

Los Sistemas Complejos dentro del ámbito de la física No-lineal, siguen siendo una de las disciplinas científicas más activas de la actualidad. La Física de los Sistemas Complejos aborda disciplinas tan diversas como la Biología, la Química, la Economía, la Ingeniería o la Sociología. Sus aplicaciones en Biología del desarrollo están en continua expansión. Comprender el desarrollo y formación de distintos organismos con alto grado de complejidad a partir de células con un material genético común, es sin duda un campo fascinante. En el siguiente artículo se muestra a los procesos No Lineales de Reacción-Difusión como los responsables de la formación de las estructuras Biológicas.

Formación de patrones biológicos: sistemas de Reacción-Difusión

Juan Antonio Sánchez Colmenarejo,
jcolmen@telefonica.net.

Licenciado en Ciencias Físicas. Ingeniero Técnico de Telecomunicación

Palabras Clave: Difusión, Morfogénesis, Inestabilidad, Auto-catálisis, Inhibición de largo Alcance.



Ludwig Boltzmann (1844-1906). Físico austriaco pionero en el desarrollo de la física estadística y de la teoría atómica actual de los gases. Introdujo la relación $S = k \ln \Omega$ que relaciona la entropía con el número de estados accesibles. Las ideas de Boltzmann fueron duramente discutidas por la escuela científica de la época, que sostenían que la teoría física debía utilizar solamente magnitudes macroscópicas observables. Descorazonado y deprimido Boltzmann se suicidó en 1906, poco tiempo antes de que el experimento de Perrin sobre el movimiento Browniano (1908) y el de Millikan de la gota de aceite (1909) demostrasen directamente la estructura atómica discreta de la materia.

Basta observar a nuestro alrededor para encontrar fenómenos naturales que exhiben multitud de estructuras que forman patrones regulares. Las bandas en las dunas del desierto, las franjas de algunos peces, la piel moteada o con rayas de algunos mamíferos, los ojos reticulados de algunos insectos, son algunos ejemplos en los que la naturaleza busca un orden extremo de gran complejidad. La naturaleza de estos patrones puede ser de naturaleza exógena, como ocurre en los casos inanimados, o endógena, en los organismos vivos, en los que se forman estructuras auto-organizadas.

Nos surge entonces la siguiente pregunta:

¿Obedece la formación de estas estructuras a alguna ley de naturaleza común?

SERES VIVOS Y EL SEGUNDO PRINCIPIO DE LA TERMODINÁMICA

Según la Segunda Ley de la Termodinámica, en un Sistema Aislado, la entropía del Sistema crece a lo largo de su evolución con el fin de encontrar el equilibrio termodinámico.

Recordemos que la Entropía (S) es una medida del desorden. Es por tanto cuando el desorden es máximo cuando se alcanza el equilibrio termodinámico. Boltzmann introdujo el concepto de Entropía en relación con el del número de estados mediante su fórmula:

$$S = K \ln \Omega$$

donde K es la constante de Boltzman y Ω es el número de microestados posibles, es decir, cada uno de los estados de las partículas que constituyen el sistema. Se observa que el número de microestados y por tanto el desorden, aumenta con la entropía.

Los Sistemas Complejos tratan con sistemas con un gran número de elementos, todos ellos interactuando entre sí, de forma que es posible aplicar las leyes de la física estadística. Estudiando los Procesos Biológicos vemos que presentan dos importantes propiedades: Por un lado involucran a un gran número de elementos que interactúan unos con otros, y tienen por consiguiente muchos grados de libertad. Por otra parte, como se verá posteriormente, son Sistemas Fuera del Equilibrio Termodinámico. Parecen pues, adecuados para ser tratados dentro de los modelos de los sistemas complejos.

Una de las preguntas que más interés ha despertado en la Biología, es sin duda: ¿Cómo es posible que las células, partiendo de un material genético común, se agrupen ordenadamente para formar los distintos órganos?

Además, si se forma orden a partir de homogeneidades, ¿contradice entonces la formación de órganos durante el desarrollo embrionario la segunda ley de la Termodinámica?

Expondremos en los siguientes párrafos las teorías más relevantes expuestas hasta la fecha que tratan de explicar estas cuestiones.

ALAN M. TURING Y LA TEORÍA DE LA MORFOGÉNESIS

La *morfogénesis* (del griego *morphê*, forma, y *génesis*, creación) es el proceso por el cual se van desarrollando en un embrión los órganos diferenciados de un adulto a partir de estructuras indiferenciadas. Es junto con el control del crecimiento celular y de la diferenciación celular, uno de los aspectos fundamentales de la biología del desarrollo. La morfogénesis incluye la forma de los tejidos, de los órganos y de los organismos completos.

El británico matemático, Alan M. Turing, conocido como el «Padre de

Computación» (ver *Antena* n° 167, p. 45), contribuyó también de manera definitiva en el campo de la Biología Matemática. Su artículo publicado en 1952, «*The Chemical Basis of the Morphogenesis*» es uno de los artículos científicos clásicos referentes del siglo xx.

En el artículo, Turing, planteó un modelo matemático, mediante el cual un sistema de sustancias Reaccionando y Difundiéndose a través de los tejidos era capaz de explicar la morfogénesis. Según sus palabras, «...*El propósito del artículo es discutir un posible mecanismo por el cual los genes de un cigoto pueden determinar la estructura anatómica del organismo resultante. La teoría no asume nuevas hipótesis, solamente sugiere que ciertas leyes físicas bien conocidas son suficientes para dar cuenta de muchos de los hechos del proceso...*».

Concretamente, Turing sugirió que un sistema de sustancias químicas, que el llamó morfógenos, a los que no dió ningún significado biológico concreto, pudiendo ser genes unas veces, otras veces

Y por otra parte, debido al término de reacción, debía obedecer la ley de acción de masas, de forma que la velocidad a la que la reacción tiene lugar es proporcional a la concentración de las sustancias reactivas.

En origen partirán de estructuras bastante homogéneas, pero debido a una inestabilidad del equilibrio producido por perturbaciones aleatorias, como ruido o movimiento Browniano, se desarrollarán en patrones espaciales.

Así, tomando el caso simple de dos tipos de morfógenos, X e Y planteó el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}\frac{dX_r}{dt} &= f(X_r, Y_r) + \mu(X_{r+1} - 2X_r + X_{r-1}) \\ \frac{dY_r}{dt} &= g(X_r, Y_r) + \nu(Y_{r+1} - 2Y_r + Y_{r-1}) \\ (r &= 1, \dots, N)\end{aligned}$$

Donde, la parte reactiva viene dada por $f(X_r, Y_r)$ y $g(X_r, Y_r)$, siendo además X_r , Y_r , las concentraciones de los reactivos de cada morfógeno, que se suponen constantes en el tiempo.

«Lo sorprendente del modelo es que tanto los procesos de Difusión como los de Reacción, tomados independientemente son homogeneizadores, pero considerándolos juntos y bajo determinadas circunstancias podían generar patrones estables»

hormonas, otras los pigmentos de la piel, etc., mediante reacciones y difusiones a través de la masa del tejido, formaría la base fundamental para la explicación de la morfogénesis.

Este proceso debía seguir por una parte las leyes ordinarias de la difusión, y por tanto cada morfógeno se movería de la región de mayor concentración a la de menor concentración, respetando así la ley de conservación de la materia.

El término de difusión viene dado por el segundo término, siendo μ y ν los coeficientes de difusión, para el morfógeno X e Y respectivamente.

Sin entrar en detalles matemáticos, Turing resolvió las ecuaciones para una disposición ideal de células alineadas y dispuestas en forma de anillo, donde cada célula podía interactuar con sus vecinas, de forma que los morfógenos se difundieran por los poros de cada célula. Su-

puso para la resolución, que el sistema no se encontraba muy lejos del equilibrio termodinámico, de forma que las ecuaciones pudieran ser linealizadas.

Tomando a los genes como elementos puramente catalíticos para la reacción de los morfógenos, y considerando distintas velocidades de difusión para cada sustancia, obtuvo que las soluciones podían ser de dos tipos, dependiendo de la naturaleza real o imaginaria de las raíces: Patrón de ondas estacionarias o Patrón de ondas viajeras.

Por tanto, los morfógenos reaccionando y difundiéndose uno más rápido que el otro, eran capaces de formar patrones espaciales.

Dibujando el resultado obtenido en una dimensión, se aprecian tras desestabilizar el sistema mediante una pequeña perturbación, picos y valles que dependen de la concentración de cada morfógeno.

En dos dimensiones, aparecerán ahora puntos donde antes había valles. La forma de los puntos puede ser variada en función de la concentración de los morfógenos. Incluso usando apropiados valores semilla, se pueden conseguir patrones a bandas.

El modelo de Turing estaba planteado para disposiciones geométricas y condiciones iniciales muy concretas, que parecía improbable que ocurrieran de forma natural. Es por ello que, en principio, se hacía dudoso su validez para generalizarse a la mayoría de procesos biológicos. El salto de un estado de equilibrio estable y homogéneo a uno no homogéneo se debía a una pérdida de la simetría espacial, de forma aislada al resto del organismo.

Es por ello que el trabajo de Turing, desde el campo de la biología, se viera con un gran escepticismo y pasase desapercibido durante mucho tiempo.

PRINGOGINE, Y LAS ESTRUCTURAS DISIPATIVAS

Aún quedaba la contradicción de la segunda ley de la termodinámica.

Pringogine propone las *estructuras disipativas* que constituyen la aparición de estructuras coherentes, auto-organizadas en sistemas alejados del equili-

brio. Por su trabajo Ilya Prigogine, recibió el Premio Nobel de Química en 1977.

El término *estructura disipativa* busca representar la asociación de las ideas de orden y disipación.

Por tanto los Sistemas Biológicos, son sistemas abiertos fuera del equilibrio termodinámico, mantenidos así con un aporte continuo de energía. Por tanto no contradicen ninguna ley termodinámica. Si el aporte de energía cesa, es entonces cuando el orden desaparece.

EVIDENCIA EXPERIMENTAL DEL MODELO DE TURING: REACCIONES QUÍMICAS OSCILANTES BZ

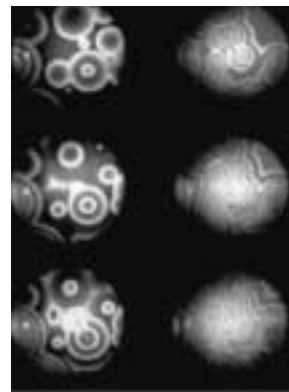
Sin duda, uno de los experimentos que relanzó las ideas de Turing fueron las reacciones de Belousov.

Boris Belousov, en 1958, encontró que al disolver en agua ácido cítrico y ácido malónico con bromato potásico y una sal de cerio, el color de la mezcla cambiaba periódicamente de incoloro a amarillo pálido. Sin embargo no fue capaz de explicar de una manera convincente sus resultados a la sociedad científica, y sus trabajos no fueron aceptados totalmente.

«El nuevo hecho fundamental es que la disipación de energía y de materia, que suele asociarse a la noción de pérdida y evolución hacia el desorden, se convierte, lejos del equilibrio, en fuente de orden»

Hubo que esperar a que Zhabotinsky, modificando sutilmente los reactivos, realizara un estudio sistemático de la reacción oscilante, denominándola Reacción BZ.

Zhabotinsky encontró que al dejar en reposo una disolución de BZ, aparecen



Reacción Belousov-Zhabotinsky mostrando las espirales que se forman cuando la reacción se desarrolla en una capa de líquido de pocos milímetros. Las fotografías de arriba abajo se toman en intervalos de unos pocos segundos. Las imágenes de la derecha corresponden a una composición menos ácida. A estos patrones se les denomina Ondas Químicas en Reacción BZ.

estructuras periódicas en forma de «ondas viajeras» que se propagan por la superficie.

Sus experimentos demostraron las ideas de Turing, de forma que los procesos de Reacción-Difusión dejasen de verse como puros formulismos matemáticos.

KOCH Y MEINHARDT

Turing había planteado su modelo de Reacción-Difusión para que fuera aplicado

a la Biología. Sin embargo en su artículo, el modelo es discutido desde una perspectiva mucho más química.

Koch y Meinhardt, plantearon sus propios modelos de reacción difusión con aplicación directa a los sistemas biológicos.

En sus modelos, los conceptos de Auto-catálisis local y la Inhibición de largo alcance juegan un papel fundamental.

La Auto-catálisis es esencial para amplificar las pequeñas irregularidades, pero por sí sola, no es suficiente para generar patrones estables. La realimentación positiva, de una sustancia activadora, produciría la activación global de toda la zona. Así la auto-catálisis debe ser contrarrestada por una rápida inhibición.

Acoplando de forma jerárquica los modelos básicos propuestos por Gierer y Meinhardt, de ACTIVADOR-INHIBIDOR, ACTIVADOR SUSTRATO e INTERRUPTORES BIOQUÍMICOS, Koch-Meinhardt, son capaces de modelar comportamientos de complejidad elevadísima, tales como la formación de las células fotorreceptoras en los ojos de la

mosca *Drosophila*, y el posicionamiento de las hojas en los brotes axilares durante el crecimiento de una planta.

El término de saturación k_a , aunque no es fundamental para la formación del patrón, sí lo es para el aspecto final. Sin saturación, se obtendría un arreglo de picos irregulares, en los que las distancias entre máximos y mínimos se mantienen. Sin embargo si satura, llega un momento en que los picos no pueden crecer más, y por tanto se extenderá espacialmente. De esta forma se obtiene un patrón de rayas. Sin difusión pero con saturación, se obtiene una distribución granulada.

Con el fin de determinar bajo qué condiciones las distribuciones homogéneas estacionarias se vuelven inestables y provocan patrones no homogéneos, realizaron un estudio de estabilidad lineal.

Se sabe que un sistema es estable si tras perturbarlo, el sistema vuelve a ese estado estable transcurrido un transitorio. De no ser así, el sistema es inestable. Las perturbaciones introducidas para



Las hidras de agua dulce son conocidas por su capacidad de regeneración. Si se corta una hidra en dos partes, cada una se convierte en un individuo completo; en una parte se generarán los pies y la otra mitad generará la cabeza y los tentáculos.

su análisis serán pequeñas desviaciones de la solución uniforme.

Así, se tomará:

$$a = a_0 + \delta a \quad h = h_0 + \delta h$$

Resolviendo el sistema con las nuevas variables, se obtiene la condición que debe cumplir la Longitud L :

$$L > L_c(n) = n\pi \left[\frac{1 + D}{2/a_0 - 1 - \mu} \right]^{1/2}$$

Por tanto la condición necesaria para que el patrón se pueda desarrollar a



Manchas en la piel de una jirafa. La formación de patrones en los mamíferos requiere diferenciación en las fases de desarrollo, entre las regiones que contienen células productoras de pigmentación y las que no. En las figuras se aprecian los dos tipos distintos de marcas en la piel. Murray atribuye la formación de los dos patrones a la diferencia de umbral de concentración de morfógeno dedicado a la actividad de los melanocitos.

«Los procesos No Lineales de Reacción-Difusión son los responsables de la formación de las estructuras biológicas»

mosca *Drosophila*, y el posicionamiento de las hojas en los brotes axilares durante el crecimiento de una planta.

Los autores alemanes, reproducen con modelos sencillos, desde la formación de manchas en la piel de los animales, la formación de venas en las alas de la libélula, la regeneración de órganos en las hidras de agua dulce e incluso las malformaciones producidas durante el estado embrionario.

Veamos a continuación uno de los modelos básicos de *Activador*, a , e *Inhibidor* de difusión rápida h , planteado mediante el siguiente sistema de ecuaciones en derivadas parciales:

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_a \Delta a + \rho_a \frac{a^2}{(1 + k_a a^2)h} - \mu_a a + \sigma_a$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = D_h \Delta h + \rho_h a^2 - \mu_h h + \sigma_h$$

El modelo muestra el cambio de la concentración del activador y del inhibi-

partir de fluctuaciones asociadas con un número de onda k_n es que sea mayor que una determinada *Longitud Crítica*: $L > L_c$.

Por tanto un organismo en crecimiento desarrollará un patrón no uniforme sólo si su tamaño es mayor que L_c , y su estructura resultante será polar, teniendo un máximo de a y h en un lado y un mínimo en el otro.

MURRAY, Y LA PIEL DE LOS ANIMALES

Murray, basándose en ecuaciones de Reacción-Difusión, atribuye la formación de rayas o puntos en los distintos animales, según la geometría del dominio y la etapa embriogénica en que el proceso es activado.

Es así capaz de simular patrones de pigmentación de distintos mamíferos, dependiendo de la geometría del cuerpo. Sus simulaciones en las patas y colas de algunos felinos coinciden de manera excelente con los observados en la naturaleza.

CONCLUSIONES

El modelo de Turing, y en especial la existencia de los morfógenos, ha sido poco aceptado desde el punto de vista de la Biología.

Actualmente, y debido a los últimos avances en biología molecular, es sabido que la formación de los órganos, tejido o cualquier otra estructura biológica obedece a la activación progresiva de un gen. La actividad de un gen a su vez se activa o desactiva, en función de unas proteínas específicas. Sin embargo, esto no explicaría por sí solo el mecanismo por el cual tiene lugar la morfogénesis. Es por tanto poco probable que la biología molecular, por sí sola, sea capaz de explicar el proceso de diferenciación celular.

Turing, siendo consciente de la complejidad de la morfogénesis, simplemente propuso un modelo matemático sencillo que sirviera de base para explicar desde un punto de vista químico la formación de órganos. No contempló a sabiendas otros tipos de interacciones eléctricas o mecánicas ya que hubiera complicado enormemente el modelo.

En química, después de cuarenta años de la publicación de Turing, ya se ha logrado evidenciar experimentalmente la formación de patrones mediante Reacción-Difusión.

Actualmente, los modelos de Turing se utilizan para comprender la transmisión de impulsos cardiacos, el crecimiento de tumores y la aparición de colonias bacterianas. Los sistemas de Reacción-Difusión exhiben una gran riqueza de patrones, desde los ya señalados hasta espirales o periódicos de extrañas simetrías.

Además en campos como la ecología matemática, los modelos de Reac-

tentes, también se están consiguiendo buenos resultados con modelos de Reacción-Difusión.

Incluso en el campo del procesado de imagen digital para segmentación y detección de bordes y para síntesis de textura artificial, se utilizan con éxito los modelos matemáticos de Reacción-Difusión.

En biología del desarrollo, sin embargo, y a pesar que las simulaciones por ordenador de muchos procesos de formación tanto en animales como en plantas, funciona con gran similitud a la realidad, parece que todavía queda un largo camino por recorrer.

«Es poco probable que la biología molecular por sí sola sea capaz de explicar el proceso de diferenciación celular»

ción-Difusión, representan fielmente fenómenos como la aparición de vegetación en zonas de recursos hídricos limitados.

En la Vasculogénesis, crecimiento y formación de los vasos sanguíneos durante la fase embrionaria a partir de células precursoras, y la Angiogénesis formación de vasos durante el desarrollo adulto a partir de estructuras vasculares preexis-

Referencias

- [1] Turing Alan M.1952. "The Chemical Basis of Morphogenesis" Philos. Trans. Royal Soc. London, Ser. B 237,37-72.
- [2] A.J. Koch and H. Meinhardt,1994 "Biological Pattern Formation: from basic mechanisms to complex structures". Reviews of Modern Physics, Vol. 66, No.4.
- [3] Gierer, A. and H. Meinhardt, 1972 "A theory of Biological Pattern formation", Kybernetik 12, 30-39.
- [4] Murray, James, D. "How the leopard gets its spots". Scientific American, 258, 62-69.
- [5] Haken, H.1977, "Synergetics" (Springer Berlin).
- [6] R.V. Solé, S.C. Manrubia "Orden y Caos en Sistemas Complejos". Edicions UPC, 1996.
- [7] Física estadística, F. Reif, Berkeley physics course vol. 5.

Links

<http://www.eb.tuebingen.mpg.de/departments/former-departments/h-meinhardt/home.html>
<http://www.eb.tuebingen.mpg.de/departments/former-departments/h-meinhardt/82-book/Bur82.htm> (libro On-line)
<http://necsi.edu/publications/dcs/> (texto On-line. Capítulo 7).