

La morfogénesis como resultado de la transmisión e integración de información biológica

L. de J. Martínez-Lomeli y P. Padilla-Longoria

Recibido el 31 de agosto de 2010; aceptado el 4 de octubre de 2011

En su artículo original de “La base química de la morfogénesis”, A.M. Turing [1] propuso un mecanismo basado en el efecto combinado de difusión y reacción química de dos diferentes morfógenos, con el objeto de explicar la emergencia de patrones. En ese mismo trabajo él sugirió que este enfoque puede ser utilizado en redes de regulación genéticas. Sin embargo esta aproximación ha sido criticada debido a que los así llamados morfógenos no ha sido difícil indentificarlos en distintos escenarios. En este artículo proponemos que el efecto de difusión y reacción química puede ser remplazado o complementado por mecanismos de comunicación intercelular. Conceptualmente esto es equivalente a decir que lo que se difunde efectivamente es información. En otras palabras, la información puede ser considerada como el morfógeno equivalente. Presentamos también un formalismo basado en el cálculo-II estocástico que permite obtener patrones en un caso prototípico, llamado el activador-inhibidor.

Descriptores: Genetic regulatory networks; morphogenesis; reaction-diffusion equations; stochastic-II calculus.

In his original paper on the chemical basis of morphogenesis, A.M. Turing [1] proposes a mechanism based on the combined effect of diffusion and two reacting morphogens to explain the emergence of patterns. In the same paper he suggests that this framework can be applied to the case of genetic regulatory networks. This approach has been criticized since the so called morphogenes have been difficult to identify in many cases. In this paper we propose that the effect of diffusion and chemical reactions can be either replaced or complemented by intercellular communication mechanisms. Conceptually this is equivalent to saying that what is effectively diffusing is information. In other words, that information can be treated as the actual morphogene. We present a formalism based on stochastic II-calculus that enables us to obtain patterns in a prototypical case, namely, the activator-inhibitor system.

Keywords: Ecuaciones de reacción-difusión; cálculo-II estocástico; morfogénesis; redes de regulación genética.

PACS: 87.17.Aa; 87.18.La; 87.16.Yc; 87.17.-d; 87.10.+e

1. Introducción

La formación de estructuras en la Naturaleza es uno de los problemas más interesantes y complejos en la biología del desarrollo. Diversos mecanismos y modelos han sido propuestos para explicar el surgimiento de patrones en sistemas biológicos. En este trabajo nos enfocamos en uno de ellos, el que propuso A. Turing en 1952 que él mismo llama *La base química de la morfogénesis* [1]. Esta propuesta ha sido controvertida y sujeta a muy diversas críticas, en parte al menos, porque las sustancias que en su planteamiento son responsables de la morfogénesis al difundirse y reaccionar químicamente de manera simultánea, han sido difíciles de identificar en sistemas biológicos (ver sin embargo [2]), en donde se proporciona evidencia experimental de la existencia de este tipo de patrones en química).

Nuestro objetivo es hacer ver que el modelo de Turing puede justificarse sin necesidad de que haya sustancias que se difundan en el medio considerado, sino que este proceso de difusión puede ser sustituido por otros que involucren diversos tipos de comunicación (señalización intercelular de diversas índoles, incluyendo transmisión de señales a través de la membrana celular, transporte activo, procesos mecánicos, efectos piezoeléctricos, etc.). Esto siempre y cuando, de manera equivalente, haya un morfógeno *efectivo* que se difunda y que proponemos identificar como la información que se propaga a través del sistema.

Para ello, partimos del modelo original de ecuaciones de reacción-difusión propuesto por Turing y formulamos una versión discreta, tal como se hace normalmente en la implementación del método de diferencias finitas. Hacemos ver que dicha discretización no es otra cosa que una regla de mayoría en el contexto de autómatas celulares. Posteriormente usando metodologías adecuadas para el estudio de procesos concurrentes de comunicación en sistemas biológicos provenientes del cálculo II-estocástico [3] y su extensión para representar sistemas bioquímicos [4], mostramos que este modelo discreto es equivalente a considerar la transmisión de información a través de canales de comunicación, de tal forma que el estado del sistema en cierta posición a un cierto tiempo depende de la información recibida, de su estado mismo en tiempos anteriores y de la forma en la que integre a ambos. Finalmente, utilizamos esta propuesta para presentar ejemplos específicos. Desarrollamos en detalle una versión del sistema activador-inhibidor [5] que es un modelo prototípico y mostramos simulaciones numéricas.

La estructura del trabajo es la siguiente. En la primera sección recordamos los elementos centrales del modelo de Turing y mostramos que en una versión discreta, la difusión puede entenderse como señalización a través de canales. En la sección dos presentamos un ejemplo específico de sistema de reacción difusión, el activador-inhibidor. En la sección tres presentamos nuestra justificación de uso de las álgebras de procesos y en particular del cálculo II-estocástico que requerimos para implementar el modelo. Dicho modelo y las simu-

laciones correspondientes para el sistema activador-inhibidor constituyen el contenido de la sección cuatro. La sección cinco está dedicada a conclusiones, trabajo futuro y problemas abiertos. Finalmente en el apéndice se da una probable implementación biológica de un sistema activador-inhibidor sintético.

2. El modelo de Turing

En el modelo de Turing original [1] se propone que la formación de ciertas estructuras biológicas (patrones espaciales) se debe a la combinación de dos mecanismos. Por una parte se propone la existencia de dos químicos que se difunden en la región en donde el proceso morfogénico tiene lugar. Estas sustancias se conocen como morfógenos. Por otra parte se supone también que, además, reaccionan químicamente entre sí. En un principio esta propuesta parece poco intuitiva, pues la difusión tendería a homogeneizar las concentración de los morfógenos en el medio. A su vez, es de esperarse que como resultado de la reacción se llegue a un equilibrio químico en el que la concentraciones se establezcan en el tiempo. En resumen, cada uno de los mecanismos propuestos produciría patrones espacialemnte homogéneos. Lo sorprendente de la propuesta es que al actuar de manera simultánea, los morfógenos que se difunden y reaccionan químicamente pueden dar origen a estructuras espacio-temporales no homogéneas. Si denotamos por $u(x, y, t)$ y $v(x, y, t)$ las concentraciones respectivas de los morfógenos en un dominio bidimensional como funciones de la posición, (x, y) , y del tiempo, t , las ecuaciones de Turing se pueden escribir de forma adimensional como

$$\begin{aligned} u_t &= \gamma f(u, v) + \Delta u \\ v_t &= \gamma g(u, v) + d\Delta v, \end{aligned} \tag{1}$$

en donde γ es un parámetro positivo, $f(u, v)$ y $g(u, v)$ representan la cinética química de los morfógenos, d es la razón de los coeficientes de difusión de los mismos y Δ es el operador de Laplace en dos dimensiones [6].

A continuación mostramos que si analizamos por separado en el modelo de Turing la parte correspondiente a la difusión, ésta puede entenderse de manera efectiva como el promedio de la superposición de cuatro canales de comunicación de una celda con sus vecinos. En efecto, utilizando diferencias finitas [7] tenemos que el laplaciano de una función expresado como:

$$\Delta u = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2}$$

y aproximando las primeras derivadas parciales mediante

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial x} &= \frac{1}{\Delta x} (u(x + \Delta x) - u(x)) \quad \text{en } x \\ \frac{\partial u}{\partial x} &= \frac{1}{\Delta x} (u(x) - u(x - \Delta x)) \quad \text{en } x - \Delta x \end{aligned}$$

mientras que las segundas derivadas parciales quedarían aproximadas por

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(x) &= \frac{1}{\Delta x} \left[\frac{\partial u}{\partial x}(x) - \frac{\partial u}{\partial x}(x - \Delta x) \right] \\ &= \frac{1}{\Delta x^2} [u(x + \Delta x) - 2u(x) + u(x - \Delta x)] \end{aligned}$$

y finalmente la versión aproximada discreta del laplaciano

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(x) = \frac{2}{\Delta x^2} \left[\frac{u(x + \Delta x) + u(x - \Delta x)}{2} - u(x) \right] \tag{2}$$

De manera análoga se puede proceder para la variable v .

Sin embargo, la última expresión (2) puede interpretarse de la siguiente manera. El valor del laplaciano en un celda se obtiene de tomar un promedio de los valores de las concentraciones en las celdas vecinas y su diferencia con el valor del centro mismo. En otras palabras, se tiene una especie de regla de mayoría, de tal forma que si el promedio de las concentraciones en los vecinos es menor que en la celda central, el morfógeno saldría (flujo negativo), mientras que en el caso contrario, el flujo de morfógeno sería hacia dentro (flujo positivo).

Estas interacciones entre celdas centrales y sus vecinos ortogonales pueden representarse como procesos del cálculo-II los cuales comparten canales de comunicación entre los mismos. La difusión de un morfógeno puede entenderse dentro del cálculo-II como un nombre que se transmite entre procesos a través de los canales de comunicación entre celdas. Dependiendo de las interacciones y la movilidad de nombres que exista entre ellos, los procesos de la celda central evolucionarán en formas específicas todo de acuerdo a la regla de mayoría presentada. Más adelante se amplía esta propuesta.

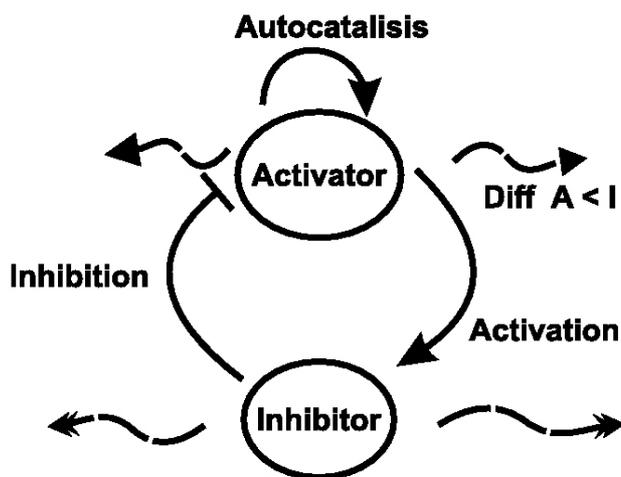


FIGURA 1. Sistema Activador-Inhibidor.

3. Un sistema de reacción difusión clásico: El Activador-Inhibidor

Uno de los mecanismos clásicos que cumplen las características postuladas por Turing es el llamado Activador-Inhibidor de [5]. Este sistema considera la existencia e interacción química y/o biológica de morfógenos llamados activador e inhibidor. Localmente el activador se autoinduce por medio de una autocatálisis y además promueve la producción de inhibidor, el cual a su vez inhibe la producción de activador. Esta descripción representa intuitivamente la cinética química del Activador-Inhibidor (Fig. 1).

Es además usual suponer que la difusión del inhibidor es mayor que la del activador, por lo que se habla de mecanismos de inhibición de largo alcance y de activación de corto alcance.

Inicialmente existen concentraciones distribuidas espacialmente de activador y/o inhibidor, *i.e.*, la condición inicial del sistema. La forma en que interactúan estos morfógenos dada una concentración inicial de activador en un lugar del medio específico es la siguiente: dado el mecanismo de activación de corto alcance y de inhibición de largo alcance, las zonas cerca del lugar donde inicialmente la concentración de activador es mayor se mantendrán activadas gracias a la autocatálisis o retroalimentación positiva, mientras que en lugares más lejanos el inhibidor llegará más rápido y se mantendrán desactivadas (Fig. 2). Con base en estas descripciones intuitivas es posible construir un modelo de Activador-Inhibidor por medio de un álgebra de procesos como el cálculo Π -estocástico de la siguiente sección, modelando la interacción de los morfógenos (cinética química) y su difusión en forma discreta utilizando la regla de mayoría presentada en la sección anterior. Mencionamos que, si bien este mecanismo ha sido sujeto a críticas, existen algunos sistemas biológicos en los que los mecanismos de activación e inhibición han sido identificados y este modelo ha sido usado de manera satisfactoria para explicar la aparición de patrones.

4. Álgebras de procesos y sistemas de reacción difusión

Las álgebras de procesos, en particular el cálculo Π , han sido ampliamente estudiadas y usadas en algunos procesos de comunicación (por ejemplo en telefonía celular) y en otros tipos de sistemas que involucran concurrencia como manejo de bases de datos y criptografía. Sin embargo, a pesar de haber sido utilizados en el estudio de fenómenos químicos y biológicos como reacciones químicas, redes de regulación genética, vías de señalización bioquímica, hasta donde tenemos conocimiento, no han sido usadas en el estudio de la formación de patrones y de la morfogénesis en biología. Es en este sentido la contribución fundamental de este trabajo, es decir, el uso de esta herramienta en el estudio de la emergencia de estructuras espacio-temporales. Dado lo anterior,

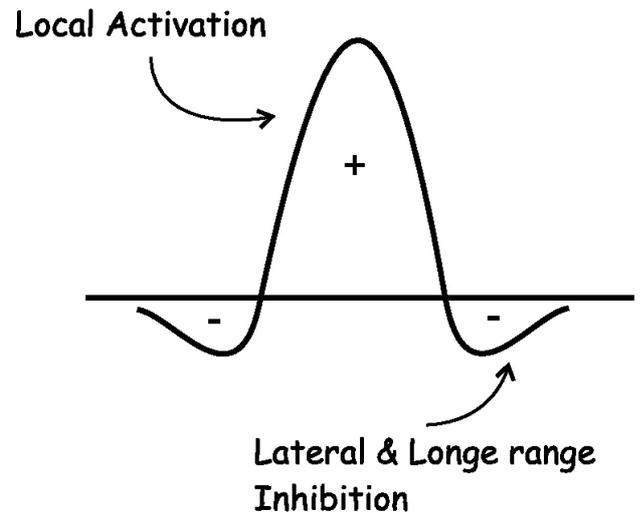


FIGURA 2. Activación lateral e inhibición a larga distancia. Tomada de Ref. 6.

referimos al lector no familiarizado con los elementos básicos del cálculo Π a las diversas referencias estándar [3,8,9].

El reproducir patrones espacio-temporales con álgebras de procesos requiere un tipo de semántica formal especializada con la cual se puedan describir correctamente sistemas de reacción difusión (SRD). Los mecanismos subyacentes en este tipo de sistemas consideran la cinética de las reacciones químicas de las especies involucradas y además las constantes de difusión de las mismas. Actualmente existen diversas extensiones del cálculo Π -estocástico (SPi) [3], como el cálculo Π -bioquímico [4], que modelan correctamente los sistemas de reacciones químicas como los encontrados en SRD; sin embargo no existe una semántica formal que pueda describir y modelar la difusión de sustancias químicas o biológicas. Además los agentes en SPi no poseen una referencia espacial específicaⁱ. Por este motivo nuestro enfoque consiste en modelar estructuras espacio-temporales por medio de una aproximación distinta: usando cálculo Π -estocástico en un contexto discreto con índices en el espacio. Este enfoque tiene a su vez tiene su contraparte en ecuaciones diferenciales utilizando métodos de diferencias finitas (Sec. 2).

Nos parece pertinente mencionar que desde el punto de vista de modelación, el SPi ofrece algunas ventajas sobre el enfoque tradicional de ecuaciones diferenciales parciales. Específicamente, la posibilidad de incluir mecanismos de comunicación intercelular de manera más realista que en el contexto de ecuaciones diferenciales parciales sólo se puede si se conoce la forma funcional explícita de tales mecanismos. Mientras que, en el contexto del SPi, la comunicación puede ser tomada en cuenta directamente justamente como canales adicionales, incluso de una manera análoga a como probablemente ocurran en la realidad, es decir por medio de canales en la membrana celular. En este sentido, cada enfoque ofrece ventajas y desventajas, sin embargo, creemos que a pesar

de la dificultad inicial que pueda representar el familiarizarse con este formalismo, se pueden desarrollar modelos más realistas y flexibles.

El uso de SPI es justificado por la propuesta de que el Activador-Inhibidor (*AI*) puede ser visto como un sistema de regulación genética como los propuestos en Ref. 11 y modelados en Spi en Ref. 12. Este sistema interactúa con sistemas análogos en distintas posiciones espaciales y dependiendo de estas interacciones, así como de su propio estado pueden generar estructuras espacio-temporales (Regla de Mayoría). Esta noción concuerda con la descripción de la discretización del laplaciano en el plano de la Sec. 2 cuando tomamos vecindades como la de Von Neumann de los autómatas celulares [13].

De este modo se pretende modelar un arreglo de $m \times n$ celdas representadas en el plano, cada una de las cuales interactúa con sus vecinos ortogonales y todas ellas contienen un sistema *AI*. Este arreglo se puede considerar como una abstracción de un tejido celular homogéneo. Según lo propuesto por Turing, necesitamos perturbaciones iniciales tales que el sistema global alcance un estado de inestabilidad y eventualmente se generen patrones estacionarios. Esta no homogeneidad la podemos alcanzar mediante la modificación del modelo *AI* en SPI produciendo las condiciones iniciales necesarias de manera aleatoria como lo veremos más adelante.

Un punto muy importante que es consecuencia de la descripción del sistema global con SPI al modelar un tejido celular, es que la difusión de un morfógeno *per se* puede ser reemplazada por una comunicación efectiva con celdas vecinas, lo que significa que lo que se transmite no es otra cosa sino informaciónⁱⁱ y esto es suficiente para la formación de estructuras espacio temporales no triviales.

5. Modelo del sistema Activador Inhibidor usando Cálculo Π -Estocástico

Tomando la descripción del Activador-Inhibidor [5] es posible modelar su comportamiento usando las nociones de compuertas lógicas positivas y negativas (*positive and negative gates*) encontradas en Ref. 9 con el fin de tratar el *AI* como un modelo de una red de regulación genéticaⁱⁱⁱ. En este tipo de redes existe un número arbitrario de genes los cuales interactúan mediante regulaciones positivas y negativas, lo que eventualmente puede desencadenar la formación de alguna estructura no trivial en el organismo.

Nuestra propuesta contempla la existencia de dos genes o sitios de regulación con funcionamiento análogo al *AI*. Estos genes abstractos, pueden ser reprimidos o inducidos por distintos mecanismos. Sin embargo la forma de inhibición de los genes utilizada en el presente trabajo será el análogo a la represión por parte de algún elemento biológico o químico que se adhiere en sitios de regulación. Un ejemplo de ello es un oscilador biológico presentado en Ref. 15 de tres genes que se reprimen entre sí. La inducción por su parte será nuevamente el análogo al realizado en un promotor por parte de un factor

de transcripción específico que desencadena una regulación positiva.

5.1. Modelo de una celda aislada

El primer modelo presentado describe una única célula con el sistema *AI* interno, es por ello que la difusión en el medio circundante no es considerada (3). En el modelo es necesario definir dos procesos principales en SPI: el *Activador* e *Inhibidor*. El proceso *Activador* puede ser modelado como una compuerta híbrida positiva y negativa; de este modo el activador recibe dos señales distintas, la propia (*act*) y la del inhibidor (*inh*). El proceso *Inhibidor* puede verse como una compuerta positiva donde la única señal recibida es la del activador (*act'*).

$$\begin{aligned} \text{Activador} &\equiv \tau_{basA}. (\text{SignA} | \text{SignA}' | \text{Activador}) \\ &\quad + \text{act}. \tau_{ind}. (\text{SignA} | \text{SignA}' | \text{Activador}) \\ &\quad + \text{inh}. \tau_{unb}. \text{Activador} \\ \text{SignA} &\equiv \overline{\text{act}}. \text{SignA} + \tau_{degA} \\ \text{SignA}' &\equiv \overline{\text{act}'}. \text{SignA}' + \tau_{degA} \\ \text{Inhibidor} &\equiv \tau_{basI}. (\text{SignI} | \text{Inhibidor}) \\ &\quad \text{act}' . \tau_{ind}. (\text{SignI} | \text{Inhibidor}) \\ \text{SignI} &\equiv \overline{\text{inh}}. \text{SignI} + \tau_{degI} \\ \text{AI} &\equiv (\text{Activador} | \text{Inhibidor}) \end{aligned}$$

Al ser visto el *AI* como una red de regulación genética, el proceso *Activador* mantiene un estado basal de producción de su propia señal. Esto es representado mediante una tasa denotada *bas* en τ_{bas} seguido de la producción de sus propias señales *SignA* y *SignA'*. Además puede recibir dos señales de regulación por los canales *act* e *inh* con ciertas tasas. Esta competencia entre producción basal o recepción de las dos señales adicionales es representada mediante una elección no determinista "+". La función del canal *inh* es poder inhibir al *Activador*, el cual al recibir el estímulo se mantiene "ocupado" hasta que la señal del inhibidor pierda efecto, esto es representado por τ_{unb} . Cuando es completada una recepción a través del canal *act* (activación), el *Activador* comienza a producir sus señales *SignA* y *SignA'* con una mayor tasa de producción (inducción) dada por *ind* en la acción interna τ_{ind} . Las señales *SignA* y *SignA'* emiten la señal del activador en los canales *act* y *act'* respectivamente y al mismo tiempo existe la posibilidad de que se "degraden" con tasa *degA* en τ_{degA} .

El agente *Inhibidor* por su parte posee una descripción parecida al proceso *Activador*. Una de las diferencias es que el proceso *Inhibidor* sólo puede recibir una señal externa, *act'* proveniente del *Activador* que representa una activación positiva del gen. La señal del *Inhibidor* es transmitida a través del canal *inh* la cual puede ser degradada al realizar la acción τ_{degI} con tasa *degI*.

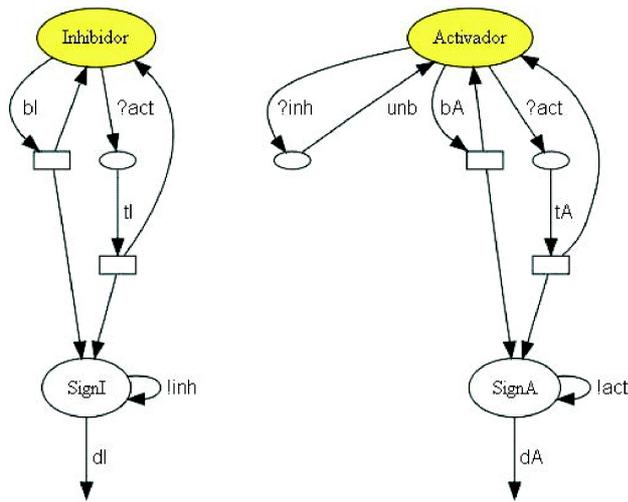


FIGURA 3. Sistema AI en GStII.

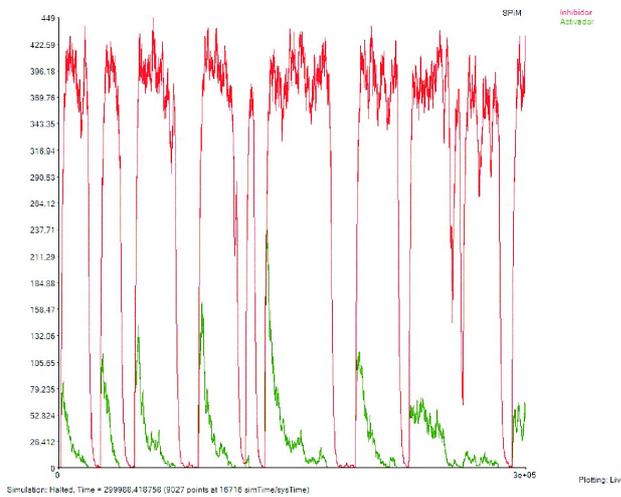


FIGURA 4. Simulación 1.

En la actualidad existe una representación gráfica para el cálculo II-estocástico llamada *GStII* [16], desarrollada para representar mediante una gráfica procesos del cálculo II-estocástico pero con una sintaxis distinta. En la Fig. 3 se puede visualizar las capacidades de los procesos de interactuar más fácilmente. Para aclarar cuestiones de notación $!act$ es igual a \overline{act} , e $?inh$ es igual a inh ; así como τ_{bas} por bA de gA por dA

5.1.1. Resultados Numéricos

Para realizar simulaciones numéricas de nuestro modelo AI utilizamos un simulador desarrollado por A. Phillips, llamado *Stochastic Pi Machine* (SPiM) el cual fue desarrollado con base en una máquina abstracta que simula correctamente procesos del cálculo-II [17]. El código de la simulación de nuestro modelo aparece en el Apéndice.

Luego de realizar varias simulaciones de nuestra versión del activador-inhibidor modelada en SPi, (Figs. 4 y 5), cuando no consideramos la comunicación con más celdas vecinas,

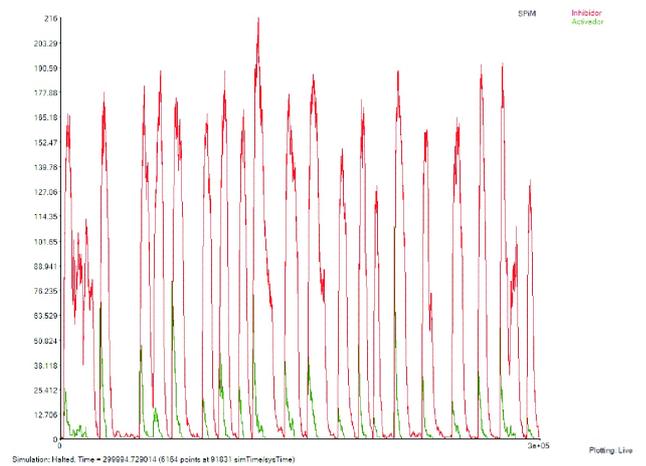


FIGURA 5. Simulación 2.

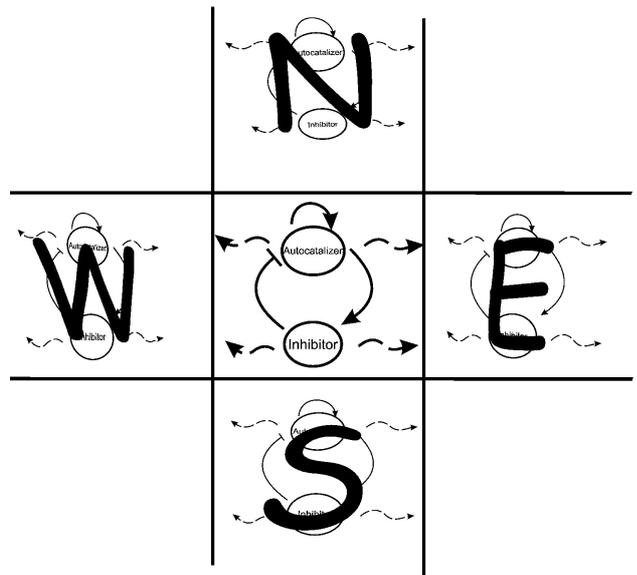


FIGURA 6. Vecindad de Von Neumann.

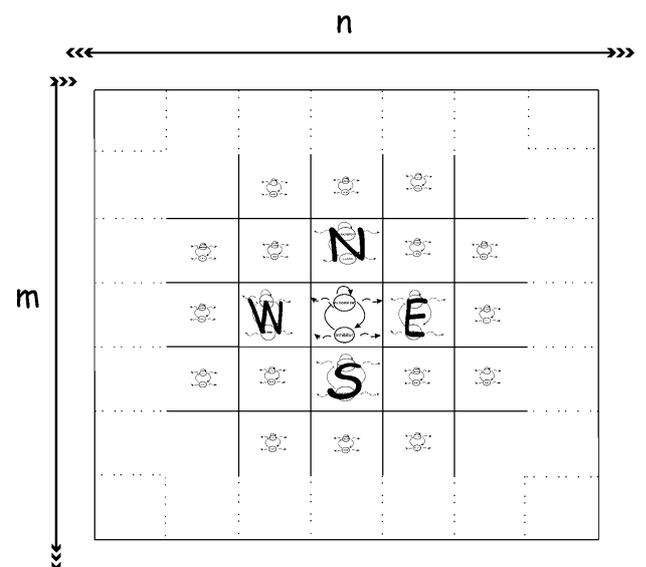


FIGURA 7. Arreglo de $m \times n$.

obtenemos oscilaciones entre el Activador y el Inhibidor bajo los parámetros estándar tomados de otros ejemplos en la documentación del simulador. Esta observación es relevante, pues está relacionada con la aparición de ritmos y oscilaciones biológicas, pero es un tema que no abordamos en el presente trabajo y que estamos estudiando en la actualidad.

Este resultado coincide con un modelo específico de red de una regulación genética en *Arabidopsis Thaliana* en Ref. 18. En este trabajo se hace una aproximación discreta de la dinámica activador-inhibidor. Se parte del plano fase de las soluciones de las ecuaciones diferenciales que se mantienen alrededor de un punto de equilibrio y se considera que están bien descritas por un ciclo alrededor de dicho punto.

5.2. Modelo de un tejido celular, $m \times n$ celdas con un sistema AI cada una

Con el fin de modelar el tejido de células comunicándose entre sí, *i.e.*, con difusión, utilizamos un arreglo de $m \times n$ celdas, de forma análoga a un autómata celular con vecindad de Von Neumann (Fig. 6). La celda central, así como sus vecinos poseen cada una un sistema AI interno. El modelo de $m \times n$

es una extensión de nuestro modelo anterior añadiendo canales de comunicación con los vecinos ortogonales (Fig. 7).

En un tejido abstracto en el cual cada celda tenga un sistema AI interno y si no existe comunicación entre las celdas, el sistema se mantiene en punto de equilibrio estable [6]. Podemos interpretar biológicamente que el tejido abstracto se mantiene homogéneo. Por lo tanto, la condición interesante es cuando existe difusión entre las celdas.

Partimos de nuestro primer modelo (3) basado en las nociones de compuertas lógicas positivas y negativas [9] del activador-inhibidor de la Ref. 5 y añadimos un nuevo canal $diff\ ij$ para cada celda donde ij es identificado de acuerdo a su posición en el arreglo. De este modo la comunicación de la vecindad con la celda i, j -ésima se realizará por medio del canal $diff\ ij$.

El modelo que presentamos es una abstracción de la i, j -ésima celda, de tal forma que para simular un arreglo arbitrario de $m \times n$ es necesario renombrar los parámetros pA y pI especificando el nombre de los canales internos y los canales de comunicación de las celdas vecinas ortogonales. Para tener una referencia más fácil de la posición de estas últimas las ubicamos de acuerdo al conjunto {North, South, East, West}. Y de este modo establecemos la interconectividad del arreglo.

$$\begin{aligned}
 Activador(pA) &\equiv \tau_{basA} \cdot (Act(pA) | Activador(pA)) \\
 &\quad + act\ ij \cdot \tau_{transA} \cdot (Act(pA) | Activador(pA)) \\
 &\quad + inh\ ij \cdot \tau_{unb} \cdot Activador(pA) \\
 &\quad + dif\ ij(com) \cdot (Com(com) | Activador(pA)) \\
 Act(pA) &\equiv (IntSigA(act\ ij) | DiffA(pdA)) \\
 IntSigA(act\ ij) &\equiv \overline{act\ ij} \cdot IntSigA(act\ ij) + \tau_{degIntSigA} \\
 DiffA(pdA) &\equiv \tau_{diffA} \cdot (DiffSigA(difN, act\ N) | DiffSigA(difS, act\ S) \\
 &\quad | DiffSigA(difE, act\ E) | DiffSigA(difW, act\ W)) \\
 DiffSigA(difNeigh, act\ Neigh) &\equiv \overline{difNeigh}(act\ Neigh) \cdot DiffSigA(difNeigh, act\ Neigh) \\
 Inhibidor(pI) &\equiv \tau_{basI} \cdot (Inh(pI) | Inhibidor(pI)) \\
 &\quad + act\ ij \cdot \tau_{transI} \cdot (Inh(pI) | Inhibidor(pI)) \\
 Inh(pI) &\equiv (Sign(inh\ ij) | DiffI(pdI)) \\
 DiffI(pdI) &\equiv \tau_{diffI} \cdot (DiffSig(difN, inh\ N) | DiffSig(difS, inh\ S) \\
 &\quad | DiffSig(difE, inh\ E) | DiffSig(difW, inh\ W)) \\
 IntSigI(inh\ ij) &\equiv \overline{inh\ ij} \cdot IntSigI(inh\ ij) + \tau_{degIntSigI} \\
 DiffSigI(difNeigh, inh\ Neigh) &\equiv \overline{difNeigh}(inh\ Neigh) \cdot DiffSigI(difNeigh, inh\ Neigh) \\
 Com(com) &\equiv \overline{com} \cdot Com(com) + \tau_{degDiff} \\
 pA &= (act\ ij, inh\ ij), (difN, difS, difE, difW), \\
 &\quad (act\ N, act\ S, act\ E, act\ W) \\
 pdA &= (difN, difS, difE, difW), (aN, aS, aE, aW) \\
 pI &= (act\ ij, inh\ ij), (difN, difS, difE, difW), \\
 &\quad (inh\ N, inh\ S, inh\ E, inh\ W) \\
 pdI &= (difN, difS, difE, difW), (inh\ N, inh\ S, inh\ E, inh\ W) \\
 Neigh &= \{North, South, East, West\} \\
 AI\ ij(pA, pI) &\equiv (Activador(pA) | Inhibidor(pI))
 \end{aligned}$$

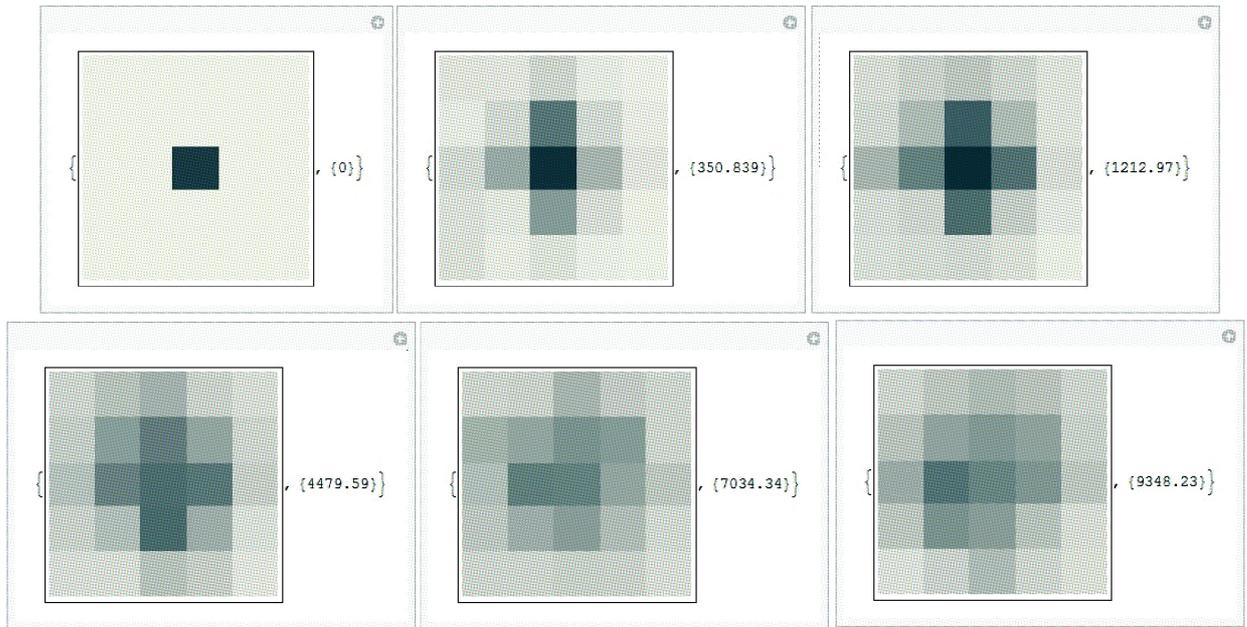


FIGURA 8. 5 × 5 celdas con inducción central.

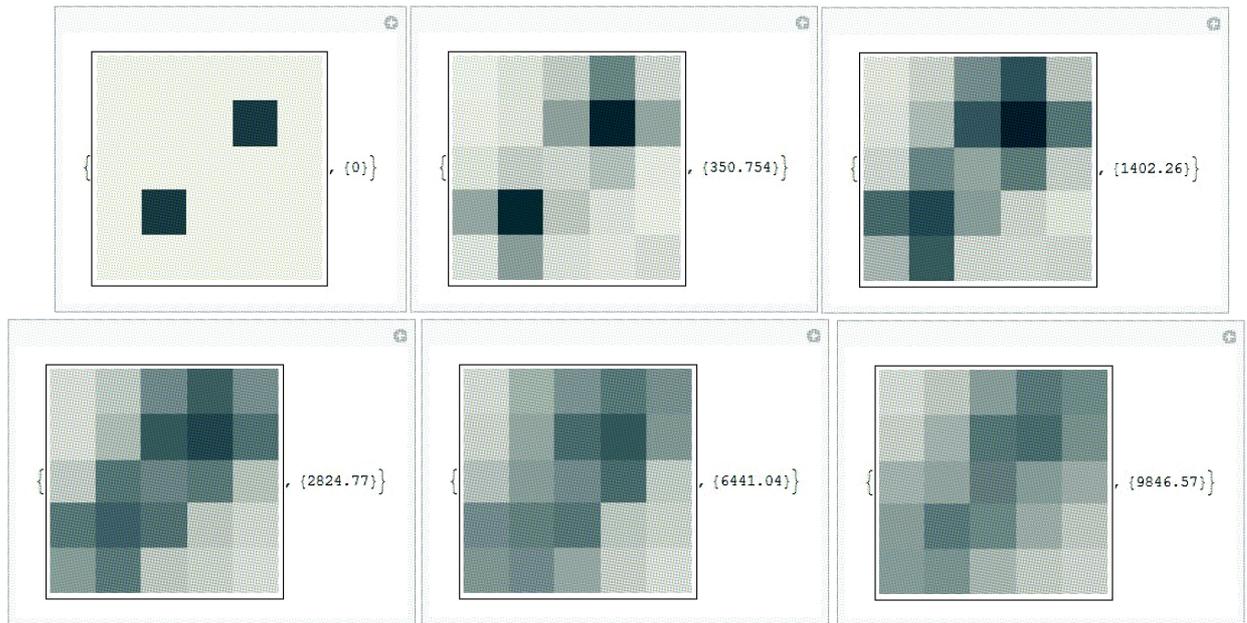


FIGURA 9. 5 × 5 celdas con inducción alternada.

El proceso que representa al activador de *AI* es denotado por *Activador(pA)* donde *pA* son un conjunto de parámetros que definen su posición espacial respecto de sus vecinos en el arreglo. Este proceso tiene cuatro capacidades distintas:

- $\tau_{basA}. (Act(pA)|Activador(pA))$. El cual es una acción interna con tasa *basA* que representa, como en sistemas de regulación genética, la actividad basal del gen activador. Cuando esta tasa se alcanza se ejecutan paralelamente los procesos *Act(pA)* y *Activador(pA)*.
- $act\ ij. \tau_{transA}. (Act(pA)|Activador(pA))$. Esto representa una recepción por el canal *act ij* de la *i, j*-ésima celda del arreglo sin comunicación con vecinos. Esta recepción simula la retroalimentación positiva de nuestro sistema *AI*. Al suceder esta interacción, se da paso a una acción interna τ_{transA} con tasa *transA* mucho mayor a *basA* y luego se ejecutan paralelamente *Act(pA)* y *Activador(pA)*.
- $inh\ ij. \tau_{unb}. Activador(pA)$. La recepción por el canal *inh ij* de la *i, j*-ésima celda representa la inhibi-

ción por parte del Inhibidor del *AI* de la célula misma. Al darse esta interacción el sistema se mantiene “ocupado” en la acción interna τ_{unb} . Biológicamente quiere decir que se reprime la acción del gen activador hasta que la tasa *unb* (muy baja) sucede, *i.e.*, el represor pierde efectividad, lo que permite al gen estar listo para transcribir nuevamente, esto es regresa a la descripción *Activador(pA)* original.

- $dif\ ij\ (com)$. ($Com(com) | Activador(pA)$). La recepción por el canal $dif\ ij$ representa la comunicación de los vecinos con la celda i, j -ésima. En la comunicación, los vecinos transmiten nombres como $act\ N$ los cuales sustituyen todas las ocurrencias de com en ($Com(com) | Activador(pA)$).

Por su parte el Inhibidor de *AI* es representado por el proceso *Inhibidor(pI)*, el cual tiene una descripción análoga en nuestro modelo al proceso *Activador(pA)*, pero posee sólo dos capacidades:

- τ_{basI} . ($Inh(pI) | Inhibidor(pI)$). Es el estado basal de transcripción del gen Inhibidor con tasa $basI$.
- $act\ ij$. τ_{transI} . ($Inh(pI) | Inhibidor(pI)$). La recepción por el canal $act\ ij$ representa nuevamente una retroalimentación positiva la cual da paso a la acción interna τ_{transI} con tasa $transI$ mucho mayor que $basI$ y luego se ejecuta $Inh(pI)$.

Los procesos auxiliares $Act(pA)$ e $Inh(pI)$ definen y ejecutan en paralelo las señales del *AI*. Estas señales las separamos en internas y difusibles por medio de los subprocesos, $IntSigA(act\ ij)$, $IntSigI(inh\ ij)$, $DiffA(pdA)$ y $DiffI(pdI)$. Los procesos $IntSigA(act\ ij)$ y $IntSigI(inh\ ij)$ representan la capacidad de interacción interna de la celda i, j al sustituir el canal interaccionar por los canales $act\ ij$ si es del activador ó $inh\ ij$ si es del inhibidor. Biológicamente significa que los genes activador y/o inhibidor interactúan internamente dentro de la célula en la que se encuentra o se puede degradar las señales con tasa $degInt$. Los subprocesos $DiffA(pdA)$ y $DiffI(pdI)$ tienen la capacidad de realizar las acciones internas τ_{diffA} y τ_{diffI} respectivamente, que representan mediante las tasas $diffA$ y $diffI$ la razón de difusión de las señales de la celda a sus vecinos. Cuando estas tasas son alcanzadas se ejecutan múltiples instancias (tantas como vecinos^{iv}) del subproceso $DiffSigA(difNeigh, act\ Neigh)$ si es activador o $DiffSigI(difNeigh, inh\ Neigh)$ si es inhibidor. Estos procesos usan como parámetros $difNeigh$ como canal emisor para la difusión y su segundo parámetro $act\ Neigh$ para la señal activadora ($inh\ Neigh$ para la inhibidora); con tasa de acuerdo a la regla de mayoría de la Sec. 2. pA significa “parámetros del proceso *Activador*”, pdA “parámetros de difusión de *A*” y de forma análoga para pI y pdI del proceso *Inhibidor*. $Neigh$ es un conjunto auxiliar de nombres para denotar la dirección de los vecinos con los que se comunica la celda.

5.2.1. Resultados numéricos preliminares del modelo de $m \times n$ celdas.

Tomando la descripción de nuestro modelo propuesto para la representación espacial del *AI* simulamos un arreglo de 5×5 celdas con dos distintas condiciones iniciales. Los parámetros fueron tomados de los usados en simulaciones estándar de la documentación del simulador. Los datos obtenidos de las simulaciones en el SPiM fueron visualizados espacialmente con la ayuda del software Wolfram Mathematica 7. Los códigos para las simulaciones en el SPiM se encuentran en el apéndice.

En la primera simulación (Fig. 8) la celda central se activa o induce inicialmente y paulatinamente difunde la información del morfógeno activador a sus vecinas. Luego de cierto tiempo en un radio de 1 a 2 celdas de la celda central, se encuentran activadas y más lejos, 3 a 4 celdas, están virtualmente reprimidas.

La segunda simulación (Fig. 9) consiste en activar dos celdas, la información del morfógeno activador vuelve a fluir con las celdas vecinas hasta que luego de cierto tiempo las celdas cercanas a la inducción forman zonas activadas y las lejanas zonas reprimidas.

Una observación importante de estas simulaciones preliminares es el uso por cada celda de la regla de mayoría. Esta regla está codificada en la descripción interna de cada celda y se puede observar que una celda se llega a activar si el promedio de las vecinas aporta morfógeno dentro de ella.

Es claro que estos resultados muestran cualitativamente el comportamiento del sistema de $m \times n$ celdas, respaldando así nuestro modelo espacial, sin embargo son preliminares debido a que solo se representan 5×5 celdas en el arreglo. Para poder aproximar resultados experimentales sobre sistemas de reacción difusión es necesario realizar simulaciones en las cuales se incluyan una mayor cantidad de celdas. Además los parámetros necesarios para la aparición de patrones de Turing son muy finos. El estudio del espacio de parámetros es un tema de nuestro interés y es por esto que en la actualidad nos encontramos trabajando en ello en simulaciones con una mayor cantidad de celdas en el arreglo de $m \times n$.

6. Conclusiones, perspectivas y trabajo futuro

En este trabajo se ha presentado un modelo para describir patrones espacio-temporales simulando mecanismos de comunicación intercelular. Asimismo hemos justificado el hecho de que el proceso de difusión puede ser sustituido por la transmisión de información a través de estos canales de comunicación.

Como mencionamos anteriormente, este enfoque puede también ser extendido a otros procesos biológicos. Uno que nos parece particularmente relevante y que constituye el objeto de investigaciones en curso es el de la aparición y regulación de ciclos y ritmos en sistemas biológicos.

Finalmente, queremos enfatizar que una de las motivaciones importantes de este trabajo es la necesidad de proveer

de herramientas de modelación realistas en biología sintética. En esta área, la implementación de construcciones biológicas sintéticas con diversas aplicaciones es cada vez más frecuente y relevante. Sin embargo, a la fecha, y a pesar de varios e importantes esfuerzos en estas direcciones, no existe un acuerdo de cómo puede también caracterizarse y estandarizarse la descripción y modelación de estos sistemas.

Los modelos y la metodología propuestos pueden ser usados de forma sistemática en la validación de hipótesis sobre vías de señalización intercelular.

Por otra parte, si bien puede establecerse una correspondencia con otros modelos, por ejemplo de ecuaciones diferenciales o autómatas celulares, el uso del cálculo Π -estocástico permite la identificación precisa de algunos procesos biológicos (e.g. canales iónicos en la membrana celular y otros) los cuales están descritos en forma modular y son escalables composicionalmente. Además utilizamos características propias de esta álgebra de procesos, como la comunicación y movilidad de nombres entre canales, lo que permite expandir el modelo a un arreglo de $m \times n$ celdas sin que crezca exponencialmente el número de procesos o reacciones entre las celdas (Como sucede comunmente en modelos de Ecuaciones Diferenciales). Esto da la posibilidad de elaborar modelos más realistas, de tal forma que los parámetros pueden ser obtenidos experimentalmente. La calibración de dichos parámetros representa uno de los problemas más interesantes.

Desde el punto de vista formal, el desarrollo de álgebras de procesos, como el cálculo Π -estocástico, tomando en cuenta aspectos espaciales de forma explícita representa, en nuestra opinión, un campo sumamente interesante y amplio con gran potencial para aplicarse a problemas de diversa índole, no solamente biológicos.

Appendix

A. Código SPiM del AI de una celda

```
(*Activador Inhibidor*)
directive sample 300000.0 10000
directive plot !inh as Inhibidor; !act as "Activador"
directive graph
(*Parameters*)
val bl = 0.001 val bA = 0.001 val tA = 1.0
val tl = 0.4 val dA = 0.001 val dl = 0.001
val inh = 0.3 val ind = 1.0 val ind' = 1.0
val unb = 0.1
(*Definition of channels for communication*)
new inh@inh:chan new act@ind:chan new act'@ind':chan
(*Activator definition*)
let Activator()= do ?inh();delay@unb;Activator()
or delay@bA;(SignA()—SignA')—Activator()
or ?act;delay@tA;(SignA()—SignA')—Activator()
(*Activator signals*)
and SignA()= do !act;SignA() or delay@dA
and SignA'()= do !act';SignA'() or delay@dA
(*Inhibitor definition*)
let Inhibitor()= do delay@bl;(SignI()—Inhibitor())
or ?act';delay@tl;(SignI()—Inhibitor())
(*Inhibitor signal*)
and SignI()= do !inh();SignI() or delay@dl
(*System definition*)
run(Activator()—Inhibitor())
```

B. Código SPiM del AI en un arreglo de $m \times n$ celdas

```
(*Activador-Inhibidor & SPi. Modelo mxn*)
directive sample 10000.0 1000
directive graph
directive plot

!act1; !act2; !act3; !act4; !act5; !act6; !act7; !act8; !act9; !act10; !act11; !act12; !act13; !act14; !act15; !act16; !act17; !act18; !act19; !act20; !act21; !act22; !act23;
!act24; !act25; !inh1; !inh2; !inh3; !inh4; !inh5; !inh6; !inh7; !inh8; !inh9; !inh10; !inh11; !inh12; !inh13; !inh14; !inh15; !inh16; !inh17; !inh18; !inh19; !inh20; !inh21;
!inh22; !inh23; !inh24; !inh25

(*Parameters*)
val basA=0.001 val basI=0.001 val transA=1.0 val transl=0.4 val degIntSigA= 0.001 val degIntSigI= 0.002
val unb= 0.1 val difrate= 0.2 val int.A=0.9 val int.I=0.4 val diffA=0.2 val diffI=0.3 val degDiff= 0.001

(*Definition of channels for communication*)
new act1@int.A:chan new act2@int.A:chan new act3@int.A:chan new act4@int.A:chan new act5@int.A:chan new act6@int.A:chan new act7@int.A:chan new
act8@int.A:chan new act9@int.A:chan new act10@int.A:chan new act11@int.A:chan new act12@int.A:chan new act13@int.A:chan new act14@int.A:chan new
act15@int.A:chan new act16@int.A:chan new act17@int.A:chan new act18@int.A:chan new act19@int.A:chan new act20@int.A:chan new act21@int.A:chan new
act22@int.A:chan new act23@int.A:chan new act24@int.A:chan new act25@int.A:chan new actr:chan

new inh1@int.I:chan new inh2@int.I:chan new inh3@int.I:chan new inh4@int.I:chan new inh5@int.I:chan new inh6@int.I:chan new inh7@int.I:chan new
inh8@int.I:chan new inh9@int.I:chan new inh10@int.I:chan new inh11@int.I:chan new inh12@int.I:chan new inh13@int.I:chan new inh14@int.I:chan new
inh15@int.I:chan new inh16@int.I:chan new inh17@int.I:chan new inh18@int.I:chan new inh19@int.I:chan new inh20@int.I:chan new inh21@int.I:chan new
inh22@int.I:chan new inh23@int.I:chan new inh24@int.I:chan new inh25@int.I:chan new inhr:chan

new dif1@difrate:chan(chan) new dif2@difrate:chan(chan) new dif3@difrate:chan(chan) new dif4@difrate:chan(chan) new dif5@difrate:chan(chan) new
dif6@difrate:chan(chan) new dif7@difrate:chan(chan) new dif8@difrate:chan(chan) new dif9@difrate:chan(chan) new dif10@difrate:chan(chan) new
dif11@difrate:chan(chan) new dif12@difrate:chan(chan) new dif13@difrate:chan(chan) new dif14@difrate:chan(chan) new dif15@difrate:chan(chan) new
dif16@difrate:chan(chan) new dif17@difrate:chan(chan) new dif18@difrate:chan(chan) new dif19@difrate:chan(chan) new dif20@difrate:chan(chan) new
dif21@difrate:chan(chan) new dif22@difrate:chan(chan) new dif23@difrate:chan(chan) new dif24@difrate:chan(chan) new dif25@difrate:chan(chan)
new difr:chan(chan)

(*Activator definition*)
let Activador((act.ij:chan, inh.ij:chan), dif.ij:chan(chan), (difN:chan(chan), difS:chan(chan), difE:chan(chan), difW:chan(chan)), (actN:chan, actS:chan, actE:chan,
actW:chan))=
do delay@basA; (Act(act.ij, (difN,difS,difE,difW), (actN,actS,actE,actW)) — Activador((act.ij, inh.ij), dif.ij, (difN,difS,difE,difW), (actN,actS,actE,actW)))
or ?act.ij; delay@transA; (Act(act.ij, (difN,difS,difE,difW), (actN,actS,actE,actW)) — Activador((act.ij, inh.ij), dif.ij, (difN,difS,difE,difW), (actN,actS,actE,actW)))
or ?inh.ij; delay@unb; Activador((act.ij, inh.ij), dif.ij, (difN,difS,difE,difW), (actN,actS,actE,actW))
or ?dif.ij(com); (Com(com)—Activador((act.ij, inh.ij), dif.ij, (difN,difS,difE,difW), (actN,actS,actE,actW)))
```

```

(*Auxiliary Activator process*)
and Act(act.ij:chan, (difN:chan(chan), difS:chan(chan), difE:chan(chan), difW:chan(chan)), (actN:chan, actS:chan, actE:chan, actW:chan))=
(IntSigA(act.ij) — DiffA(difN,difS,difE,difW), (actN,actS,actE,actW)))
(*Activator diffusible signals for the Von Neumann Neighborhood*)
and DiffA(difN:chan(chan), difS:chan(chan), difE:chan(chan), difW:chan(chan)), (actN:chan, actS:chan, actE:chan, actW:chan))=
delay@diffA; (DiffSigA(difN,actN) — DiffSigA(difS,actS) — DiffSigA(difE,actE) — DiffSigA(difW,actW))
(*Channel for external effect in the ij cell*)
and Com(com:chan)= do !com;Com(com) or delay@degDiff
(*Activator internal signals*)
and IntSigA(act.ij:chan)= do !act.ij;IntSigA(act.ij) or delay@degIntSigA
(*Auxiliary diffusible process*)
and DiffSigA(difNeigh:chan(chan),actNeigh:chan)=
!difNeigh(actNeigh);DiffSigA(difNeigh,actNeigh)

(*Inhibitor definition*)
let Inhibidor((act.ij:chan, inh.ij:chan), (difN:chan(chan),difS:chan(chan),difE:chan(chan), difW:chan(chan)), (inhN:chan, inhS:chan, inhE:chan, inhW:chan))=
do delay@basl; (Inh(inh.ij, (difN,difS,difE,difW), (inhN,inhS,inhE,inhW)) — Inhibidor((act.ij,inh.ij), (difN,difS,difE,difW), (inhN,inhS,inhE,inhW)))
or ?act.ij; delay@transl; (Inh(inh.ij, (difN,difS,difE,difW), (inhN,inhS,inhE,inhW)) — Inhibidor((act.ij,inh.ij), (difN,difS,difE,difW), (inhN,inhS,inhE,inhW)))
(*Auxiliary Inhibitor process*)
and Inh(inh.ij:chan, (difN:chan(chan), difS:chan(chan), difE:chan(chan), difW:chan(chan)), (inhN:chan, inhS:chan, inhE:chan, inhW:chan))=
(IntSigI(inh.ij) — DiffI(difN,difS,difE,difW), (inhN,inhS,inhE,inhW)))
(*Inhibitor diffusible signals for the Von Neumann Neighborhood*)
and DiffI((difN:chan(chan), difS:chan(chan), difE:chan(chan), difW:chan(chan)), (inhN:chan, inhS:chan, inhE:chan, inhW:chan))=
delay@diffI;(DiffSigI(difN,inhN)—DiffSigI(difS,inhS)—DiffSigI(difE,inhE)—DiffSigI(difW,inhW))
(*Inhibitor internal signal*)
and IntSigI(inh.ij:chan)= do !inh.ij;IntSigI(inh.ij) or delay@degIntSigI
(*Auxiliary diffusible process*)
and DiffSigI(difNeigh:chan(chan),inhNeigh:chan)=
!difNeigh(inhNeigh);DiffSigI(difNeigh,inhNeigh)

(*Specification of the interconnectivity for the 5 × 5 array, i.e. Activator and Inhibitor names for identifying the ij-cell and the neighbors for interaction in the
array*)
run(
  Activador((act1,inh1), dif1,(difr,dif6,dif2,difr), (actr,act6,act2,actr)) — Inhibidor((act1,inh1), (difr,dif6,dif2,difr), (inhr,inh6,inh2,inhr))
— Activador((act2,inh2), dif2,(difr,dif7,dif3,dif1), (actr,act7,act3,act1)) — Inhibidor((act2,inh2), (difr,dif7,dif3,dif1), (inhr,inh7,inh3,inh1))
— Activador((act3,inh3), dif3,(difr,dif8,dif4,dif2), (actr,act8,act4,act2)) — Inhibidor((act3,inh3), (difr,dif8,dif4,dif2), (inhr,inh8,inh4,inh2))
— Activador((act4,inh4), dif4,(difr,dif9,dif5,dif3), (actr,act9,act5,act3)) — Inhibidor((act4,inh4), (difr,dif9,dif5,dif3), (inhr,inh9,inh5,inh3))
— Activador((act5,inh5), dif5,(difr,dif10,dif6,dif4), (actr,act10,act6,act4)) — Inhibidor((act5,inh5), (difr,dif10,dif6,dif4), (inhr,inh10,inh6,inh4))
— Activador((act6,inh6), dif6,(dif1,dif11,dif7,difr), (act1,act11,act7,actr)) — Inhibidor((act6,inh6), (dif1,dif11,dif7,difr), (inh1,inh11,inh7,inh1r))
— Activador((act7,inh7), dif7,(dif2,dif12,dif8,dif6), (act2,act12,act8,act6)) — Inhibidor((act7,inh7), (dif2,dif12,dif8,dif6), (inh2,inh12,inh8,inh6))
— Activador((act8,inh8), dif8,(dif3,dif13,dif9,dif7), (act3,act13,act9,act7)) — Inhibidor((act8,inh8), (dif3,dif13,dif9,dif7), (inh3,inh13,inh9,inh7))
(*Uncomment next line for induction of the 9 cell in the spatial simulation 2*)
(* — 500 of Act(act9,(dif4,dif14,dif10,dif8), (act4,act14,act10,act8)) *)
— Activador((act9,inh9), dif9,(dif4,dif14,dif10,dif8), (act4,act14,act10,act8)) — Inhibidor((act9,inh9), (dif4,dif14,dif10,dif8), (inh4,inh14,inh10,inh8))
— Activador((act10,inh10), dif10,(dif5,dif15,dif11,dif9), (act5,act15,act11,act9)) — Inhibidor((act10,inh10), (dif5,dif15,dif11,dif9), (inh5,inh15,inh11,inh9))
— Activador((act11,inh11), dif11,(dif6,dif16,dif12,difr), (act6,act16,act12,actr)) — Inhibidor((act11,inh11), (dif6,dif16,dif12,difr), (inh6,inh16,inh12,inh1r))
— Activador((act12,inh12), dif12,(dif7,dif17,dif13,dif11), (act7,act17,act13,act11)) — Inhibidor((act12,inh12), (dif7,dif17,dif13,dif11), (inh7,inh17,inh13,inh11))
(*Uncomment next line for induction of the 13 cell in the spatial simulation 1*)
(* — 500 of Act(act13,(dif8,dif18,dif14,dif12),(act8,act18,act14,act12)) *)
— Activador((act13,inh13), dif13,(dif8,dif18,dif14,dif12), (act8,act18,act14,act12)) — Inhibidor((act13,inh13), (dif8,dif18,dif14,dif12), (inh8,inh18,inh14,inh12))
— Activador((act14,inh14), dif14,(dif9,dif19,dif15,dif13), (act9,act19,act15,act13)) — Inhibidor((act14,inh14), (dif9,dif19,dif15,dif13), (inh9,inh19,inh15,inh13))
— Activador((act15,inh15), dif15,(dif10,dif20,dif16,dif14), (act10,act20,act16,act14)) — Inhibidor((act15,inh15), (dif10,dif20,dif16,dif14), (inh10,inh20,inh16,inh14))
— Activador((act16,inh16), dif16,(dif11,dif21,dif17,difr), (act11,act21,act17,actr)) — Inhibidor((act16,inh16), (dif11,dif21,dif17,difr), (inh11,inh21,inh17,inh1r))
(*Uncomment next line for induction of the 17 cell in the spatial simulation 2*)
(* — 500 of Act(act17,(dif12,dif22,dif18,dif16),(act12,act22,act18,act16)) *)
— Activador((act17,inh17), dif17,(dif12,dif22,dif18,dif16), (act12,act22,act18,act16)) — Inhibidor((act17,inh17), (dif12,dif22,dif18,dif16), (inh12,inh22,inh18,inh16))
— Activador((act18,inh18), dif18,(dif13,dif23,dif19,dif17), (act13,act23,act19,act17)) — Inhibidor((act18,inh18), (dif13,dif23,dif19,dif17), (inh13,inh23,inh19,inh17))
— Activador((act19,inh19), dif19,(dif14,dif24,dif20,dif18), (act14,act24,act20,act18)) — Inhibidor((act19,inh19), (dif14,dif24,dif20,dif18), (inh14,inh24,inh20,inh18))
— Activador((act20,inh20), dif20,(dif15,dif25,dif21,dif19), (act15,act25,act21,act19)) — Inhibidor((act20,inh20), (dif15,dif25,dif21,dif19), (inh15,inh25,inh21,inh19))
— Activador((act21,inh21), dif21,(dif16,dif26,dif22,difr), (act16,act26,act22,actr)) — Inhibidor((act21,inh21), (dif16,dif26,dif22,difr), (inh16,inh26,inh22,inh1r))
— Activador((act22,inh22), dif22,(dif17,dif27,dif23,dif21), (act17,act27,act23,act21)) — Inhibidor((act22,inh22), (dif17,dif27,dif23,dif21), (inh17,inh27,inh23,inh21))
— Activador((act23,inh23), dif23,(dif18,dif28,dif24,dif22), (act18,act28,act24,act22)) — Inhibidor((act23,inh23), (dif18,dif28,dif24,dif22), (inh18,inh28,inh24,inh22))
— Activador((act24,inh24), dif24,(dif19,dif29,dif25,dif23), (act19,act29,act25,act23)) — Inhibidor((act24,inh24), (dif19,dif29,dif25,dif23), (inh19,inh29,inh25,inh23))
— Activador((act25,inh25), dif25,(dif20,dif30,dif26,dif24), (act20,act30,act26,act24)) — Inhibidor((act25,inh25), (dif20,dif30,dif26,dif24), (inh20,inh30,inh26,inh24))
)

```

- i. “Unfortunately, the term *mobility* is overloaded with meaning and the notion of *mobility* supported by the Π -calculus encompasses only part of all the abstractions meaningful to *mobility* in a distributed system. For instance, the Π -calculus does not directly model phenomena such as the distribution of processes within different localities, their migrations, or their failures...” [10].
- ii. Ya sea posicional como lo propuso Wolpert [14] o de otro tipo
- iii. El tratar de representar el Activador-Inhibidor como una red de

- regulación genética puede generar un debate en torno a la forma en la cual la interacción y difusión de los morfógenos preceden la diferenciación celular y de qué tan pertinente es esta descripción. Para una discusión más detallada véase también [2].
- iv. En nuestro caso con la vecindad de Von Neumann, sólo cuatro, pero es posible extenderlo a una vecindad hexagonal o de n vecinos alrededor de la celda.

1. A.M. Turing, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* **327** (1952) B:37-72.

2. V. Castets, E. Dulos, J. Boissonade, and P. De Kepper, *Phys. Rev. Lett* **64** (1990) 2953-2956.
3. C. Priami, *The Computer Journal* **38** (1995) 578-589.
4. C. Priami, A. Regev, E. Shapiro, and W. Silverman. *Information Processing Letters* **80** (2001) 25-31.
5. A. Gierer and H. Meinhardt, *A theory of biological pattern formation. Biological Cybernetics* **12** (1972) 30-39. 10.1007/BF00289234.
6. J.D. Murray, *Mathematical biology* (Springer-Verlag, Berlin; New York, 1989).
7. W.F. Ames, *Numerical methods for partial differential equations* (Academic Press, 1977).
8. R. Milner, *Communicating and mobile systems: the [Pi]-Calculus* (Cambridge University Press, Cambridge, 1999).
9. R. Milner, Joachim Parrow, and David. Walker. *A calculus of mobile processes : Part I & II* (University of Edinburgh, Edinburgh, 1989).
10. S. Dal Zilio. *Mobile processes: a commented bibliography*. In MOVEP'2K 4th Summer school on Modelling and Verification of Parallel processes, volume 2067 of Lecture Notes in Computer Science, pages 206-222. Springer-Verlag, 2001.
11. C.C. Guet, M.B. Elowitz, W. Hsing, and S. Leibler, *Combinatorial synthesis of genetic networks. Science* **296** (2002) 1466-1470.
12. R. Blossey, L. Cardelli, and A. Phillips, *A compositional approach to the stochastic dynamics of gene networks*. (In Corrado Priami, Luca Cardelli, and Stephen Emmott, editors, Transactions on Computational Systems Biology IV, volume 3939 of Lecture Notes in Computer Science, pages 99-122. Springer Berlin / Heidelberg, 2006).
13. J. Von Neumann and A.W. Burks, *Theory of self-reproducing automata* (University of Illinois Press, Urbana, 1981).
14. L. Wolpert, *Journal of Theoretical Biology* **25** (1969) 1-47.
15. M.B. Elowitz and S. Leibler, *Nature* **403** (2000) 335-338.
16. A. Phillips, L. Cardelli, and G. Castagna, *A graphical representation for biological processes in the stochastic pi-calculus. In Transactions on Computational Systems Biology VII*, volume 4230 of Lecture Notes in Computer Science (Springer Berlin/Heidelberg, 2006). p. 123-152
17. A. Phillips and L. Cardelli, *A correct abstract machine for the stochastic pi-calculus*. In TCSB VII, (LNCS, 4230) (2006).
18. M. Benítez, C. Espinosa-Soto, P. Padilla-Longoria, J. Díaz, and E.R. Alvarez-Buylla, *Int J Dev Biol*, **51** (2007) 139-155.