {}^{AB}\tilde{X}^8 \right] \\
 &= \left[\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \right]
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 {}^{AB}\hat{X}^2(t) &= \left[{}^{AB}\tilde{X}^1(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^2(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^3(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^4 \quad {}^{AB}\tilde{X}^5 \quad {}^{AB}\tilde{X}^6 \quad {}^{AB}\tilde{X}^7 \quad {}^{AB}\tilde{X}^8 \right] \\
 &= \left[\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \right]
 \end{aligned}$$

1.5.1. Interacción de atractores fijos y cíclicos entre dos módulos Booleanos A y B

No es necesario realizar la interconexión entre dos módulos Booleanos A y B para conocer los atractores globales de la red Booleana ${}^{AB}R = ({}^{AB}V, {}^{AB}E, {}^{AB}F)$ resultado de la interconexión entre el módulo Booleano A y el módulo Booleano B.

Mediante la interacción de atractores fijos y cíclicos de un módulo Booleano A con los atractores fijos y cíclicos de un módulo Booleano B se pueden obtener atractores globales de la red Booleana ${}^{AB}R = ({}^{AB}V, {}^{AB}E, {}^{AB}F)$.

Definición 1.40. *Los atractores fijos y cíclicos de un módulo Booleano A, también son llamados atractores fijos y cíclicos locales del módulo A.*

Definición 1.41. *La gráfica de transición entre atractores cruzados ${}^{AB}Z = (\xi, W)$ representa la interacción entre un módulo Booleano A n_A -dimensional y un módulo Booleano B n_B -dimensional y contiene todos los productos cruzados entre los atractores fijos y cíclicos locales del módulo Booleano A y B y mediante el modelo de actualización síncrona representa el comportamiento dinámico discreto resultado de la interacción entre módulos Booleanos mediante una gráfica dirigida.*

Cada atractor fijo o cíclico local se representa respectivamente mediante:

$${}^A_{AU}\bar{X}^i_{BU}(t) \quad \text{y} \quad {}^B_{BU}\bar{X}^j_{AU}(t) \quad (1.48)$$

donde los sub-índices AU y BU en la izquierda y derecha del estado $X(t)$ significan el espacio de entrada del módulo A y el espacio de entrada del módulo B respectivamente. Los super-índices A y B respectivamente en la parte izquierda del estado $X(t)$ indican el módulo al que pertenece el atractor. Los super-índices i y j respectivamente en la parte derecha del estado $X(t)$ indican el número de atractor y finalmente la barra encima del estado $X(t)$ indica que se trata de un atractor.

El estado de la interacción entre módulos Booleanos es el vector que contiene los productos cruzados entre atractores fijos:

$${}^{AB}\bar{X}^{i,j}(t) = ({}^A_{AU}X^i_{BU}(t) \times {}^B_{BU}X^j_{AU}(t))^T \quad (1.49)$$

ξ es el espacio de los productos cruzados entre atractores fijos y cíclicos locales de cada módulo Booleano, es decir:

$$\begin{aligned} \xi &= \{ {}^{AB}\bar{X}^{i,j}(t) := {}^A_{AU}X^i_{BU}(t) \times {}^B_{BU}X^j_{AU}(t) \} \\ i &= \{1, 2, \dots, r_{f_A}\} & j &= \{1, 2, \dots, r_{f_B}\} \end{aligned} \quad (1.50)$$

r_{f_A} = número de atractores fijos y cíclicos del módulo Booleano A .

r_{f_B} = número de atractores fijos y cíclicos del módulo Booleano B .

Del espacio de entradas ${}^AU(t) = \{ {}^A u_1(t), {}^A u_2(t), \dots, {}^A u_{p_A}(t) \}^T$ se definen 4 vectores distintos:

$$\gamma, \gamma_1, \beta \text{ y } \beta_1 \in {}^AU(t)$$

Del espacio de entradas ${}^BU(t) = \{ {}^B u_1(t), {}^B u_2(t), \dots, {}^B u_{p_B}(t) \}^T$ se definen 4 vectores distintos:

$$\sigma, \sigma_1, \alpha \text{ y } \alpha_1 \in {}^BU(t)$$

W es el conjunto de pares de productos cruzados tal que cada par:

$$({}^A_{\gamma}\bar{X}^{i_1}_{\alpha}(t) \times {}^B_{\sigma}\bar{X}^{j_1}_{\beta}(t), {}^A_{\gamma_1}\bar{X}^{i_2}_{\alpha_1}(t) \times {}^B_{\sigma_1}\bar{X}^{j_2}_{\beta_1}(t)) \quad (1.51)$$

asocia una arista dirigida entre dos productos cruzados de la gráfica de transición si se cumple alguna de las reglas siguientes:

$$i) \quad {}^A_{\gamma}\bar{X}^{i_1}_{\alpha}(t) \times {}^B_{\sigma}\bar{X}^{j_1}_{\beta}(t) \longrightarrow {}^A_{\gamma}\bar{X}^{i_2}_{\alpha}(t) \times {}^B_{\sigma_1}\bar{X}^{j_2}_{\beta_1}(t) \quad (1.52)$$

Si $\gamma = \beta$ y $\alpha \neq \sigma$ y además $\alpha = \sigma_1$.

Para el primer producto cruzado esto significa que si la entrada γ del módulo A es igual a la salida β del módulo B y la salida α del módulo A es distinta a la entrada σ del módulo B , habrá una transición a otro producto cruzado donde el módulo B da una respuesta a la salida α del módulo A y genera una salida β_1 que puede ser igual a γ o diferente.

$$ii) \quad {}^A_{\gamma} \bar{X}_{\alpha}^{i_1}(t) \times {}^B_{\sigma} \bar{X}_{\beta}^{j_1}(t) \longrightarrow {}^A_{\gamma_1} \bar{X}_{\alpha_1}^{i_2}(t) \times {}^B_{\sigma} \bar{X}_{\beta}^{j_2}(t) \quad (1.53)$$

Si $\gamma \neq \beta$ y $\alpha = \sigma$ y además $\beta = \gamma_1$.

Para el primer producto cruzado esto significa que si la entrada γ del módulo A es distinta a la salida β del módulo B y la salida α del módulo A es igual a la entrada σ del módulo B , habrá una transición a otro producto cruzado donde el módulo A da una respuesta a la salida β del módulo B y genera una salida α_1 que puede ser igual a σ o diferente.

$$iii) \quad {}^A_{\gamma} \bar{X}_{\alpha}^i(t) \times {}^B_{\sigma} \bar{X}_{\beta}^j(t) \quad (1.54)$$

Si se cumple esta condición para un producto cruzado, se dibuja en la gráfica de transición una arista dirigida que sale y entra del mismo producto cruzado.

Definición 1.42. Los atractores fijos globales resultado de la interacción entre los atractores fijos y los atractores cíclicos locales de un módulo A con los atractores de un módulo B son los nodos ${}^{AB} \bar{X}^{i,j}(t) \in \xi$ de la gráfica de transición de productos cruzados, tal que su única arista dirigida de salida es:

$${}^{AB} \bar{X}^{i,j}(t) \longrightarrow {}^{AB} \bar{X}^{i,j}(t) \quad (1.55)$$

Definición 1.43. Un atractor cíclico global resultado de la interacción entre los atractores fijos y cíclicos locales de un módulo Booleano A n_A -dimensional ${}^A R = ({}^A V, {}^A E, {}^A F)$ con un módulo Booleano B n_B -dimensional ${}^B R = ({}^B V, {}^B E, {}^B F)$ son los nodos de la gráfica de transición síncrona de productos cruzados ${}^{AB} Z^{si} = (\xi, W)$ que forman una matriz ${}^{AB} \hat{X}(t)$ donde cada columna de la matriz es un estado ${}^{AB} X(t)^{i,j} \in \xi$. Los elementos de la matriz ${}^{AB} \hat{X}(t)$ se definen como:

$${}^{AB}\hat{X}(t) = \{ {}^{AB}\tilde{X}(t)^{i,j} \in \xi \mid \forall {}^{AB}\tilde{X}(t)^{i,j} \exists \{ ({}^{AB}\tilde{X}(t)^{i,j}, {}^{AB}\tilde{X}(t)^{i_1,j_1}), \dots \\ \dots ({}^{AB}\tilde{X}(t)^{i_1,j_1}, {}^{AB}\tilde{X}(t)^{i_2,j_2}), \dots, ({}^{AB}\tilde{X}(t)^{i_m,j_m}, {}^{AB}\tilde{X}(t)^{i,j}) \} \}$$

Si una gráfica de transición síncrona de productos cruzados genera dos o más atractores cíclicos globales se emplea la notación siguiente:

$${}^{AB}\hat{X}_{r_{AB}}^i(t), \quad i = \{1, 2, \dots, r_{AB}\} \quad (1.56)$$

r_{AB} = número de atractores cíclicos globales .

Ejemplo 1.19. Se obtienen los atractores fijos globales de la interconexión entre los módulos Booleanos A y B del ejemplo 1.17 mediante la interacción de atractores fijos y cíclicos locales de los módulos Booleanos A y B.

La gráfica de interacción del módulo Booleano A se muestra en la figura 1.23.

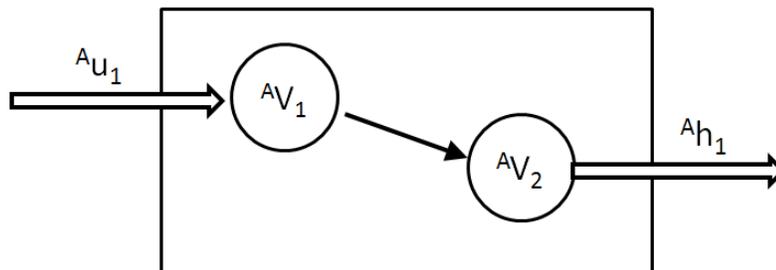


Figura 1.23: Ejemplo 1.19 Gráfica de interacción del módulo Booleano A

El conjunto de funciones Booleanas de este modulo Booleano A es:

$${}^A F({}^A X(t), {}^A U(t)) = \{ {}^A f_1({}^A I({}^A x_1(t))) = {}^A u_1(t), {}^A f_2({}^A I({}^A x_2(t))) = {}^A x_1(t) \}$$

Los atractores fijos y cíclicos locales se obtienen de la gráfica de transición síncrona con espacio de entrada constante ${}^A U(t)$. El número de gráficas es igual a $2^{p_A} = 2^1 = 2$ por lo que se deben dibujar dos gráficas de transición síncrona.

En el caso cuando la entrada ${}^A U = \{{}^A u_1(t)\} = \{0\}$ el espacio de estado, el estados siguiente y el espacio de salida se muestra en el cuadro 1.14.

${}^A u_1(t)$	${}^A x_1(t)$	${}^A x_2(t)$	${}^A x_1(t + \tau)$	${}^A x_2(t + \tau)$	${}^A h_1(t)$
0	0	0	0	0	0
0	0	1	0	0	1
0	1	0	0	1	0
0	1	1	0	1	1

Cuadro 1.14: Estados del módulo A con ${}^A U = \{{}^A u_1(t)\} = \{0\}$

La primera gráfica ${}^A_{(0)} G^{si} = ({}^A \Omega, {}^A S)$ se muestra en la figura 1.24.

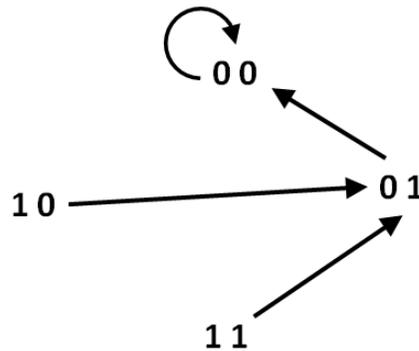


Figura 1.24: Ejemplo 1.19 Gráfica de transición síncrona con espacio de entrada ${}^A U = \{{}^A u_1(t)\} = \{0\}$

En el caso cuando la entrada ${}^A U = \{{}^A u_1(t)\} = \{1\}$ el espacio de estado, el estados siguiente y el espacio de salida se muestra en el cuadro 1.16.

La segunda gráfica ${}^A_{(1)} G^{si} = ({}^A \Omega, {}^A S)$ se muestra en la figura 1.25.

De las figuras 1.24 y 1.25 se observa que este módulo Booleano A presenta dos atractores fijos locales.

${}^A u_1(t)$	${}^A x_1(t)$	${}^A x_2(t)$	${}^A x_1(t + \tau)$	${}^A x_2(t + \tau)$	${}^A h_1(t)$
1	0	0	1	0	0
1	0	1	1	0	1
1	1	0	1	1	0
1	1	1	1	1	1

Cuadro 1.15: Estados del módulo A con ${}^A U = \{{}^A u_1(t)\} = \{1\}$

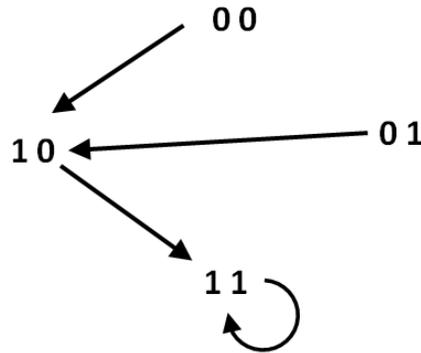


Figura 1.25: Ejemplo 1.19 Gráfica de transición síncrona con espacio de entrada ${}^A U = \{{}^A u_1(t)\} = \{1\}$

$${}^A \bar{X}_0^1(t) = (0 \ 0)^T$$

$${}^A \bar{X}_1^2(t) = (1 \ 1)^T$$

La gráfica de interacción del módulo Booleano B se muestra en la figura 1.26. Como este módulo tiene la misma estructura que el módulo Booleano A, ya no hay necesidad de analizarlo ya que sus atractores son iguales, entonces también existen 2 atractores fijos locales:

$${}^B \bar{X}_0^1(t) = (0 \ 0)^T$$

$${}^B \bar{X}_1^2(t) = (1 \ 1)^T$$

El espacio de productos cruzados es:

$$\begin{aligned} \xi &= \{({}^A \bar{X}_0^1(t) \times {}^B \bar{X}_0^1(t)), ({}^A \bar{X}_0^1(t) \times {}^B \bar{X}_1^2(t)), ({}^A \bar{X}_1^2(t) \times {}^B \bar{X}_0^1(t)), ({}^A \bar{X}_1^2(t) \times {}^B \bar{X}_1^2(t))\} \\ &= \{(0 \ 0 \ 0 \ 0)^T, (0 \ 0 \ 1 \ 1)^T, (1 \ 1 \ 0 \ 0)^T, (1 \ 1 \ 1 \ 1)^T\} \end{aligned}$$

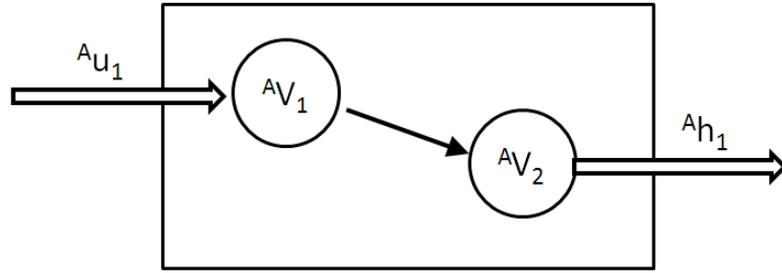


Figura 1.26: Ejemplo 1.19 Gráfica de interacción del módulo Booleano B

El conjunto de pares es:

$$\begin{aligned}
 W &= \{({}_0^A \bar{X}_0^1(t) \times {}_0^B \bar{X}_0^1(t), {}_0^A \bar{X}_0^1(t) \times {}_0^B \bar{X}_0^1(t)), ({}_1^A \bar{X}_1^1(t) \times {}_1^B \bar{X}_1^1(t), {}_1^A \bar{X}_1^1(t) \times {}_1^B \bar{X}_1^1(t)) \\
 &= \{((0\ 0\ 0\ 0)^T, (0\ 0\ 0\ 0)^T), ((1\ 1\ 1\ 1)^T, (1\ 1\ 1\ 1)^T)\}
 \end{aligned}$$

La gráfica de transición síncrona de productos cruzados ${}^{AB}Z = (\xi, W)$ se muestra en la figura 1.27.

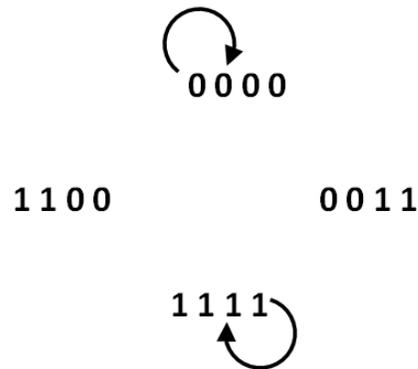


Figura 1.27: Ejemplo 1.19 Gráfica de transición de productos cruzados

Se observa en la figura 1.27 dos atractores fijos globales:

$$\begin{aligned}
 {}^{AB} \bar{X}^{1,1}(t) &= (0\ 0\ 0\ 0)^T \\
 {}^{AB} \bar{X}^{1,1}(t) &= (1\ 1\ 1\ 1)^T
 \end{aligned}$$

Si comparamos este resultado con los atractores obtenidos en el ejemplo 1.17, se observa que mediante la interacción de los atractores locales obtenidos por módulo si se obtienen

atractores globales como se esperaba, pero no se obtienen todos los atractores globales ya que no se consiguen los atractores cíclicos globales, figura 3.4.

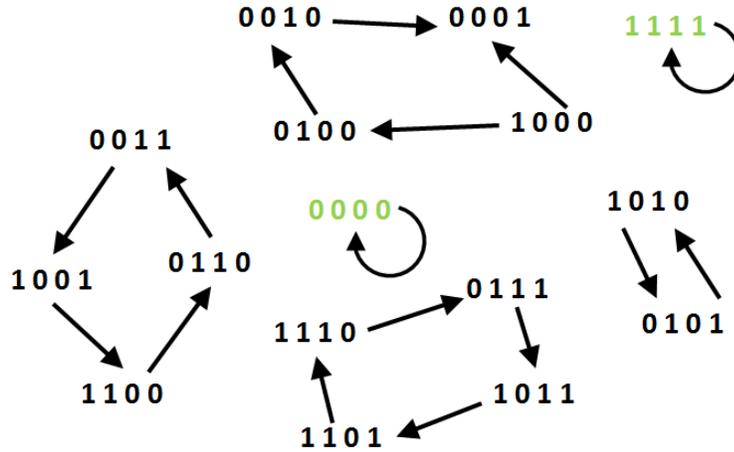


Figura 1.28: Ejemplo 1.19 Gráfica de transición sincrona. De gris claro se muestran los atractores globales obtenidos mediante la interacción de módulos en comparación con los obtenidos en el ejemplo 1.17.

Ejemplo 1.20. Se obtiene un atractor cíclico global de la interconexión entre los módulos Booleanos A y B del ejemplo 1.18 mediante la interacción de atractores fijos y cíclicos locales de los módulos Booleanos A y B .

La gráfica de interacción del módulo Booleano A se muestra en la figura 1.29.

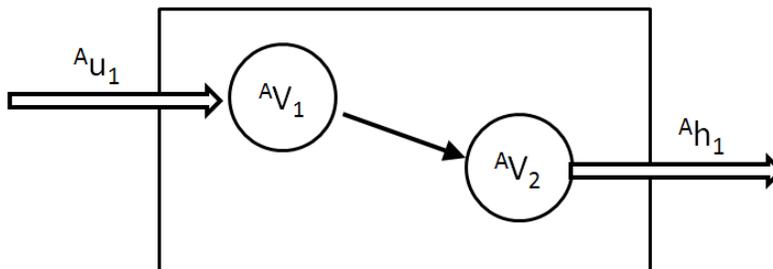


Figura 1.29: Ejemplo 1.20 Gráfica de interacción del módulo Booleano A

El conjunto de funciones Booleanas de este modulo Booleano A es:

$${}^A F({}^A X(t), {}^A U(t)) = \{{}^A f_1({}^A I({}^A x_1(t))) = {}^A u_1(t), {}^A f_2({}^A I({}^A x_2(t))) = {}^A x_1(t)\}$$

Este módulo ya se analizó en el ejemplo 1.19. Se obtuvieron dos atractores fijos locales:

$${}^A \bar{X}_0^1(t) = (0 \ 0)^T$$

$${}^A \bar{X}_1^2(t) = (1 \ 1)^T$$

La gráfica de interacción del módulo Booleano B se muestra en la figura 1.30.

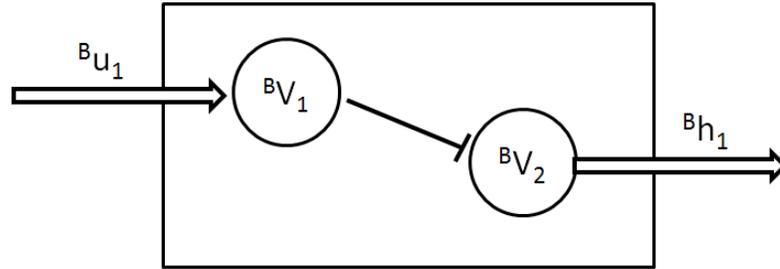


Figura 1.30: Ejemplo 1.20 Gráfica de interacción del módulo Booleano B.

El conjunto de funciones Booleanas de este modulo Booleano B es:

$${}^B F({}^B X(t), {}^B U(t)) = \{{}^B f_1({}^B I({}^B x_1(t))) = {}^B u_1(t), {}^B f_2({}^B I({}^B x_2(t))) = \neg {}^B x_1(t)\}$$

Los atractores fijos y cíclicos locales se obtienen de la gráfica de transición síncrona con espacio de entrada constante ${}^B U(t)$. El número de gráficas es igual a $2^{p_B} = 2^1 = 2$ por lo que se deben dibujar dos gráficas de transición síncrona.

Considerando la entrada ${}^B U = \{{}^B u_1(t)\} = \{0\}$ se obtiene el espacio de estado, el estado siguiente y el espacio de salida, cuadro 1.16.

${}^B u_1(t)$	${}^B x_1(t)$	${}^B x_2(t)$	${}^B x_1(t + \tau)$	${}^B x_2(t + \tau)$	${}^B h_1(t)$
0	0	0	0	1	0
0	0	1	0	1	1
0	1	0	0	0	0
0	1	1	0	0	1

Cuadro 1.16: Estados del módulo B con ${}^B U = \{{}^B u_1(t)\} = \{0\}$

La primera gráfica ${}^B_{(0)} G^{si} = ({}^B \Omega, {}^B S)$ se muestra en la figura 1.31.

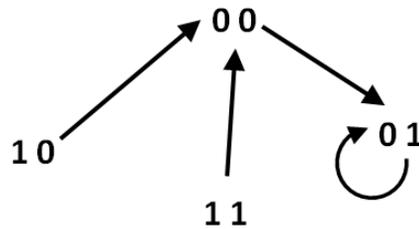


Figura 1.31: Ejemplo 1.20 Gráfica de transición síncrona con espacio de entrada ${}^B U = \{{}^B u_1(t)\} = \{0\}$

En el caso cuando la entrada ${}^B U = \{{}^B u_1(t)\} = \{1\}$ el espacio de estado, el estados siguiente y el espacio de salida se muestra en el cuadro 1.17.

${}^B u_1(t)$	${}^B x_1(t)$	${}^B x_2(t)$	${}^B x_1(t + \tau)$	${}^B x_2(t + \tau)$	${}^B h_1(t)$
1	0	0	1	1	0
1	0	1	1	1	1
1	1	0	1	0	0
1	1	1	1	0	1

Cuadro 1.17: Estados del módulo B con ${}^B U = \{{}^B u_1(t)\} = \{1\}$

La segunda gráfica ${}^A_{(1)}G^{si} = ({}^A\Omega, {}^AS)$ se muestra en la figura 1.32.

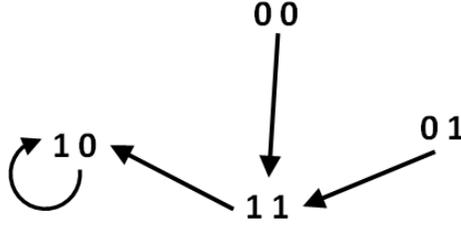


Figura 1.32: Ejemplo 1.20 Gráfica de transición síncrona con espacio de entrada ${}^BU = \{{}^Bu_1(t)\} = \{1\}$

De las figuras 1.31 y 1.32 se observa que este módulo Booleano B presenta dos atractores fijos locales.

$$\begin{aligned} {}^B_0\bar{X}_1(t) &= (0\ 1)^T \\ {}^B_1\bar{X}_0(t) &= (1\ 0)^T \end{aligned}$$

El espacio de productos cruzados es:

$$\begin{aligned} \xi &= \{({}^A_0\bar{X}_0(t) \times {}^B_0\bar{X}_1(t)), ({}^A_0\bar{X}_0(t) \times {}^B_1\bar{X}_0(t)), ({}^A_1\bar{X}_1(t) \times {}^B_0\bar{X}_1(t)), ({}^A_1\bar{X}_1(t) \times {}^B_1\bar{X}_0(t))\} \\ &= \{(0\ 0\ 0\ 1)^T, (0\ 0\ 1\ 0)^T, (1\ 1\ 0\ 1)^T, (1\ 1\ 1\ 0)^T\} \end{aligned}$$

El conjunto de pares es:

$$\begin{aligned} W &= \{({}^A_0\bar{X}_0(t) \times {}^B_0\bar{X}_1(t), {}^A_1\bar{X}_1(t) \times {}^B_0\bar{X}_1(t)), ({}^A_1\bar{X}_1(t) \times {}^B_0\bar{X}_1(t), {}^A_1\bar{X}_1(t) \times {}^B_1\bar{X}_0(t)), \dots \\ &\quad \dots, ({}^A_1\bar{X}_1(t) \times {}^B_1\bar{X}_0(t), {}^A_0\bar{X}_0(t) \times {}^B_1\bar{X}_0(t)), ({}^A_0\bar{X}_0(t) \times {}^B_1\bar{X}_0(t), {}^A_0\bar{X}_0(t) \times {}^B_0\bar{X}_1(t))\} \\ &= \{((0\ 0\ 0\ 1)^T, (1\ 1\ 0\ 1)^T), ((1\ 1\ 0\ 1)^T, (1\ 1\ 1\ 0)^T), ((1\ 1\ 1\ 0)^T, (0\ 0\ 1\ 0)^T), \dots \\ &\quad \dots, ((0\ 0\ 1\ 0)^T, (0\ 0\ 0\ 1)^T)\} \end{aligned}$$

La gráfica de transición síncrona de productos cruzados ${}^{AB}Z = (\xi, W)$ se muestra en la figura 1.33.

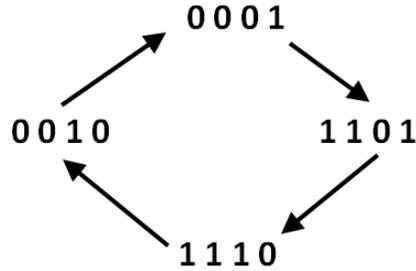


Figura 1.33: Ejemplo 1.20 Gráfica de transición de productos cruzados.

Se observa en la figura 1.33 un atractor cíclico:

$$\begin{aligned}
 {}^{AB}\hat{X}(t) &= \left[{}^{AB}\tilde{X}^{1,1} \quad {}^{AB}\tilde{X}^{2,1} \quad {}^{AB}\tilde{X}^{2,2} \quad {}^{AB}\tilde{X}^{1,2} \right] \\
 &= \left[\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \right]
 \end{aligned}$$

Si comparamos este resultado con los atractores obtenidos en el ejemplo 1.18, se observa que mediante la interacción de los atractores locales obtenidos por módulo si se obtienen atractores globales como se esperaba, pero no se obtienen todos los atractores globales ya que en el ejemplo 1.18 se obtienen 2 atractores cíclicos. Además el atractor global cíclico del ejemplo 1.18 cuenta con 8 estados en comparación con el atractor obtenido aquí que solo cuenta con 4 estados, aunque se observa que los estados están inmersos en el atractor cíclico global de 8 estados, figura 1.34.

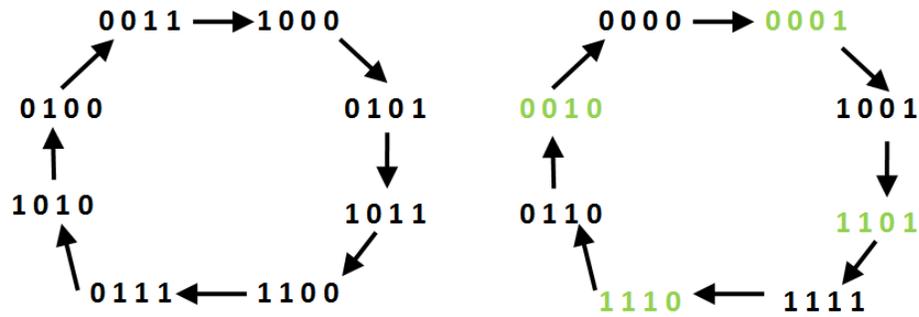


Figura 1.34: Ejemplo 1.20 Gráfica de transición sincrona. De color gris claro se muestran los atractores globales obtenidos mediante la interacción de módulos en comparación con los atractores del ejemplo 1.18

1.6. Resumen

El modelado de una red biológica de regulación a nivel celular requiere de las herramientas y metodologías que se han presentado a lo largo de este capítulo. Además las definiciones y ejemplos estudiadas sobre la estructura de una red Booleana y la estructura de un modulo Booleano son la base para modelar redes biológicas de regulación a nivel celular. También los ejemplos revisados en este capítulo dan una visión más clara sobre el alcance de los modelos Booleanos en cuanto al modelado de una red biológica. Con respecto al método de actualización de una red Booleana se observa que el modo de operación síncrono permite un estudio más simple en comparación con el modo de operación asíncrono. En el caso de los atractores globales de una interconexión entre módulos, aquellos que fueron obtenidos mediante interconexión directa de módulos formando una red Booleana autónoma son considerados los atractores globales totales de la interconexión ya que se puede obtener la gráfica de transición completa del sistema interconectado. Por otro lado se logran obtener atractores globales mediante la interacción entre atractores locales como resultado del estudio independiente de módulos aislados, estos atractores globales se obtienen de una manera más rápida, pero en los ejemplos estudiados se observa que solo se recuperan parte de los atractores globales.

Capítulo 2

Casos de estudio

2.1. Red de regulación del ciclo celular en mamíferos

2.1.1. Introducción

La estructura de la red biomolecular que subyace a la regulación del ciclo celular en mamíferos, así como las propiedades dinámicas de dicha red, son revisados en la sección de este capítulo. Ya se han realizado trabajos de estudio del ciclo celular en mamíferos anteriormente por lo que se toma como referencia el estudio que realizaron Fauré, Naldi Chaouiya y Thieffry [1]. Primero se da una explicación breve de las fases o etapas que posee el ciclo celular en mamíferos, posteriormente se muestra el modelo Booleano correspondiente, así como las reglas lógicas que modelan su comportamiento. Por último se emplea la librería informática BoolNet[©]¹ para obtener la gráfica de transición de estados y los atractores del sistema.

2.1.2. Ciclo celular en mamíferos

El ciclo celular involucra una sucesión de eventos moleculares que llevan a la reproducción del genoma de una célula (síntesis o fase S) y a su división en dos células hijas (mitosis o fase M.), figura 2.1

La fase M por si misma incluye diferentes sub-fases (profase, metafase, anafase y telofase) caracterizada por cambios específicos en el cromosoma y en el núcleo (respectivamente:

¹La librería de BoolNet[©] se encuentra disponible libremente bajo los términos de la licencia Artistic 2.0, más información en: <https://cran.r-project.org/web/packages/BoolNet/index.html>

condensación de la cromatina, alineación de los cromosomas, separación de las cromátidas hermanas y formación de los dos núcleos hijas). Las fases S y M son precedidas por dos fases intermedias llamadas G1 y G2 respectivamente. Estos eventos son muy bien conocidos y pueden fácilmente ser monitoreados con un microscopio óptico [10].

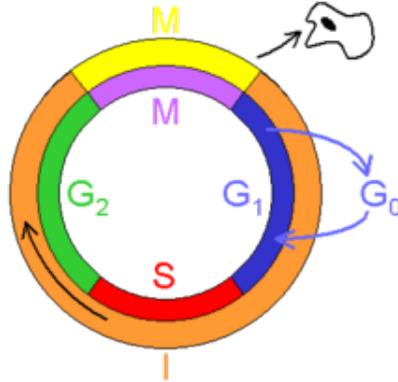


Figura 2.1: Ciclo celular de mamífero. Extraído de [https://upload.wikimedia.org]

El ciclo celular en mamíferos es una red biológica de regulación a nivel celular y se modela mediante una red Booleana bajo la estrategia de actualización síncrona de acuerdo al trabajo de Novak y Tyson [11]. La estructura de esta red Booleana $R = (V, E, F)$ está definida por la gráfica de interacción $P = (V, E)$ de la figura 2.2, en esta gráfica se observa que un nodo es cuadrado y los demás son circulares, sin embargo esta representación esta enfocada a la distinción a nivel biológico entre reguladores (factor de transcripción, ciclina, etc) del ciclo celular y en lo que respecta al análisis de redes Booleanas que el nodo sea cuadrado no tiene algún significado y no implica algún cambio en el estudio de la red. Además en la figura 2.2 se observa que cada nodo del conjunto V corresponde a un regulador del ciclo celular que interviene en mamíferos. Esta relación entre nodos y reguladores se muestra en el cuadro 2.1.

Nodo	v_1	v_2	v_3	v_4	v_5	v_6	v_7	v_8	v_9	v_{10}
Regulador	CycB	UbcH10	Cdh1	Cdc20	p27	CycA	CycE	E2F	Rb	CycD

Cuadro 2.1: Relación de reguladores biológicos en términos del conjunto V del ciclo celular en mamíferos

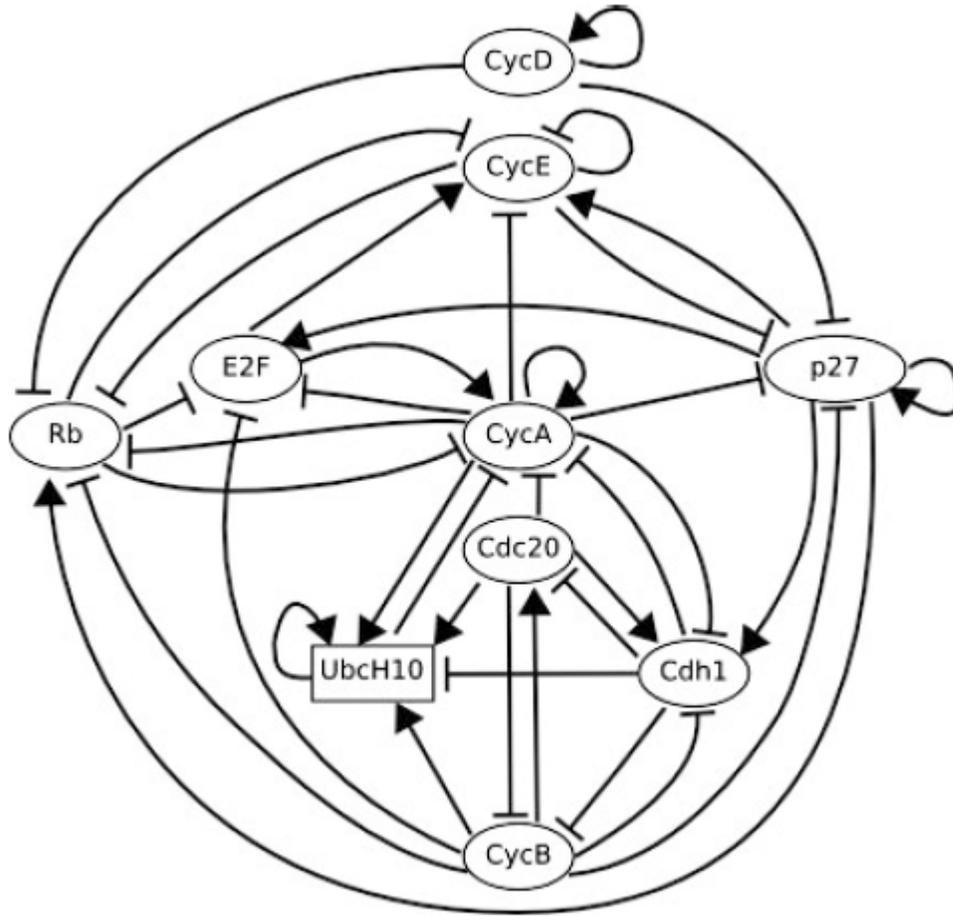


Figura 2.2: Gráfica de interacción para la red Booleana del ciclo celular en mamíferos. Esta gráfica cuenta con diez nodos por lo que se trata de una red Booleana 10-dimensional. Imagen extraída de [1]

En términos de las variables de estado $x_i(t) \in X(t)$, la relación con cada nodo se muestra en el cuadro 2.2.

Variable de estado	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8
Expresión del regulador	CycB	UbcH10	Cdh1	Cdc20	p27	CycA	CycE	E2F
Variable de estado	x_9	x_{10}						
Expresión del regulador	Rb	CycD						

Cuadro 2.2: Relación de reguladores biológicos en términos de las variables de estado $x_i(t) \in X(t)$ de la red Booleana del ciclo celular en mamíferos

Las reglas lógicas que controlan la interacción entre los nodos se obtienen del trabajo en [1] y se explican en el cuadro 2.3. Cada regulador puede depender de él mismo y de algunos otros reguladores del ciclo celular en mamíferos. En la tercera columna se da una explicación de la interacción que forma la regla lógica de acuerdo a la evidencia experimental encontrada.

Nodo	Reglas lógicas	Justificación
CycB	$(Cdc20 \wedge Cdh1)$	CycB esta activo en la ausencia de ambos
UbcH10	$(Cdh1) \vee (Cdh1 \wedge Ubc \wedge (Cdc20 \vee CycA \vee CycB))$	Es activo en la ausencia de Cdh1, si Ubc esta activo y Cdh1 también puede ser mantenido en la presencia de CycA, CycB o Cdc20
Cdh1	$(CycA \wedge CycB) \vee (Cdc20) \vee (p27 \wedge CycB)$	Cdh1 requiere la ausencia de CycA y CycB, se activa con Cdc20 y además si p27 está activo permite la presencia de CycA bloqueandola
Cdc20	$CycB$	Cdc20 es activado por CycB
p27	$(CycD \wedge CycE \wedge CycA \wedge CycB) \vee (p27 \wedge (CycE \bar{\wedge} CycA) \wedge CycB \wedge CycD)$	p27 es activado en la ausencia de ciclinas cuando p27 esta activo bloque la acción de CycA o CycE pero no ambos
CycA	$(E2F \wedge \bar{Rb} \wedge Cdc20 \wedge (Cdh1 \bar{\wedge} Ubc)) \vee (CycA \wedge \bar{Rb} \wedge Cdc20 \wedge (Cdh1 \bar{\wedge} Ubc))$	CycA es activada por E2F en ausencia de Rb en la ausencia de Cdc20 y el par Cdh1 y UbcH10
CycE	$(E2F \wedge \bar{Rb})$	CycE Requiere la presencia de E2F y la ausencia de Rb
E2F	$(\bar{Rb} \wedge CycA \wedge CycB) \vee (p27 \wedge \bar{Rb} \wedge CycB)$	E2F es activado en ausencia de Rb y en la ausencia de CycA y CycB CycA puede estar presente si su actividad inhibidora es bloqueada por p27
Rb	$(CycD \wedge CycE \wedge CycA \wedge CycB) \vee (p27 \wedge CycD \wedge CycB)$	Rb es expresado en ausencia de ciclinas o en la presencia de CycA o CycE si su actividad inhibidora esta bloqueada por p27
CycD	$CycD$	CycD es una entrada considerada como constante

Cuadro 2.3: Reglas lógicas fundamentales asociadas con la gráfica de interacción de la red Booleana del ciclo celular en mamíferos

De acuerdo a la relación del cuadro 2.3 las funciones Booleanas de los estados siguientes $x_i(t + \tau)$ quedan expresadas de la manera siguiente:

$$\begin{aligned}
 x_1(t + \tau) &= f_1(I(x_1(t))) = (\neg x_4(t) \wedge \neg x_3(t)) \\
 x_2(t + \tau) &= f_2(I(x_2(t))) = (\neg x_3(t)) \vee (x_3(t) \wedge x_2(t) \wedge (x_4(t) \wedge x_6(t) \wedge x_1(t))) \\
 x_3(t + \tau) &= f_3(I(x_3(t))) = (\neg x_6(t) \wedge \neg x_1(t)) \vee (x_4) \vee (x_5 \wedge \neg x_1(t)) \\
 x_4(t + \tau) &= f_4(I(x_4(t))) = x_1(t) \\
 &\vdots
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & \vdots \\
 x_5(t + \tau) &= f_5(I(x_5(t))) = (\neg x_{10}(t) \wedge \neg x_7(t) \wedge \neg x_6(t) \wedge \neg x_1(t)) \vee (x_5(t) \wedge \dots \\
 & \quad \dots \neg(x_7(t) \wedge x_6(t)) \wedge \neg x_1(t) \wedge \neg x_{10}(t)) \\
 x_6(t + \tau) &= f_6(I(x_6(t))) = (x_8(t) \wedge \neg x_9(t) \wedge \neg x_4(t) \wedge \neg(x_3(t) \wedge x_2(t))) \vee \dots \\
 & \quad \dots (x_6(t) \wedge \neg x_9(t) \wedge \neg x_4(t) \wedge \neg(x_3(t) \wedge x_2(t))) \\
 x_7(t + \tau) &= f_7(I(x_7(t))) = x_8(t) \wedge \neg x_9(t) \\
 x_8(t + \tau) &= f_8(I(x_8(t))) = (\neg x_9(t) \wedge \neg x_6(t) \wedge \neg x_1(t)) \vee (x_5(t) \wedge \neg x_9(t) \wedge \neg x_1(t)) \\
 x_9(t + \tau) &= f_9(I(x_9(t))) = (\neg x_{10}(t) \wedge \neg x_7(t) \wedge \neg x_6(t) \wedge \neg x_1(t)) \vee \dots \\
 & \quad \dots (x_5(t) \wedge \neg x_{10}(t) \wedge \neg x_1(t)) \\
 x_{10}(t + \tau) &= f_{10}(I(x_{10}(t))) = x_{10}(t) \tag{2.1}
 \end{aligned}$$

El estado para esta red Booleana es:

$$X(t) = (x_1(t) \ x_2(t) \ x_3(t) \ x_4(t) \ x_5(t) \ x_6(t) \ x_7(t) \ x_8(t) \ x_9(t) \ x_{10}(t))^T \tag{2.2}$$

El estado siguiente $X(t + \tau)$ es:

$$\begin{aligned}
 X(t + \tau) &= (x_1(t + \tau) \ x_2(t + \tau) \ x_3(t + \tau) \ x_4(t + \tau) \ x_5(t + \tau) \ x_6(t + \tau) \ \dots \\
 & \quad \dots \ x_7(t + \tau) \ x_8(t + \tau) \ x_9(t + \tau) \ x_{10}(t + \tau))^T \tag{2.3}
 \end{aligned}$$

El espacio de estados Ω para esta red cuenta con $2^{10} = 1024$ estados posibles.

2.1.3. Gráfica de transición síncrona

El análisis de la red Booleana que representa el ciclo celular en mamíferos se realiza bajo el esquema de actualización síncrona. La gráfica de transición síncrona $G^{si} = (\Omega, S)$ tiene 1024 vértices que son los elementos del espacio de estados Ω . Mostrar su representación de manera gráfica no sería entendible ni posible de realizar manualmente. Afortunadamente esta gráfica se puede obtener mediante la herramienta computacional GINsim[©] ó mediante la librería del Software R[©] BoolNet[©] (una introducción se muestra en el Apéndice A). Además de construir la gráfica de transición síncrona, la librería BoolNet[©] también permite obtener los atractores fijos y los atractores cíclicos de la red Booleana.

2.1.3.1. Atractores fijos de la red Booleana

Se emplea la librería BoolNet© para capturar la red Booleana $R = (V, E, F)$ bajo la estrategia de operación síncrona y como resultado se obtiene un atractor fijo y un atractor cíclico, la figura 2.3 muestra el atractor fijo.

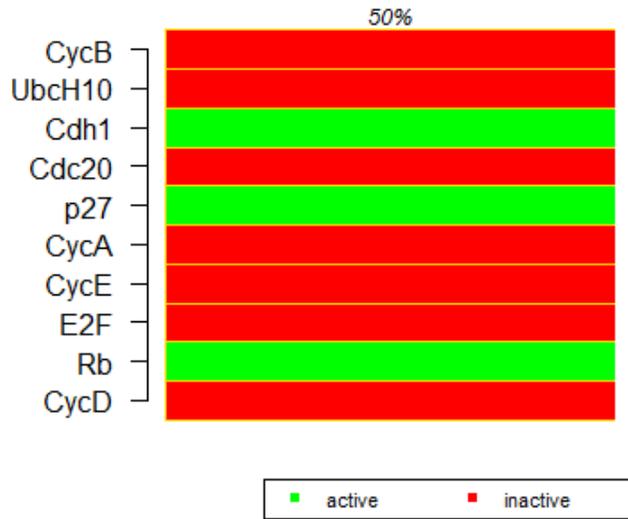


Figura 2.3: Atractor fijo obtenido mediante la librería BoolNet©.

La gráfica de la figura 2.3 muestra en el lado izquierdo y en posición vertical los nombres biológicos de los nodos de la gráfica de interacción, también se muestran 10 rectángulos de colores gris oscuro y gris claro acomodados de forma vertical. El color gris oscuro de cada rectángulo indica que la variable de estado $x_i(t)$ relacionada con el nombre del nodo a la izquierda tiene el valor $x_i(t) = 0$ y el color gris claro indica que la variable de estado es $x_i(t) = 1$. El porcentaje que se muestra en la parte superior indica que el 50%, es decir 512 estados posibles $X(t) \in \Omega$ presentan una ruta en la gráfica de transición $G^{si} = (\Omega, S)$ que conduce a alcanzar después de un cierto número de pasos de tiempo $(t + \tau)$ al atractor fijo indicado. El estado que representa el atractor fijo de la red Booleana es:

$$\bar{X}^1(t) = (0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0)^T$$

Las variables de estado que se encuentran activadas, es decir son iguales a 1, son $x_3(t)$, $x_5(t)$ y $x_9(t)$, esto biológicamente significa que Rb, p27 y Cdh1 se encuentran activos, en la ausencia de CycD (variable de estado $x_{10}(t)$); este estado estable es alcanzado desde

todos los otros estados con actividad deficiente ($x_{10}(t) = 0$) de CycD (*i.e.*, en la ausencia de factores de crecimiento; este estado corresponde a la fase G0 o célula inactiva) una explicación más detallada de esta interpretación la encuentra en [1].

2.1.3.2. Atractores cíclicos de la red Booleana

Un único atractor cíclico es obtenido mediante la librería de BoolNet© para esta red Booleana que representa el ciclo celular en mamíferos, figura 2.4.

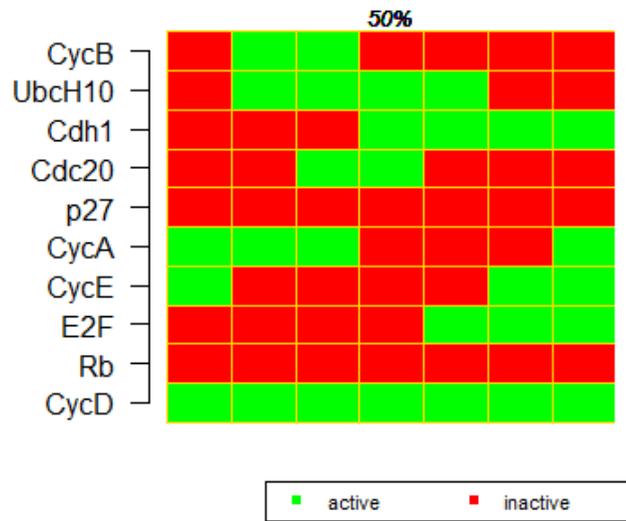


Figura 2.4: Atractor cíclico obtenido mediante la librería BoolNet©.

La figura 2.4 a diferencia de la figura 2.3 muestra una matriz de rectángulos de colores gris oscuro y gris claro con los nombres biológicos de los nodos de lado izquierdo, en este caso cada columna de rectángulos representan un estado $\tilde{X}^i(t) \in \hat{X}(t) \in \Omega$. El significado de los colores y el porcentaje es el mismo que se explica en la figura 2.3. El 50% es decir 512 estados posibles $X(t) \in \Omega$ dirigen en la gráfica de transición a este atractor cíclico. Una vez que se entiende como se interpreta el atractor cíclico obtenido mediante BoolNet© lo podemos representar mediante la matriz $\hat{X}(t)$ como sigue:

$$\hat{X}(t) = \left[\tilde{X}^1(t) \quad \tilde{X}^2(t) \quad \tilde{X}^3(t) \quad \tilde{X}^4(t) \quad \tilde{X}^5(t) \quad \tilde{X}^6(t) \quad \tilde{X}^7(t) \right]$$

$$= \begin{bmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \end{bmatrix}$$

Es posible representar el atractor cíclico de la gráfica de transición $G^{si} = (\Omega, S)$ (no mostrada por estar formada por 1024 vértices) mediante una pequeña gráfica basada en la matriz $\hat{X}(t)$, figura 2.5.

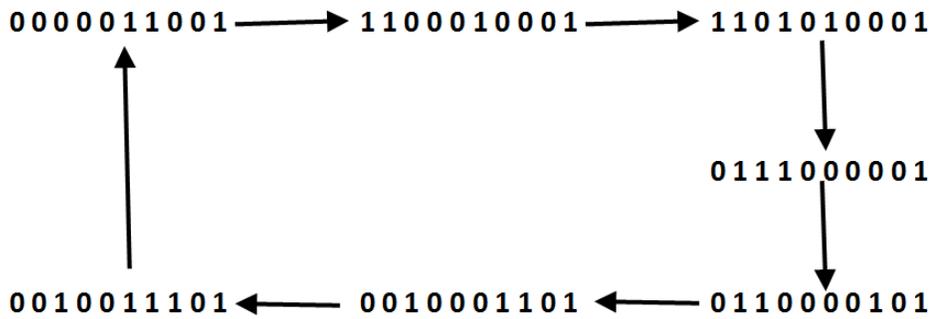


Figura 2.5: Parte de la gráfica de transición que muestra únicamente al Atractor cíclico.

En la figura 2.5 se observa que el atractor cíclico está compuesto por una secuencia de siete estados. Biológicamente se observa que el estado $x_{10}(t)$ relacionado con el nodo CycD de la gráfica de interacción siempre está activo, es decir $x_{10}(t) = 1$ en todos los estados del atractor cíclico. Por otro lado mirando más cuidadosamente en este ciclo síncrono, uno puede notar que únicamente dos aristas entre estados corresponden a transiciones individuales (sólo una variable de estado $x_i(t) \in X(t)$ cambia de valor de un estado a otro), a saber las activaciones de CycA ($x_6(t)$) y Cdc20 ($x_4(t)$), mientras que tres aristas corresponden a dobles transiciones (dos variables de estado $x_i(t) \in X(t)$ cambian de valor de un estado a otro) y dos aristas a triples transiciones (tres variables de estado $x_i(t) \in X(t)$ cambian de valor de un estado a otro).

2.1.4. Resumen

Las redes Booleanas son una herramienta poderosa y simple para el modelado de redes biológicas de regulación a nivel celular como lo es la red del ciclo celular en mamíferos. Cómo se mostró a través del análisis de un modelo para el ciclo celular de mamíferos, un modelo Booleano relativamente simple captura la mayoría de características dinámicas cualitativas de la red biológica de regulación, así como también de mutantes ². Un mutante en términos de redes Booleanas se refiere a fijar el valor de la variable de estado $x_i(t) \in X(t)$ asociada a un nodo. Sorprendentemente, incluso la simulación síncrona simplista proporciona únicamente dos atractores consistentes con los datos disponibles. Por un lado en la ausencia de CycD se obtiene un atractor fijo que se relaciona con el conocimiento documentado que se tiene de estado celular inactivo. Y por otro lado en la presencia de CycD, todas las trayectorias convergen hacia un único atractor cíclico. Por lo tanto y de acuerdo a este comportamiento dinámico es importante considerar en este modelo a CycD como una entrada de control, ya que indica dependiendo de su valor de expresión hacia que atractor se encamina la red Booleana del ciclo celular en mamíferos.

Por último no se debe olvidar que el modelo analizado es uno de los estudios más recientes acerca del ciclo celular en mamíferos, y se debe estar consciente de que este modelo actualmente y a futuro puede ser expandido mediante nueva información experimental y así dar lugar a la inclusión de nuevos reguladores biológicos (inclusión de nuevos nodos en la red) o la reconsideración del rol de algunos de los ya incluidos.

²Mutación genética, es cuando se produce un cambio en la estructura del ADN y un gen cambia su comportamiento para bien (evolución) o para mal (enfermedades), fuente: RAE (real academia española) <http://definicion.de/mutacion/>

2.2. Red de regulación génica de la transición epitelio-mesénquima

2.2.1. Introducción

En esta sección del capítulo se muestra una red Booleana que representa una red Biológica de regulación a nivel celular llamada la red de regulación génica de la transición epitelio-mesénquima (TEM). Esta red booleana representa mediante atractores fijos a tres fenotipos celulares distintos. Un fenotipo celular es una clase de célula de acuerdo a las cualidades físicas observables, incluyendo su morfología, fisiología y conducta a todos los niveles de descripción, es decir son todas sus propiedades observables. La TEM representa una serie genérica de transiciones de estados celulares; células epiteliales adquieren un estado senescente, más tarde logran un estado mesenquimal y finalmente un fenotipo mesenquimal similar al de células madre. El modelo Booleano recupera únicamente los tres estados estables o atractores fijos que representan configuraciones de expresión génica que corresponden a los perfiles característicos de células epiteliales normales, células senescentes y células mesenquimales similares a las células madre. La revisión de esta información es tomada del artículo de Méndez-López, Dávila Velderrain, Enríquez-Olguín, Martínez-García y Alvarez-Buylla [2].

2.2.2. Transición epitelio-mesénquima

Antes de estudiar la red Booleana de la TEM, se dan algunas definiciones básicas sobre fenotipos celulares:

- **Célula epitelial:** Es la célula que aparece tempranamente y constituye el primer tipo celular identificable en el embrión en mamíferos. En adultos mamíferos, estas células son las principales constituyentes de superficies de órganos y cavidades. Las capas de células epiteliales son los bloques de construcción esenciales de esos tejidos. [12].
- **Célula senescente:** Son células que experimentan un cambio de fenotipo es decir: un incremento en tamaño celular y forma plana, pérdida de interacciones célula-célula, etc. Las células senescentes son caracterizadas por detener el ciclo celular en la fase G1/G2 a pesar de un suministro estable de nutrientes. [13].

- **Células mesenquimales similares a células del embrión** Son células epiteliales que se indujeron a la transición TEM (transición epitelio-mesénquima). Estas células muestran un fenotipo mesenquimal similar a las células del embrión, con características tales como: migración, inmortalidad, evasión del sistema inmune, resistencia a la apoptosis ³ y la capacidad de sobreponer un nivel transcripcional y funcional con células base para el cáncer y células que inician tumores [14].

La transición entre fenotipos celulares se define a continuación:

TEM (Transición epitelio-mesénquima): Los fenotipos epiteliales y mesenquimales pueden transformarse entre ellos bajo condiciones apropiadas. Estos procesos incluyen al de la transformación epitelio-mesénquima (TEM) y al de la transición mesénquima-epitelio (TME). En mamíferos durante el desarrollo del embrión la primera célula mesenquimal es formada vía TEM. Esto provee la primera distinción entre el fenotipo epitelial y el mesenquimal. La TEM contribuye a la progresión de tumores mediante la reactivación de rutas de desarrollo posteriormente al desarrollo del embrión, y en cáncer la TEM contribuye a la progresión de tumores. La TEM incluye un estado intermedio, el estado senescente, es decir la transición completa es epitelio-senescente-mesénquima.

La relación de inflamación celular en relación con el regulador expresado para el modelo de la TEM se da a continuación:

Inflamación celular: La definición de inflamación celular corresponde a la activación del factor de transcripción Factor-kappa B (NFkB). Este factor de transcripción es encontrado en cada célula y activa la respuesta inflamatoria.

La red Booleana que representa la TEM es ensamblada partiendo de artículos experimentales e incluye los principales reguladores moleculares involucrados en los procesos celulares clave para carcinogénesis siguiendo un enfoque de abajo hacia arriba (mediante información de experimentos individuales se van construyendo las interacciones grupales). Subsecuentemente se sigue un mecanismo de modelado para dirigir la pregunta de sí se ensambla un conjunto de participantes moleculares necesarios y suficientes y sí las interacciones recuperan los fenotipos celulares y procesos documentados durante la inmor-

³Apoptosis, o muerte celular programada es el proceso ordenado por el que la célula muere ante estímulos extra o intracelulares, fuente: <http://medmol.es/glosario/60/>

talización espontánea ⁴ de células en mamíferos epiteliales en cultivo; para eso se propone un modelo Booleano de una red de regulación génica de la transición del fenotipo epitelial al fenotipo mesénquimal. La gráfica de interacción $P = (V, E)$ de la estructura de la red Booleana de la TEM $R = (V, E, F)$ se muestra en la figura 2.6

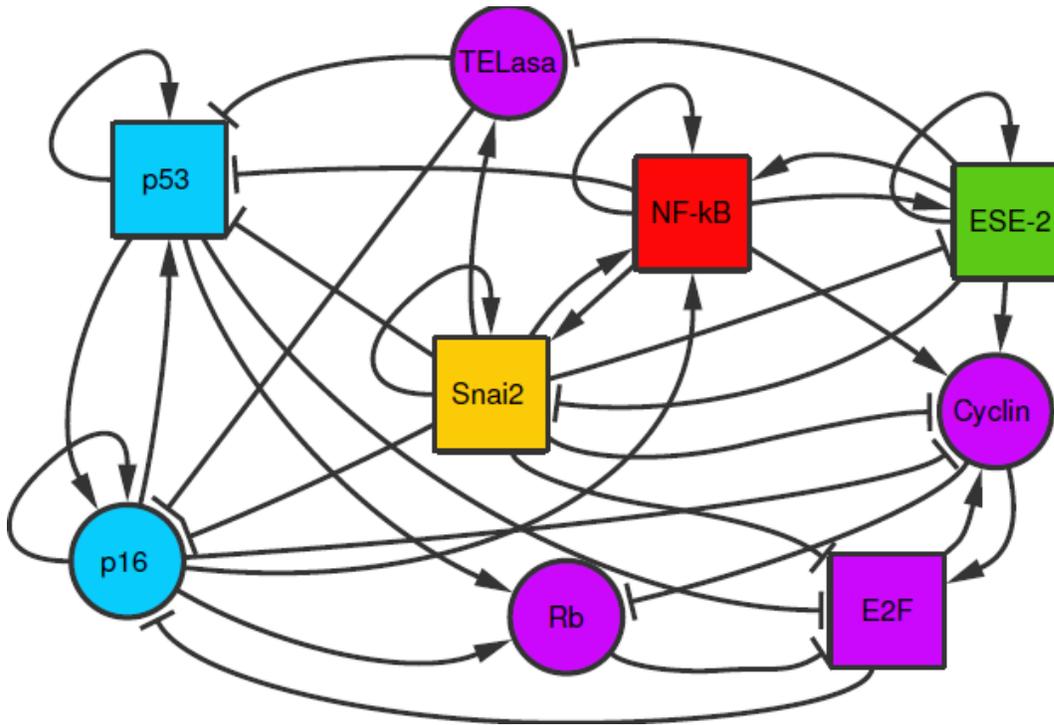


Figura 2.6: Gráfica de interacción del modelo Booleano del núcleo central de la red de regulación génica para carcinogénesis epitelial, esta gráfica contiene 9 nodos y corresponde a un modelo Booleano 9-dimensional. Extraída de [2]

En la gráfica de interacción de la figura 2.6 se observan nodos cuadrados y circulares al igual que la gráfica de interacción del ciclo celular en mamíferos, pero como se ha mencionado antes en el capítulo anterior esta representación está enfocada a la distinción a nivel biológico entre reguladores (factor de transcripción, ciclina, etc.) de la transición TEM y en lo que respecta al análisis de redes Booleanas que un nodo sea cuadrado no tiene algún significado y no implica algún cambio en el estudio de la red.

⁴Inmortalización espontánea, son células permanentes, se desconoce su aparición pero se ve favorecida por infecciones virales por lo que podría estar relacionada con la pérdida de las vías de control celular, fuente: www.ehu.eus

También en la figura 2.6 se observa que cada nodo del conjunto V se encuentra representado mediante un regulador biológico de red Booleana de la TEM. Esta relación se muestra en el cuadro 2.4.

Nodo	v_1	v_2	v_3	v_4	v_5	v_6	v_7	v_8	v_9
Gen	p53	NFkB	TELasas	p16	ESE2	Snai2	E2F	Rb	Cyclin

Cuadro 2.4: Relación de reguladores biológicos en términos del conjunto V de la red Booleana de la TEM

En términos de las variables de estado $x_i(t) \in X(t)$, la relación con cada nodo se muestra en el cuadro 2.5.

Variable de estado	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9
Gen expresado	p53	NFkB	TELasas	p16	ESE2	Snai2	E2F	Rb	Cyclin

Cuadro 2.5: Relación de reguladores biológicos en términos de las variables de estado $x_i(t) \in X(t)$ de la red Booleana de la TEM

Las funciones Booleanas que controlan la interacción entre los nodos se obtienen del trabajo en [2] y quedan expresadas de la siguiente manera.

$$\begin{aligned}
 x_1(t + \tau) &= f_1(I(x_1(t))) = (\neg x_1(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge \neg x_3(t) \wedge \neg x_4(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 &\quad \dots (\neg x_1(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge \neg x_3(t) \wedge x_4(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 &\quad (\neg x_1(t) \wedge x_2(t) \wedge \neg x_3(t) \wedge x_4(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 &\quad (x_1(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge \neg x_3(t) \wedge \neg x_4(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 &\quad (x_1(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge \neg x_3(t) \wedge x_4(t) \wedge \neg x_6(t)) \\
 x_2(t + \tau) &= f_2(I(x_2(t))) = \neg(\neg x_5(t) \wedge \neg x_4(t) \wedge \neg x_6(t) \wedge \neg x_2(t)) \\
 x_3(t + \tau) &= f_3(I(x_3(t))) = (\neg x_6(t) \wedge \neg x_5(t)) \vee (x_6(t) \wedge \neg x_5(t)) \\
 &\quad \vdots
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & \vdots \\
 x_4(t + \tau) &= f_4(I(x_4(t))) = (\neg x_4(t) \wedge \neg x_7(t) \wedge \neg x_1(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (\neg x_4(t) \wedge \neg x_7(t) \wedge x_1(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (\neg x_4(t) \wedge \neg x_7(t) \wedge x_1(t) \wedge x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (\neg x_4(t) \wedge x_7(t) \wedge x_1(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (\neg x_4(t) \wedge x_7(t) \wedge x_1(t) \wedge x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (x_4(t) \wedge \neg x_7(t) \wedge \neg x_1(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (x_4(t) \wedge \neg x_7(t) \wedge \neg x_1(t) \wedge x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (x_4(t) \wedge \neg x_7(t) \wedge x_1(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (x_4(t) \wedge \neg x_7(t) \wedge x_1(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (x_4(t) \wedge \neg x_7(t) \wedge x_1(t) \wedge x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (x_4(t) \wedge x_7(t) \wedge \neg x_1(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (x_4(t) \wedge x_7(t) \wedge \neg x_1(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (x_4(t) \wedge x_7(t) \wedge \neg x_1(t) \wedge x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (x_4(t) \wedge x_7(t) \wedge \neg x_1(t) \wedge x_2(t) \wedge x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (x_4(t) \wedge x_7(t) \wedge x_1(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (x_4(t) \wedge x_7(t) \wedge x_1(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (x_4(t) \wedge x_7(t) \wedge x_1(t) \wedge x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (x_4(t) \wedge x_7(t) \wedge x_1(t) \wedge x_2(t) \wedge x_6(t)) \\
 x_5(t + \tau) &= f_5(I(x_5(t))) = (\neg x_2(t) \wedge \neg x_6(t) \wedge \neg x_5(t)) \vee (\neg x_2(t) \wedge \neg x_6(t) \wedge x_5(t)) \vee \dots \\
 & \dots (\neg x_2(t) \wedge x_6(t) \wedge x_5(t)) \vee (x_2(t) \wedge \neg x_6(t) \wedge x_5(t)) \\
 x_6(t + \tau) &= f_6(I(x_6(t))) = (\neg x_5(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee (\neg x_5(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (\neg x_5(t) \wedge x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee (\neg x_5(t) \wedge x_2(t) \wedge x_6(t)) \\
 x_7(t + \tau) &= f_7(I(x_7(t))) = (\neg x_2(t) \wedge \neg x_1(t) \wedge \neg x_6(t) \wedge \neg x_9(t)) \vee \dots \\
 & (\neg x_2(t) \wedge \neg x_1(t) \wedge x_6(t) \wedge \neg x_9(t)) \\
 x_8(t + \tau) &= f_8(I(x_8(t))) = (\neg x_9(t) \wedge \neg x_4(t) \wedge x_1(t)) \vee (\neg x_9(t) \wedge x_4(t) \wedge \neg x_1(t)) \vee \dots \\
 & \dots (\neg x_9(t) \wedge x_4(t) \wedge x_1(t)) \vee (x_9(t) \wedge \neg x_4(t) \wedge x_1(t)) \\
 x_9(t + \tau) &= f_9(I(x_9(t))) = (\neg x_5(t) \wedge \neg x_7(t) \wedge \neg x_4(t) \wedge \neg x_2(t) \wedge \neg x_6(t)) \vee \dots \\
 & \dots (\neg x_5(t) \wedge \neg x_7(t) \wedge \neg x_4(t) \wedge x_2(t) \wedge \neg x_6(t))
 \end{aligned} \tag{2.4}$$

El estado para esta red Booleana es:

$$X(t) = (x_1(t) \ x_2(t) \ x_3(t) \ x_4(t) \ x_5(t) \ x_6(t) \ x_7(t) \ x_8(t) \ x_9(t))^T \quad (2.5)$$

El estado siguiente $X(t + \tau)$ es:

$$\begin{aligned} X(t + \tau) = & (x_1(t + \tau) \ x_2(t + \tau) \ x_3(t + \tau) \ x_4(t + \tau) \ x_5(t + \tau) \ x_6(t + \tau) \ \dots \\ & \dots \ x_7(t + \tau) \ x_8(t + \tau) \ x_9(t + \tau))^T \end{aligned} \quad (2.6)$$

El espacio de estados Ω para esta red cuenta con $2^9 = 512$ estados posibles.

2.2.3. Gráfica de transición síncrona

El análisis de la red Booleana que representa la transición epitelio-mesénquima se realiza bajo el esquema de actualización síncrona. La gráfica de transición síncrona $G^{si} = (\Omega, S)$ tiene 512 vértices que son los elementos del espacio de estados Ω . Mostrar su representación de manera gráfica no es clara ni es posible de realizar manualmente. Al igual que en el estudio de la red Booleana del ciclo celular en mamíferos, se emplea la librería del Software R© BoolNet© para construir la gráfica de transición síncrona, y obtener los atractores fijos y los atractores cíclicos de la red Booleana.

2.2.3.1. Atractores fijos de la red Booleana de la TEM

Se emplea la librería BoolNet© para capturar la red Booleana $R = (V, E, F)$ bajo la estrategia de operación síncrona y como resultado se obtienen únicamente tres atractores fijos, figura 2.7.

La gráfica de la figura 2.7 muestra en el lado izquierdo y en posición vertical los nombres biológicos de los nodos de la gráfica de interacción, también muestra una matriz compuesta por 3 columnas de 9 rectángulos de colores gris oscuro y gris claro. El color gris oscuro de cada rectángulo indica que la variable de estado $x_i(t)$ relacionada con el nombre a la izquierda tiene el valor $x_i(t) = 0$ y el color gris claro indica que la variable de estado es $x_i(t) = 1$. Esta gráfica obtenida por BoolNet© es distinta a las ya presentadas en el

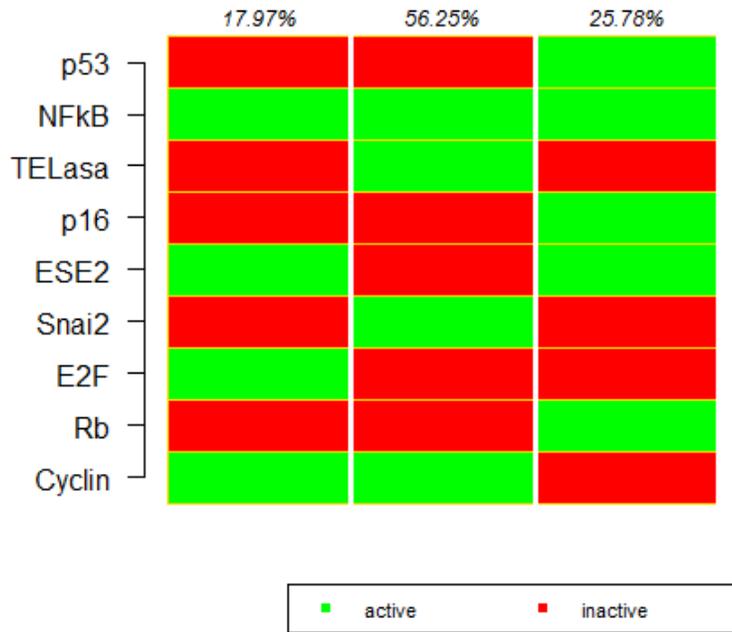


Figura 2.7: Atractores fijos obtenidos mediante la librería BoolNet©.

capítulos dos, a simple vista se pensaría que se trata de un atractor cíclico pero no es así, esta gráfica presenta 3 porcentajes en la parte superior donde cada porcentaje esta relacionado a una columna, esto indica que se trata de tres atractores fijos. De izquierda a derecha, el primer porcentaje de la primera columna indica que el 17,97% de los estados $X(t) \in \Omega$ dirigen al atractor fijo representado por la primera columna, el porcentaje de la segunda columna indica que el 56,25% de los estados $X(t) \in \Omega$ dirigen al atractor fijo representado por la segunda columna y finalmente el porcentaje de la tercera columna indica que el 25,76% de los estados $X(t) \in \Omega$ dirigen al atractor fijo representado por la tercera columna. A continuación se muestran los estados fijos de la gráfica de transición síncrona de la red Booleana de la TEM:

$$\bar{X}^1(t) = (0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 1 \ 0 \ 1)^T$$

$$\bar{X}^2(t) = (0 \ 1 \ 1 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 1)^T$$

$$\bar{X}^3(t) = (1 \ 1 \ 0 \ 1 \ 1 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0)^T$$

Los tres atractores fijos $\bar{X}_1(t)$, $\bar{X}_2(t)$ y $\bar{X}_3(t)$ de la red Booleana de la TEM corresponden a los siguientes fenotipos celulares:

Fenotipo celular normal epitelial Biológicamente este fenotipo esta representado

por el atractor fijo $\bar{X}^1(t)$, las variables de estado $x_2(t)$, $x_5(t)$, $x_7(t)$ y $x_9(t)$ con valor igual a 1, representan la activación de NFkB, ESE2, E2F y Cyclin respectivamente. ESE2 es un factor de transcripción específico el cual regula un gran número de genes específicos para células epiteliales. NFkB muestra expresiones universales a través de los diferentes tipos de células humanas, sin embargo es también regulado positivamente por factores de transcripción de la familia ESE (*i.e.*, ESE2). Además, bajo condiciones inflamatorias la actividad de NFkB es fomentada. Por otro lado, E2F y Cyclin son los reguladores principales de la entrada al ciclo celular y por lo tanto especifican la capacidad de crecimiento.

Fenotipo celular senescente Biológicamente este fenotipo esta representado por el atractor fijo $\bar{X}^3(t)$, las variables de estado $x_1(t)$, $x_1(t)$, $x_4(t)$, $x_5(t)$ y $x_8(t)$ con valor igual a 1, representan la activación de p53, NFkB, p16, ESE2 y Rb respectivamente. La activación de estos nodos representan biológicamente una célula epitelial inducida al estado senescente dado que, 1) E2F es reprimido y 2) Rb, p16, p53 y NFkB están activas.

Fenotipo celular mesenquimal similar a células madre Biológicamente este fenotipo esta representado por el atractor fijo $\bar{X}^2(t)$, las variables de estado $x_2(t)$, $x_3(t)$, $x_6(t)$ y $x_9(t)$ con valor igual a 1, representan la activación de NFkB, TELasa, Snai2 y Cyclin respectivamente. En el modelo propuesto aquí, el atractor cuya configuración muestra Snai2, Cyclin, NF-kB y la actividad de la Telomerasa (TELasa) e inactividad de ESE2, p16, Rb, p53 y E2F corresponderían a un fenotipo celular mesenquimal similar a células madre con potencial tumorigeno.

Este modelo recupera tres atractores correspondientes a los fenotipos esperados: epitelial, senescente y mesenquimal. Este resultado sugiere que los nueve nodos propuestos del módulo central de regulación transcripcional constituye de hecho un módulo regulatorio robusto a condiciones iniciales e incluye un conjunto de componentes necesarios y suficientes e interacciones para restringir la convergencia del sistema hacia los atractores esperados, o fenotipos celulares bajo consideración.

2.2.4. Resumen

La red Booleana que representa la red biológica de regulación correspondiente a la red de regulación transcripcional de la transición epitelio mesénquima presenta tres atracto-

res fijos. Cada atractor está relacionado biológicamente con un fenotipo celular. Ningún atractor cíclico fue obtenido. Se observa que la red Booleana es capaz de representar los distintos fenotipos celulares mediante la representación de atractores fijos, además el modelo Booleano muestra los porcentajes de estados posibles que se dirigen a un atractor fijo específico de los tres atractores fijos encontrados.

Capítulo 3

Interconexión de redes Booleanas

3.1. Introducción

Como una etapa preliminar al estudio de lo que ocurre cuando se interconectan el módulo responsable de la regulación del ciclo celular, con el correspondiente a la regulación de la transición epitelio-mesénquima, en este capítulo se expone la metodología básica de interconexión de módulos Booleanos. En particular se muestra que el producto cruz de dos atractores locales de módulos diferentes da lugar a atractores globales del sistema completo resultante de la interconexión. Cada módulo es definido con sus correspondientes entradas y salidas, que interactúan con el módulo al que se conecta. Este capítulo se basa en los tratamientos teóricos desarrollados por la investigadora Madalena Chaves y sus colaboradores de la unidad del Instituto Nacional de Investigación en Informática y Automática (INRIA, por sus siglas en francés) ubicado en la localidad de Sophia-Antipolis, Francia.

3.2. Ejemplo de atractores de una interconexión

Los estados estables resultantes principales son los conjuntos de atractores fijos y cíclicos de cada módulo Booleano ${}^iR = ({}^iV, {}^iE, {}^iF)$ considerados de ahora en adelante como atractores locales. En la unión de dos módulos Booleanos estos atractores locales interactúan y generan los atractores globales del sistema completo interconectado G .

Se realiza un programa en la plataforma informática R© (Apendice C) para realizar el cálculo de los atractores locales y de los atractores globales de la interconexión de dos

módulos Booleanos. Para emplear el programa desarrollado, lo primero que se debe hacer es representar cada módulo en un archivo de texto (.txt); cada archivo que se capture debe ser respetando la estructura del formato que se muestra a continuación en el cuadro 3.1.

No línea	Información
1	Salidas del módulo
2	salida1, salida2, salida3, . . .
3	nodo, función lógica
4	nodo1, función lógica1
5	nodo2, función lógica2
.	. , .
.	. , .
.	. , .

Cuadro 3.1: Estructura del archivo de texto para representar la estructura del módulo

Una vez que se definen y escriben los archivos de texto que representan cada módulo, se emplea un comando para ejecutar una función en el programa R© que se encargará de obtener los atractores locales y globales. Antes de ejecutar el comando se carga la función en el software R©, se debe ubicar exactamente la dirección de los archivos de texto en el ordenador, esta dirección será requerida por la función. La forma de ejecutar la función para el cálculo de atractores es la siguiente:

```
> funMODULES('C:\...\archivo1.txt', 'C:\...\archivo2.txt')
```

Ejemplo 3.1. *Considere la interconexión entre un módulo Booleano A 2-dimensional ${}^A R = ({}^A V, {}^A E, {}^A F)$ y un módulo Booleano B también 2-dimensional ${}^B R = ({}^B V, {}^B E, {}^B F)$ mostrados en las figuras 3.1 3.2. Se obtienen todos los atractores globales posibles mediante la interacción entre atractores locales.*

La red Booleana AB 4-dimensional ${}^{AB} R = ({}^{AB} V, {}^{AB} E, {}^{AB} F,)$ resultado de la interconexión entre el módulo A y el módulo B se muestra en la figura 3.3. Este sistema se analizó en el capítulo uno y se sabe que como resultado de la interacción entre los atractores locales se obtienen dos atractores fijos globales.

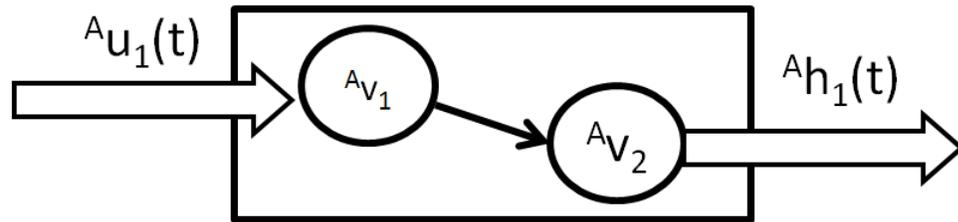


Figura 3.1: Modulo A.

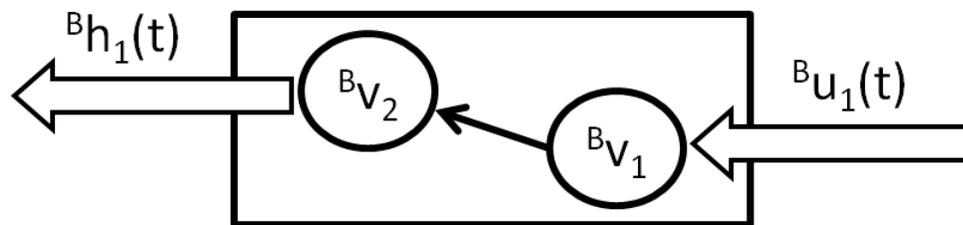


Figura 3.2: Modulo B.

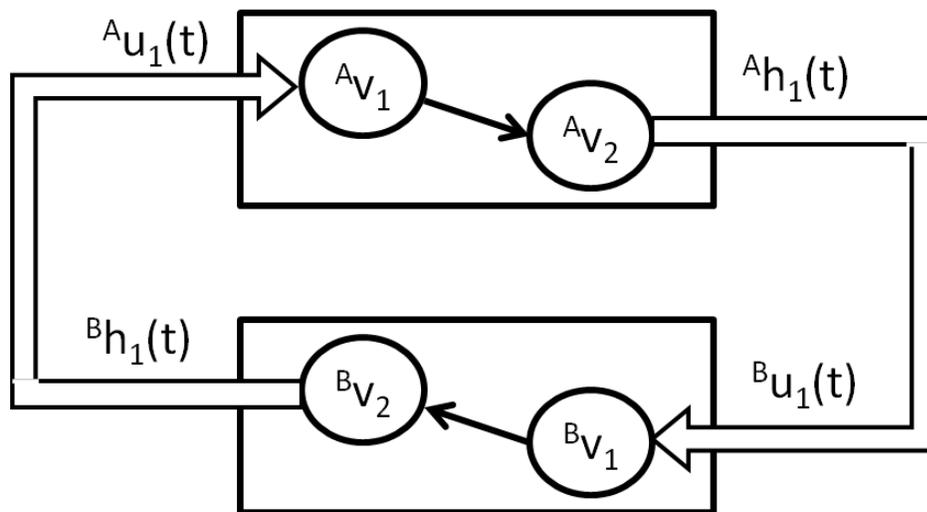


Figura 3.3: Modulos interconectados, red Booleana ${}^{AB}R = ({}^{AB}V, {}^{AB}E, {}^{AB}F,)$.

El estado de la red Booleana AB es

$${}^{AB}X(t) = ({}^A x_1(t) \ {}^A x_2(t) \ {}^B x_1(t) \ {}^B x_2(t))^T$$

El conjunto de entradas de cada módulo es:

$$\begin{aligned} {}^A U(t) &= \{{}^A u_1(t)\} = {}^B x_2(t) \\ {}^B U(t) &= \{{}^B u_1(t)\} = {}^A x_2(t) \end{aligned}$$

El conjunto de salidas de cada módulo es:

$$\begin{aligned} {}^A H(t) &= \{{}^A h_1(t)\} = {}^A x_2(t) \\ {}^B H(t) &= \{{}^B h_1(t)\} = {}^B x_2(t) \end{aligned}$$

Las funciones Booleanas de cada módulo se muestran a continuación:

$$\begin{aligned} {}^A F({}^A X(t), {}^A U(t)) &= \{{}^A f_1({}^A I({}^A x_1(t))) = {}^A u_1(t), {}^A f_2({}^A I({}^A x_2(t))) = {}^A x_1(t)\} \\ &\quad \{{}^A f_1({}^A I({}^A x_1(t))) = {}^B x_2(t), {}^A f_2({}^A I({}^A x_2(t))) = {}^A x_1(t)\} \\ {}^B F({}^B X(t), {}^B U(t)) &= \{{}^B f_1({}^B I({}^B x_1(t))) = {}^B u_1(t), {}^B f_2({}^A I({}^B x_2(t))) = {}^B x_1(t)\} \\ &\quad \{{}^B f_1({}^B I({}^B x_1(t))) = {}^A x_2(t), {}^B f_2({}^A I({}^B x_2(t))) = {}^B x_1(t)\} \end{aligned}$$

De acuerdo a la estructura anterior mostrada en el cuadro 3.1, para este ejemplo la representación del módulo A en archivo de texto es la siguiente:

Network outputs

AX2

targets,factors

BX2,BX2

AX1,BX2

AX2,AX1

El módulo B queda con la misma estructura ya que se están interconectando dos módulos similares.

Network outputs

BX2

targets,factors

AX2,AX2

BX1,AX2

BX2,BX1

A continuación se emplea el programa desarrollado en el software R[©] para obtener los atractores de los módulos por separado así como los atractores del sistema completo AB interconectado que incluye al modulo A y B.

```
> funMODULES('ModuloA.txt', 'ModuloB.txt')
```

Como resultado de aplicar el algoritmo, no se encontraron atractores cíclicos locales, únicamente se encontraron dos atractores fijos locales por módulo:

$${}^A_0\bar{X}_0^1(t) = (0\ 0)^T$$

$${}^A_1\bar{X}_1^2(t) = (1\ 1)^T$$

$${}^B_0\bar{X}_0^1(t) = (0\ 0)^T$$

$${}^B_1\bar{X}_1^2(t) = (1\ 1)^T$$

Los sub-índices en la izquierda y derecha del estado $X(t)$ significan el espacio de entrada y el espacio de salida del módulo respectivo. Los super-índices A y B en la parte izquierda del estado $X(t)$ indican el módulo al que pertenece el atractor. Los super-índices 1 y 2 respectivamente en la parte derecha del estado $X(t)$ indican el número de atractor y finalmente la barra encima del estado $X(t)$ indica que se trata de un atractor fijo.

Como resultado de la interacción de productos cruzados programada en el algoritmo se obtienen dos atractores fijos globales de la red Booleana AB:

$${}^{AB}\bar{X}^{1,1}(t) = (0\ 0\ 0\ 0)^T$$

$${}^{AB}\bar{X}^{1,1}(t) = (1\ 1\ 1\ 1)^T$$

El super-índice AB del lado izquierdo del estado $X(t)$ significa que el módulo pertenece a la interconexión AB y el super-índice 1,1 del lado derecho del estado $X(t)$ significan que se trata del producto cruzado entre el atractor 1 del módulo A con el atractor 1 del módulo B. Finalmente la barra encima del estado $X(t)$ indica que se trata de un atractor fijo.

Si comparamos este resultado con los atractores obtenidos manualmente en el ejemplo 1.20 del capítulo uno, se observa que mediante la interacción de los atractores locales obtenidos por módulo si se obtienen atractores globales como se esperaba, pero no se obtienen todos los atractores globales ya que no se consiguen los atractores cíclicos globales como se puede ver en la figura 3.4.

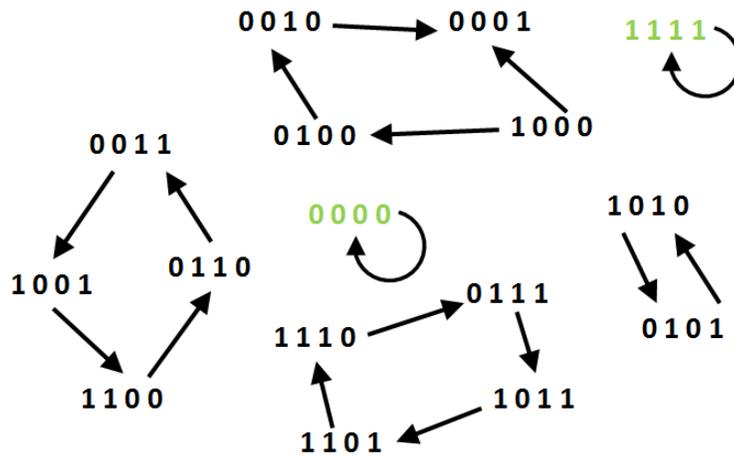


Figura 3.4: Gráfica de transición síncrona completa del sistema AB. De color gris claro se muestran los atractores globales obtenidos mediante la interacción de módulos resultado del algoritmo aplicado.

A continuación se va a presentar otro ejemplo de interacción entre módulos Booleanos. A diferencia del ejemplo anterior, en este ejemplo el módulo B presenta una arista de inhibición en su gráfica de interacción.

Ejemplo 3.2. Considere la interconexión entre un módulo Booleano A 2-dimensional ${}^A R = ({}^A V, {}^A E, {}^A F)$ y un módulo Booleano B también 2-dimensional ${}^B R = ({}^B V, {}^B E, {}^B F)$ mostrados en las figuras 3.5 3.6. Se obtienen todos los atractores globales posibles mediante la interacción entre atractores locales.

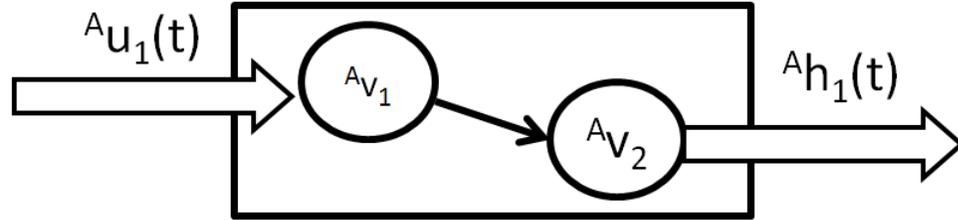


Figura 3.5: Modulo A.

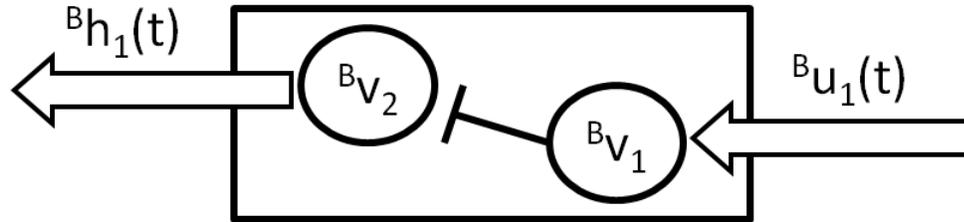


Figura 3.6: Modulo B.

La red Booleana AB 4-dimensional ${}^{AB} R = ({}^{AB} V, {}^{AB} E, {}^{AB} F,)$ resultado de la interconexión entre el módulo A y el módulo B se muestra en la figura 3.7, este sistema se analizó en el capítulo uno y se sabe que como resultado de la interacción entre los atractores locales se obtiene parte de un atractor cíclico.

El estado de la red Booleana AB es

$${}^{AB} X(t) = ({}^A x_1(t) \ {}^A x_2(t) \ {}^B x_1(t) \ {}^B x_2(t))^T$$

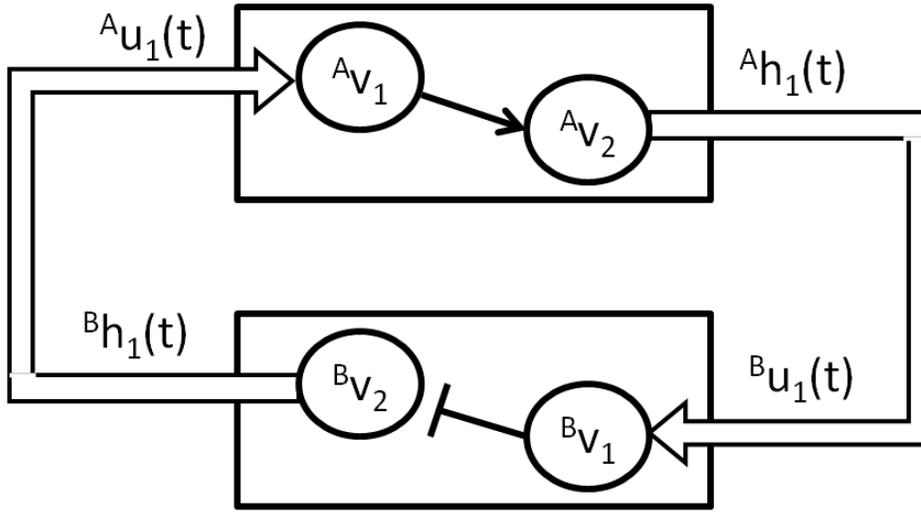


Figura 3.7: Módulos interconectados, red Booleana ${}^{AB}R = ({}^{AB}V, {}^{AB}E, {}^{AB}F)$.

El conjunto de entradas de cada módulo es:

$$\begin{aligned} {}^A U(t) &= \{{}^A u_1(t)\} = {}^B x_2(t) \\ {}^B U(t) &= \{{}^B u_1(t)\} = {}^A x_2(t) \end{aligned}$$

El conjunto de salidas de cada módulo es:

$$\begin{aligned} {}^A H(t) &= \{{}^A h_1(t)\} = {}^A x_2(t) \\ {}^B H(t) &= \{{}^B h_1(t)\} = {}^B x_2(t) \end{aligned}$$

Los conjuntos de funciones Booleanas del módulo A y B respectivamente son:

$$\begin{aligned} {}^A F({}^A X(t), {}^B H(t)) &= \{{}^A f_1({}^A I({}^A x_1(t))), {}^A f_2({}^A I({}^A x_2(t)))\} \\ &= \{{}^B x_2(t), {}^A x_1(t)\} \\ {}^B F({}^B X(t), {}^A H(t)) &= \{{}^B f_1({}^B I({}^B x_1(t))), {}^B f_2({}^B I({}^B x_2(t)))\} \\ &= \{{}^A x_2(t), \neg {}^B x_1(t)\} \end{aligned}$$

En este ejemplo la representación del módulo A en archivo de texto es la siguiente:

```
Network outputs
AX2
targets,factors
BX2,BX2
AX1,BX2
AX2,AX1
```

Para el módulo B:

```
Network outputs
BX2
targets,factors
AX2,AX2
BX1,AX2
BX2, ¬ BX1
```

Se han definido los dos módulos en sus respectivos archivos de texto, ahora se debe emplear como en el ejemplo anterior la función `funMODULES` desarrollada en $\mathbb{R}(\mathbb{C})$, respetando la misma estructura y dirección de ubicación en la computadora.

```
> funMODULES('ModuloA.txt', 'ModuloBN.txt')
```

Como resultado de aplicar el programa para el cálculo de los atractores, no se encontraron atractores cíclicos locales, únicamente se encontraron dos atractores fijos locales por módulo:

$$\begin{aligned} {}^A_0\bar{X}_0^1(t) &= (0 \ 0)^T \\ {}^A_1\bar{X}_1^2(t) &= (1 \ 1)^T \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} {}_0^B \bar{X}_1^1(t) &= (0 \ 1)^T \\ {}_1^B \bar{X}_0^2(t) &= (1 \ 0)^T \end{aligned}$$

Los sub-índices en la izquierda y derecha del estado $X(t)$ significan el espacio de entrada y el espacio de salida del módulo respectivo. Los super-índices A y B en la parte izquierda del estado $X(t)$ indican el módulo al que pertenece el atractor. Los super-índices 1 y 2 respectivamente en la parte derecha del estado $X(t)$ indican el número de atractor y finalmente la barra encima del estado $X(t)$ indica que se trata de un atractor fijo.

Como resultado de la interacción de productos cruzados programada en el algoritmo para el cálculo de los atractores, se obtiene un atractor cíclico que forma parte del atractor cíclico global de la red Booleana AB:

$$\begin{aligned} {}^{AB} \hat{X}(t) &= \left[{}^{AB} \tilde{X}^{1,1} \quad {}^{AB} \tilde{X}^{2,1} \quad {}^{AB} \tilde{X}^{2,2} \quad {}^{AB} \tilde{X}^{1,2} \right] \\ &= \left[\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \right] \end{aligned}$$

El super-índice AB del lado izquierdo del estado $X(t)$ significa que el atractor pertenece a la interconexión AB y el super-índice i, j del lado derecho del estado $X(t)$ significan que se trata del producto cruzado entre el atractor 1 del módulo A con el atractor 1 del módulo B. La tilde encima del estado $X(t)$ indica que se trata de un elemento del atractor cíclico. Finalmente el acento circunflejo encima del estado $X(t)$ indica que se trata de un atractor cíclico.

Si comparamos este resultado con los atractores obtenidos en el ejemplo 1.21 del capítulo uno, se observa que mediante la interacción de los atractores locales obtenidos por módulo si se obtienen atractores globales como se esperaba, pero no se obtienen todos los atractores globales ya que en el ejemplo 1.21 se obtienen 2 atractores cíclicos. Además el atractor global cíclico del ejemplo 1.21 cuenta con 8 estados en comparación con el atractor obtenido aquí que solo cuenta con 4 estados, aunque se observa que los estados están

inmersos en el atractor cíclico global de 8 estados, figura 3.8.

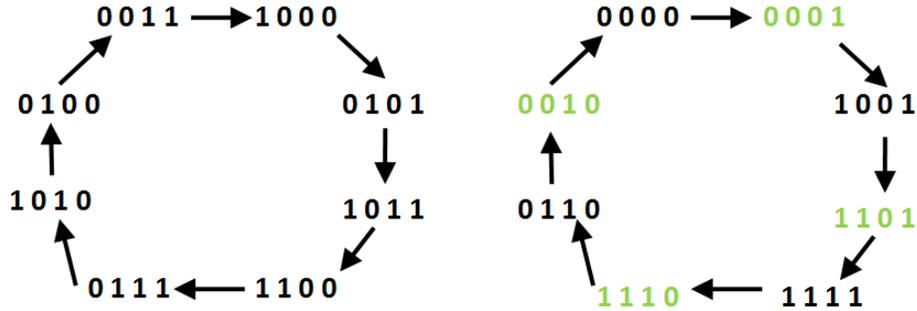


Figura 3.8: Gráfica de transición sincrona del ejemplo 1.21 del capítulo uno. De color gris claro se muestran los atractores globales obtenidos mediante la interacción de módulos.

El tercer ejemplo es un sistema más elaborado y más grande en comparación con los dos anteriores ya que es una red Booleana 9-dimensional y representa la transición epitelio-mesénquima (TEM). Este es un sistema autónomo y autoregulado que no presenta entradas [2]. Este sistema completo ya ha sido analizado en el capítulo dos y se sabe que genera tres atractores fijos de acuerdo a sus condiciones iniciales. Hasta el momento se han dado ejemplos en donde se consideran dos módulos Booleanos A y B de manera aislada con el objetivo de realizar la interconexión para formar un módulo AB. Sin embargo también se puede pensar en tomar una red Booleana y dividirla en dos módulos. Esto permite que se pueda analizar de manera separada el comportamiento dinámico sincrónico de cada módulo para posteriormente y mediante la interacción entre atractores locales obtener atractores globales de la red Booleana completa. El ejemplo que se muestra a continuación muestra la división en dos módulos de una red Booleana autónoma.

Ejemplo 3.3. *Considere la gráfica de interacción $P = (V, E)$ de la red Booleana $R = (V, E, F)$ que representa la TEM figura, 3.9. Esta red Booleana ya se estudió en el capítulo dos y se sabe que la gráfica de transición sincrona $G^{si} = (V, E)$ presenta tres atractores fijos. Se realiza la división de la red Booleana en dos módulos A y B y mediante el programa para el cálculo de los atractores globales se obtienen los atractores globales resultado de la interacción entre atractores locales y se verifica que atractores globales se recuperan de los ya obtenidos en el capítulo dos.*

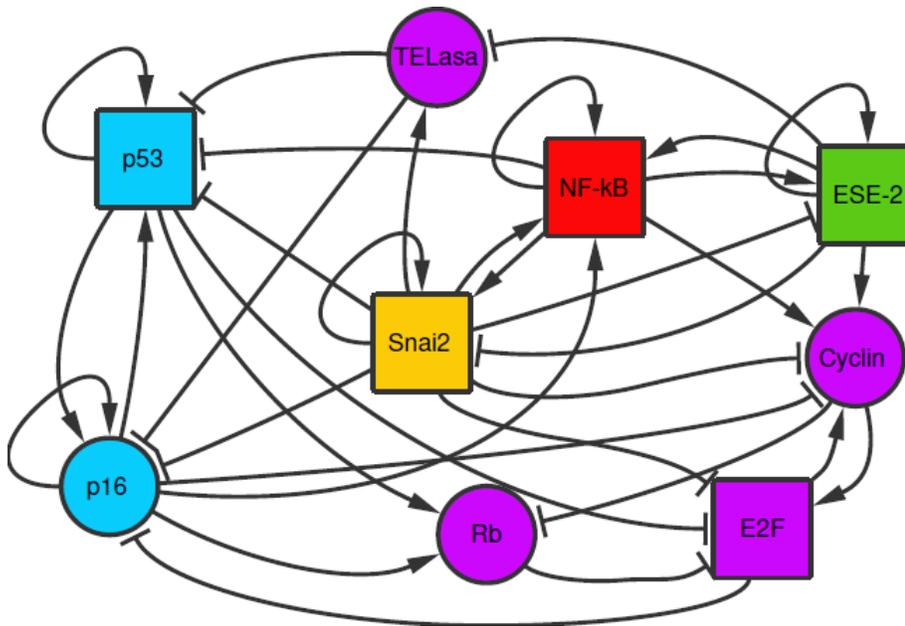


Figura 3.9: Gráfica de interacción para el modelo Booleano de la TEM. Imagen extraída de [2]

En términos de las variables de estado $x_i(t) \in X(t)$, la relación con cada nodo se muestra en el cuadro 3.2.

Variable de estado	$x_1(t)$	$x_2(t)$	$x_3(t)$	$x_4(t)$	$x_5(t)$	$x_6(t)$	$x_7(t)$	$x_8(t)$	$x_9(t)$
Gen expresado	p53	NFkB	TELasa	p16	ESE2	Snai2	E2F	Rb	Cyclin

Cuadro 3.2: Relación de reguladores biológicos en términos del estado $X(t)$ de la red Booleana de la TEM.

Mediante la librería BoolNet[©]¹ obtenemos la dinámica de la red Booleana, que son tres atractores fijos que representan tres estados estables. Para realizar el cálculo de atractores de la red Booleana en BoolNet[©], se representan las interacciones entre nodos o mejor definidas como funciones lógicas en un archivo de texto (apéndice D). Los atractores globales obtenidos de esta red Booleana se muestran en la figura 3.10

¹Librería desarrollada para R, más detalles en: <http://cran.r-project.org/web/packages/BoolNet/index.html>

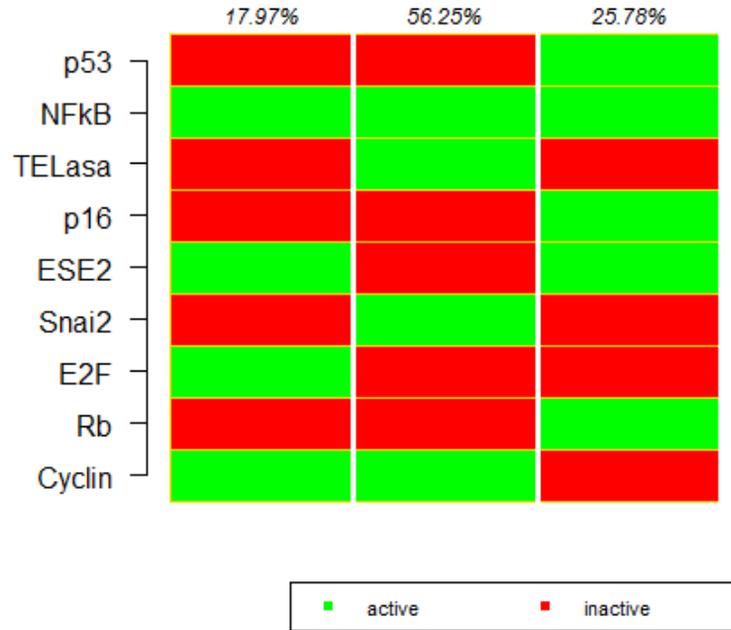


Figura 3.10: Atractores fijos obtenidos mediante la librería BoolNet©.

De acuerdo al cuadro 3.2, la gráfica de transición síncrona $G^{si} = (\Omega, S)$ de la red Booleana de la TEM presenta los tres atractores fijos globales siguientes:

$$\bar{X}^1(t) = (0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 1)^T$$

$$\bar{X}^2(t) = (0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 1)^T$$

$$\bar{X}^3(t) = (1\ 1\ 0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0)^T$$

Ahora el ejemplo consiste en dividir la gráfica de interacción de la figura 3.9 de la red Booleana de la TEM en dos módulos para obtener los atractores locales y posteriormente recuperar la dinámica del sistema completo. Se divide la gráfica de interacción de manera manual, pero con la intención de que las entradas y salidas de ambos sean iguales.

Se escogen tres nodos para cada módulo tal que la interacción entre nodos compartidos se mantengan. Haciendo esta consideración se define el módulo A en la figura 3.11.

En términos de las variables de estado y del espacio de estados ${}^A X(t)$, la relación con cada nodo se muestra en el cuadro 3.3.

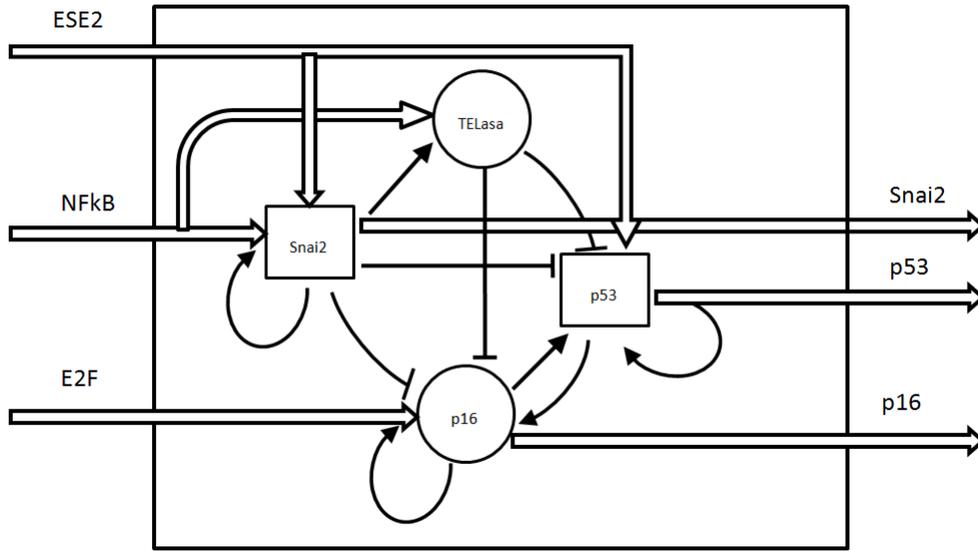


Figura 3.11: Gráfica de interacción del módulo A que es parte de la red Booleana de la TEM.

Variable de estado	$Ax_1(t)$	$Ax_2(t)$	$Ax_3(t)$	$Ax_4(t)$
Gen expresado	p53	TELasa	p16	Snai2

Cuadro 3.3: Relación de reguladores biológicos en términos del estado $AX(t)$ del módulo A de la red Booleana de la TEM.

El espacio de entrada $^AU(t)$ se define como:

$$\begin{aligned}
 ^AU(t) &= (NFkB \ E2F \ ESE2)^T \\
 &= (^Au_1(t) \ ^Au_2(t) \ ^Au_3(t))^T
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

El espacio de salida $^AH(t)$ se define como:

$$\begin{aligned}
 ^AH(t) &= (p53 \ p16 \ Snai2)^T \\
 &= (^Ah_1(t) \ ^Ah_2(t) \ ^Ah_3(t))^T
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

Ahora se emplea el programa para el cálculo de los atractores locales desarrollado en en R©, las funciones lógicas correspondientes en el archivo de texto para este módulo A se pueden consultar en el Apéndice E. En total se obtienen 15 atractores fijos locales:

$$\begin{aligned}
A_{000} \hat{X}_{001}^1(t) &= (0 \ 1 \ 0 \ 1)^T \\
A_{001} \hat{X}_{110}^2(t) &= (1 \ 0 \ 1 \ 0)^T \\
A_{010} \hat{X}_{001}^3(t) &= (0 \ 1 \ 0 \ 1)^T \\
A_{011} \hat{X}_{110}^4(t) &= (1 \ 0 \ 1 \ 0)^T \\
A_{010} \hat{X}_{011}^5(t) &= (0 \ 1 \ 1 \ 1)^T \\
A_{100} \hat{X}_{001}^6(t) &= (0 \ 1 \ 0 \ 1)^T \\
A_{101} \hat{X}_{000}^7(t) &= (0 \ 0 \ 0 \ 0)^T \\
A_{101} \hat{X}_{001}^8(t) &= (0 \ 0 \ 0 \ 1)^T \\
A_{101} \hat{X}_{110}^9(t) &= (1 \ 0 \ 1 \ 0)^T \\
A_{110} \hat{X}_{001}^{10}(t) &= (0 \ 1 \ 0 \ 1)^T \\
A_{111} \hat{X}_{000}^{11}(t) &= (0 \ 0 \ 0 \ 0)^T \\
A_{111} \hat{X}_{001}^{12}(t) &= (0 \ 0 \ 0 \ 1)^T \\
A_{110} \hat{X}_{011}^{13}(t) &= (0 \ 1 \ 1 \ 1)^T \\
A_{111} \hat{X}_{110}^{14}(t) &= (1 \ 0 \ 1 \ 0)^T \\
A_{111} \hat{X}_{011}^{15}(t) &= (0 \ 0 \ 1 \ 1)^T
\end{aligned}$$

El módulo B se define en la figura 3.12.

En términos de las variables de estado y del espacio de estados ${}^B X(t)$, la relación con cada nodo se muestra en el cuadro 3.4.

Variable de estado	${}^B x_1(t)$	${}^B x_2(t)$	${}^B x_3(t)$	${}^B x_4(t)$	${}^B x_5(t)$
Gen expresado	NFkB	ESE2	E2F	Rb	Cyclin

Cuadro 3.4: Relación de reguladores biológicos en términos del estado ${}^B X(t)$ del módulo B de la red Booleana de la TEM.

El espacio de entrada ${}^B U(t)$ se define como:

$$\begin{aligned}
{}^B U(t) &= (p53 \ p16 \ Snai2)^T \\
&= ({}^B u_1(t) \ {}^B u_2(t) \ {}^B u_3(t))^T
\end{aligned} \tag{3.3}$$

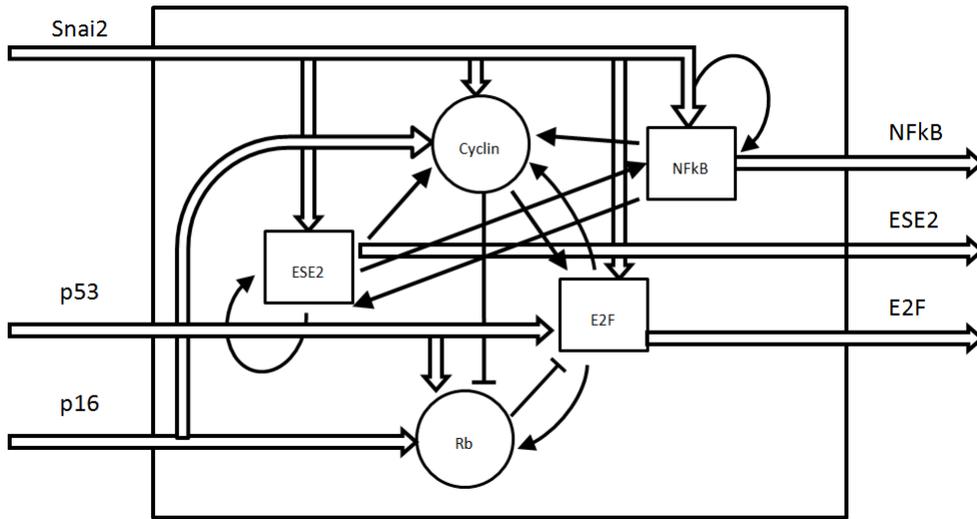


Figura 3.12: Gráfica de interacción del módulo B que es parte de la red Booleana de la TEM.

El espacio de salida ${}^B H(t)$ se define como:

$$\begin{aligned} {}^B H(t) &= (Nf\kappa B \ ESE2 \ E2F)^T \\ &= ({}^B h_1(t) \ {}^B h_2(t) \ {}^B h_3(t))^T \end{aligned} \quad (3.4)$$

Ahora se emplea el programa para el cálculo de los atractores locales desarrollado en $R\textcircled{C}$, las funciones lógicas correspondientes en el archivo de texto para este módulo B se pueden consultar en el Apéndice F. En total se obtienen 8 atractores fijos locales:

$${}^B_{000} \hat{X}_{111}^1(t) = (1 \ 1 \ 1 \ 0 \ 1)^T$$

$${}^B_{001} \hat{X}_{100}^2(t) = (1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1)^T$$

$${}^B_{010} \hat{X}_{110}^3(t) = (1 \ 1 \ 0 \ 1 \ 0)^T$$

$${}^B_{011} \hat{X}_{100}^4(t) = (1 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0)^T$$

$${}^B_{100} \hat{X}_{110}^5(t) = (1 \ 1 \ 0 \ 1 \ 1)^T$$

$${}^B_{101} \hat{X}_{100}^6(t) = (1 \ 0 \ 0 \ 1 \ 1)^T$$

$${}^B_{110} \hat{X}_{110}^7(t) = (1 \ 1 \ 0 \ 1 \ 0)^T$$

$${}^B_{111} \hat{X}_{100}^8(t) = (1 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0)^T$$

Una vez capturadas las funciones lógicas del módulo A y B en los archivos cancer-MA.txt (Apéndice E), y cancer MB.txt (Apéndice F), se ejecuta la función programada en R© mediante el comando siguiente:

```
> funMODULES(‘‘cancerMA.txt’’, ‘‘cancerMB.txt’’)
```

Como resultado de la interacción de productos cruzados programada en el algoritmo para el cálculo de los atractores, se obtienen tres atractores fijos globales que en esta ocasión son los atractes fijos totales y globales de la red Booleana de la TEM analizada antes de ser dividida.

$$\bar{X}^1(t) = (0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 1)^T$$

$$\bar{X}^2(t) = (0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 1)^T$$

$$\bar{X}^3(t) = (1\ 1\ 0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0)^T$$

Como se puede observar se realiza la división en dos módulos a manera de ejemplo de una red Booleana y mediante la división en dos módulos, se obtiene la dinámica de la red Booleana.

3.3. Resumen

En este capítulo se observa como se pueden recuperar dinámicas globales mediante la división modular en dos partes. Los tres ejemplos muestran que los resultados obtenidos de manera manual o global coinciden con los resultados obtenidos por el programa desarrollado en R© mediante la interacción de atractores locales. Es de particular interés conocer y comprender como interactúan sistemas pequeños para ser integrados posteriormente en sistemas más complejos.

Capítulo 4

Interacción entre la transición epitelio-mesénquima y el ciclo celular

4.1. Introducción

La parte principal de este trabajo se desarrolla en este capítulo. A diferencia de la interconexión de dos módulos Booleanos con sus respectivas entradas y salidas, en esta parte se desean unir dos redes Booleanas autónomas que no poseen entrada y salida alguna. Aunque las dos redes Booleanas representan dos redes biológicas de regulación de manera independiente, se observa que algunos nodos son comunes a ambas redes Booleanas, estos nodos que son comunes sirven como un enlace para realizar una interconexión entre redes Booleanas autónomas. La primera parte que se desarrolla en este capítulo muestra como interconectar dos redes Booleanas que comparten nodos comunes entre sí. Una vez que se ha realizado la interconexión, se calculan los atractores fijos y cíclicos directamente. Una desventaja de calcular directamente los atractores de la interconexión es que el tiempo de análisis computacionalmente hablando se incrementa exponencialmente de acuerdo al número de nodos de la gráfica de interacción de la red Booleana a analizar. Por esta razón como opción se emplea el cálculo de los atractores globales de la interconexión por medio de la interacción entre atractores locales que emergen como resultado de la división en dos módulos de la red Booleana original. El programa para realizar el análisis modular que se explica en el capítulo tres se utiliza en esta parte del trabajo para calcular los atractores globales de la interconexión del modelo Booleano del ciclo celular en mamíferos y del modelo Booleano de la red de regulación génica de la transición epitelio-mesénquima (TEM). Cada modelo es representado mediante un módulo con sus correspondientes en-

tradas y salidas, de esta manera ambos módulos son interconectados formando un sistema autónomo ó red Booleana. Se espera que el análisis modular desarrollado en el lenguaje de programación R[©] muestre las dinámicas internas de cada módulo Booleano así como la dinámica global de la red Booleana del sistema interconectado. También son indicados los atractores locales que son generados por cada módulo Booleano de acuerdo a un espacio de entrada constante.

4.2. Patrones de interconexión entre la red Booleana de la TEM y la red Booleana del ciclo celular

La red Booleana de la transición epitelio-mesénquima y la red Booleana del ciclo celular fueron revisados en capítulos anteriores. A continuación se va a describir una metodología para realizar la interconexión entre redes Booleanas que comparten nodos comunes entre sí. La gráfica de interacción del ciclo celular, se muestra en la figura 4.1.

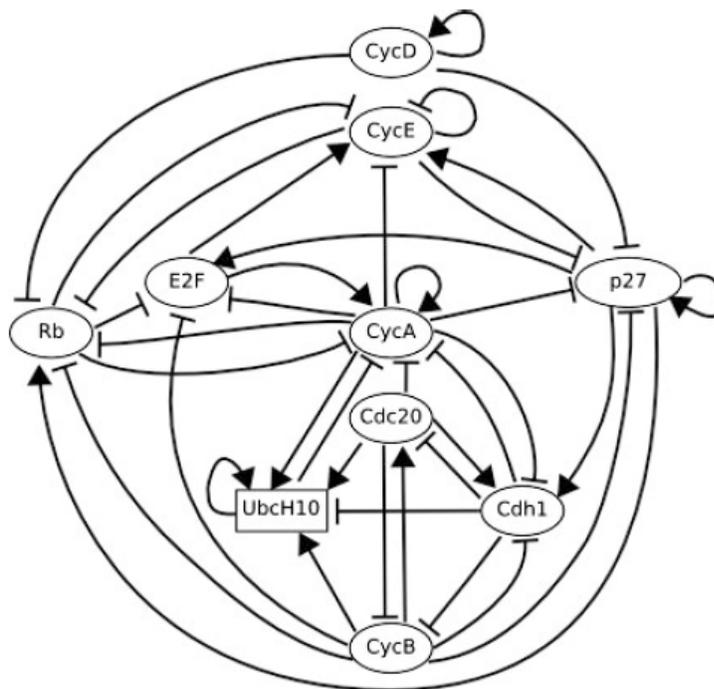


Figura 4.1: Gráfica de interacción para la red Booleana del ciclo celular de mamífero. Imagen extraída de [1]

Primero, para cada nodo de la gráfica de interacción en la figura 4.1 se obtiene su conjunto de entradas. Para el modelo del ciclo celular se tienen las entradas por nodo en la tabla 4.1.

Nodo	Conjunto de entradas
CycD	{CycD}
Rb	{CycD, p27, CycE, CycA, CycB}
E2F	{Rb, CycA, p27, CycB}
CycE	{Rb, E2F, CycA, p27, CycE}
CycA	{Rb, E2F, CycA, Cdc20, Cdh1, UbcH10}
p27	{CycD, CycE, CycA, p27, CycB}
Cdc20	{CycB, Cdh1}
Cdh1	{CycA, p27, Cdc20, CycB}
UbcH10	{CycA, Cdc20, Cdh1, UbcH10, CycB}
CycB	{Cdc20, Cdh1}

Cuadro 4.1: Conjunto de entradas por nodo de la gráfica de interacción del ciclo celular en mamíferos

La gráfica de interacción de la red Booleana de la TEM se muestra en la figura 4.2. Se obtiene también el conjunto de entradas para el modelo de la transición epitelio-mesénquima, los nodos que intervienen en este modelo, así como el conjunto de entradas por nodo se muestran en la tabla 4.2.

Como se observa existen dos nodos que son comunes en ambas gráficas de interacción. Estos nodos son: Rb y E2F. También se observa que el nodo Cyclin engloba a las ciclinas en el modelo TEM y en el modelo del ciclo celular las ciclinas están expresadas por separado, ciclinas CycE, CycA, CycB y CycD. Por otro lado para el modelo del ciclo celular el nodo CycD es un nodo de entrada que controla ya sea el atractor cíclico o el atractor fijo de acuerdo a su valor Booleano. Por tal motivo se va a suponer que Cyclin va a ser equivalente a CycD y de este modo el modelo TEM va a tener una entrada de control sobre el modelo del ciclo celular. Entonces se consideraría que los nodos que comparten ambos modelos son tres: CycD, Rb y E2F, figura 4.3.

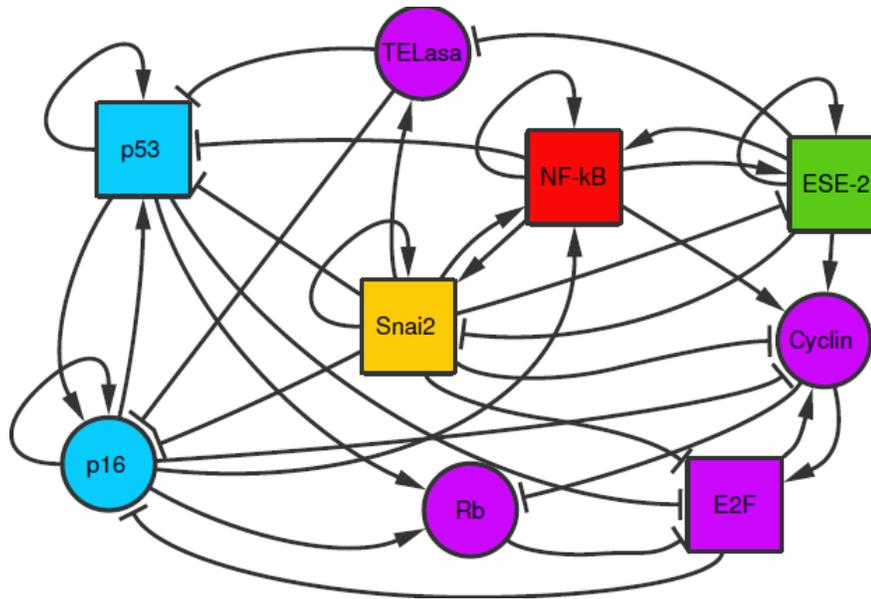


Figura 4.2: Gráfica de interacción del modelo Booleano red de regulación génica de la red EMT. Extraída de [2]

Nodo	Conjunto de entradas
Cyclin	{Snai2, ESE2, p16, NFkB}
Rb	{Cyclin, p16, p53}
E2F	{Rb, Cyclin, Snai2, p53}
Snai2	{Snai2, ESE2, NFkB}
ESE2	{Snai2, ESE2, NFkB}
p16	{E2F, Snai2, TELasa, p16, p53}
TELasa	{Snai2, ESE2}
NFkB	{ESE2, Snai2, p16, NFkB}
p53	{Snai2, p16, TELasa, NFkB, p53}

Cuadro 4.2: Conjunto de entradas por nodo de la gráfica de interacción de la TEM

Debido a que en el modelo del ciclo celular CycD depende de sí mismo, el valor de CycD se va a tomar del modelo TEM, por lo que este nodo no aumenta el número de entradas de su función Booleana.

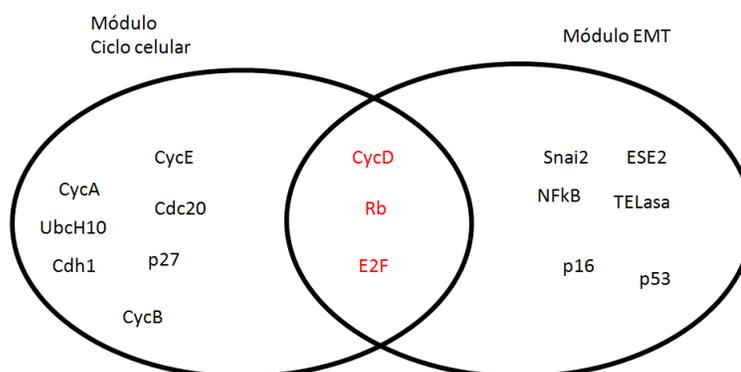


Figura 4.3: Nodos compartidos entre modelos.

El caso del nodo Rb es diferente ya que es común a ambos modelos y al momento de realizar la unión el número de entradas que afectan la función Booleana de este nodo se incrementa, lo mismo sucede con el nodo E2F. Una vez que se identifican los nodos comunes se realiza el cuadro 4.3 que muestra cada nodo con sus respectivas entradas provenientes de cada modelo. En ambos casos para Rb y para E2F se sustituye Cyclin por las ciclinas que ya se encontraban presentes en el modelo del ciclo celular.

Nodo	Conjunto de entradas
CycD	{Snai2, ESE2, p16, NFkB}
Rb	{CycD, p27, CycE, CycA, CycB, p16, p53}
E2F	{Rb, CycA, p27, CycB, Snai2, p53}
CycE	{Rb, E2F, CycA, p27, CycE}
CycA	{Rb, E2F, CycA, Cdc20, Cdh1, UbcH10}
p27	{CycD, CycE, CycA, p27, CycB}
Cdc20	{CycB, Cdh1}
Cdh1	{CycA, p27, Cdc20, CycB}
UbcH10	{CycA, Cdc20, Cdh1, UbcH10, CycB}
CycB	{Cdc20, Cdh1}
Snai2	{Snai2, ESE2, NFkB}
ESE2	{Snai2, ESE2, NFkB}
p16	{E2F, Snai2, TELasa, p16, p53}
TELasa	{Snai2, ESE2}
NFkB	{ESE2, Snai2, p16, NFkB}
p53	{Snai2, p16, TELasa, NFkB, p53}

Cuadro 4.3: Conjunto de entradas por nodo de la interconexión entre redes

En el cuadro 4.3 se puede apreciar qué entradas se necesitan para satisfacer a cada nodo y será de ayuda para identificar las entradas y salidas de cada modelo considerado ya como una sola red Booleana. Este cuadro permite establecer una relación entre los nodos y las variables de estado, cuadro 4.4.

Variable de estado	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8
Expresión del regulador	p53	NFkB	TELasA	p16	ESE2	Snai2	CycB	UbcH10
Variable de estado	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}	x_{13}	x_{14}	x_{15}	x_{16}
Expresión del regulador	cdh1	Cdc20	p27	CycA	CycE	E2F	Rb	CycD

Cuadro 4.4: Relación de reguladores biológicos en términos de las variables de estado $x_i(t) \in X(t)$ de la interconexión entre dos redes Booleanas

4.2.1. Suposiciones de la interconexión modular

Después de haber identificado los nodos comunes a ambas redes Booleanas, el paso siguiente es fusionar las funciones lógicas de ambas redes Booleanas de los nodos comunes, esta es una tarea muy importante ya que se debe tener evidencia experimental que justifique la jerarquía entre las interacciones. En este caso se hacen las siguientes suposiciones:

- Para el nodo CycD, como depende de sí mismo en la red Booleana del ciclo celular, no se debe hacer ninguna fusión entre funciones Booleanas ya que sólo se tomará en cuenta la función Booleana del modelo TEM.
- Para el nodo Rb, la función Booleana del modelo TEM activa este nodo ó la función Booleana del modelo del ciclo celular ó ambas.
- Para el nodo E2F, en el modelo TEM este nodo tiene como entrada a Cyclin, pero como E2F ya tiene las entradas CycA y CycB en el modelo del ciclo celular, se considera que la entrada Cyclin ya está representada por CycA y CycB, por lo que únicamente se agregan las entradas Snai2 y p53. Cabe señalar que en este caso se considera que la función Booleana del modelo TEM tiene prioridad sobre la función Booleana del modelo del ciclo celular, por ejemplo, si la función Booleana del modelo TEM manda a 0 a este nodo, así se mantendrá independientemente del valor de la función Booleana del modelo del ciclo celular.

Considerando estas suposiciones se realiza la fusión de las funciones Booleanas entre redes Booleanas, estas funciones Booleanas fusionadas las llamaremos funciones Booleanas globales y se pueden consultar en el apéndice G, la notación lógica esta escrita para ser leída por la librería BoolNet ©. Una vez que se conocen las funciones Booleanas globales y el conjunto de entradas por nodo, se puede definir el conjunto de aristas de la interconexión y de esta manera construir la gráfica de interacción. La interconexión entre estas dos redes Booleanas da origen a una sola red Booleana que llamaremos red Booleana “AB” donde la A representa el ciclo celular de mamífero y la B la transición epitelio-mesénquima. Entonces la gráfica de interacción ${}^{AB}P({}^{AB}V, {}^{AB}E)$ se muestra en la figura 4.4.

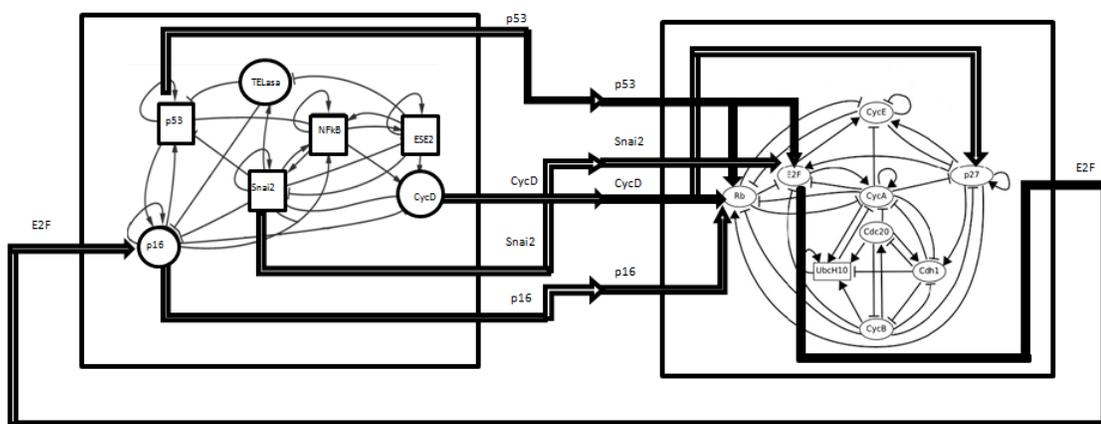


Figura 4.4: Gráfica de interacción de la interconexión de la red Booleana AB.

Con las funciones Booleanas globales, se puede realizar el análisis de la interconexión de las redes Booleanas directamente como si se tratase de una sola red Booleana ó se puede realizar el análisis dividiendo la red como ya lo hemos venido haciendo. En el primer caso se encuentran los atractores fijos y cíclicos totales pero a un costo computacional alto en comparación si se realiza el análisis mediante una división en dos módulos. Además el análisis modular permite observar atractores locales como resultado del efecto de las interacciones entre las entradas-salidas que produce cada módulo y también permite observar algunos o todos los atractores globales. A continuación se van a llevar a cabo los dos análisis para comparar los resultados.

4.2.2. Análisis Global mediante la librería BoolNet©

Para realizar la simulación mediante la librería BoolNet© se introducen todas las funciones Booleanas globales en un archivo de texto (apéndice G) como ya se ha realizado en ejemplos anteriores del capítulo 3. Se obtienen dos atractores fijos globales, figura 4.5.

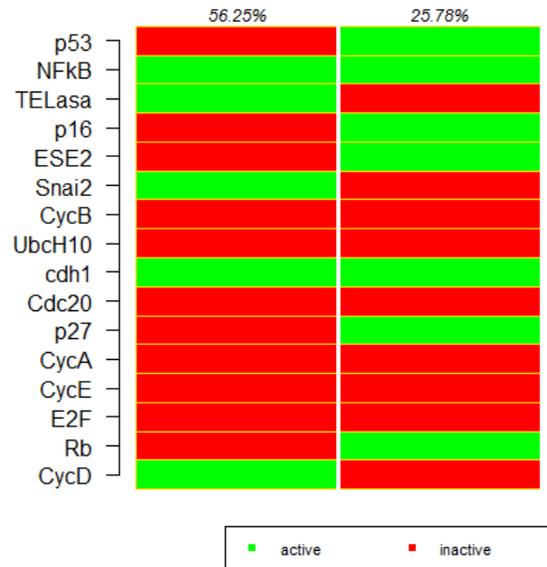


Figura 4.5: Atractores fijos globales de la red Booleana AB.

En la figura 4.5, se tienen dos columnas con un porcentaje indicado en la parte superior de cada una, como ya hemos visto este porcentaje indica los estados ${}^{AB}X(t) \in {}^{AB}\Omega$ que conducen a ese atractor, entonces el 56,25% de los estados conducen al atractor de la primera columna de izquierda a derecha y el 25,7% de los estados totales conducen al atractor de la segunda columna. Los rectángulos en color gris oscuro indican que la variable de estado relacionada al nombre del nodo de la izquierda tiene asignada un valor ${}^{AB}x(t) = 0$ y para los rectángulos de color gris claro ${}^{AB}x(t) = 1$. Por lo tanto los atractores fijos globales en términos de las variables de estado asociadas son los siguientes:

$$\begin{aligned}
 {}^{AB}\bar{X}^1(t) &= ({}^{AB}x_1(t), {}^{AB}x_2(t), {}^{AB}x_3(t), {}^{AB}x_4(t), {}^{AB}x_5(t), {}^{AB}x_6(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^{AB}x_7(t), {}^{AB}x_8(t), {}^{AB}x_9(t), {}^{AB}x_{10}(t), {}^{AB}x_{11}(t), {}^{AB}x_{12}(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^{AB}x_{13}(t), {}^{AB}x_{14}(t), {}^{AB}x_{15}(t), {}^{AB}x_{16}(t))^T \\
 &= (0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^{AB}\bar{X}^2(t) &= ({}^{AB}x_1(t), {}^{AB}x_2(t), {}^{AB}x_3(t), {}^{AB}x_4(t), {}^{AB}x_5(t), {}^{AB}x_6(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^{AB}x_7(t), {}^{AB}x_8(t), {}^{AB}x_9(t), {}^{AB}x_{10}(t), {}^{AB}x_{11}(t), {}^{AB}x_{12}(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^{AB}x_{13}(t), {}^{AB}x_{14}(t), {}^{AB}x_{15}(t), {}^{AB}x_{16}(t))^T \\
 &= (1\ 1\ 0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1\ 0)^T
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

A parte de los atractores fijos globales también son obtenidos siete atractores cíclicos globales para la red Booleana AB, figura 4.6.

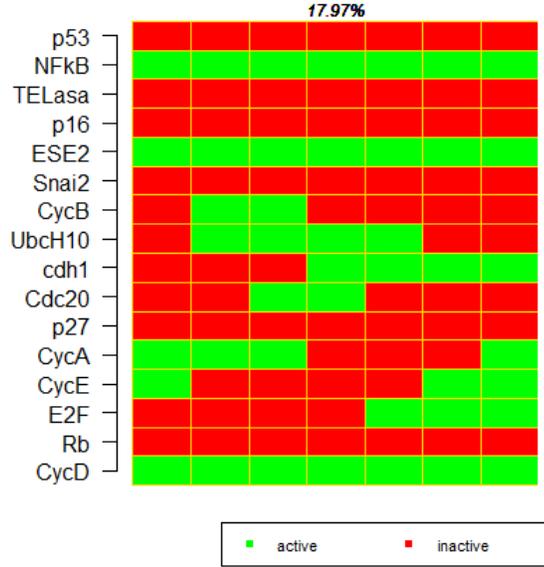


Figura 4.6: Atractores fijos cíclicos de la red Booleana AB.

La figura 4.6 contiene una matriz con siete columnas, pero como solo indica un porcentaje en la parte superior significa que se trata de un atractor cíclico, el 17,97% de los estados ${}^{AB}X(t) \in {}^{AB}\Omega$. El atractor cíclico presenta siete estados correspondientes a cada una de las columnas de la matriz. Considerando la notación de la gráfica, el estado cíclico global es:

$$\begin{aligned}
 {}^{AB}\hat{X}(t) &= \left[{}^{AB}\tilde{X}^1(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^2(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^3(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^4(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^5(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^6(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^7(t) \right] \\
 &= \left[\begin{array}{c} \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \end{array} \right] \quad (4.2)
 \end{aligned}$$

4.2.3. Análisis Modular en $\mathbf{R}\mathbb{C}$

La red Booleana AB va a ser dividida en dos módulos lo más parecidos a las redes Booleanas originales del ciclo celular de mamífero y de la TEM, pero como algunos nodos son compartidos, se debe decidir en que módulo se colocan los nodos comunes que son tres Rb, E2F y CycD. El criterio que se toma para hacer la división modular se basa en las entradas y salidas que genera la interacción, entre más pequeño es el espacio de entradas y salidas es más fácil proponer la estructura del archivo de texto por módulo, de manera empírica se observa que al elegir cada módulo lo más parecido a las redes Booleanas antes de interconectarse el espacio de entradas y salidas es más pequeño. Por tal motivo se decide dejar al nodo E2F y Rb en el módulo A que contiene la mayoría de los nodos de la gráfica de interacción del ciclo celular en mamíferos menos el nodo CycD que se decide dejarlo en el módulo B junto con la mayoría de nodos que pertenecen a la gráfica de la interacción de la TEM. Cabe señalar que esta no es la única manera en la que se puede realizar la división modular de la red Booleana AB. La gráfica de interacción del módulo A se muestra en la figura 4.7.

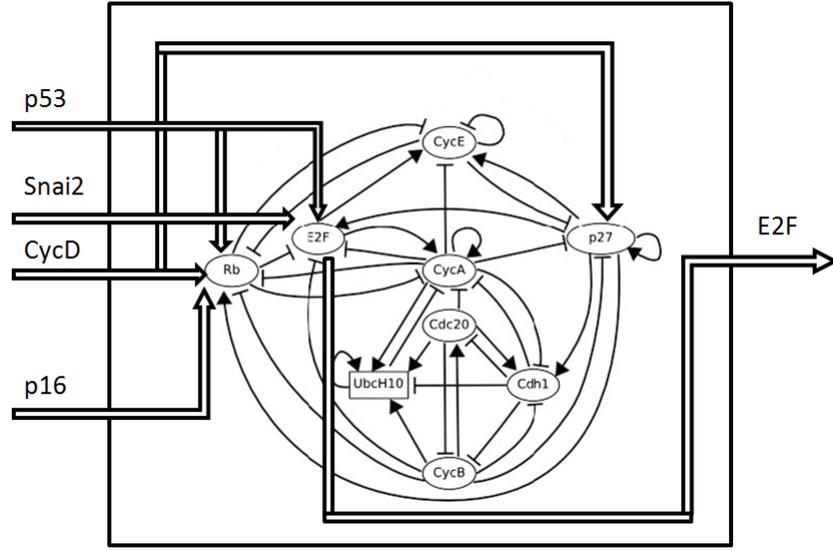


Figura 4.7: Gráfica de interacción del módulo A

En términos de las variables de estado ${}^A x_i(t) \in {}^A X(t)$, la relación con cada nodo se muestra en el cuadro 4.5.

Variable de estado	${}^A x_1(t)$	${}^A x_2(t)$	${}^A x_3(t)$	${}^A x_4(t)$	${}^A x_5(t)$	${}^A x_6(t)$	${}^A x_7(t)$	${}^A x_8(t)$	${}^A x_9(t)$
Expresión del regulador	CycB	UbcH10	cdh1	Cdc20	p27	CycA	CycE	E2F	Rb

Cuadro 4.5: Relación de reguladores biológicos en términos de las variables de estado $x_i(t) \in {}^A X(t)$ del módulo A.

El espacio de entrada ${}^A U(t)$ se define como:

$$\begin{aligned}
 {}^A U(t) &= (p53, p16, Snai2, CycD)^T \\
 &= ({}^A u_1(t), {}^A u_2(t), {}^A u_3(t), {}^A u_4(t))^T
 \end{aligned} \tag{4.3}$$

El espacio de salida ${}^A H(t)$ se define como:

$$\begin{aligned}
 {}^A H(t) &= (E2F)^T \\
 &= ({}^A h_1(t))^T
 \end{aligned} \tag{4.4}$$

Ahora se emplea el programa para el cálculo de los atractores locales desarrollado en R©, las funciones Booleanas correspondientes para este módulo A se pueden consultar

en el Apéndice H. En total se obtienen 15 atractores fijos locales:

$$\begin{aligned}
 {}^A_{0000}\hat{X}_0^1(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^A_{0010}\hat{X}_0^2(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^A_{0011}\hat{X}_0^3(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0)^T \\
 {}^A_{0100}\hat{X}_0^4(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^A_{0101}\hat{X}_0^5(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^A_{0110}\hat{X}_0^6(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^A_{0111}\hat{X}_0^7(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^A_{1000}\hat{X}_0^8(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^A_{1001}\hat{X}_0^9(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^A_{1010}\hat{X}_0^{10}(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^A_{1011}\hat{X}_0^{11}(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^A_{1100}\hat{X}_0^{12}(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^A_{1101}\hat{X}_0^{13}(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^A_{1110}\hat{X}_0^{14}(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^A_{1111}\hat{X}_0^{15}(t) &= (0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 1)^T
 \end{aligned} \tag{4.5}$$

Y además el módulo A también presenta un atractor cíclico de siete estados:

$$\begin{aligned}
 {}^A\hat{X}(t) &= \left[\begin{array}{ccccccc}
 {}^A\tilde{X}^1(t) & {}^A\tilde{X}^2(t) & {}^A\tilde{X}^3(t) & {}^A\tilde{X}^4(t) & {}^A\tilde{X}^5(t) & {}^A\tilde{X}^6(t) & {}^A\tilde{X}^7(t)
 \end{array} \right] \\
 &= \left[\begin{array}{ccccccc}
 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} & \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix}
 \end{array} \right] \tag{4.6}
 \end{aligned}$$

La gráfica de interacción del módulo B se muestra en la figura 4.8.

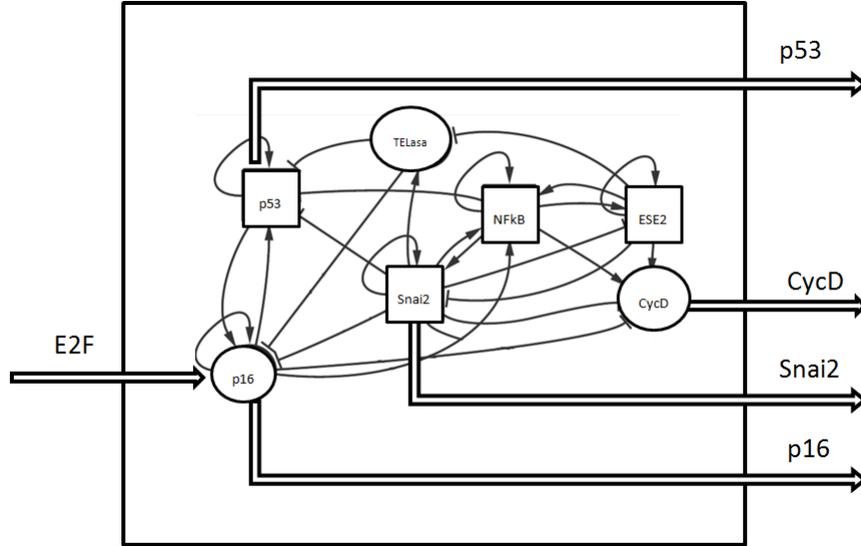


Figura 4.8: Gráfica de interacción del módulo B

En términos de las variables de estado y del espacio de estados ${}^B X(t)$, la relación con cada nodo se muestra en el cuadro 4.6.

Variable de estado	${}^B x_1(t)$	${}^B x_2(t)$	${}^B x_3(t)$	${}^B x_4(t)$	${}^B x_5(t)$	${}^B x_6(t)$	${}^B x_7(t)$
Expresión del regulador	p53	NFkB	TELasa	p16	ESE2	Snai2	CycD

Cuadro 4.6: Relación de reguladores biológicos en términos del estado ${}^B X(t)$ del módulo B.

El espacio de entrada ${}^B U(t)$ se define como:

$$\begin{aligned} {}^B U(t) &= (E2F)^T \\ &= ({}^B u_1(t))^T \end{aligned} \quad (4.7)$$

El espacio de salida ${}^B H(t)$ se define como:

$$\begin{aligned} {}^B H(t) &= (p53, p16, Snai2, CycD)^T \\ &= ({}^B h_1(t), {}^B h_2(t), {}^B h_3(t), {}^B h_4(t))^T \end{aligned} \quad (4.8)$$

Ahora se emplea el programa para el cálculo de los atractores locales desarrollado en R[Ⓒ], las funciones Booleanas correspondientes para este módulo B se pueden consultar en el Apéndice I. En total se obtienen 7 atractores fijos simples locales:

$$\begin{aligned}
 {}^B_0\hat{X}_{0001}^1(t) &= (0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 1)^T \\
 {}^B_1\hat{X}_{0001}^2(t) &= (0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 1)^T \\
 {}^B_0\hat{X}_{0011}^3(t) &= (0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^B_1\hat{X}_{0011}^4(t) &= (0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^B_0\hat{X}_{1100}^5(t) &= (1\ 1\ 0\ 1\ 1\ 0)^T \\
 {}^B_1\hat{X}_{1100}^6(t) &= (1\ 1\ 0\ 1\ 1\ 0)^T \\
 {}^B_1\hat{X}_{0110}^7(t) &= (0\ 1\ 1\ 1\ 0\ 0)^T
 \end{aligned} \tag{4.9}$$

Una vez capturadas las funciones Booleanas del módulo A y B en los archivos moduloA.txt (Apéndice H), y moduloB.txt (Apéndice I) (como ejemplo de nombres para los archivos), se ejecuta la función programada en R[Ⓒ] mediante el comando siguiente:

```
> funMODULES('‘moduloA.txt’', ‘‘moduloB.txt’')
```

Como resultado de la interacción de productos cruzados que se programa en el algoritmo para el cálculo de los atractores, se obtienen dos atractores fijos globales.

$$\begin{aligned}
 {}^{AB}\bar{X}^1(t) &= ({}^{AB}x_1(t), {}^{AB}x_2(t), {}^{AB}x_3(t), {}^{AB}x_4(t), {}^{AB}x_5(t), {}^{AB}x_6(t), \dots \\
 &\dots {}^{AB}x_7(t), {}^{AB}x_8(t), {}^{AB}x_9(t), {}^{AB}x_{10}(t), {}^{AB}x_{11}(t), {}^{AB}x_{12}(t), \dots \\
 &\dots {}^{AB}x_{13}(t), {}^{AB}x_{14}(t), {}^{AB}x_{15}(t), {}^{AB}x_{16}(t))^T \\
 &= (0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^{AB}\bar{X}^2(t) &= ({}^{AB}x_1(t), {}^{AB}x_2(t), {}^{AB}x_3(t), {}^{AB}x_4(t), {}^{AB}x_5(t), {}^{AB}x_6(t), \dots \\
 &\dots {}^{AB}x_7(t), {}^{AB}x_8(t), {}^{AB}x_9(t), {}^{AB}x_{10}(t), {}^{AB}x_{11}(t), {}^{AB}x_{12}(t), \dots \\
 &\dots {}^{AB}x_{13}(t), {}^{AB}x_{14}(t), {}^{AB}x_{15}(t), {}^{AB}x_{16}(t))^T \\
 &= (1\ 1\ 0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1\ 0)^T
 \end{aligned} \tag{4.10}$$

A parte de los atractores fijos globales también son obtenidos siete atractores cíclicos globales para la red Booleana AB.

$$\begin{aligned}
 {}^{AB}\hat{X}(t) &= \left[{}^{AB}\tilde{X}^1(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^2(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^3(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^4(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^5(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^6(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^7(t) \right] \\
 &= \left[\begin{array}{c} \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \end{array} \right) \end{array} \right] \quad (4.11)
 \end{aligned}$$

Finalmente se observa que en esta ocasión los atractores globales resultado del análisis de la red Booleana AB mediante la interconexión directa fueron exactamente los mismos atractores globales resultado del análisis mediante la interacción entre atractores locales entre módulos.

4.3. Resumen

Las dinámicas del ciclo celular en mamíferos y de la transición epitelio-mesénquima (TEM) son representadas en forma de módulos Booleanos en este capítulo. Los patrones de interconexión son empleados para realizar la interconexión entre módulos mediante las entradas y salidas de cada módulo. Se observa que los nodos que son afines a ambos módulos juegan un papel fundamental en la división modular e influyen en la dinámica interna de cada módulo Booleano debido a que se debe elegir en que módulo Booleano se colocaran estos nodos. El análisis de la interacción entre atractores locales por módulo Booleano es capaz de obtener atractores globales de la interconexión entre redes Booleanas y estos atractores corresponden a en esta ocasión a todos los atractores globales esperados. Finalmente se espera que la información de atractores fijos y cíclicos locales sea de utilidad para comprender la interacción entre sistemas biológicos.

Capítulo 5

Resultados

5.1. Introducción

Este capítulo está dedicado a resumir los resultados alcanzados en el marco de la realización de la tesis de maestría en ciencias que aquí se reporta. En primera instancia se resume lo relativo a la interconexión de la red Booleana del ciclo celular en mamíferos con la red Booleana de la transición epitelio-mesénquima, que se traduce en la representación de una red Booleana global autónoma. Posteriormente se da una comparación entre los atractores obtenidos directamente de la red Booleana Global resultado de la interconexión en contra de los atractores globales obtenidos producto de las interacciones entre los atractores locales que emergen de la división de la red Booleana global en dos módulos. Finalmente se busca contestar la pregunta de si ¿los atractores de cada red Booleana analizada antes de la interconexión deben o no estar presentes en los atractores globales resultado de la interconexión?, y si lo están, se desea saber ¿cómo están relacionados los fenotipos de la TEM con la dinámica del ciclo celular en mamíferos?.

5.2. Atractores Globales de la interconexión entre redes Booleanas

Finalmente en esta tesis se logra la interconexión entre las redes Booleanas del ciclo celular en mamíferos y de la transición epitelio-mesénquima. En la figura 5.1 se muestran las dos redes Booleanas de regulación interconectadas.

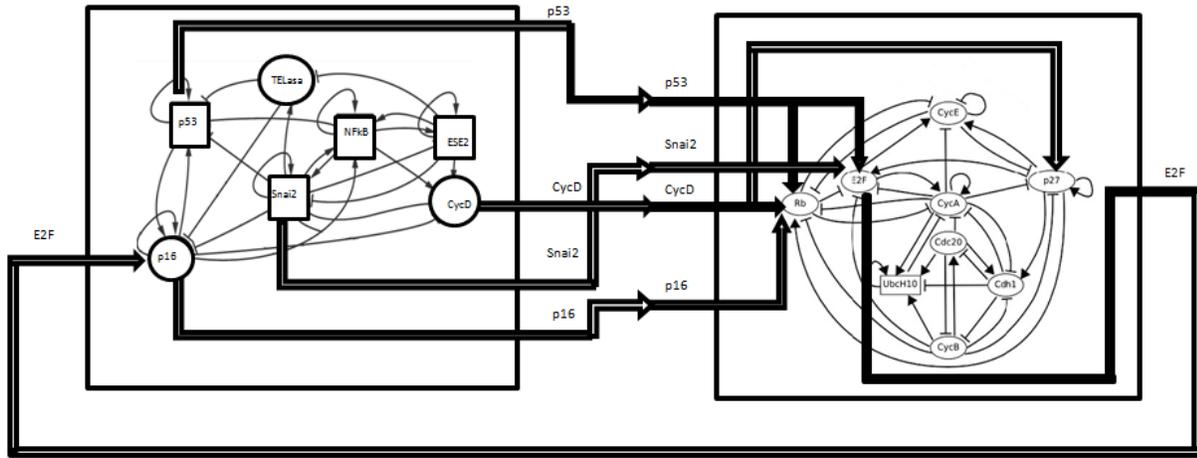


Figura 5.1: Interconexión entre la red del ciclo celular en mamíferos y la red de la transición epitelio-mesénquima.

Como resultado de la interconexión se obtienen funciones Booleanas globales resultado de la fusión de las funciones Booleanas de cada red. Tres suposiciones biológicas fueron consideradas para realizar la fusión de las funciones Booleanas. Los atractores globales obtenidos por medio de la red Booleana global y por medio de la interacción entre atractores en este caso son los mismos. Si consideramos al módulo del ciclo celular en mamíferos como el módulo A y al módulo de la transición epitelio-mesénquima como B, los atractores fijos globales son:

$$\begin{aligned}
 {}^{AB}\bar{X}^1(t) &= ({}^{AB}x_1(t), {}^{AB}x_2(t), {}^{AB}x_3(t), {}^{AB}x_4(t), {}^{AB}x_5(t), {}^{AB}x_6(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^{AB}x_7(t), {}^{AB}x_8(t), {}^{AB}x_9(t), {}^{AB}x_{10}(t), {}^{AB}x_{11}(t), {}^{AB}x_{12}(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^{AB}x_{13}(t), {}^{AB}x_{14}(t), {}^{AB}x_{15}(t), {}^{AB}x_{16}(t))^T \\
 &= (0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^{AB}\bar{X}^2(t) &= ({}^{AB}x_1(t), {}^{AB}x_2(t), {}^{AB}x_3(t), {}^{AB}x_4(t), {}^{AB}x_5(t), {}^{AB}x_6(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^{AB}x_7(t), {}^{AB}x_8(t), {}^{AB}x_9(t), {}^{AB}x_{10}(t), {}^{AB}x_{11}(t), {}^{AB}x_{12}(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^{AB}x_{13}(t), {}^{AB}x_{14}(t), {}^{AB}x_{15}(t), {}^{AB}x_{16}(t))^T \\
 &= (1\ 1\ 0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1\ 0)^T
 \end{aligned} \tag{5.1}$$

Los atractores cíclicos globales son:

$$\begin{aligned}
 {}^{AB}\hat{X}(t) &= \left[{}^{AB}\tilde{X}^1(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^2(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^3(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^4(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^5(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^6(t) \quad {}^{AB}\tilde{X}^7(t) \right] \\
 &= \left[\begin{array}{c} \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{array} \right) \end{array} \right] \quad (5.2)
 \end{aligned}$$

La red Booleana AB 16-dimensional permite recuperar los atractores globales directamente de la interacción entre módulos, pero en redes más pequeñas como las presentadas en los ejemplos 4.1 y 4.1 que son 2-dimensionales se observa que solo se recupera una parte de los atractores globales. Por otro lado en el ejemplo 4.3 se muestra que para una red de 9 nodos, los atractores locales si recuperan a los atractores globales. Por lo tanto se observa que en redes pequeñas de 2 nodos no se logran obtener completamente los atractores globales en comparación con redes más grandes de entre 9 y 16 donde si se logra recuperar los atractores globales a partir de la interacción entre atractores locales.

5.3. Trazas de las dinámicas de cada red Booleana individual en la dinámica global

Como un estudio independiente del análisis modular de redes Booleanas tema principal de este trabajo, se va a dar una interpretación biológica en cuanto a la dinámica global encontrada como resultado de la interconexión entre la red del ciclo celular en mamíferos y la red de la transición epitelio-mesénquima.

En el cuadro 5.1 muestra la relación que existe entre los reguladores biológicos y las variables de estado de la red Booleana AB, de esta manera se puede asociar cada atractor global a un estado o fenotipo biológico.

Variable de estado	$^{AB}x_1(t)$	$^{AB}x_2(t)$	$^{AB}x_3(t)$	$^{AB}x_4(t)$	$^{AB}x_5(t)$	$^{AB}x_6(t)$
Expresión del regulador	p53	NFkB	TELasA	p16	ESE2	Snai2
Variable de estado	$^{AB}x_7(t)$	$^{AB}x_8(t)$	$^{AB}x_9(t)$	$^{AB}x_{10}(t)$	$^{AB}x_{11}(t)$	$^{AB}x_{12}(t)$
Expresión del regulador	CycB	UbcH10	cdh1	Cdc20	p27	CycA
Variable de estado	$^{AB}x_{13}(t)$	$^{AB}x_{14}(t)$	$^{AB}x_{15}(t)$	$^{AB}x_{16}(t)$		
Expresión del regulador	CycE	E2F	Rb	CycD		

Cuadro 5.1: Relación de reguladores biológicos en términos de las variables de estado $^{AB}x_i(t) \in ^{AB} X(t)$ de la red Booleana AB

La dinámica global de la interconexión de las dos redes Booleanas estudiadas comprende dos atractores fijos globales y un atractor cíclico global. En el primer atractor fijo global mostrado en la figura 5.2 se desea indicar la relación entre el ciclo celular en mamíferos y la TEM en lo que respecta a atractores locales. La notación de esta figura corresponde a la que proporciona la librería Boolnet© que ya ha sido estudiada anteriormente en ejemplos de capítulos anteriores. Las flechas gruesas rellenas indican que una parte de la columna de rectángulos de la izquierda esta siendo proyectada al final de la flecha con la finalidad de mostrar la relación del atractor global de la red Booleana AB con los atractores locales obtenidos separadamente en la red Booleana del ciclo celular en mamíferos y en la red Booleana de la TEM, esta notación se emplea también en las figuras 5.3 y 5.4.

Si se considera a la red Booleana del ciclo celular en mamíferos como A y a la red de la TEM como B, se pueden representar los atractores globales indicando que variables de estado corresponden a una determinada red y de esta manera asociar el atractor local a un fenotipo de la red Booleana correspondiente.

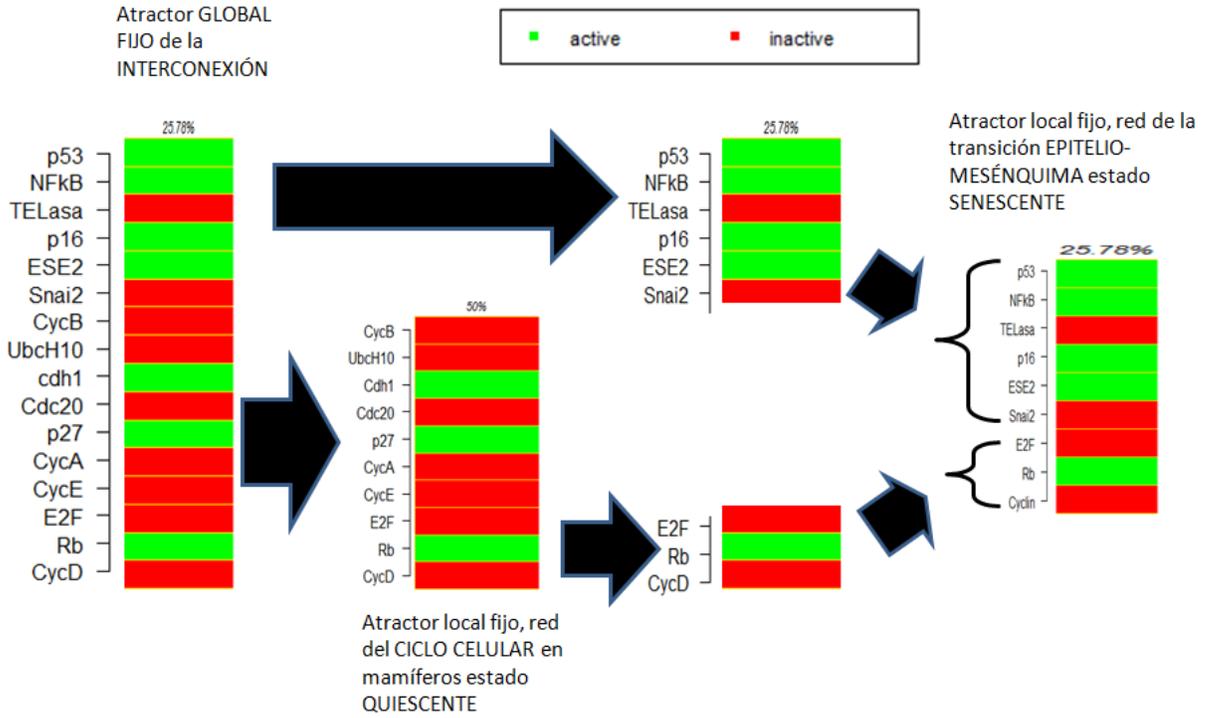


Figura 5.2: Interpretación del primer atractor global fijo.

Se va a utilizar el super-índice G en este caso para indicar atractores globales del sistema AB . A continuación se muestra esta representación:

$$\begin{aligned}
 {}^G\bar{X}^1(t) &= ({}^Bx_1(t), {}^Bx_2(t), {}^Bx_3(t), {}^Bx_4(t), {}^Bx_5(t), {}^Bx_6(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^Ax_7(t), {}^Ax_8(t), {}^Ax_9(t), {}^Ax_{10}(t), {}^Ax_{11}(t), {}^Ax_{12}(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^Ax_{13}(t), {}^{AB}x_{14}(t), {}^{AB}x_{15}(t), {}^{AB}x_{16}(t))^T \\
 &= (0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 1)^T
 \end{aligned} \tag{5.3}$$

Se puede observar en la figura 5.2 que el estado quiescente del ciclo celular en mamíferos y el estado senescente de la TEM se encuentran expresados en el mismo atractor fijo global de manera exacta. La segunda columna de izquierda a derecha es una proyección de la primera columna del atractor fijo global. Esta proyección está indicada por la flecha gruesa negra. La segunda columna corresponde a las variables de estado ${}^Ax_i(t)$ de la red del ciclo celular en mamíferos y representan el fenotipo celular quiescente. La tercera columna es una transición de dos segmentos del atractor fijo global proyectados por dos flechas negras también. Estos segmentos de la tercera columna se unen por medio de dos flechas

gruesas negras inclinadas para formar la cuarta columna. La cuarta columna corresponde a las variables de estado $Bx_i(t)$ de la red Booleana de la TEM y representan el fenotipo senescente.

Se concluye que un atractor fijo global de la interconexión entre la red Booleana del ciclo celular en mamíferos y la red Booleana de la TEM será el equivalente al atractor local quiescente y el atractor local senescente respectivamente.

Nota 5.1. *Debe ser comprobado experimentalmente si existe la relación entre el estado quiescente y el estado senescente de ambas redes Booleanas en ese estado estable.*

El segundo atractor fijo global esta relacionado con los atractores del ciclo celular en mamíferos y con los atractores de la TEM como se muestra en la figura 5.3.

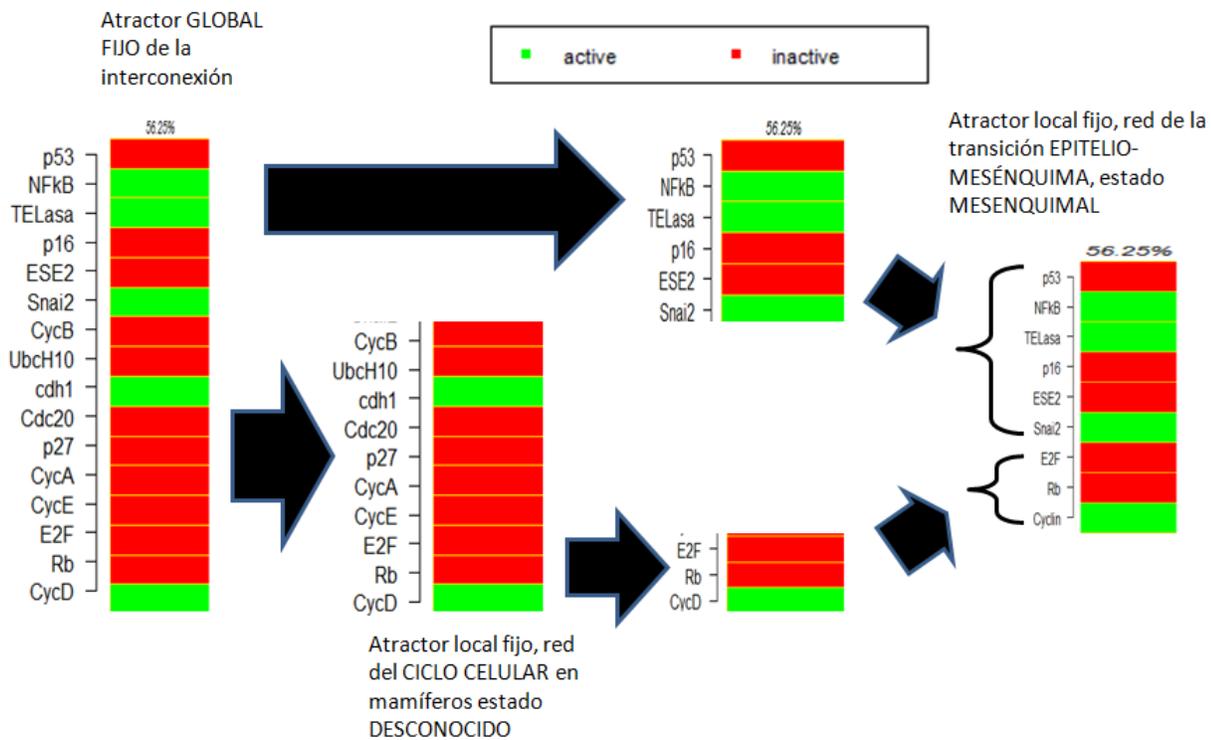


Figura 5.3: Interpretación del segundo atractor global fijo.

De acuerdo a la figura 5.3, el segundo atractor fijo global es:

$$\begin{aligned}
 {}^G\bar{X}^2(t) &= ({}^Bx_1(t), {}^Bx_2(t), {}^Bx_3(t), {}^Bx_4(t), {}^Bx_5(t), {}^Bx_6(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^Ax_7(t), {}^Ax_8(t), {}^Ax_9(t), {}^Ax_{10}(t), {}^Ax_{11}(t), {}^Ax_{12}(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^Ax_{13}(t), {}^{AB}x_{14}(t), {}^{AB}x_{15}(t), {}^{AB}x_{16}(t))^T \\
 &= (1\ 1\ 0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1\ 0)^T
 \end{aligned} \tag{5.4}$$

En la figura 5.3 en la segunda columna de izquierda a derecha proyectada por la flecha gruesa negra que sale de la primer columna correspondiente al atractor fijo global, se puede observar a las variables de estado ${}^Ax_i(t)$ que corresponden a la red del ciclo celular en mamíferos representando un atractor desconocido que no es parte de la dinámica de la red del ciclo celular en mamíferos. La tercera columna proyectada por dos flechas gruesas negras, representa las variables de estado ${}^Bx_i(t)$ que corresponden a la red de la TEM y más adelante en la cuarta columna se unen mediante otras dos flechas gruesas negras inclinadas para formar el estado completo de la red de la TEM. La cuarta columna representa el atractor local correspondiente al fenotipo mesenquimal de la red Booleana de la TEM.

Nota 5.2. *El atractor fijo local representado por los reguladores involucrados en el ciclo celular en mamíferos en este atractor fijo global es un estado desconocido. Se requiere saber experimentalmente si existe una relación entre el atractor local desconocido de la red Booleana del ciclo celular en mamíferos con el atractor local mesenquimal de la red de la TEM.*

El tercer atractor global de la interconexión entre la red Booleana del ciclo celular en mamíferos con la red de la TEM es un atractor cíclico. En la figura 5.4 se muestra en la parte superior la relación entre el atractor cíclico global y el atractor cíclico local del ciclo celular en mamíferos.

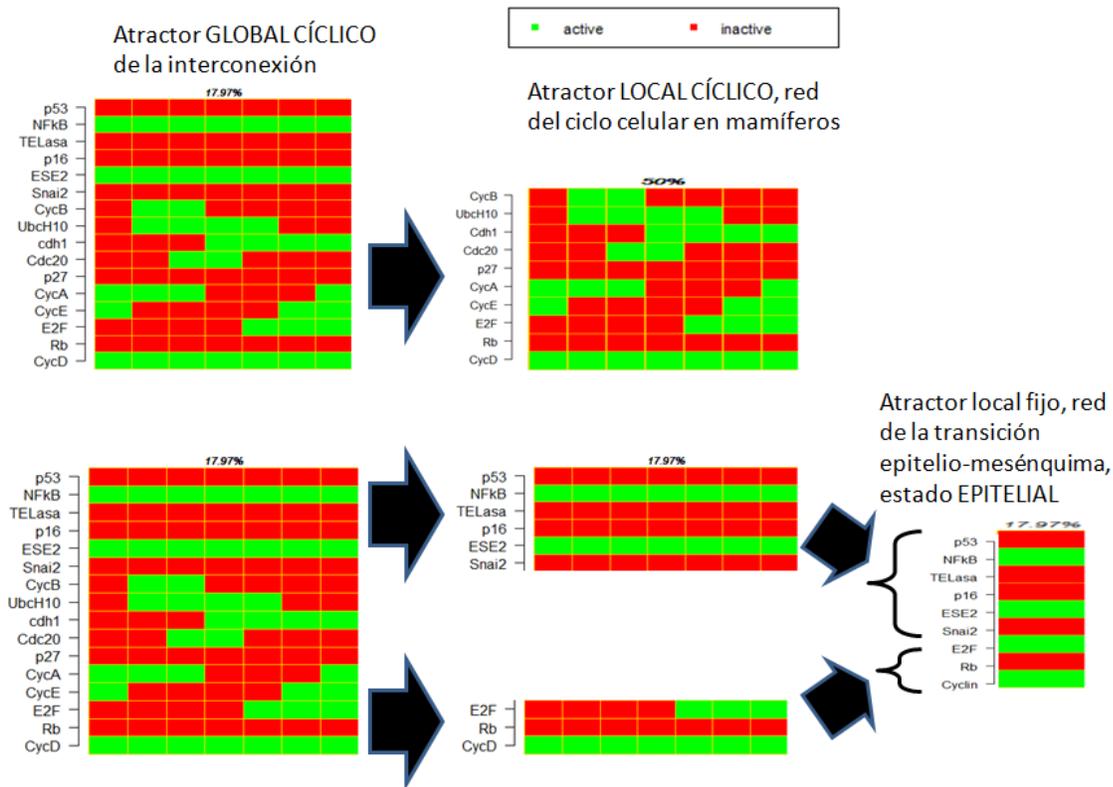


Figura 5.4: Interpretación del atractor global cíclico.

Con el apoyo del cuadro 5.1 se observa en la figura 5.4 que la primera columna de la parte superior representa el atractor cíclico global y mediante una flecha gruesa negra proyecta a la segunda columna superior las variables de estado $Ax_i(t)$ que corresponden a la red Booleana del ciclo celular en mamíferos. El atractor cíclico de la segunda columna representa de manera exacta el atractor cíclico local del ciclo celular en mamíferos obtenido de manera aislada. En la primera columna inferior también de la figura 5.4 se proyectan mediante dos flechas gruesas negras dos partes del atractor cíclico global a la segunda columna inferior que corresponden a las variables de estado $Bx_i(t)$ de la red Booleana de la TEM. La segunda columna inferior se proyecta mediante dos flechas gruesas negras inclinadas y da origen a la tercera columna inferior. La tercera columna inferior representa casi exactamente al fenotipo epitelial de la red Booleana de la TEM analizada de manera aislada, ya que la variable de estado asociada al nodo E2F cambia de valor dentro del atractor cíclico global.

El atractor cíclico global es:

$$\begin{aligned}
 {}^G\hat{X}(t) &= \left[{}^G\tilde{X}^1(t) \quad {}^G\tilde{X}^2(t) \quad {}^G\tilde{X}^3(t) \quad {}^G\tilde{X}^4(t) \quad {}^G\tilde{X}^5(t) \quad {}^G\tilde{X}^6(t) \quad {}^G\tilde{X}^7(t) \right] \\
 &= \left[\begin{array}{c} \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \quad \left(\begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right) \end{array} \right] \quad (5.5)
 \end{aligned}$$

A continuación se presentan desglosados cada uno de los estados ${}^G\tilde{X}^i(t) \in {}^G\hat{X}(t)$ para relacionar las variables de estado con la red Booleana correspondiente:

$$\begin{aligned}
 {}^G\tilde{X}^1(t) &= ({}^Bx_1(t), {}^Bx_2(t), {}^Bx_3(t), {}^Bx_4(t), {}^Bx_5(t), {}^Bx_6(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^Ax_7(t), {}^Ax_8(t), {}^Ax_9(t), {}^Ax_{10}(t), {}^Ax_{11}(t), {}^Ax_{12}(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^Ax_{13}(t), {}^ABx_{14}(t), {}^ABx_{15}(t), {}^ABx_{16}(t))^T \\
 &= (0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 1 \ 0 \ 0 \ 1)^T \\
 {}^G\tilde{X}^2(t) &= ({}^Bx_1(t), {}^Bx_2(t), {}^Bx_3(t), {}^Bx_4(t), {}^Bx_5(t), {}^Bx_6(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^Ax_7(t), {}^Ax_8(t), {}^Ax_9(t), {}^Ax_{10}(t), {}^Ax_{11}(t), {}^Ax_{12}(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^Ax_{13}(t), {}^ABx_{14}(t), {}^ABx_{15}(t), {}^ABx_{16}(t))^T \\
 &= (0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 1 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1)^T \\
 {}^G\tilde{X}^3(t) &= ({}^Bx_1(t), {}^Bx_2(t), {}^Bx_3(t), {}^Bx_4(t), {}^Bx_5(t), {}^Bx_6(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^Ax_7(t), {}^Ax_8(t), {}^Ax_9(t), {}^Ax_{10}(t), {}^Ax_{11}(t), {}^Ax_{12}(t), \dots \\
 &\quad \dots {}^Ax_{13}(t), {}^ABx_{14}(t), {}^ABx_{15}(t), {}^ABx_{16}(t))^T \\
 &= (0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 1 \ 1 \ 0 \ 1 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1)^T \\
 &\quad \vdots
 \end{aligned} \quad (5.6)$$

$$\begin{aligned}
 & \vdots \\
 {}^G\tilde{X}^4(t) &= ({}^Bx_1(t), {}^Bx_2(t), {}^Bx_3(t), {}^Bx_4(t), {}^Bx_5(t), {}^Bx_6(t), \dots \\
 & \quad \dots {}^Ax_7(t), {}^Ax_8(t), {}^Ax_9(t), {}^Ax_{10}(t), {}^Ax_{11}(t), {}^Ax_{12}(t), \dots \\
 & \quad \dots {}^Ax_{13}(t), {}^{AB}x_{14}(t), {}^{AB}x_{15}(t), {}^{AB}x_{16}(t))^T \\
 &= (0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 1\ 1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 1)^T \\
 {}^G\tilde{X}^5(t) &= ({}^Bx_1(t), {}^Bx_2(t), {}^Bx_3(t), {}^Bx_4(t), {}^Bx_5(t), {}^Bx_6(t), \dots \\
 & \quad \dots {}^Ax_7(t), {}^Ax_8(t), {}^Ax_9(t), {}^Ax_{10}(t), {}^Ax_{11}(t), {}^Ax_{12}(t), \dots \\
 & \quad \dots {}^Ax_{13}(t), {}^{AB}x_{14}(t), {}^{AB}x_{15}(t), {}^{AB}x_{16}(t))^T \\
 &= (0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 1\ 0\ 1)^T \\
 {}^G\tilde{X}^6(t) &= ({}^Bx_1(t), {}^Bx_2(t), {}^Bx_3(t), {}^Bx_4(t), {}^Bx_5(t), {}^Bx_6(t), \dots \\
 & \quad \dots {}^Ax_7(t), {}^Ax_8(t), {}^Ax_9(t), {}^Ax_{10}(t), {}^Ax_{11}(t), {}^Ax_{12}(t), \dots \\
 & \quad \dots {}^Ax_{13}(t), {}^{AB}x_{14}(t), {}^{AB}x_{15}(t), {}^{AB}x_{16}(t))^T \\
 &= (0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1\ 1\ 0\ 1)^T \\
 {}^G\tilde{X}^7(t) &= ({}^Bx_1(t), {}^Bx_2(t), {}^Bx_3(t), {}^Bx_4(t), {}^Bx_5(t), {}^Bx_6(t), \dots \\
 & \quad \dots {}^Ax_7(t), {}^Ax_8(t), {}^Ax_9(t), {}^Ax_{10}(t), {}^Ax_{11}(t), {}^Ax_{12}(t), \dots \\
 & \quad \dots {}^Ax_{13}(t), {}^{AB}x_{14}(t), {}^{AB}x_{15}(t), {}^{AB}x_{16}(t))^T \\
 &= (0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 1\ 1\ 0\ 1)^T \tag{5.7}
 \end{aligned}$$

Nota 5.3. *La relación del atractor cíclico global con el fenotipo epitelial no es completamente exacta ya que existe un nodo que no mantiene el valor de su variable de estado fijo durante todo el ciclo, el nodo es E2F, durante cuatro estados del atractor cíclico global se mantiene inactivo y durante tres estados se mantiene activo, entonces se puede decir que el atractor fijo local epitelial de la red de la TEM se encuentra parcialmente representado en el atractor cíclico global.*

Nota 5.4. *Con respecto a lo externado precedentemente, se debe comprobar experimentalmente si realmente existe la relación entre el atractor cíclico local de la red del ciclo celular en mamíferos con el atractor fijo epitelial de la red de la TEM.*

5.4. Resumen

El algoritmo propuesto para calcular la dinámica global mediante la modularización de redes Booleanas de redes biológicas de regulación mostró un desempeño correcto y se logra obtener los atractores globales de la interconexión entre las redes Booleanas del ciclo celular en mamíferos y de la TEM mediante interacción de atractores locales. En cuanto a la interpretación de los atractores globales de la interconexión entre las redes Booleanas se observa que existe una estrecha relación entre los atractores de cada red dinámica individual. Estos resultados son obtenidos en base a algunas suposiciones biológicas importantes que se definen y aplican para que se lleve a cabo la fusión de las funciones Booleanas de cada red. Tanto estas suposiciones como la relación que existe entre los atractores locales y los atractores globales requieren ser validadas mediante experimentos.

Conclusiones y perspectivas

Con la finalidad de coadyuvar a la comprensión de los procesos dinámicos de naturaleza biomolecular que subyacen al desarrollo de los organismos multicelulares, el trabajo de investigación aquí reportado se ha centrado en el desarrollo de herramientas informáticas para el análisis de redes de regulación transcripcional estructuradas modularmente. En este contexto, y con base en evidencia empírica, se considera a las redes de regulación transcripcional como constituídas por módulos con funciones biológicas bien definidas. El enfoque de análisis seleccionado parte del conocimiento de módulos de regulación transcripcional, caracterizados mediante información biológica adquirida vía métodos experimentales, que al interconectarse dan lugar a redes más complejas cuya dinámica se busca comprender. Así, se concibe a una red de regulación transcripcional como el resultado de la composición de diversos módulos.

Con la finalidad de ilustrar los métodos informáticos desarrollados se eligen dos módulos de regulación transcripcional bien caracterizados: el correspondiente a la regulación del ciclo celular en mamíferos y el correspondiente a la regulación de la transición epitelio-mesénquima, de gran importancia en la carcinogénesis epitelial. Para cada uno de estos módulos (cuya robustez funcional ha sido bien establecida) existe una descripción Booleana discreta, que captura el conocimiento empírico disponible. La elección de estos módulos se explica por la necesidad de comprender las dinámicas que emergen de la interacción entre los módulos y las consecuencias que estas tienen en el desarrollo de procesos cancerosos.

La metodología aplicada se basa en la determinación de las restricciones que emergen durante la interconexión de módulos sobre las dinámicas estables de estos (caracterizadas por atractores dinámicos). Estas restricciones están relacionados con los patrones de interconexión, sustentados por la acción de agentes biomoleculares concretos, que actúan como medios de circulación de información entre módulos. Uno de los objetivos centrales de este trabajo concierne la elucidación de los modos de operación de estos puentes, usual-

mente factores transcripcionales. En una red de regulación transcripcional estructurada modularmente, cada módulo realiza su función específica y a la vez potencia y sustancia la funcionalidad de los otros módulos con los que interactúa. El contar con herramientas informáticas para cuantificar estas interacciones es indispensable en el proceso de análisis.

En el caso considerado, la interconexión entre el módulo de regulación transcripcional del ciclo celular en mamíferos y el módulo que regula la transición epitelio-mesénquima en el contexto de la gestación del cáncer epitelial, analizada mediante el herramienta informático para el cálculo de atractores aquí desarrollado, da lugar a procesos dinámicos que se corresponden bien con lo esperado. En particular, la red resultante de la interconexión posee dos atractores de punto fijo que corresponden al estado senescente y al estado mesenquimal del módulo de transición epitelio-mesénquima en conjunción con dos estados fijos del ciclo celular, donde el primero es el estado quiescente, que coincide con el estado senescente. En cuanto al atractor cíclico recuperado por la interconexión, este incluye al estado epitelial descrito por la dinámica de transición epitelio-mesénquima, así como a las transiciones que conforman el ciclo celular. Este resultado muestra la pertinencia del enfoque de modelado elegido en este trabajo de tesis.

Como se discute en el capítulo 5 de esta tesis, la elección de la jerarquía de interconexiones, da lugar a dinámicas a nivel módulo dependientes de la elección. Es por ello importante comprender en términos biológicos lo que significa cada elección. El enfoque seguido, que privilegia un tratamiento abajo-arriba, está bien concebido para abordar esta problemática, en comparación con el enfoque arriba-abajo, en los que las particularidades de las dinámicas modulares, así como las correspondientes a las interconexiones, se diluyen en el análisis.

En cuanto a las perspectivas de este trabajo, cabe mencionar lo siguiente: la metodología desarrollada permite abordar la interconexión de módulos Booleanos de regulación transcripcional bien caracterizados y plantea la posibilidad de elucidar modos de interconexión con consecuencias específicas, lo cual puede coayudar a la realización de hipótesis en torno a estas susceptibles de motivar exploraciones empíricas. En cuanto a la dinámica la carcinogénesis epitelial, se contempla la extensión de la red resultante de la interconexión por medio de la integración de módulos de regulación transcripcional relacionados con la respuesta inflamatoria y con procesos metabólicos, esto con la finalidad de explorar las

dinámicas resultantes de la acción de agentes biomoleculares que median la modulación del estilo de vida. En este sentido se requiere de un modelo de ciclo celular actualizado en que el papel de las ciclinas esté bien caracterizado, así como el de los diversos agentes que están involucrados en los procesos biológicos mencionados.

Es obvio que en el contexto de procesos de desarrollo de los organismos multicelulares rigen dinámicas que evolucionan en múltiples escalas, tanto en el tiempo como en el espacio, por ello se contempla abordar en el futuro estos aspectos. En específico, se contempla explorar las consecuencias de la interconexión de módulos de regulación transcripcional en el contexto de las consecuencias que tienen procesos a nivel célula en procesos a nivel tejido. También, se contempla abordar el estudio de la interconexión modular en términos de las restricciones impuestas por los paisajes epigenéticos de los módulos involucrados, tomando en cuenta para ello la presencia de fluctuaciones estocásticas.

Desde la lógica de la teoría de control, se considera pertinente abordar el estudio de las consecuencias de la interconexión a la luz de análisis de alcanzabilidad. En este contexto enfoques propios de la teoría de grafos presentan ventajas sobre enfoques de naturaleza algebraica.

En lo que respecta al instrumental informático desarrollado, este tomará la forma de una herramienta convivial bien documentada dirigida a facilitar tareas de modelado por parte de la comunidad biológica interesada.

Apéndice A

Software GINsim

La mayoría de los procesos biológicos son controlados por redes regulatorias, que involucran varios tipos de interacciones moleculares, incluyendo regulaciones transcripcionales entre mediadas por proteínas, asociaciones receptor-ligando de polipéptidos, modificación de proteínas por específicas enzimas, etc.

GINsim soporta la definición, simulación y el análisis de gráficas de regulación basadas en el formalismo lógico del modelado lógico introducido por Thomas en 1991. Se ha desarrollado una serie de clases en Java que incluyen cuatro módulos principales: una interface de usuario, un analizador, un simulador central y una herramienta de análisis gráfico [15]. La organización general de GINsim es presentada en la figura 5.5.

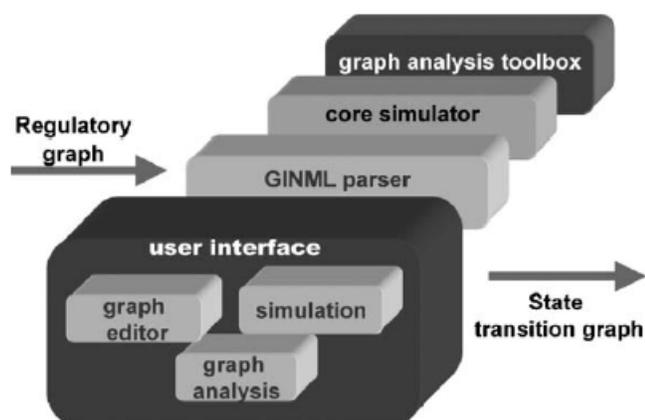


Figura 5.5: Ilustración esquemática de la arquitectura de GINsim.

Una detallada descripción de un ejemplo de este software se muestra en la referencia [15].

Apéndice B

Software R

R es un conjunto integrado de servicios de software para la manipulación de datos, cálculo y representación gráfica. Entre otras cosas, tiene:

1. Un manejo eficaz de los datos y facilidad de almacenamiento.
2. Un conjunto de operadores para los cálculos de matrices en matrices particulares.
3. Una gran colección, coherente, integrada de herramientas intermedias para el análisis de datos.
4. Herramientas gráficas para el análisis y visualización de datos ya sea directamente en la computadora o en copia impresa
5. Un lenguaje de programación simple y eficaz bien desarrollado (llamado 'S') que incluye condicionales, bucles, funciones recursivas definidas por el usuario y herramientas de entrada y salida. (De hecho la mayoría de las funciones del sistema suministradas son escritas en lenguaje S.)

El término “ambiente” se pretende caracterizar como un sistema totalmente planificado y coherente, en lugar de una acumulación gradual de herramientas muy específicas e inflexibles, como es frecuentemente el caso con otros software de análisis de datos.

R es en gran medida un vehículo para el desarrollo de nuevos métodos de análisis de datos interactivos. Se ha desarrollado rápidamente, y se ha extendido mediante una gran colección de paquetes. Sin embargo, la mayoría de los programas escritos en R son esencialmente efímeros, escritos para una sola parte de análisis de datos [16].

Apéndice C

Función en R para el análisis de Módulos Booleanos

Antes de utilizar la función para módulos Booleanos se requiere cargar las siguientes librerías:

```
library(BoolNet)
library(expm)
library(entropy)
```

A continuación se muestra la función en el software R, que calcula los atractores de punto fijo y cíclicos de dos módulos Booleanos interconectados.

```
# Se requieren dos archivos con la información
# de los módulo lógicos en formato .txt

funMODULES<- function(RED, RED2){
  analizaMODULO<-function(A){
    #Se captura la información para generar tres listas:
    # interacciones, genes y tipo i/o
    bodySeparator=", "
    lowercaseGenes=FALSE
    op <- c("!", "&", "\\|", "\\(", "\\)")
    func <- readLines(A, -1)[-1:-3]
```

```

func <- func[sapply(func, function(str) substr(str, 1, 1) !=
  "#")]
if (lowercaseGenes)
func <- tolower(func)
func <- func[nchar(func) > 0]
func <- gsub("/", "_", func)
tmp <- unname(lapply(func, function(x) {
  strsplit(x, bodySeparator)[[1]]
}))
targets <- sapply(tmp, function(rule) rule[1])
factors <- sapply(tmp, function(rule) rule[2])
probabilities <- sapply(tmp, function(rule) {
  1
})
factors.tmp <- lapply(factors, function(x) {
  sapply(op, function(y) {
    x <<- gsub(y, " ", x)
  })
  tmp <- strsplit(x, " ")[[1]]
  tmp <- unique(tmp[tmp != ""])
})
genes <- unique(c(targets, unname(unlist(factors.tmp))))
suppressWarnings(genes <- genes[is.na(as.integer(genes))])
fixed <- rep(-1, length(genes))
names(fixed) <- genes
interactions <- list()
for (i in 1:length(targets)) {
  target <- targets[i]
  inputGenes <- factors.tmp[[i]]
  interaction <- list()
if (suppressWarnings(is.na(as.integer(inputGenes[1])))) {
factors[i] <- gsub("^[ ]+", "", factors[i])
  factors[i] <- gsub("[ ]+$", "", factors[i])
  if (length(inputGenes) > 0) {

```

```

        inputIndices <- match(inputGenes, genes)
        names(inputIndices) <- inputGenes
        inputIndices <- sort(inputIndices)
        rownum = 2^length(inputIndices)
truthTable<-as.matrix( sapply(length(inputIndices):1, function(i){
        rep(1:2, each = 2^(i - 1), len = rownum)}) - 1)
        for (gene in inputGenes) {
            assign(gene, truthTable[, which(names(inputIndices) ==
                gene)])
        }
    }
else inputIndices <- 0
    tryCatch(interaction <- list(input = unname(inputIndices),
        func = as.numeric(eval(parse(text = factors[i]))),
        expression = factors[i]), error = function(err) {
stop(paste("An error was detected while parsing an expression: ",
        err$message, "\nExpression: \\"", factors[i],
        "\"", sep = ""))
    })
    if (length(interaction$func) == 1 && length(inputGenes) >
        0) {
warning("There seems to be a constant function that has specified inputs!")
        interaction$func <- rep(interaction$func, nrow(truthTable))
    }
}
    else {
        fixed[target] <- as.integer(inputGenes)
        interaction <- list(input = 0, func = as.integer(inputGenes),
            expression = inputGenes) }
interactions[[target]] <- interaction
    }
res <- list(interactions = interactions, genes = genes, fixed = fixed)
class(res) <- "BooleanNetwork"
Cancer.Net<-res

```

```

AttrTable <- function(Net) {
  attrs <- getAttractors(Net)
  Attrs <- print(plotAttractors(attrs))
  Attrs <- Attrs[[1]]
  #return(Attrs)
}
kaz<-plotAttractors(getAttractors(Cancer.Net))
if (length(kaz)==1)
{TablaAttr <- AttrTable(Cancer.Net)}
if (length(kaz)!=1)
{TablaAttr<-kaz[[1]]
for (k in 2:length(kaz))
{TablaAttr<-cbind(TablaAttr,kaz[[k]])}}
Get.States.Attractor.Cluster <- function(Network) {
  attrs <- getAttractors(Network)
  TransTable <- getTransitionTable(attrs)
  Inits <- TransTable[[1]]
  for(i in 2:length(Network$genes)) Inits <- cbind(Inits, TransTable[[i]])
  AttractsClusterVector <- TransTable$attractorAssignment
  return(list(Inits, AttractsClusterVector))
}
#se tiene que identificar quienes son las entradas
bodySeparator=","
  op <- c("!", "&", "\\|", "\\(", "\\)")
func <- readLines(A, -1)[-1:-3]
func <- func[sapply(func, function(str) substr(str, 1, 1) !=
  "#")]      #este le quita los comentarios
  func <- func[nchar(func) > 0]
  func <- gsub("/", "_", func)
  tmp <- unname(lapply(func, function(x) {
    strsplit(x, bodySeparator)[[1]]
  }))
  targets <- sapply(tmp, function(rule) rule[1])
  factors <- sapply(tmp, function(rule) rule[2])

```

```

factors.tmp <- lapply(factors, function(x) {
  sapply(op, function(y) {
    x <<- gsub(y, " ", x)
  })
  tmp <- strsplit(x, " ")[[1]]
  tmp <- unique(tmp[tmp != ""])
})
factosu<- lapply(factors.tmp,function(x){
if (length(x)==1)
x<-x
else x<<-"a"
})
y<-list()
for(i in 1:length(targets)){
tar<-targets[i]
fac<-factosu[[i]]
x<-numeric()
if(tar==fac){
x<-i
y[[i]]<-x}
}
y<-unlist(y)
entradas<-list()
for(j in 1:length(TablaAttr[1,])){
in1<-list()
for(i in 1:length(y)){
in1[[i]]<-TablaAttr[,j][y[i]]}
in3<-unlist(in1)
entradas[[j]]<-list(in3)}
#Da un vector que indique las salidas del modulo
#vamos a obtener las entradas directamente del archivo de entrada
func2<- readLines(A,2)[-1]
tmp2 <- unname(lapply(func2, function(x) {
  strsplit(x, bodySeparator)[[1]]

```

```
    ))
sa<-match(unlist(tmp2),targets)
salidas<-list()
for(j in 1:length(TablaAttr[1,])){
s1<-list()
for(i in 1:length(sa)){
s1[[i]]<-TablaAttr[,j][sa[i]]}
s3<-unlist(s1)
salidas[[j]]<-list(s3)}
#estados individuales modulo X
xa<-list()
for(i in 1:length(TablaAttr[1,])){
xa[[i]]<-TablaAttr[,i][-y]}
CodAttrx<-list()
for(i in 1:length(TablaAttr[1,])){
CodAttrx[[i]]<-list(xa[[i]] ,entradas[[i]],salidas[[i]])}
vhelp<-list(CodAttrx,kaz)
return(vhelp)
}
Aux<-list()
Aux2<-list()
zaz<-list()
paz<-list()
Aux<-analizaMODULO(RED)
CodAttr<-Aux[[1]]
zaz<-Aux[[2]]
Aux2<-analizaMODULO(RED2)
CodAttr2<-Aux2[[1]]
paz<-Aux2[[2]]
GlobalAttr<-list()
a<-1
for(j in 1:length(CodAttr)){
za<-list()
for(i in 1:length(CodAttr2)){
```

```

if(unique(as.character(CodAttr[[j]][2])==as.character(CodAttr2[[i]][3]))){
if(unique(as.character(CodAttr[[j]][3])==as.character(CodAttr2[[i]][2]))){
za[[1]]<-c(CodAttr[[j]][[1]],CodAttr2[[i]][[1]])
GlobalAttr[[a]]<-za
a<-a+1}
}}
dev.off()
GlobalAttr
cycfin<-list()
b1<-0
cycAttr<-list()
for(j in 1:length(CodAttr)){
cyclicA<-list()
for(i in 1:length(CodAttr2)){
b<-1
cyclicAttr<-list()
cyclicAttr[[b]]<-c(CodAttr[[j]][[1]],CodAttr2[[i]][[1]])
x<-CodAttr[[j]]
y<-CodAttr2[[i]]
while(b>0){
if(unique(as.character(x[2])!=as.character(y[3]))){
if(unique(as.character(x[3])!=as.character(y[2]))){
b<-b+1
cyclicAttr[[b]]<- "Distinct Inputs and Outputs"
break}}
if(unique(as.character(x[2])==as.character(y[3]))){
if(unique(as.character(x[3])==as.character(y[2]))){
b<-b+1
cyclicAttr[[b]]<- "Fixed Attractor"
break}}
if(unique(as.character(x[2])==as.character(y[3]))){
if(unique(as.character(x[3])!=as.character(y[2]))){
for(i2 in 1:length(CodAttr2)){
if(unique(as.character(CodAttr2[[i2]][2])==as.character(x[3]))){

```

```

y<-CodAttr2[[i2]]}
{if( b>1 & unique(as.character(CodAttr[[j]][2])==as.character(x[2]))&
unique(as.character(CodAttr2[[i]][3])==as.character(y[3]))&
unique(as.character(CodAttr[[j]][3])==as.character(x[3]))&
unique(as.character(CodAttr2[[i]][2])==as.character(y[2]))){
b<-b+1
cyclicAttr[[b]]<- "Cyclic Attractor"
b1<-b1+1
cycAttr[[b1]]<-cyclicAttr
break}
}
b<-b+1
cyclicAttr[[b]]<-c(x[[1]],y[[1]])}
if(unique(as.character(y[2])==as.character(x[3]))){
if(unique(as.character(y[3])!=as.character(x[2]))){
for(i3 in 1:length(CodAttr)){
if(unique(as.character(CodAttr[[i3]][2])==as.character(y[3]))){
x<-CodAttr[[i3]]}
{if( b>1 & unique(as.character(CodAttr[[j]][2])==as.character(x[2]))&
unique(as.character(CodAttr2[[i]][3])==as.character(y[3]))&
unique(as.character(CodAttr[[j]][3])==as.character(x[3]))&
unique(as.character(CodAttr2[[i]][2])==as.character(y[2]))){
b<-b+1
cyclicAttr[[b]]<- "Cyclic Attractor"
b1<-b1+1
cycAttr[[b1]]<-cyclicAttr
break}
}
b<-b+1
cyclicAttr[[b]]<-c(x[[1]],y[[1]])}
}
cyclicA[[i]]<-cyclicAttr
}
cycfin[[j]]<-cyclicA

```

```

}
AttrCyc<-list()
AttrCyc<-cycAttr
if(length(cycAttr)>1){
AttrCyc<-list()
a<-1
for(i in 1:(length(cycAttr)-1)){
x<-cycAttr[[i]]
y<-cycAttr[[i+1]]
if(length(x)==length(y)){
x2<-as.character(x)[1:(length(x)-1)]
y2<-as.character(y)[1:(length(y)-1)]
p<-match(x2,y2)
p<-p[!is.na(p)]
if(length(p)==length(x2)){
AttrCyc[[a]]<-cycAttr[[i]]
}
}
else {a<-a+1
AttrCyc[[a]]<-cycAttr[[i]]}
}
}
#Atractores<-list()
#Atractores<-list(Atractor_global=GlobalAttr,Atractor_cíclico=AttrCyc)
#return(Atractores)
#}
if(length(zaz)>1||length(paz)>1){
GlobalAttr<-list()
GlobalAttr2<-list()
AttrCyc2<-list()
a<-1
for(j in 1:length(CodAttr)){
za<-list()
for(i in 1:length(CodAttr2)){

```

```

if(unique(as.character(CodAttr[[j]][2])==as.character(CodAttr2[[i]][3]))){
if(unique(as.character(CodAttr[[j]][3])==as.character(CodAttr2[[i]][2]))){
if(length(zaz)>1)
{za[[1]]<-list(c(CodAttr[[j]][[1]],CodAttr2[[i]][[1]]),CodAttr[[j]][[2]])}
if(length(paz)>1)
{za[[1]]<-list(c(CodAttr[[j]][[1]],CodAttr2[[i]][[1]]),CodAttr2[[i]][[2]])}
GlobalAttr[[a]]<-za
a<-a+1}
}}
t<-1
for(h in 1:length(GlobalAttr)){
zb<-list()
for(i in 1:length(GlobalAttr)){
if(h!=i){
if (unique(as.character(GlobalAttr[[h]][[1]][2])==as.character . . .
(GlobalAttr[[i]][[1]][2])))
{
zb[[1]]<-GlobalAttr[[h]][[1]][1]
AttrCyc2[[t]]<-zb
t<-t+1
}}}}
AttrCyc2<-unique(AttrCyc2)
#esta parte es para borrar los atractores ciclicos de GlobalAttr
q<-1
GlobalAttr2<-list()
for(i in 1:length(GlobalAttr)){
ze<-list()
p<-0
for(h in 1:length(GlobalAttr)){
if(h!=i){
if (unique(as.character(GlobalAttr[[i]][[1]][2])==as.character . . .
(GlobalAttr[[h]][[1]][2])))
{p<-1}
}}
}

```

```
if (p==0)
{ze[[1]]<-GlobalAttr[[i]][[1]][1]
GlobalAttr2[[q]]<-ze
q<-q+1}
}
x<-sapply(GlobalAttr2,matrix)
y<-sapply(AttrCyc2,matrix)
Resultado<-list(AtractoresFijos=x, AtractorCíclico=y)
}
if(length(zaz)==1 & length(paz)==1)
{Resultado<-list(AtractoresFijos=GlobalAttr,AtractorCíclico=AttrCyc)}
return(Resultado)
}
```


Apéndice D

Funciones lógicas de la red Booleana que representa la transición epitelio-mesénquima para BoolNet©

```
targets,factors
Snai2, (!ESE2 & !NFkB & !Snai2)|(!ESE2 & !NFkB & Snai2)| . . .
      (!ESE2 & NFkB & !Snai2)|(!ESE2 & NFkB & Snai2)| . . .
      (ESE2 & NFkB & Snai2)
ESE2, (!NFkB & !Snai2 & !ESE2)|(!NFkB & !Snai2 & ESE2)| . . .
      (!NFkB & Snai2 & ESE2)|(NFkB & !Snai2 & !ESE2)| . . .
      (NFkB & !Snai2 & ESE2)
p16, (!p16 & !E2F & p53 & !TELasas & !Snai2)| . . .
      (!p16 & !E2F & p53 & !TELasas & Snai2)| . . .
      (!p16 & !E2F & p53 & TELasas & !Snai2)| . . .
      (!p16 & E2F & p53 & !TELasas & !Snai2)| . . .
      (!p16 & E2F & p53 & !TELasas & Snai2)| . . .
      (!p16 & E2F & p53 & TELasas & !Snai2)| . . .
      (p16 & !E2F & !p53 & !TELasas & !Snai2)| . . .
      (p16 & !E2F & !p53 & TELasas & !Snai2)| . . .
      (p16 & !E2F & p53 & !TELasas & !Snai2)| . . .
      (p16 & !E2F & p53 & !TELasas & Snai2)| . . .
      (p16 & !E2F & p53 & TELasas & !Snai2)| . . .
      (p16 & !E2F & p53 & TELasas & Snai2)| . . .
      (p16 & E2F & !p53 & !TELasas & !Snai2)| . . .
      (p16 & E2F & !p53 & !TELasas & Snai2)| . . .
```

```

(p16 & E2F & !p53 & TELasa & !Snai2)| . . .
(p16 & E2F & !p53 & TELasa & Snai2)| . . .
(p16 & E2F & p53 & !TELasa & !Snai2)| . . .
(p16 & E2F & p53 & !TELasa & Snai2)| . . .
(p16 & E2F & p53 & TELasa & !Snai2)| . . .
(p16 & E2F & p53 & TELasa & Snai2)
E2F, (!Rb & !p53 & !Snai2 & !Cyclin)|(!Rb & !p53 & !Snai2 & Cyclin)
Cyclin, (!ESE2 & !E2F & !p16 & !NFkB & !Snai2)| . . .
        (!ESE2 & !E2F & !p16 & NFkB & !Snai2)| . . .
(!ESE2 & !E2F & !p16 & NFkB & Snai2)| . . .
(!ESE2 & E2F & !p16 & !NFkB & !Snai2)| . . .
(!ESE2 & E2F & !p16 & NFkB & !Snai2)| . . .
(!ESE2 & E2F & !p16 & NFkB & Snai2)| . . .
(ESE2 & !E2F & !p16 & !NFkB & !Snai2)| . . .
(ESE2 & !E2F & !p16 & NFkB & !Snai2)| . . .
(ESE2 & E2F & !p16 & !NFkB & !Snai2)| . . .
(ESE2 & E2F & !p16 & NFkB & !Snai2)
TELasa, (!Snai2 & !ESE2)|(Snai2 & !ESE2)
NFkB, (!ESE2 & !p16 & !Snai2 & !NFkB)
Rb, (!Cyclin & !p16 & p53)|(!Cyclin & p16 & !p53)| . . .
        (!Cyclin & p16 & p53)|(Cyclin & !p16 & p53)| . . .
(Cyclin & p16 & !p53)|(Cyclin & p16 & p53)
p53, (!p53 & !NFkB & !TELasa & !p16 & !Snai2)| . . .
        (!p53 & !NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)| . . .
        (!p53 & NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)| . . .
        (p53 & !NFkB & !TELasa & !p16 & !Snai2)| . . .
        (p53 & !NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)| . . .
        (p53 & NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)

```

Apéndice E

Funciones lógicas del módulo A para el ejemplo 4.3

Network outputs

Snai2,p16,p53

targets,factors

Snai2, (!ESE2 & !NFkB & !Snai2)|(!ESE2 & !NFkB & Snai2)| . . .
 (!ESE2 & NFkB & !Snai2)|(!ESE2 & NFkB & Snai2)| . . .
 (ESE2 & NFkB & Snai2)

ESE2,ESE2

p16, (!p16 & !E2F & p53 & !TELasA & !Snai2)| . . .
 (!p16 & !E2F & p53 & !TELasA & Snai2)| . . .
 (!p16 & !E2F & p53 & TELAsA & !Snai2)| . . .
 (!p16 & E2F & p53 & !TELasA & !Snai2)| . . .
 (!p16 & E2F & p53 & !TELasA & Snai2)| . . .
 (!p16 & E2F & p53 & TELAsA & !Snai2)| . . .
 (p16 & !E2F & !p53 & !TELasA & !Snai2)| . . .
 (p16 & !E2F & !p53 & TELAsA & !Snai2)| . . .
 (p16 & !E2F & p53 & !TELasA & !Snai2)| . . .
 (p16 & !E2F & p53 & !TELasA & Snai2)| . . .
 (p16 & !E2F & p53 & TELAsA & !Snai2)| . . .
 (p16 & E2F & !p53 & !TELasA & !Snai2)| . . .
 (p16 & E2F & !p53 & !TELasA & Snai2)| . . .
 (p16 & E2F & !p53 & TELAsA & !Snai2)| . . .
 (p16 & E2F & !p53 & TELAsA & Snai2)| . . .
 (p16 & E2F & p53 & !TELasA & !Snai2)| . . .
 (p16 & E2F & p53 & !TELasA & Snai2)| . . .

(p16 & E2F & p53 & !TELasa & Snai2)| . . .
(p16 & E2F & p53 & TELasa & !Snai2)| . . .
(p16 & E2F & p53 & TELasa & Snai2)
E2F,E2F
TELasa, (!Snai2 & !ESE2)|(Snai2 & !ESE2)
NFkB,NFkB
p53, (!p53 & !NFkB & !TELasa & !p16 & !Snai2)| . . .
 (!p53 & !NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)| . . .
(!p53 & NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)| . . .
(p53 & !NFkB & !TELasa & !p16 & !Snai2)| . . .
(p53 & !NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)| . . .
(p53 & NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)

Apéndice F

Funciones lógicas del módulo B para el ejemplo 4.3

Network outputs

ESE2,E2F,NFkB

targets,factors

Snai2,Snai2

ESE2, (!NFkB & !Snai2 & !ESE2)|(!NFkB & !Snai2 & ESE2)| . . .

(!NFkB & Snai2 & ESE2)|(NFkB & !Snai2 & !ESE2)| . . .

(NFkB & !Snai2 & ESE2)

p16,p16

E2F, (!Rb & !p53 & !Snai2 & !Cyclin)|(!Rb & !p53 & !Snai2 & Cyclin)

Cyclin, (!ESE2 & !E2F & !p16 & !NFkB & !Snai2)| . . .

(!ESE2 & !E2F & !p16 & NFkB & !Snai2)| . . .

(!ESE2 & !E2F & !p16 & NFkB & Snai2)| . . .

(!ESE2 & E2F & !p16 & !NFkB & !Snai2)| . . .

(!ESE2 & E2F & !p16 & NFkB & !Snai2)| . . .

(!ESE2 & E2F & !p16 & NFkB & Snai2)| . . .

(ESE2 & !E2F & !p16 & !NFkB & !Snai2)| . . .

(ESE2 & !E2F & !p16 & NFkB & !Snai2)| . . .

(ESE2 & E2F & !p16 & !NFkB & !Snai2)| . . .

(ESE2 & E2F & !p16 & NFkB & !Snai2)

NFkB, !(ESE2 & !p16 & !Snai2 & !NFkB)

Rb, (!Cyclin & !p16 & p53)|(!Cyclin & p16 & !p53)| . . .

(!Cyclin & p16 & p53)|(Cyclin & !p16 & p53)| . . .

(Cyclin & p16 & !p53)|(Cyclin & p16 & p53)

p53, p53

Apéndice G

Funciones lógicas que representan la interconexión del modelo del ciclo celular de mamífero y el modelo TEM

CycD, (NFkB & !Snai2 & !ESE2 & !p16)|(NFkB & Snai2 & !ESE2 & !p16)| . . .
(ESE2 & !Snai2 & !NFkB & !p16)|(NFkB & ESE2 & !Snai2 & !p16)| . . .
(!NFkB & !Snai2 & !ESE2 & !p16)

Rb, (! CycA & ! CycB & ! CycD & ! CycE)|(p27 & ! CycB & ! CycD)| . . .
(p16) | (p53) | (!p16 & !p53 & !p27 & !CycA & !CycB & !CycD & !CycE)

E2F, (! Rb & ! CycA & ! CycB & !p53 & !Snai2)| . . .
(p27 & ! Rb & ! CycB & !p53 & !Snai2)| . . .
(!Rb & !CycA & !CycB & !p53 & !Snai2 & !p27)

CycE, (E2F & ! Rb)

CycA, (E2F & ! Rb & ! Cdc20 & ! (Cdh1 & UbcH10))| . . .
(CycA & ! Rb & ! Cdc20 & ! (Cdh1 & UbcH10))

p27, (! CycD & ! CycE & ! CycA & ! CycB)| . . .
(p27 & ! (CycE & CycA) & ! CycB & ! CycD)

Cdc20, CycB

Cdh1, (! CycA & ! CycB) | (Cdc20) | (p27 & ! CycB)

UbcH10, !Cdh1|(Cdh1 & UbcH10 & (Cdc20 | CycA | CycB))

CycB, ! Cdc20 & ! Cdh1

Snai2, (!ESE2 & !NFkB & !Snai2)|(!ESE2 & !NFkB & Snai2)| . . .
(!ESE2 & NFkB & !Snai2)|(!ESE2 & NFkB & Snai2)| . . .
(ESE2 & NFkB & Snai2)

ESE2, (!NFkB & !Snai2 & !ESE2)|(!NFkB & !Snai2 & ESE2)| . . .
 (!NFkB & Snai2 & ESE2)|(NFkB & !Snai2 & !ESE2)| . . .
(NFkB & !Snai2 & ESE2)
p16, (!p16 & !E2F & p53 & !TELasa & !Snai2)| . . .
 (!p16 & !E2F & p53 & !TELasa & Snai2)| . . .
(!p16 & !E2F & p53 & TELasa & !Snai2)| . . .
(!p16 & E2F & p53 & !TELasa & !Snai2)| . . .
(!p16 & E2F & p53 & !TELasa & Snai2)| . . .
(!p16 & E2F & p53 & TELasa & !Snai2)| . . .
(p16 & !E2F & !p53 & !TELasa & !Snai2)| . . .
(p16 & !E2F & !p53 & TELasa & !Snai2)| . . .
(p16 & !E2F & p53 & !TELasa & !Snai2)| . . .
(p16 & !E2F & p53 & TELasa & !Snai2)| . . .
(p16 & E2F & !p53 & !TELasa & !Snai2)| . . .
(p16 & E2F & !p53 & !TELasa & Snai2)| . . .
(p16 & E2F & !p53 & TELasa & !Snai2)| . . .
(p16 & E2F & p53 & !TELasa & !Snai2)| . . .
(p16 & E2F & p53 & !TELasa & Snai2)| . . .
(p16 & E2F & p53 & TELasa & !Snai2)| . . .
(p16 & E2F & p53 & TELasa & Snai2)
TELasa, (!Snai2 & !ESE2)|(Snai2 & !ESE2)
NFkB, !(!ESE2 & !p16 & !Snai2 & !NFkB)
p53, (!p53 & !NFkB & !TELasa & !p16 & !Snai2)| . . .
 (!p53 & !NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)| . . .
(!p53 & NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)| . . .
(p53 & !NFkB & !TELasa & !p16 & !Snai2)| . . .
(p53 & !NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)| . . .
(p53 & NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)

Apéndice H

Funciones Booleanas del módulo A para el ejemplo 5.3

Network outputs

E2F

targets, factors

CycD, CycD

Rb, (! CycA & ! CycB & ! CycD & ! CycE) | (p27 & ! CycB & ! CycD) | . . .

(p16) | (p53) | (!p16 & !p53 & !p27 & !CycA & !CycB & !CycD & !CycE)

E2F, (! Rb & ! CycA & ! CycB & !p53 & !Snai2) | . . .

(p27 & ! Rb & ! CycB & !p53 & !Snai2) | . . .

(!Rb & !CycA & !CycB & !p53 & !Snai2 & !p27)

CycE, (E2F & ! Rb)

CycA, (E2F & ! Rb & ! Cdc20 & ! (Cdh1 & UbcH10)) | . . .

(CycA & ! Rb & ! Cdc20 & ! (Cdh1 & UbcH10))

p27, (! CycD & ! CycE & ! CycA & ! CycB) | . . .

(p27 & ! (CycE & CycA) & ! CycB & ! CycD)

Cdc20, CycB

Cdh1, (! CycA & ! CycB) | (Cdc20) | (p27 & ! CycB)

UbcH10, ! Cdh1 | (Cdh1 & UbcH10 & (Cdc20 | CycA | CycB))

CycB, ! Cdc20 & ! Cdh1

Snai2, Snai2

p16, p16

p53, p53

Apéndice I

Funciones Booleanas del módulo B para la transición epitelio-mesénquima

Network outputs

CycD, Snai2, p16, p53

targets, factors

CycD, (NFkB & !Snai2 & !ESE2 & !p16) | . . .

(NFkB & Snai2 & !ESE2 & !p16) | . . .

(ESE2 & !Snai2 & !NFkB & !p16) | . . .

(NFkB & ESE2 & !Snai2 & !p16) | . . .

(!NFkB & !Snai2 & !ESE2 & !p16)

E2F, E2F

Snai2, (!ESE2 & !NFkB & !Snai2) | (!ESE2 & !NFkB & Snai2) | . . .

(!ESE2 & NFkB & !Snai2) | (!ESE2 & NFkB & Snai2) | . . .

(ESE2 & NFkB & Snai2)

ESE2, (!NFkB & !Snai2 & !ESE2) | (!NFkB & !Snai2 & ESE2) | . . .

(!NFkB & Snai2 & ESE2) | (NFkB & !Snai2 & !ESE2) | . . .

(NFkB & !Snai2 & ESE2)

p16, (!p16 & !E2F & p53 & !TELasas & !Snai2) | . . .

(!p16 & !E2F & p53 & !TELasas & Snai2) | . . .

(!p16 & !E2F & p53 & TELasas & !Snai2) | . . .

(!p16 & E2F & p53 & !TELasas & !Snai2) | . . .

(!p16 & E2F & p53 & !TELasas & Snai2) | . . .

(!p16 & E2F & p53 & TELasas & !Snai2) | . . .

(p16 & !E2F & !p53 & !TELasas & !Snai2) | . . .

(p16 & !E2F & !p53 & TELasas & !Snai2) | . . .

(p16 & !E2F & p53 & !TELasa & !Snai2)| . . .
 (p16 & !E2F & p53 & !TELasa & Snai2)| . . .
 (p16 & !E2F & p53 & TELasa & !Snai2)| . . .
 (p16 & E2F & !p53 & !TELasa & !Snai2)| . . .
 (p16 & E2F & !p53 & !TELasa & Snai2)| . . .
 (p16 & E2F & !p53 & TELasa & !Snai2)| . . .
 (p16 & E2F & !p53 & TELasa & Snai2)| . . .
 (p16 & E2F & p53 & !TELasa & !Snai2)| . . .
 (p16 & E2F & p53 & !TELasa & Snai2)| . . .
 (p16 & E2F & p53 & TELasa & !Snai2)| . . .
 (p16 & E2F & p53 & TELasa & Snai2)
 TELasa, (!Snai2 & !ESE2)|(Snai2 & !ESE2)
 NFkB, !(ESE2 & !p16 & !Snai2 & !NFkB)
 p53, (!p53 & !NFkB & !TELasa & !p16 & !Snai2)| . . .
 (!p53 & !NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)| . . .
 (!p53 & NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)| . . .
 (p53 & !NFkB & !TELasa & !p16 & !Snai2)| . . .
 (p53 & !NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)| . . .
 (p53 & NFkB & !TELasa & p16 & !Snai2)

Apéndice J

Dinámica asíncrona de una red Booleana

En este modo de operación solamente se actualiza una variable de estado $x_i(t + \tau) = f_i(I(x_i(t)))$ de todo el estado $X(t)$.

Definición 5.1. Para cada $X(t) \in \Omega$ si se considera una sola variable de estado $x_i(t)$ a ser actualizada da lugar a n conjuntos de funciones de Booleanas:

$$\begin{aligned}
 F_1(X(t)) &= \{f_1(I(x_1(t))), x_2(t), \dots, x_n(t)\} \\
 F_2(X(t)) &= \{x_1(t), f_2(I(x_2(t))), \dots, x_n(t)\} \\
 &\vdots \\
 F_i(X(t)) &= \{x_1(t), x_2(t), \dots, f_i(I(x_i(t))), \dots, x_n(t)\} \\
 &\vdots \\
 F_n(X(t)) &= \{x_1(t), x_2(t), \dots, f_n(I(x_n(t)))\}
 \end{aligned}$$

luego el estado $X_i(t + \tau)$ designa el vector sucesor cuando es considerada la variable de estado $x_i(t)$:

$$X_i(t + \tau) = (x_1(t) \dots x_{i-1}(t) f_i(I(x_i(t))) x_{i+1}(t) \dots x_n(t))^T \quad (5.8)$$

entonces cada estado $X(t) \in \Omega$ tiene asignados $X_i(t + \tau)$ sucesores y funciones $F_i(X) =$

$X_i(t + \tau) \forall i \in \{1, 2, \dots, n\}$ donde $n = \text{número de nodos de la red Booleana}$.

Definición 5.2. *El conjunto $Q(X)$ indica cuales nodos pueden ser actualizados a partir del estado $X(t)$, es decir:*

$$Q(X(t)) = \{v_i \in V \mid x_i(t) \neq x_i(t + \tau)\} \subset V \quad (5.9)$$

Suposición 1: en cada tiempo discreto t a lo más un nodo es actualizado.

Suposición 2: Cada estado $X(t) \in \Omega$ y $X(t) \neq F(X(t))$ tiene exactamente $Q(X(t))$ sucesores.

Definición 5.3. *La gráfica de transición asíncrona de la red $R = (V, E, F)$ es la gráfica dirigida $G^{as} = (\Omega, S)$ donde el conjunto de nodos es el espacio de estados $\Omega = \{0, 1\}^n$ y S es el conjunto de aristas dirigidas tal que la arista:*

$$"X(t) \longrightarrow X_i(t + \tau)"$$

tiene asignado un par $(X(t), X_i(t + \tau)) \in S$ si a lo más un nodo j -ésimo es actualizado, es decir:

$$\begin{aligned} \exists_j, x_j(t + \tau) &= f_j(I(x_j(t))) = 1 - x_j(t) \\ x_i(t + \tau) &= x_i, \forall i \neq j \end{aligned} \quad (5.10)$$

Ejemplo 5.1. *Considere la red Booleana 3-dimensional $R = (V, E, F)$ del ejemplo 1.2. Dibuje la gráfica de transición asíncrona de esta red.*

El número de objetos del espacio de estados Ω es $2^3 = 8$, a continuación se determinan los posibles estados sucesores $X_i(t + \tau)$ para cada estado $X(t)$.

El cuadro 5.2 muestra el estado sucesor $X(t + \tau)$ del estado $X(t) = (000)^T$.

$x_1(t)$	$x_2(t)$	$x_3(t)$	$x_1(t + \tau)$	$x_2(t + \tau)$	$x_3(t + \tau)$	$Q(X(t))$
0	0	0	0	0	0	v_3

Cuadro 5.2: Estados y estados sucesores

Se observa que: $x_1(t) = x_1(t + \tau)$, $x_2(t) = x_2(t + \tau)$ y $x_3(t) \neq x_3(t + \tau)$

Como $Q(X(t)) = \{v_3\}$ solamente existe una arista para este estado $X(t)$ y una sola función Booleana $F_3 = \{x_1(t), x_2(t), x_3(t + \tau)\}$, la figura 5.6 muestra la arista dirigida entre el estado y el único estado sucesor.



Figura 5.6: Actualización asíncrona del estado $X(t)$

El cuadro 5.3 muestra el estado sucesor $X(t + \tau)$ del estado $X(t) = (001)^T$.

$x_1(t)$	$x_2(t)$	$x_3(t)$	$x_1(t + \tau)$	$x_2(t + \tau)$	$x_3(t + \tau)$	$Q(X(t))$
0	0	1	1	0	1	v_1

Cuadro 5.3: Estados y estados sucesores

Se observa que: $x_1(t) \neq x_1(t + \tau)$, $x_2(t) = x_2(t + \tau)$ y $x_3(t) = x_3(t + \tau)$

Como $Q(X(t)) = \{v_1\}$ solamente existe una arista para este estado $X(t)$ y una sola función Booleana $F_1 = \{x_1(t + \tau), x_2(t), x_3(t)\}$, la figura 5.7 muestra la arista dirigida entre el estado y el único estado sucesor.



Figura 5.7: Actualización asíncrona del estado $X(t)$

El cuadro 5.4 muestra el estado sucesor $X(t + \tau)$ del estado $X(t) = (010)^T$.

$x_1(t)$	$x_2(t)$	$x_3(t)$	$x_1(t + \tau)$	$x_2(t + \tau)$	$x_3(t + \tau)$	$Q(X(t))$
0	1	0	0	0	0	v_2

Cuadro 5.4: Estados y estados sucesores

Se observa que: $x_1(t) = x_1(t + \tau)$, $x_2(t) \neq x_2(t + \tau)$ y $x_3(t) = x_3(t + \tau)$

Como $Q(X(t)) = \{v_2\}$ solamente existe una arista para este estado $X(t)$ y una sola función Booleana $F_2 = \{x_1(t), x_2(t + \tau), x_3(t)\}$, la figura 5.8 muestra la arista dirigida entre el estado y el único estado sucesor.



Figura 5.8: Actualización asíncrona del estado $X(t)$

El cuadro 5.5 muestra el estado sucesor $X(t + \tau)$ del estado $X(t) = (011)^T$.

$x_1(t)$	$x_2(t)$	$x_3(t)$	$x_1(t + \tau)$	$x_2(t + \tau)$	$x_3(t + \tau)$	$Q(X(t))$
0	1	1	0	0	0	v_2, v_3

Cuadro 5.5: Estados y estados sucesores

Se observa que: $x_1(t) = x_1(t + \tau)$, $x_2(t) \neq x_2(t + \tau)$ y $x_3(t) \neq x_3(t + \tau)$

Como $Q(X(t)) = \{v_2, v_3\}$ existen dos aristas para este estado $X(t)$ y dos funciones Booleanas $F_2 = \{x_1(t), x_2(t + \tau), x_3(t)\}$ y $F_3 = \{x_1(t), x_2(t), x_3(t + \tau)\}$, la figura 5.9 muestra las aristas dirigidas entre el estado y los estados sucesores.

El cuadro 5.6 muestra el estado sucesor $X(t + \tau)$ del estado $X(t) = (100)^T$.

Se observa que: $x_1(t) \neq x_1(t + \tau)$, $x_2(t) = x_2(t + \tau)$ y $x_3(t) \neq x_3(t + \tau)$

Como $Q(X(t)) = \{v_1, v_3\}$ existen dos aristas para este estado $X(t)$ y dos funciones Booleanas $F_1 = \{x_1(t + \tau), x_2(t), x_3(t)\}$ y $F_3 = \{x_1(t), x_2(t), x_3(t + \tau)\}$, la figura 5.10

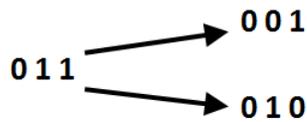


Figura 5.9: Actualización asíncrona del estado $X(t)$

$x_1(t)$	$x_2(t)$	$x_3(t)$	$x_1(t + \tau)$	$x_2(t + \tau)$	$x_3(t + \tau)$	$Q(X(t))$
1	0	0	0	0	1	v_1, v_3

Cuadro 5.6: Estados y estados sucesores

muestra las aristas dirigidas entre el estado y los estados sucesores.

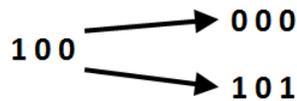


Figura 5.10: Actualización asíncrona del estado $X(t)$

El cuadro 5.7 muestra el estado sucesor $X(t + \tau)$ del estado $X(t) = (101)^T$.

$x_1(t)$	$x_2(t)$	$x_3(t)$	$x_1(t + \tau)$	$x_2(t + \tau)$	$x_3(t + \tau)$	$Q(X(t))$
1	0	1	1	1	1	v_2

Cuadro 5.7: Estados y estados sucesores

Se observa que: $x_1(t) = x_1(t + \tau)$, $x_2(t) \neq x_2(t + \tau)$ y $x_3(t) = x_3(t + \tau)$

Como $Q(X(t)) = \{v_2\}$ solamente existe una arista para este estado $X(t)$ y una sola función Booleana $F_2 = \{x_1(t), x_2(t + \tau), x_3(t)\}$, la figura 5.11 muestra la arista dirigida entre el estado y el único estado sucesor.

El cuadro 5.8 muestra el estado sucesor $X(t + \tau)$ del estado $X(t) = (110)^T$.



Figura 5.11: Actualización asíncrona del estado $X(t)$

$x_1(t)$	$x_2(t)$	$x_3(t)$	$x_1(t + \tau)$	$x_2(t + \tau)$	$x_3(t + \tau)$	$Q(X(t))$
1	1	0	0	0	0	v_1, v_2

Cuadro 5.8: Estados y estados sucesores

Se observa que: $x_1(t) \neq x_1(t + \tau)$, $x_2(t) \neq x_2(t + \tau)$ y $x_3(t) = x_3(t + \tau)$

Como $Q(X(t)) = \{v_1, v_2\}$ existen dos aristas para este estado $X(t)$ y dos funciones Booleanas $F_1 = \{x_1(t + \tau), x_2(t), x_3(t)\}$ y $F_2 = \{x_1(t), x_2(t + \tau), x_3(t)\}$, la figura 5.12 muestra las aristas dirigidas entre el estado y los estados sucesores.

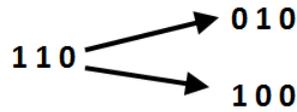


Figura 5.12: Actualización asíncrona del estado $X(t)$

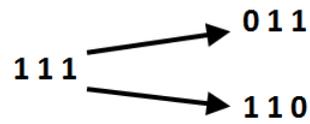
El cuadro 5.9 muestra el estado sucesor $X(t + \tau)$ del estado $X(t) = (111)^T$.

$x_1(t)$	$x_2(t)$	$x_3(t)$	$x_1(t + \tau)$	$x_2(t + \tau)$	$x_3(t + \tau)$	$Q(X(t))$
1	1	1	0	1	0	v_1, v_3

Cuadro 5.9: Estados y estados sucesores

Se observa que: $x_1(t) \neq x_1(t + \tau)$, $x_2(t) = x_2(t + \tau)$ y $x_3(t) \neq x_3(t + \tau)$

Como $Q(X(t)) = \{v_1, v_3\}$ existen dos aristas para este estado $X(t)$ y dos funciones Booleanas $F_1 = \{x_1(t + \tau), x_2(t), x_3(t)\}$ y $F_3 = \{x_1(t), x_2(t), x_3(t + \tau)\}$, la figura 5.13 muestra las aristas dirigidas entre el estado y los estados sucesores.

Figura 5.13: Actualización asíncrona del estado $X(t)$

En la dinámica asíncrona un estado $X(t)$ puede tener más de un sucesor, a diferencia de la dinámica síncrona donde solo existe un sucesor por estado $X(t)$. La gráfica de transición asíncrona de este ejemplo se muestra en la figura 5.14.

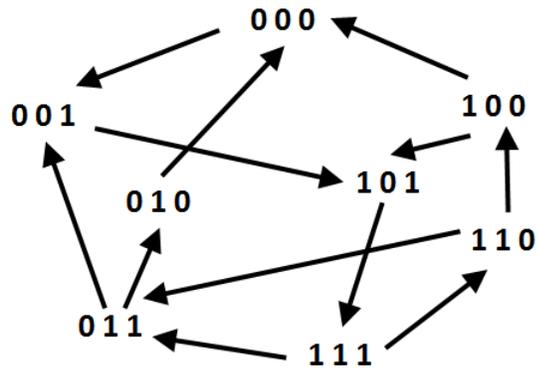


Figura 5.14: Gráfica de transición asíncrona del ejemplo 1.7

Bibliografía

- [1] Fauré A, Naldi A, Chaouiya C, and Thiéffry D. Dynamical analysis of a generic boolean model for the control of the mammalian cell cycle. *Bioinformatics*, 22(14):e124–e131, 2006.
- [2] Méndez-López LF, Dávila-Velderrain J, Enriquez-Olguín C, et al. Dynamic network and epigenetic landscape model of a regulatory core underlying spontaneous immortalization and epithelial carcinogenesis. en proceso de revisión, 2015.
- [3] Fauré A, Naldi A, Lopez F, et al. Modular logical modelling of the budding yeast cell cycle. *Molecular BioSystems*, 5(12):1787–1796, 2009.
- [4] Domínguez-Hüttinger E, Tanaka R J, Barahona M, and Ono M. Risk factor-dependent dynamics of atopic dermatitis: Modelling multi-scale regulation of epithelium homeostasis. *Interface Focus*, 3(2), 2013.
- [5] Chaves M and Tournier L. Predicting the asymptotic dynamics of large biological networks by interconnections of boolean modules. *IEEE Conference on Decision and Control*, Dec. 2011.
- [6] Wang R, Saadatpour A, and Albert R. Boolean modeling in systems biology: an overview of methodology and applications. *Phys. Biol.*, 9(5):055001, 2012.
- [7] Aldana M. Redes complejas. *Notes written for the Summer School of Physics*, Noviembre 2006.
- [8] Álvarez Buylla ER, Chaos Á, Aldana M, et al. Floral morphogenesis: Stochastic explorations of a gene network epigenetic landscape. *PLoS ONE*, 3(11):e3626, 2008.
- [9] Tournier L and Chaves M. Uncovering operational interactions in genetic networks using asynchronous boolean dynamics. *inria-00325914v2*, [Research Report] RR-6703, 2008.

-
- [10] Fauré A, Naldi A, Chaouiya C, and Thieffry D. Dynamical analysis of a generic boolean model for the control of the mammalian cell cycle. *Bioinformatics*, 22(14):e124–e131, 2006.
- [11] Novak B and Tyson J J. A model for restriction point control of the mammalian cell cycle. *Theor. Biol.*, 230:563–579, 2004.
- [12] Behrens J et al. The e-cadherin promoter: functional analysis of a g.c-rich region and an epithelial cell-specific palindromic regulatory element. *Proc Natl Acad Sci*, 88(24):11495–9, 1991.
- [13] Coppe J P et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic ras and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol.*, 6:e301, 2008.
- [14] Lee J M et al. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol*, 172(7):973–81, 2006.
- [15] Gonzalez A, Naldi A, Sánchez L, et al. Ginsim: A software suite for the qualitative modelling simulation and analysis of regulatory networks. *Biosystems*, 84:91–100, 2006.
- [16] Venables W N, Smith D M, and the R Core Team. An introduction to R. Versión 3.1.3, 2015.