

# Oscilaciones espacio-temporales en un modelo que simula la formación de ocelos en *Drosophila melanogaster*

D. Aguilar-Hidalgo<sup>1</sup>, F. Casares<sup>2</sup>, F. Jiménez-Morales<sup>3</sup>, and M. C. Lemos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Max Planck Institute for the Physics of Complex Systems, Nöthnitzer Straße 38, 01187 Dresden, Germany

<sup>2</sup>Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD), CSIC-UPO-IA, Campus Universidad Pablo de Olavide, 41013 Sevilla, España

<sup>3</sup>Departamento de Física de la Materia Condensada, Universidad de Sevilla, Avda. Reina Mercedes s/n, 41012 Sevilla, España

Un fenómeno interesante en Biología es la formación de patrones por diferenciación celular. Este proceso puede incluir relaciones no lineales entre componentes de una red biológica en la que uno o más componentes pueden difundir extracelularmente, proporcionando a las células información posicional. Estas relaciones pueden dar lugar a oscilaciones en las concentraciones de proteínas o en los niveles de expresión de los genes, permitiendo a las células organizar y coordinar procesos a niveles intra e intercelular. Estas oscilaciones a menudo surgen debido a *feedbacks* negativos entre elementos de la red y, en general, se presentan en forma de ciclo límite.

Se presenta un modelo que simula la red que regula la formación de ocelos en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*). Los ocelos (u ojos simples) son estructuras del sistema visual de muchos insectos, de baja resolución, que proporcionan información acerca de la intensidad de la luz que les llega. Los ocelos forman una configuración triangular, el llamado complejo ocelar, con un ocelo anterior en uno de los vértices y dos ocelos posteriores en los otros vértices. El patrón ocelar es disparado por una molécula difusiva (morfógeno, M) que sirve a las células de identidad genética a través de una compleja red de regulación genética [1]. El modelo se simplifica monodimensionalmente analizando la fila de células situadas en la recta que atraviesa el ocelo anterior y uno de los posteriores. Un análisis de redes booleanas [2] muestra que la topología de la red es capaz de producir oscilaciones: la inclusión de un represor en la vía de señalización del morfógeno establece un *feedback* negativo dentro de la red que puede causar oscilaciones en los componentes de la red. El oscilador del modelo está descrito por el siguiente motivo de red (Fig. 1a): P activa a C, C activa tanto a E como a P, y E reprime a ambos, P y C, con un doble *feedback* negativo. P, C y E son elementos reguladores de la red. La entrada de morfógeno (M) se supone espacialmente constante.

Las ecuaciones del modelo normalizado son:

$$\partial_\tau P = (k_{MP} M(x) + k_{CP} C - k_{EP} E) \Theta(E^{crit} - E) - P \quad (1)$$

$$\partial_\tau C = \frac{k_{PC}}{1+k_{EC} E} (\varphi_1 P)^{n_C} - k_C C \quad (2)$$

$$\partial_\tau E = \frac{k_{CE} (\varphi_2 C)^{n_E}}{k_{mE} + (\varphi_2 C)^{n_E}} + k_{EE} E DI(\zeta_E, \zeta_\tau, \tau_{\zeta_E}) - k_E E, \quad (3)$$

donde los parámetros normalizados  $k_{MP}$ ,  $k_{CP}$ ,  $k_{EP}$ ,  $k_{PC}$ ,  $k_{EC}$ ,  $k_{CE}$ ,  $k_{EE}$ ,  $\varphi_1$ ,  $\varphi_2$  indican coeficientes de activación o represión, y  $k_C$ ,  $k_E$  son coeficientes de degradación. Los elementos C y E se modelan mediante la función de Hill y  $\Theta$  es la función de Heaviside. Algunos resultados derivados del modelo muestran que:

a) Las oscilaciones espacio-temporales se observan para ciertos valores de los parámetros del modelo. En todos los casos, se obtienen ciclos límites de periodo-1 (un máximo en un ciclo).

b) Un aumento en la constante que caracteriza el proceso de activación de P sobre C ( $\varphi_1$ ), aumenta la región donde los niveles de concentración de P, C y E oscilan. Por contra, un aumento en la constante que caracteriza la represión de E sobre C ( $k_{EC}$ ), reduce la región en la que se observan las oscilaciones.

c) La concentración de una única variable (P) oscila en diferencia de fase en puntos que distan del foco del morfógeno y que oscilan con el mismo periodo (Fig. 1b)). También las distintas variables (P, C y E) oscilan desfasadamente en un mismo punto distante de la fuente del morfógeno (Fig. 1c)).

d) Se observa que el periodo de las oscilaciones primero aumenta, pasa a través de un valor máximo y, finalmente, disminuye, según aumenta la distancia a la fuente del morfógeno. Un comportamiento similar muestra la amplitud de las oscilaciones (Fig. 1d).

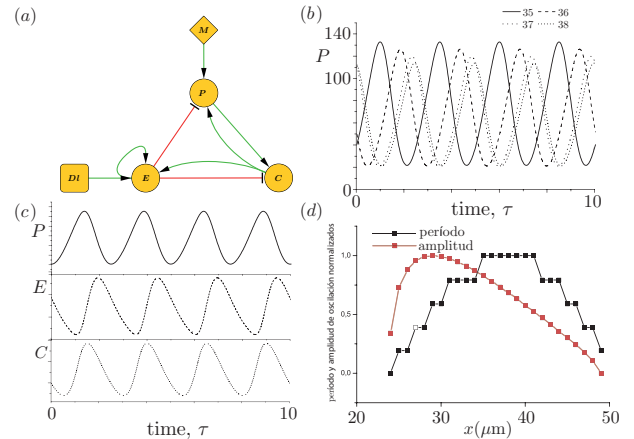


Figure 1: a) Motivo de red mostrando regulación entre los componentes del modelo de tres nodos. b) Desfase en la oscilación del nivel de P en puntos que distan 35, 36, 37 y 38  $\mu\text{m}$  de la fuente del morfógeno. En ellos P oscila con el mismo periodo. c) Desfases en las oscilaciones de las concentraciones de los elementos reguladores observados a 35  $\mu\text{m}$  de M. d) Variaciones en el periodo y la amplitud de la oscilación en función de la distancia a la fuente del morfógeno.

[1] Aguilar-Hidalgo, D., *et al.*, Development **140**, 82 (2013).

[2] Aguilar-Hidalgo, D., Lemos, M. C., and Córdoba, A., Physica D **295-296**, 91 (2015).