

Crecimiento Ontogenético Conjunto y Aplicaciones.

Crecimiento Ontogenético Conjunto y Aplicaciones

TESIS DOCTORAL

Lucas M. Barberis

Grupo de Teoría de la Materia Condensada
Aplicaciones a la Biología
Facultad de Matemática, Atronomía y Física
Universidad Nacional de Córdoba

Documento maquetado con T_EX¹S v.1.0+.

Crecimiento Ontogenético Conjunto y Aplicaciones.

Memoria que presenta para optar al título de Doctor en Física

Lucas M. Barberis

Dirigido por el Doctor

Carlos A. Condat

**Grupo de Teoría de la Materia Condensada
Aplicaciones a la Biología
Facultad de Matemática, Astronomía y Física
Universidad Nacional de Córdoba**

*A Carlos,
cuya osadía y paciencia
me trajeron hasta acá.*

*y
A Mar,
Urania de mis mejores vuelos.*

*La existencia humana y la propia realidad abarcan más
de lo que puede explicar la ciencia actual.*

El universo en un solo átomo.
S.S. Tenzin Gyatso, 14^o Dalai Lama

Agradecimientos

A todos los que la presente vieron y entendieron.

Inicio de las Leyes Orgánicas. Juan Carlos I

Este trabajo fue posible gracias a una cantidad de gente tan grande que mi misantropía se siente ofendida. Aún así no querría privarme del placer de agradecer a:

Carlos. No sólo me dio la oportunidad de llegar hasta acá no obstante mis humildes credenciales, sino que me dio toda la libertad y el apoyo que me fuera necesario. A él mi más sincera gratitud.

La gente del “grupito que hace biología”, que me ha escuchado delirar sin chistar.

Los chicos de la oficina (los de la lista de la puerta y los otros) que evitaron que sea un accesorio más de la compu.

Mi familia, que comprendió y apoyó esta vocación siempre, incluso cuando resultaba incomprendible.

Mis buenos amigos, Fernando, Ariel, Egle y Horacio, que existen y siguen existiendo más allá de mi ya comentada misantropía.

La realidad, sea lo que esta fuere, que se acomoda para que la vida siga.

Y a Mar... los que me conocen saben por qué.

Resumen

Este trabajo de tesis incluye el desarrollo de una teoría del crecimiento en una versión hasta ahora poco estudiada: el crecimiento conjunto. Es evidente la utilidad de realizar ajustes de datos experimentales o numéricos para los cuales aún no existe teoría analítica en crecimiento. En nuestro caso particular, consideramos necesaria una teoría capaz de ajustar simultáneamente dos características fenotípicas o rasgos pertenecientes a uno o a varios agentes biológicos. Para atacar este problema se desarrolló una formulación que resultó ser capaz de cuantificar las interacciones entre estos rasgos o fenotipos. La idea central consistió en partir del concepto de Universalidad Fenomenológica recientemente utilizado para ajustar un único rasgo y extenderlo separadamente al cuerpo complejo y a un espacio vectorial real. Entonces en cada componente compleja (real o imaginaria) se representa un rasgo y en cada componente vectorial a un individuo. El desarrollo matemático de dicha formulación provee de manera natural cantidades obtenidas del ajuste de datos experimentales o integraciones numéricas a través de funciones analíticas convenientes y, en algunos casos, información complementaria a la obtenida por ajustes independientes. Este desarrollo resultó exitoso para cuantificar interacciones (i) entre dos rasgos fenotípicos pertenecientes a una única especie y (ii) entre dos o más organismos que interactúan al crecer. Estos cuantificadores podrían, por ejemplo, ser parámetros útiles para diseñar predictores de salud. En el primer capítulo de esta tesis se presentan antecedentes del problema matemático del crecimiento ontogenético en general. En el segundo se explican brevemente ideas introductorias al problema de la oncogénesis y el diseño ecológico. En los capítulos 3 y 4 se describe el desarrollo teórico de las extensiones de la teoría de crecimiento realizadas al cuerpo complejo (Barberis et al., 2010; Delsanto et al., 2011) y a un campo vectorial real (Barberis et al., 2011.; Barberis y Condat, 2012) respectivamente. Se incluyen además resultados obtenidos en varias aplicaciones biológicas, tanto teóricas como experimentales. En el capítulo 5 se aplica el formalismo para realizar un análisis detallado de los datos obtenidos para el manejo ecológico. En el capítulo 6 se hace lo propio para algunas aplicaciones específicas a la oncología. En el capítulo 7 se presenta un resumen de los resultados de la tesis, comentándose los resultados obtenidos en un contexto general y proponiéndose algunas líneas a seguir para continuar con el desarrollo de las ideas aquí expuestas.

-

Índice

Agradecimientos	IX
Resumen	XI
1. Crecimiento, universalidad y la conjunción de ambos.	1
1.1. Crecimiento ontogenético.	1
1.1.1. Modelado matemático del crecimiento.	2
1.2. El concepto de universalidad en la física.	3
1.3. UN: Las universalidades de crecimiento.	5
1.4. Crecimiento conjunto.	6
2. El cáncer y los sistemas ecológicos.	7
2.1. ¿Qué es el cáncer?	7
2.2. La complejidad: un paradigma en los sistemas ecológicos	8
2.3. Interacciones en ecología	10
3. CUN: Crecimiento correlacionado.	13
3.1. Formulación matemática.	13
3.2. Gompertz en la clase CU1.	14
3.2.1. La escala de tiempo.	15
3.2.2. La tasa de crecimiento.	18
3.2.3. Interpretación física de los parámetros.	20
3.3. La Clase CU2.	22
3.3.1. Sobre los parámetros de CU2.	24
3.3.2. El parámetro de incorporación de energía.	25
3.4. Ejemplos de Aplicaciones.	25
3.4.1. Distribución de la grasa corporal en seres humanos.	26
3.4.2. Alometría de eucaliptos.	30
3.4.3. Gónadas de tonina overa.	32
3.4.4. Presión intraocular e índice de masa corporal.	34
4. VUN: crecimiento interactivo.	37
4.1. Formulación matemática.	37
4.2. Interpretación.	39
4.3. Un ejemplo Gompertziano.	39
5. Aplicaciones a la Ecología.	43
5.1. Caracterización de una plantación mixta.	43

5.2. Plasticidad fenotípica en las mezclas.	47
5.3. Varias plantaciones.	49
6. Aplicaciones a la Oncología.	51
6.1. Necrosis.	51
6.1.1. Esferoides <i>in vitro</i>	53
6.1.2. Esferoides <i>in vivo</i>	54
6.2. Invasión y proliferación celular.	56
6.3. Subesferoides: un modelo biológico de metástasis.	57
7. Discusión.	59
7.1. Comparación entre CUN y VUN.	59
7.2. Limitaciones del formalismo.	60
7.2.1. ¿Pasa UN la prueba de universalidad?	61
7.2.2. Bondades e inconveniencias de usar Crecimiento Conjunto.	62
A. Detalle del desarrollo VUN.	63
A.1. Resultados preliminares.	63
A.2. Ecuaciones de crecimiento vectoriales	65
B. Métodos de ajuste del crecimiento conjunto.	67
B.1. Reducción de variables en CUN	67
B.1.1. Robustez del ajuste CUN.	67
B.2. Consideraciones tenidas en cuenta en los ajustes VUN.	69
B.3. Los programas de ajuste.	71
Glosario	79

Capítulo 1

Crecimiento, universalidad y la conjunción de ambos.

RESUMEN: Presento una reseña sobre la evolución de la descripción matemática del crecimiento centrada en los modelos que utilizaré en la tesis. Defino el concepto de Universalidad desde una perspectiva aplicable al crecimiento y finalizo definiendo el problema del crecimiento conjunto.

En el presente trabajo presento una descripción matemática generalizada de la evolución temporal de varias magnitudes que crecen conjuntamente. Para lograrla utilicé dos elementos fundamentales: las descripciones matemáticas del crecimiento y la idea de universalidad. Empecemos entonces por definir estos conceptos.

1.1. Crecimiento ontogenético.

La ontogenia, crecimiento ontogenético o desarrollo es, en biología, la progresión de estadios vitales desde la fecundación hasta la senescencia (vejez). Cada organismo está conformado por un gran número de unidades, las células, que poseen en su interior un conjunto de instrucciones, los genes, que permiten desarrollar las distintas partes del organismo. Cada gen está internamente programado para actuar o expresarse en diferentes momentos de los estados de desarrollo, generando de esta manera cambios en la forma final (fenotipo) del ser vivo. Este proceso es universal en el sentido que ha sido observado en todos los organismos pluricelulares vivos.¹

El crecimiento es, también, el proceso por el cual una sola célula se convierte en una criatura compuesta por una infinidad de células con funciones distintas. Estas células están organizadas en órganos funcionales de cuerpos adultos o juveniles. De una sola célula proveniente de un óvulo fecundado pueden surgir desde las células musculares del corazón hasta los glóbulos rojos o las células sensibles a la luz de la retina en los ojos. El principio esencial a través del cual sucede esto es que una sola célula se divide en dos células que son distintas una de la otra y que van a seguir caminos distintos. Este proceso se denomina diferenciación celular y aún falta mucho camino por recorrer antes de entenderlo completamente.

Laubichler y Wagner (2001) distinguen cuatro preguntas fundamentales a las que hace frente la biología del desarrollo:

1. ¿A través de qué caminos una célula aparentemente homogénea se desarrolla en un organismo diferenciado?

¹Existe actualmente una controversia sobre si este concepto de crecimiento puede ser aplicado a las células. Es conocido que éstas doblan su tamaño cuando empiezan a replicarse pero no existe consenso respecto a si esto es crecimiento ontogenético. En el desarrollo de la tesis utilizaré la definición que excluye los cambios que se producen en una única célula.

2. ¿Cuáles son los mecanismos que guían esta construcción tridimensional?
3. ¿Cuáles son los objetos biológicamente relevantes causalmente implicados en los procesos de desarrollo?
4. ¿Cuál es la relación entre la información genética y la complejidad fenotípica que resulta de los procesos de desarrollo?

En esta tesis me centraré en la segunda y la tercera preguntas por estar relacionadas a la descripción macroscópica del crecimiento y por lo tanto a su ontogénesis. Ontogénesis es la historia del cambio estructural de una unidad sin que ésta pierda su organización. Este continuo cambio estructural se da en la unidad, en cada momento, o como un cambio desencadenado por interacciones provenientes del medio donde se encuentre o como resultado de su dinámica interna.

El desarrollo animal u ontogenia cumple dos funciones principales:

- Genera diversidad celular (diferenciación) a partir del huevo fecundado (cigoto) y organiza los diversos tipos celulares en tejidos y órganos (morfogénesis y crecimiento).
- Asegura la continuidad de la vida de una generación a la siguiente (reproducción).

El interés en el crecimiento ontogenético, más allá del problema filosófico (ontológico) del comprender por qué las cosas son así, radica a mi entender en dos asuntos cruciales para la salud:

- Entender como es el crecimiento normal, en sentido clínico, que le permite definir criterios de salud y predecir el surgimiento de enfermedades. Mencionaré un ejemplo de esto en la sección 3.4 cuando hable de predictores de salud.
- El crecimiento ontogenético es un concepto que se aplica a organismos, es decir, un conjunto de unidades que se relacionan formando estructuras generalmente jerárquicas. El cáncer entra en esta categoría y puede considerarse como un organismo u órgano extra incorporado a una estructura de organismos pluricelulares. En el capítulo siguiente definiré con precisión estos conceptos.

Este interés nunca fue exclusivo de médicos y biólogos, por el contrario todas las áreas del saber han estudiado y descrito con sus métodos propios el fenómeno del crecimiento. Por supuesto la física se encuentra entre estas disciplinas y lo ha tenido como objeto de estudio buscando describirlo a través de su propio lenguaje: la matemática.

1.1.1. Modelado matemático del crecimiento.

El modelado matemático ² del crecimiento se remonta al siglo XIII, cuando Fibonacci se preguntó cuántos conejos daría una pareja a lo largo de un año si cada conejo era capaz de reproducirse al mes de haber nacido. El resultado fue la conocida serie de Fibonacci que se encuentra por doquier en la naturaleza. La sucesión de los números de Fibonacci, había sido descubierta anteriormente por matemáticos indios tales como Pingala (200 a.c.), Gopala (antes de 1135) y Hemachandra (antes de 1150), quienes habían investigado los patrones rítmicos que se formaban con sílabas o notas de uno o dos pulsos.

Siglos más tarde, en 1798, Thomas Malthus dedujo que la población crece en progresión geométrica. Este crecimiento exponencial (también llamado malthusiano) se corresponde al de una población que crece sin ningún tipo de restricción. Malthus suponía que el crecimiento de la producción de alimentos era una progresión aritmética y que al cabo de un siglo el 75 % de la población de Inglaterra moriría de hambre. Por supuesto, no contaba con que la revolución industrial permitiría un aumento de la

²Me refiero a la matemática en sentido moderno.

capacidad de producir alimentos, por lo que esta “catástrofe malthusiana”, como se la llamó, nunca se produjo.

Una característica observada en la gran mayoría de los organismos que crecen es que durante la juventud poseen una alta tasa de crecimiento y al llegar a la madurez el crecimiento se detiene. Este fenómeno ocurre en una gran variedad de organismos y para muy diversas magnitudes: desde la masa o volumen hasta la longitud de los miembros, la altura o los perímetros de varias secciones del cuerpo. Basado en las estadísticas de edad de muerte que siguen una pauta similar, Gompertz (1825), un corredor de seguros, publicó una función sigmoideal que permitía calcular la cuota que se debía pagar por un seguro de vida en función de la edad. Esta curva daba, por supuesto, una tasa más alta para la gente de mayor edad. Posteriormente esta función se utilizó para ajustar datos experimentales de infinidad de parámetros relacionados con el crecimiento.

Un problema que subyace aún respecto a la curva de Gompertz es que esta carece de una deducción desde primeros principios. Se utiliza porque es simple y ajusta los datos experimentales, pero provee escaso conocimiento extra una vez realizado el ajuste. Buscando resolver este problema, von Bertalanffy (1957) definió una ecuación diferencial donde la tasa de crecimiento de la masa del organismo estaba dada por la diferencia entre la energía que ingresaba al organismo y la energía que este necesitaba para mantener su estructura actual. El excedente de energía era utilizado para generar crecimiento. La función solución de esta ecuación resultó ser una función sigmoideal diferente a la de Gompertz, que agregaba un parámetro (a veces dos) a ajustar. La interpretación física de los términos de esta nueva ecuación ha resultado exitosa pero aún existe controversia sobre el significado físico de sus parámetros.

Actualmente existen propuestas (Calderón y Kwembe, 1991; Castorina y Zappala, 2006; Yamano, 2009; González y Rondón, 2006) tendientes a clarificar el significado físico de la curva de Gompertz. También las hay para la ecuación de von Bertalanffy; la más actual y muy controvertida fue propuesta por West et al. (2001) quienes postularon interpretaciones bien definidas de los parámetros utilizados. También hay varios estudios (de Vladar, 2006; Castorina et al., 2006; Martínez et al., 2008) que permiten relacionar varias curvas de crecimiento. Este tipo de relaciones entre varias curvas es el punto de partida de esta tesis.

Además de los modelos de Malthus, Gompertz y von Bertalanffy, existen otros modelos de crecimiento que no son considerados en esta tesis. Entre ellos se encuentran la dinámica de poblaciones, la propagación de epidemias, el desarrollo epigenético, el crecimiento de estructuras y superficies tanto euclídeas como fractales, de redes y un largo etcetera. Los tres expuestos son el fundamento de esta tesis y serán examinados con detalle en las secciones siguientes.

A modo ilustrativo, en la figura 1.1 muestro los datos para el crecimiento de la altura de un ser humano y las funciones de Malthus, Gompertz y von Bertalanffy que los ajustan.

Figura 1.1: Descripción por medio de funciones matemáticas del crecimiento ontogenético. Azul: Malthus. Naranja: Gompertz. Verde: von Bertalanffy-West.

1.2. El concepto de universalidad en la física.

El segundo concepto necesario para esta formulación del crecimiento ontogenético conjunto es la idea de que existe una descripción universal del crecimiento. La búsqueda de leyes universales o de una única Ley Universal, suponiendo que la hubiera, es el objetivo más alto de la ciencia moderna. En física, en un sentido amplio, universal significa que podemos describir varios sistemas físicos con las mismas herramientas matemáticas por compartir éstas características comunes.

El primer antecedente exitoso de universalidad en este contexto es la Ley de Estados Correspondientes de van der Waals: para distintos fluidos, si se adimensionalizan sus variables termodinámicas

(presión, volumen y temperatura) de manera apropiada, se obtiene una variante de la ley de van der Waals de los gases representada por una curva de coexistencia que es *independiente del fluido empleado*. En la figura 1.2 de la izquierda podemos ver el resultado de realizar esta adimensionalización para diferentes gases. Decimos entonces que todos estos gases poseen el mismo comportamiento y por lo tanto pertenecen a la misma **clase de universalidad**.

En 2001, West et al. (2001) (WBE) aseguran haber encontrado un comportamiento equivalente en fenómenos de crecimiento. Como puede verse en la figura 1.2 de la derecha, perteneciente al trabajo original de WBE, todos los puntos experimentales obtenidos para la masa en función del tiempo de muy diversas especies caen sobre una única curva, que resulta de adimensionalizar una función de von Bertalanffy.

Figura 1.2: Curva de coexistencia de van der Waals (izquierda) y Ley de crecimiento universal WBE (derecha). Ambas comparten las características universales: son independientes del sistema y no poseen parámetros libres.

Desafortunadamente estos datos pueden ser ajustados por medio de diversas curvas además de la propuesta por WBE. Es por esto que existe controversia respecto a la veracidad, método de deducción e interpretación de esta curva. Existen varias propuestas alternativas que utilizan parámetros diferentes para diferentes sistemas (Ricklefs, 2003), descripciones en términos gompertzianos (Kozusko y Bourdeau, 2007) y deducciones en términos de funciones con estadística q (González y Rondón, 2006). También se investigan leyes de escaleo, las que sorprendentemente presentan una predominancia de exponentes múltiplos de 1/4, descubiertas por primera vez por Kleiber (1932). El hecho de que se puedan realizar todas estas especulaciones alienta a los investigadores a confrontar nuevas ideas y abre la posibilidad de dar un paso más en la búsqueda de una Ley Universal.

1.3. UN: Las universalidades de crecimiento.

Si bien la curva mostrada en la figura 1.2 (derecha) aún no es completamente aceptada por toda la comunidad científica, la idea de que presenta evidencia para la existencia de comportamiento universal resulta muy tentadora. Para nuestro estudio, es conveniente partir del minucioso análisis realizado por de Vladar (2006) donde se propone caracterizar las funciones de crecimiento por medio de dos ecuaciones diferenciales de primer orden: una para el tamaño de la población $y(t)$,

$$\dot{y}(t) = a(t)y(t), \quad (1.1)$$

(la ecuación de *crecimiento*) y otra para la tasa de crecimiento $a(t)$,

$$\dot{a}(t) = [\theta a(t) - \rho] a(t), \quad (1.2)$$

(la ecuación de *tasa*), donde θ y ρ son dos parámetros reales. De aquí, por medio de diferentes combinaciones de estos parámetros, es posible reproducir entre otras las ecuaciones θ -logística, de von Bertalanffy, Gompertz y de crecimiento potencial. De Vladar señala que el tamaño del parámetro adimensional θ define la escala a la cual la tasa de reproducción de un individuo es afectada por su interacción con la población y el medio ambiente, mientras que ρ^{-1} es el tiempo característico en el cual el individuo ve restringida su tasa de reproducción.

Posteriormente, en Castorina et al. (2006), Delsanto y colaboradores remplazan el lado derecho de la ecuación (1.2) por una serie de potencias para la tasa $\dot{a}(t)$,

$$\dot{a}(t) = \sum_{m=0}^N \alpha_m a^m(t). \quad (1.3)$$

El objetivo es generar un esquema de clasificaciones de las funciones de crecimiento truncando esta serie en el orden N y eligiendo un conjunto adecuado de parámetros α_m . La ecuación (1.3) truncada a $N = 0, 1, 2$ da origen a tres soluciones diferentes $y_N(t)$ de la ecuación (1.1) que poseen la forma:

$$y_0(t) = \exp(a_0 t), \quad (1.4)$$

$$y_1(t) = \exp \left[\frac{a_0}{\alpha_1} [\exp(\alpha_1 t) - 1] \right], \quad (1.5)$$

$$y_2(t) = \left\{ \frac{\alpha_2 \lambda_j}{\alpha_1} [1 - \exp(\alpha_1 t)] + 1 \right\}^{-\frac{1}{\alpha_2}}. \quad (1.6)$$

Estas ecuaciones representan, respectivamente, los procesos de crecimiento Malthusiano, Gompertziano, y de von Bertalanffy mencionados en la sección 1.1.

Nota 1 *La adición del término $m = 0$ en la ecuación (1.3) conduce a la llamada ecuación de Gompertz-Makeham para $N = 1$ y no agrega información extra. Este término es fácilmente eludido si se aplica una transformación lineal $\alpha_m \rightarrow \alpha_m - \alpha_0$ sobre los parámetros α_m . Solamente en el caso $N = 0$ se conservará inalterado este valor para poder generar funciones exponenciales.*

De esta manera, en Castorina et al. (2006) se sugiere el concepto de Universalidades Fenomenológicas de clase N (UN), que puede ser utilizado conjuntamente con (1.1) y (1.3) como herramienta para clasificar e interpretar los datos observados en un contexto de investigación interdisciplinaria.

El grupo de Delsanto ha usado exitosamente esta idea en campos tan diversos como la elastodinámica (Pugno et al., 2008), el crecimiento humano (Delsanto et al., 2008a) y la proliferación de células en cáncer (Gliozzi et al., 2010).

1.4. Crecimiento conjunto.

El objetivo de esta tesis es desarrollar un marco general para describir la dinámica de crecimiento de un rasgo dado (altura, peso, biomasa, longitud de una extremidad, etc.) en un grupo de individuos o poblaciones que crecen conjuntamente. Este marco permitirá definir la influencia que cada uno de estos rasgos ejerce sobre el o los otros. Cada uno de estos rasgos será una magnitud medible a la cual llamaré *agente*. Así podremos proponer el estudio de dos rasgos que pertenecen al mismo individuo o población, en cuyo caso los agentes pueden ser de distinta naturaleza como, por ejemplo, la altura y el peso de un ser humano. También pueden llegar a referirse a un mismo rasgo medido en dos o más individuos o poblaciones como podría ser la masa de un parásito y su anfitrión. De esta manera, con el término *agente* nos referimos a una magnitud medible de algún organismo, ya sea animal, vegetal o la población de un nicho ecológico. Este último caso puede referirse, por ejemplo, a subpoblaciones celulares en un tumor o especies de árboles que crecen en un mismo ecosistema.

Supongamos entonces que tenemos mediciones de dos o más agentes que sabemos o sospechamos que han interactuado durante su desarrollo ontogénico. Si quisiéramos investigar como tales interacciones afectan al crecimiento, la estrategia habitual es escribir ecuaciones de crecimiento para cada uno de estos agentes y agregar términos ad hoc que describan dichas interacciones. Ejemplos de estas estrategias son las ecuaciones de Gompertz utilizadas por Sara et al. (2009) para modelar crecimiento de proteínas y el crecimiento de la población en co-cultivos de microbios realizado por Buchanan y Bagi (1999). Si realizamos ajustes de Gompertz por separado en cada conjunto de datos, las interacciones mutuas, la influencia del medio ambiente, y las interacciones intraespecíficas, si las hubiere, se mezclan irremediablemente en los parámetros de las funciones de cada agente, y el ajuste no proporciona información sobre la fuerza y naturaleza de las interacciones posibles. Hay otros modelos teóricos para competición entre poblaciones Gompertzianas (Yu et al., 2007; Kar, 2004) y/o θ -logísticas (Gilpin y Ayala, 1973) pero, en todos estos casos, los acoplamientos son introducidos fenomenológicamente de tal

manera que pueden describir el comportamiento deseado. Ya que estos modelos postulan los términos de interacción de manera arbitraria, los parámetros de ajuste que caracterizan la interacción nos darán información sólo sobre la intensidad de la misma. El método es satisfactorio si conocemos de antemano la naturaleza de la interacción, pero a menudo eso es precisamente lo que queremos identificar. Por lo general, nos gustaría poder predecir lo que ocurre cuando dos o más organismos se ven obligados a cooperar o competir por los recursos en el mismo entorno, es decir, queremos obtener predicciones razonables para el resultado del proceso de crecimiento de los agentes que interactúan en ausencia de pruebas concretas sobre la forma de la interacción. La formulación presentada en esta tesis realiza precisamente esta tarea: ayudará a obtener información sobre la naturaleza de las interacciones.

De este modo el concepto de crecimiento conjunto se ve ampliado no solo a la posibilidad de realizar ajustes aislados de los datos correspondientes a cada agente aislado sino que propone un modelo para las interacciones con una base puramente fenomenológica. Así, cuando me refiero a crecimiento conjunto, estoy hablando específicamente de describir el efecto que las posibles interacciones puedan tener sobre el desarrollo de los agentes.

Capítulo 2

El cáncer y los sistemas ecológicos.

RESUMEN: Explico brevemente qué es el cáncer desde un punto de vista clínico no especializado, amalgamando principalmente las descripciones de Weinberg (2007) y Nowak (2006). Continúo con el significado en el contexto de los sistemas complejos; a continuación doy un pantallazo de la descripción ecológica de las interacciones, finalizando por una descripción de los fenotipos cancerígenos.

Entre los organismos que pueden ser descriptos por las leyes de crecimiento ontogénico se encuentran los tumores cancerígenos (Guiot et al., 2003). Dada la complejidad del fenómeno cáncer, la investigación del mismo ha trascendido la clínica médica y la biología hasta el punto que hoy en día existe gran cantidad de métodos matemáticos, estadísticos y computacionales con aproximaciones que van desde el nivel celular hasta la interacción de toda una colonia metastática con el organismo. Estos modelos matemáticos a su vez plantean desde ecuaciones diferenciales acopladas (Byrne, 2007) hasta autómatas celulares (Hatzikirou y Deutsch, 2008). En efecto, la descripción matemática del crecimiento del cáncer es en la actualidad un paradigma de investigación.

El cáncer puede presentar varios fenotipos y subpoblaciones celulares diferentes en su conformación. Como estas células diferenciadas interactúan entre sí y con el organismo que los aloja, de manera similar a como interactúan diferentes organismos en un ecosistema es que, la formulación de crecimiento conjunto que presentaré en los capítulos siguientes, la he aplicado en primera instancia a sistemas ecológicos con el objeto de facilitar la intuición necesaria para luego interpretar adecuadamente la información que obtendremos cuando estudiemos el cáncer.

2.1. ¿Qué es el cáncer?

El cáncer es una enfermedad degenerativa producto del proceso de evolución. Habitualmente pensamos que la evolución produce mejora e innovación, pero el cáncer es un tipo de evolución regresiva que permite la proliferación egoísta de células que generalmente destruyen el organismo en el cual habitan. El cáncer es un desafortunado subproducto de nuestro propio diseño: estamos constituidos por células individuales que poseen su propia maquinaria reproductiva. Estas evolucionaron para tener gran autonomía y versatilidad para posibilitar el mantenimiento del organismo. Sin embargo, eventualmente, son capaces de volver a un programa primitivo (involucionar) en el que no pueden controlar su propia autorreplicación.

El cáncer es una enfermedad de organismos multicelulares y, para el desarrollo de la multicelularidad, la premisa es establecer y mantener la cooperación entre los individuos. La carcinogénesis es el cese de esta cooperación dado que las células solamente pueden dividirse cada vez que el programa que administra el desarrollo del organismo lo requiera. Para lograrlo fue necesaria la evolución de una

Figura 2.2: Las capacidades (*hallmarks*) del cáncer. a) Las seis capacidades que la mayoría de los cánceres han adquirido según la propuesta inicial de Hanahan y Weinberg (2000). b) La gran cantidad de investigación realizada durante la última década sugiere la incorporación de dos nuevas capacidades y de dos características que facilitan su adquisición (Hanahan y Weinberg, 2011).

red genéticamente controlada muy compleja. Gran parte del trabajo de nuestros genes consiste en asegurarse de que el cáncer no ocurra a edades tempranas.

Figura 2.1: El tumor canceroso es la proliferación descontrolada de células que son capaces de evadir la regulación del organismo. Muestra de un páncreas con células cancerosas a la derecha y sanas a la izquierda. Notar la menor densidad de estas últimas.

Estos genes mantienen la integridad del genoma, controlan que las células se repliquen sin errores, determinan los tiempos necesarios para la división celular y monitorean el estado de las células y, si es necesario, inducen la muerte celular programada (apoptosis). La mayoría de las células del organismo están escuchando continuamente a otras células y diciéndose a la vez que se encuentran haciendo lo que se espera de ellas. Si estas señales no llegan, la célula tiene instrucciones de suicidarse. Esta apoptosis es un mecanismo de defensa contra el cáncer: si las cosas no van bien, las células normales se matan a sí mismas. Las células cancerígenas son aquellas que se han escapado del control apoptótico e ignoran las señales que les ordenan morir.

Así, resulta evidente que los tumores cancerosos provienen de tejido normal que ha degenerado debido a mutaciones genéticas por lo que de una célula pueden surgir una gran cantidad de cánceres diferentes. Además provienen de diferentes tipos de células, multiplicando así la variedad de posibles cánceres susceptibles de desarrollarse. De hecho, si bien pueden ser clasificados según el tipo celular del que provienen, hay algunos que resultan completamente inclasificables. En la actualidad se han identificado más de 100 tipos de cáncer sólo en seres humanos, los cuales a su vez cuentan con una amplia gama de subtipos. Si a esto sumamos que el cáncer ocurre con una gran diversidad de frecuencias en diferentes poblaciones humanas (Weinberg, 2007) y que la conformación y expresión del genoma predispone de manera diferente a poblaciones de etnias diferentes, obtenemos como resultado un problema de abrumadora complejidad.

2.2. La complejidad: un paradigma en los sistemas ecológicos

En un sistema complejo la interacción entre las partes o subsistemas da como resultado una conducta global que no podría ser anticipada desde el comportamiento de las componentes aisladas. El comportamiento global del sistema depende de la naturaleza de las interacciones como así también de las características de las partes que lo componen y se ve modificado cuando estas interacciones cambian. Tales sistemas son inherentemente no lineales, exhibiendo jerarquías o transiciones irreversibles entre estados alternativos.

Esta propiedad de fenómeno emergente se empezó a vislumbrar primero en los sistemas ecológicos. Muchos son hoy entendidos como complejidad: desde la sincronización de las hormigas obreras y otros insectos (Gordon, 2000) hasta la evolución de las especies (Solé y Goodwin, 2000). El campo es tan fructífero que las ciencias sociales se encuentran también beneficiadas: sistemas de salud a gran escala, estrategia militar, crecimiento fractal de ciudades, sistemas educativos, aprendizaje, desarrollo internacional, control global, violencia étnica y terrorismo son puestos en perspectiva por ejemplo en Bar-Yam (2004). Por otro lado Buchanan (2001) describe desde el paradigma de la complejidad las catástrofes tanto naturales como producidas por el hombre. De hecho la cantidad de libros sobre sistemas complejos es enorme en volumen y diversidad de temas, tanto en la literatura especializada como en la de divulgación.

Figura 2.3: El orden en que estas capacidades son adquiridas parece ser muy variable entre diferentes tipos y subtipos de cáncer. Incluso en algunos tumores pueden ocurrir mutaciones que provean de varias de estas simultáneamente (Hanahan y Weinberg, 2000).

El cáncer se encuentra entre los sistemas complejos. Es un organismo prácticamente autónomo que crece en algún organismo multicelular superior. En este sentido, desde el punto de vista ecológico, se lo puede considerar groseramente como un parásito alojado en un organismo anfitrión. La analogía posee restricciones que deben ser tenidas muy en cuenta al momento de interpretar resultados, ya que el tumor consiste en células del propio organismo que se vuelven malignas antes que células exóticas. Aún así, si esto no se pierde de vista, un sistema cáncer-organismo anfitrión permite entender los complejos procesos de la evolución de este mal. La detección de las variables características que dan origen a la emergencia de la complejidad es uno de los grandes desafíos de muchas ramas de la ciencia de hoy y, en particular, de la oncología.

A modo ilustrativo, me referiré a una exitosa revisión donde Hanahan y Weinberg (2000) proponen que todos los genotipos cancerígenos son la “manifestación de seis alteraciones esenciales” de la fisiología celular que, colectivamente, producen el crecimiento maligno: autosuficiencia en las señales de crecimiento, insensibilidad a los inhibidores de crecimiento, evasión de la apoptosis, potencial replicativo ilimitado, angiogénesis y la invasión de tejidos (metástasis). En la figura 2.2a se esquematizan estas capacidades características (hallmarks en el original).

También sugieren que las vías por las cuales las células se vuelven malignas son muy variables. En consecuencia, es la secuencia particular en que estas capacidades son adquiridas la que determina el tipo de tumor y probablemente también sus subtipos (figura 2.3).

El avance en esta línea de investigación se encuentra en una nueva revisión (Hanahan y Weinberg, 2011) donde, 10 años después, se confirma la pertinencia de estas ideas. Las capacidades señaladas se “constituyen en un principio organizador para racionalizar complejidades” según los autores. Se agregan dos potenciales capacidades emergentes: la reprogramación del metabolismo y la evasión de la destrucción inmune. Además incluyen dos características facilitadoras: La inestabilidad del genoma y la inflamación promotora de tumores. En la figura 2.2b se muestra el esquema actual de esta propuesta.

Ambas revisiones dan una explicación detallada de este esquema que va más allá del propósito de esta tesis. Se presenta aquí como un ejemplo de cómo actualmente se están buscando características individuales que permitan tratar al cáncer como un fenómeno emergente de un sistema complejo. Existen muchos otros intentos anteriores donde se estudia el comportamiento colectivo de las células malignas tomadas como individuos interactuantes tanto entre sí como con el medio en que se encuentran inmersas.

En síntesis: tomando el punto de vista de la complejidad, es posible estudiar la evolución del cáncer pensándolo en términos ecológicos. Desde la biología matemática podemos desarrollar modelos matemáticos computacionales que incorporen propiedades realistas del sistema biológico tales como la estocasticidad y la no linealidad (Brú et al., 2003; Hatzikirou y Deutsch, 2008; Menchón y Condat, 2008). Estos modelos nos ayudarán a identificar parámetros críticos o temas que requieran mayor desarrollo teórico y experimental (Gatenby y Maini, 2003).

2.3. Interacciones en ecología

El crecimiento conjunto que estudiamos en este trabajo se basa en la correlación, si la hubiere, que existe entre el crecimiento de diferentes agentes. Así como en física existen cuatro interacciones fundamentales (las cuatro fuerzas) que están claramente definidas por ecuaciones, en biología el espectro de interacciones se amplía considerablemente. Estas interacciones son más complejas y difíciles de medir

Figura 2.4: Los tres tipos de interacción según la mejora/deterioro de los individuos interactuantes más la relación entre especies. *Izquierda: Cooperación interespecífica.* La rémora oficia de criado al tiburón a cambio de protección. Ambas especies se benefician de la presencia de la otra. *Centro: Depredación interespecífica.* Ácaros, hongos y orugas se benefician de sus plantas anfitrionas en detrimento de estas. El parasitismo es una clase particular de depredación. *Derecha: Competición intraespecífica.* la pelea de estos dos caranchos por territorio, hembras u alimento van en detrimento de sus posibilidades de nutrición.

(suponiendo que se pueda en el sentido físico), en particular porque se encuentran a un nivel superior (Willber, 1984)¹ al ser el producto emergente de nuevas jerarquías de complejidad. Como veremos en el capítulo 5, el **diseño** de cultivos de varias especies diferentes en un mismo terreno, permite mejorar la productividad protegiendo la biodiversidad y optimizando la utilización de los recursos naturales disponibles.

La comprensión de estas situaciones es, por lo general, más intuitiva que la del crecimiento del cáncer dado que el *medio ambiente* en que se encuentran los tumores in vivo es más inaccesible que el medio ambiente en el que vivimos. Por lo tanto, las posibilidades de obtener mediciones directas de magnitudes relacionadas con el crecimiento se ven aumentadas. Además, el estudio de un nicho ecológico resulta menos invasivo (es mas “natural” que formemos parte de él) y en algunos casos más controlable. Por supuesto, la diversidad de nichos ecológicos es tan grande que no todos pueden servir como modelo de crecimiento de cáncer. A un nivel de detalle bajo, sin embargo, la mayoría de los nichos que cuentan con más de una especie se caracterizan con dos interacciones principales que utilizaremos:

- **Intraespecíficas:** son las que ocurren dentro de una misma especie. En particular si hablamos de monocultivos se denominan monoespecíficas. Casos positivos de este tipo de interacciones son el de las abejas u hormigas que cooperan dentro de una estructura jerárquica para mantener la colmena o el hormiguero. Por otro lado, ejemplos de interacciones negativas son los espermatozoides que compiten entre sí para fecundar el óvulo o las manadas que poseen un macho alfa que domina al resto y por lo general es más grande.
- **Interespecíficas:** son las que se presentan como consecuencia de la relación entre diferentes especies. Ejemplos de estas son la cooperación entre tiburones y rémoras o entre cocodrilos y algunos pájaros; donde los primeros protegen a los últimos a cambio de ciertos beneficios higiénicos (las rémoras se comen los bichitos de la piel del tiburón, por otra parte los pajaritos limpian los dientes de los cocodrilos). En otro extremo tenemos todos los sistemas predador-presa que han sido ampliamente estudiados.

Nota 2 *Si bien estas definiciones son formales de la biología, llamaré intra e inter específicas a las interacciones que se den dentro de y entre poblaciones (agentes), definidas según convenga a la situación analizada. Es decir que no me quedaré al nivel de especie sino que a veces iré al nivel de fenotipo (diferencias en la misma especie), o a niveles superiores de orden, familia, etc. En todos los casos pondré especial atención en definir la terminología pertinente.*

Otra clasificación de las interacciones en ecología, complementaria de la anterior, define si la interacción es provechosa o perjudicial. Existen varias definiciones (Vandermeer, 1989) según sea el grado de detalle y el área de conocimiento que las defina.

En este trabajo utilizaré las siguientes definiciones:

¹La cita a Willber pertenece el ámbito de la filosofía de la ciencia por lo que no será discutida en trabajo.

- **Competición:** ocurre cuando dos o más poblaciones o individuos (agentes) interactúan de manera que **todos** se ven afectados negativamente. Esto se verá reflejado en una reducción del crecimiento de cada especie (respecto al crecimiento que tendrían si no interactuasen) e incluso la muerte. Las luchas por territorio o alimento suelen caer dentro de esta clasificación.
- **Depredación:** Es toda interacción donde al menos una de las poblaciones crece más de lo que crecería si no estuviesen las otras (los parásitos, huéspedes o predadores) y al menos una de las poblaciones ve reducido su crecimiento (o muere) como consecuencia de la presencia del otro (el anfitrión o las presas). Las pestes y plagas, la descendencia antes de llegada la madurez (por ejemplo los bebés durante la lactancia) y los animales de presa son los beneficiados en este tipo de relación.
- **Cooperación:** ocurrirá cuando **todas** las poblaciones se vean beneficiadas por la interacción, también es llamada *sinergia* y puede expresarse como que *el todo es mayor que la suma de las partes individuales*. Es el caso contrario a la competición e incluye las colonias de insectos, las economías regionales y las instituciones ² entre otras.

Nota 3 *Estas clasificaciones se dan dentro de las anteriores y dan origen a varios tipos de interacciones más complejas. En el capítulo 5 veremos un ejemplo muy específico: la reducción competitiva, también conocida como complementariedad o principio de reducción competitiva.*

² Me refiero, naturalmente, a las creadas con fines cooperativos, valga la redundancia. Ejemplos de estas pueden ser las sociedades de socorros mutuos, el Mercosur o las ONG.

Capítulo 3

CUN: Crecimiento correlacionado.

RESUMEN:

Desarrollo un marco teórico para el crecimiento conjunto que permite detectar relaciones subyacentes entre dos rasgos. Este es un paso previo al formalismo más general que presentaré en el próximo capítulo.

El método consiste en extender al cuerpo complejo el concepto de universalidad fenomenológica (UN) presentado en la sección 1.3. En esta generalización el crecimiento alométrico es descrito por una función compleja cuyas parte real e imaginaria representan dos rasgos fenotípicos diferentes del mismo organismo. La solución del problema matemático consiste en funciones generalizadas de Gompertz y von Bertalanffy con las que es posible ajustar datos de dos series temporales simultáneamente. Los parámetros que se obtienen de este ajuste permiten identificar posibles correlaciones entre rasgos, útiles para el desarrollo de predictores de salud y la determinación de nuevas leyes alométricas, como mencionamos en Barberis et al. (2010).

Presento también un análisis de la función que cumplen los parámetros de estas soluciones (publicado en Delsanto et al. (2011)) cuya característica principal y novedosa es la posibilidad de describir oscilaciones en la evolución temporal de los rasgos ampliando el abanico de rasgos que pueden ser descriptos.

Al final del capítulo muestro ejemplos de datos ajustados con el formalismo CUN y las posibilidades y limitaciones que de este se infieren.

3.1. Formulación matemática.

Supongamos que trabajamos con un organismo que posee rasgos fenotípicos relacionados a su tamaño y sujetos a leyes alométricas, es decir, a leyes donde las magnitudes medidas no crecen de la misma manera en todas las direcciones.¹ Estos pueden en principio estar o no correlacionados, es decir que pueden o no crecer uno con dependencia del tamaño del otro.

Sabiendo entonces que el crecimiento puede ser descrito formalmente por medio de universalidades de crecimiento (UN) vamos a suponer que el par de ecuaciones

$$\dot{Y}(t) = A(t)Y(t), \quad (3.1a)$$

$$A(t) = \sum_{m=0}^N \alpha_m A(t)^m, \quad (3.1b)$$

en la extensión $Y(t), A[Y(t)] \in \mathbb{C}$, permite también describir crecimiento alométrico. Estas se encuentran restringidas a las condiciones iniciales

¹En contraste al crecimiento *isométrico* donde no existen rasgo privilegiados o diferenciados.

$$Y(0) = Y_0, \quad (3.2a)$$

$$A(0) = A_0, \quad (3.2b)$$

donde llamaremos a la ecuación (3.2b) “condición *dinámica* inicial” para distinguirla de la ecuación (3.2a) llamada “condición inicial”. Consideramos de a pares los rasgos fenotípicos a tratar, describiendo la evolución de uno a través de la parte real de $Y(t)$ y el otro a través de su parte imaginaria. De esta manera estamos proponiendo que ambos están correlacionados a través de la estructura antisimétrica del cuerpo complejo.

Nota 4 Defino la antisimetría de \mathbb{C} como la propiedad de del cuerpo complejo de que para cada $z \in \mathbb{C}$ toda forma bilineal

$$f(z) = if(\bar{z})$$

, con \bar{z} el complejo conjugado de z . Esto equivale a decir que la aplicación de una rotación $\mathcal{R} = e^{i\pi/2}$ a $f(z)$ resulta en el opuesto de f valuado en el opuesto de la rotación de modo que

$$\mathcal{R}f(z) = -f(-\mathcal{R}z)$$

Así resolver (3.1) es equivalente a encontrar la solución de

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = a_1y_1 - a_2y_2 \\ \dot{y}_2 = a_2y_1 + a_1y_2 \end{cases}$$

con $Y(t) = y_1 + iy_2$ y $A(t) = a_1 + ia_2$.

La forma funcional $A \equiv A[Y(t)]$ del operador dinámico, y la formulación que sigue se corresponden a un A que posee derivada parcial temporal nula. Es decir, el sistema dinámico es autónomo y por lo tanto los factores que generan su evolución no dependen explícitamente del tiempo.

Recordemos que el formalismo UN de la sección 1.3 define una clasificación de sus soluciones por medio del desarrollo de la derivada del operador dinámico en potencias de A y truncando la serie en la potencia N . Así, si hacemos lo mismo para la ecuación (3.1b) podemos decir que estas soluciones pertenecen a una clase de universalidad compleja CUN, siendo N la potencia a la que se trunca la serie, y que es generalización de la universalidad real UN correspondiente. Empezamos por estudiar el comportamiento de las soluciones del sistema (3.1) en el marco de esta extensión.

3.2. Gompertz en la clase CU1.

Siguiendo las ideas de la sección 1.3, la clase CU1 se obtiene escribiendo la ecuación diferencial (3.1b) en la forma:

$$\frac{dA}{dt} = \alpha A. \quad (3.3)$$

Integrando el sistema de ecuaciones (3.1) con la condición inicial $A(0) = A_0$, obtenemos la solución

$$Y(t) = Y_0 \exp \left\{ -\frac{A_0}{\alpha} [1 - \exp(\alpha t)] \right\}. \quad (3.4)$$

Esta función, como sabemos, es la solución de la ecuación de crecimiento de Gompertz,

$$\dot{Y}(t) = -\alpha Y(t) \ln \left\{ \frac{Y_0 e^{-\frac{A_0}{\alpha}}}{Y(t)} \right\}, \quad (3.5)$$

Figura 3.1: Funciones de crecimiento $y_1(t)$ (líneas de trazos) e $y_2(t)$ (líneas continuas) para tres valores diferentes de $\alpha \in \mathbb{R}$. El signo de esta determina crecimiento o mengua de los rasgos considerados.

Figura 3.2: Funciones de crecimiento $y_1(t)$ (líneas de trazos) e $y_2(t)$ (líneas continuas) para dos valores diferentes de α_2 (α imaginario puro). Se pueden apreciar las oscilaciones producidas por la parte imaginaria de α . Su signo cambia la fase relativa entre los rasgos definiendo cual empieza a crecer primero.

cuya solución para cada t es ahora un número complejo, $Y(t) = y_1(t) + iy_2(t)$, tal que sus partes real e imaginaria se corresponden al crecimiento de cada uno de los individuos que interactúan de acuerdo a:

$$y_1(t) = e^{\theta_1} [y_{01} \cos(\theta_2) - y_{02} \sen(\theta_2)] \quad (3.6a)$$

$$y_2(t) = e^{\theta_1} [y_{01} \sen(\theta_2) + y_{02} \cos(\theta_2)] \quad (3.6b)$$

Si definimos $\kappa = -\frac{A_0}{\alpha} = \kappa_1 + i\kappa_2$ y $\alpha = \alpha_1 + i\alpha_2$, expresando las funciones θ_j en la forma

$$\theta_1 = \kappa_1(1 - e^{\alpha_1 t} \cos(\alpha_2 t)) + \kappa_2 e^{\alpha_1 t} \sen(\alpha_2 t) \quad (3.7a)$$

$$\theta_2 = \kappa_2(1 - e^{\alpha_1 t} \cos(\alpha_2 t)) - \kappa_1 e^{\alpha_1 t} \sen(\alpha_2 t), \quad (3.7b)$$

entonces obtenemos para el crecimiento de los individuos soluciones formadas por combinaciones lineales de oscilaciones moduladas por exponenciales. Estas dependen del valor y forma funcional de θ para cada conjunto de valores Y_0 , α y κ .

Es fácil ver en (3.5) que $Y_0 e^{-\frac{A_0}{\alpha}}$ es el tamaño de los rasgos en el estado estacionario. Es decir que a un tiempo suficientemente largo el tamaño inicial ha sido escalado en un factor $e^{-\frac{A_0}{\alpha}}$.

Por otra parte el conjunto de ecuaciones diferenciales satisfecho por estas funciones es:

$$\dot{y}_1 = a_1(t) y_1(t) - a_2(t) y_2(t) \quad (3.8a)$$

$$\dot{y}_2 = a_2(t) y_1(t) + a_1(t) y_2(t), \quad (3.8b)$$

donde $a_j = R, I$ son los elementos en (3.1) del operador $A[Y(t)]$ y tienen la forma:

$$a_1 = e^{\alpha_1 t} [A_{02} \cos(\alpha_2 t) - A_{01} \sen(\alpha_2 t)] \quad (3.9a)$$

$$a_2 = e^{\alpha_1 t} [A_{01} \cos(\alpha_2 t) + A_{02} \sen(\alpha_2 t)]. \quad (3.9b)$$

Por otra parte las soluciones $Y(t)$ sí dependen de sus condiciones iniciales y de las del sistema dinámico a través de la constante κ . Entonces sólo nos falta conocer el efecto que estas constantes, ahora complejas, tienen sobre la forma funcional de las soluciones.

3.2.1. La escala de tiempo.

Es evidente que α define una escala de tiempo del sistema dinámico al ser el único parámetro que multiplica a t , la variable temporal. Esto resulta evidente en las figuras 3.1 y 3.2 donde se muestran variaciones de las partes real e imaginaria de este parámetro.

²Como se verá, esta definición simplifica las cuentas, permite entender mejor a la condición dinámica inicial y permitirá mayor versatilidad en los ajustes que realizamos al final del capítulo.

Esta parte real determina el tiempo característico para el cual los agentes presentan una variación temporal pequeña (figura 3.1) y su valor es cercano al del estado a tiempo infinito. La definición de α en la ecuación (3.3) nos exige, en principio, que su parte real sea negativa si queremos obtener soluciones que crecen como en la ecuación original de Gompertz. De todos modos, no restringir α sólo a valores negativos en (3.5) nos permite una solución más general. Esta recupera Gompertz cuando α toma valores negativos pero, al relajar la condición, ampliamos el espectro de fenómenos que podemos describir.

La parte imaginaria de α permite describir oscilaciones. En la figura 3.2, para el caso $Re\{\alpha\} = 0$, tenemos soluciones periódicas que oscilan. Más adelante demostraremos que estas poseen una frecuencia $\omega = \frac{|\alpha_2|}{2\pi}$. El signo de α_2 determina la fase relativa y, por lo tanto, selecciona al individuo que empieza a crecer primero.

En el caso $Re\{\alpha\} \neq 0$ (figura 3.1), el signo de α_1 determina si la población crece o decae a su valor estacionario con un tiempo característico $\frac{1}{|\alpha_1|}$. Por esto si $Re\{\alpha\} = 0$ no tenemos régimen transitorio sino oscilaciones periódicas.

3.2.1.1. Oscilaciones periódicas.

Vamos verificar que a las soluciones se les puede asignar un período, tomando en lo que sigue $\alpha_1 = 0$ para anular el transitorio.

Usando la periodicidad del seno y del coseno,

$$\begin{aligned}\theta_2(t+T) &= \kappa_2(1 - \cos(\alpha_2(t+T)) - \kappa_1 \text{sen}(\alpha_2(t+T))) \\ &= \kappa_2(1 - \cos(\alpha_2 t)) - \kappa_1 \text{sen}(\alpha_2 t) \\ &= \theta_2(t);\end{aligned}$$

donde $T = \frac{2\pi}{\alpha_2}$. Lo mismo vale para θ_1 .

$$\begin{aligned}\theta_1^n(t+T) &= \prod_{m=1}^n \theta_1(t+T) \\ &= \prod_{m=1}^n \theta_1(t) \\ &= \theta_1^n(t).\end{aligned}$$

Así podemos ver

$$\begin{aligned}e^{\theta_1(t+T)} &= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\theta_1^n(t+T)}{n!} \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\theta_1^n(t)}{n!} \\ &= e^{\theta_1(t)}\end{aligned}$$

Lo mismo se puede hacer con el $\text{sen}(\theta_2(t))$ y el $\text{cos}(\theta_2(t))$ que son series similares. Como las soluciones $y_j(t)$ son combinaciones lineales de productos de estas, resultan ser entonces funciones con período $T = \frac{2\pi}{|\alpha_2|}$. Esto justifica asignarle a $|\alpha_2|$ el valor de la frecuencia angular de las soluciones.

3.2.1.2. Oscilaciones amortiguadas

Para el caso en que $\alpha_1 \neq 0$ demostramos ahora que el período de las oscilaciones es constante y calculamos los factores que definen la modulación de estas oscilaciones.

Comenzamos mostrando lo que ocurre con las θ_j :

$$\begin{aligned}\theta_2(t+T) &= \kappa_2 \left(1 - e^{\alpha_1(t+T)} \cos(\alpha_2(t+T)) - \kappa_1 e^{\alpha_1(t+T)} \operatorname{sen}(\alpha_2(t+T)) \right) \\ &= \kappa_2(1 - e^{\alpha_1 T}) + e^{\alpha_1 T} \theta_2(t) \\ &= C + B\theta_2(t).\end{aligned}$$

Para $\theta_1(t+T)$ el desarrollo es análogo. Esto muestra que las funciones $\theta_k(t)$ poseen oscilaciones de período T . Estas son siempre escaladas por el mismo factor $B = e^{\alpha_1 T}$ y trasladadas por medio de una constante $A = \kappa_2(e^{1-\alpha_1 T})$. Vemos que si hacemos

$$\begin{aligned}\frac{d\theta_2(t+T)}{dt} &= \\ &= B \frac{d\theta_2(t)}{dt} \\ &= 0\end{aligned}$$

Entonces los extremos de la función en $t+T$ (por ejemplo sus máximos) ocurren siempre en los mismos lugares que los de la función en t (porque B solo cambia la amplitud pero no la ubicación de estos), por lo tanto tienen el mismo período T .

Calculemos con este resultado

$$e^{\theta_1(t+T)} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\theta_1^n(t+T)}{n!};$$

pero –

$$\begin{aligned}\theta_1^n(t+T) &= \prod_{m=1}^n \theta_1(t+T) \\ &= \prod_{m=1}^n [\kappa_1(1 - e^{\alpha_1 T}) + e^{\alpha_1 T} \theta_1(t)] \\ &= \sum_{s=0}^n \binom{n}{s} [\kappa_1(1 - e^{\alpha_1 T})]^{n-s} [e^{\alpha_1 T}]^s \theta_1^s(t) \\ &= \sum_{s=0}^n C_s(n) \theta_1^s(t)\end{aligned}$$

Esto es una suma del producto de n funciones de período T (las $\theta_j^s(t)$) escaladas por factores constantes.

Entonces:

$$\begin{aligned}e^{\theta_1(t+T)} &= \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{s=0}^n \frac{1}{n!} \left[\binom{n}{s} [\kappa_1(1 - e^{\alpha_1 T})]^{n-s} e^{\alpha_1 s T} \right] [\theta_1(t)]^s \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{s=0}^n \frac{C_s(n)}{n!} [\theta_1(t)]^s\end{aligned}\tag{3.10}$$

Lo mismo vale para el seno y el coseno. Por lo tanto las soluciones son combinaciones lineales de funciones que poseen extremos periódicos de período $T = \frac{2\pi}{\alpha_2}$. Este resultado nos permite afirmar que α_2 es un parámetro fácil de obtener de una solución dada.

3.2.2. La tasa de crecimiento.

Como ya mencionamos esta constante está relacionada con el operador dinámico $A(t)$ por medio de la ecuación

$$\kappa = -\frac{A_0}{\alpha}.$$

Entonces κ es la condición dinámica inicial A_0 reescalada en el tiempo característico α^{-1} . Este punto es crucial para definir el carácter universal del sistema: si ajustamos por separado cada rasgo considerado por una función de Gompertz obtenemos dos tiempos característicos diferentes. Resulta imposible reescalar cada ecuación diferencial del sistema complejo por cada uno de estos tiempos de manera conjunta para trabajarlos acoplados. Sin embargo, en el desarrollo CUN la escala de tiempo está dada por α y es única para ambos. En la sección 3.4 esta idea quedará clara con algunos ejemplos.

Así como α determina la duración del régimen transitorio, κ contiene las condiciones dinámicas iniciales y además define el estado estacionario del sistema cuando este existe, es decir para $\kappa \in \mathbb{R}$. Como vemos en

$$Y_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} Y(t) = Y_0 e^\kappa \quad (3.11)$$

el tamaño inicial es escalado en el régimen asintótico por la exponencial de κ . Para cada individuo tenemos:

$$y_{\infty R} = e^{\kappa_1} [y_{01} \cos(\kappa_2) - y_{02} \operatorname{sen}(\kappa_2)] \quad (3.12a)$$

$$y_{\infty I} = e^{\kappa_1} [y_{02} \cos(\kappa_2) + y_{01} \operatorname{sen}(\kappa_2)]. \quad (3.12b)$$

Figura 3.3: Efecto de variar κ como parámetro **real** (a) o **imaginario puro** (b). Los valores de los otros parámetros son $Y_0 = 1 + i$ y $\alpha = 0,7i$, ambos en unidades arbitrarias. Las trayectorias físicamente aceptables ($y_1(t), y_2(t) \geq 0$) se encuentran en el primer cuadrante (limitado por la línea de trazos). a) Diferentes valores de κ_1 (ver leyenda) determinarán diferentes valores para la media del crecimiento conjunto dado que ambos rasgos pertenecen al mismo sistema. b) Diferentes valores de κ_2 (ver leyenda) producen desequilibrios en el crecimiento conjunto a favor de uno u otro rasgo.

Entonces, a un tiempo suficientemente largo, la parte real de κ escala la amplitud de ambas soluciones. La parte imaginaria determina, dentro de esta escala, el valor de cada solución en particular. Estas ecuaciones nos permitirán obtener información sobre las condiciones estacionarias del sistema.

Las componentes de κ afectan de manera similar a ambas funciones θ . Durante la evolución el efecto de estas componentes no resulta evidente ya que ambas se mezclan dentro de las funciones θ . Por lo tanto lo único que podemos asegurar, como dijimos al principio, es que define los estados dinámicos inicial y final del sistema.

Si analizamos en el plano de fase $(y_1(t), y_2(t))$, la variación de las partes real e imaginaria de κ podremos conocer cómo este regula el crecimiento de ambos rasgos. Hemos considerado que ambos rasgos tienen un tamaño inicial idéntico e igual a uno. De esta manera evitamos dar ventajas competitivas debido a que uno sea al comienzo más grande que el otro. Para mejorar la visualización ponemos un valor $\alpha = 0,7i$, esto es, el sistema oscila indefinidamente sin tender a un valor asintótico.

En la figura 3.3a mostramos como al variar κ_1 manteniendo $\kappa_2 = 0$ los dos rasgos crecen si $\kappa_1 > 0$ y decrecen si $\kappa_1 < 0$. Sus valores oscilan alternadamente entre dos valores extremos.

Cuando las soluciones incluyen una parte real de α distinta de cero, las trayectorias del plano de fase serán espirales como las que se observan en la figura 3.8. En este caso el valor asintótico de los individuos para tiempos suficientemente largos crece (decrece) respecto del valor inicial. Este

crecimiento (decremento) es mayor a medida que aumenta el modulo de κ_1 y su signo determina si hay crecimiento (positivo) o decremento (negativo) caracterizando así la ontogénesis de la especie. Notar que si $\kappa = 0$ las trayectorias colapsan en el punto Y_0 y por lo tanto no hay crecimiento ya que en este límite la ecuación de Gompertz tiende a la constante Y_0 .

En la misma figura 3.3b elegimos $\kappa_1 = 0$ y la variación de κ_2 nos muestra como se otorgan ventajas competitivas a uno u otro rasgo. Mientras mayor sea el módulo de κ_2 , mayor es la ventaja obtenida. Con el signo de κ_2 queda definido cuál de los dos rasgos es favorecido por la interacción: y_1 si es negativo e y_2 si es positivo.

Nuevamente en el caso $\kappa = 0$, las trayectorias colapsan en Y_0 mostrando esta vez el caso de no competencia. Esto quiere decir que si los rasgos interactúan, lo hacen de tal manera que nunca uno predomina sobre el otro sino que crecen en función de su masa inicial como vimos en la ecuación (3.11). En la figura 3.2, el crecimiento oscila en el tiempo pero sus valores máximos están determinados únicamente por el valor de κ .

3.2.3. Interpretación física de los parámetros.

Analicemos las posibilidades de interacción entre los dos rasgos en función de cómo variamos los parámetros del sistema.

En todos los casos que siguen la situación es la de dos rasgos (o individuos), uno inicialmente más grande que el otro, que interactúan regulados por los parámetros complejos α y κ asociados al tiempo que caracterizará al proceso dinámico y a sus condiciones iniciales respectivamente.

Comenzamos por el caso más sencillo: la no interacción. Esta se obtiene naturalmente si $Im\{\alpha\} = 0$ e $Im\{\kappa\} = 0$, lo que equivale a recuperar dos ecuaciones diferenciales de Gompertz desacopladas. Así los individuos crecen de manera independiente y sus diferencias de tamaño, que podemos ver en la figura 3.4, sólo se deben a la diferencia de tamaño inicial. La parte real de los parámetros tiene la interpretación habitual: α_1 es la escala de tiempo y $\kappa_1 = -\frac{A_{02}}{\alpha_1}$ es el valor asintótico de función en cuando esta lo posee. Cabe destacar que estas ecuaciones se desacoplan si y solo si **ambos** parámetros tienen parte imaginaria nula.

Dado que la interacción de los especímenes es modelada a través de las partes imaginarias de estos parámetros, examinemos en detalle el efecto que producen sobre ambos especímenes.

Mostramos como el signo de κ_2 favorece a uno u otro rasgo. Las líneas horizontales representan los valores asintóticos de las soluciones sin interacción. a) El signo positivo de κ_2 permite al rasgo y_2 crecer más en detrimento del rasgo y_1 . b) Por el contrario el signo negativo favorece al rasgo y_1 , notar que el módulo de κ_2 es mayor en este caso para compensar la ventaja que posee y_2 al tener una masa inicial mayor.

Como mencionamos al inicio de la sección anterior, κ determina condiciones dinámicas iniciales (y por lo tanto asintóticas) en la escala de tiempo fijada por α . Recordemos que la condición dinámica inicial es A_0 pero usamos κ porque nos permite definir cual es el rasgo que alcanzará mayor tamaño, como se describe en la ecuación (3.11). El caso particular $\kappa_2 = 0$ muestra que el resultado final de la interacción de las especies no depende de α . Los individuos interactúan de manera que sus masas fluctúan (oscilan) en el tiempo pero al final (tiempo infinito) ambos escalan con e^{κ_1} , es decir como individuos independientes. Esto muestra que, si bien los individuos han interactuado durante el régimen transitorio, sus tamaños finales son idénticos al caso sin interacción.

A medida que aumentamos el valor de κ_2 permitimos que un rasgo predomine a expensas del otro como se muestra en la figura 3.5. El signo de κ_2 determina cuál será el individuo dominante

independientemente de sus masas iniciales.

En el caso en que uno de los rasgos llegase a tener un tamaño por debajo de cierto umbral u , el cual determina el tamaño mínimo compatible con la vida, se debe modelar un cambio en la dinámica que no incluya la interacción. Por ejemplo, si consideramos un mismo rasgo perteneciente a dos individuos, un individuo muere si su masa es menor que un valor mínimo u . La condición para que se produzca la muerte es:

$$u e^{-\theta_1} = y_{01} \cos(\theta_2) - y_{02} \sin(\theta_2). \quad (3.13)$$

Figura 3.6: Aniquilación total del rasgo 2 determinada por la ecuación (3.13) para $u = 0$. Las líneas horizontales representan los valores asintóticos de los rasgos en ausencia de interacción. La línea vertical indica el momento de la aniquilación, a partir de ahí la especie sobreviviente evoluciona con las leyes de UN.

Así, luego de la aniquilación, el sobreviviente continúa con su crecimiento normal regido por la ley de Gompertz usual como mostramos en la figura 3.6. En este caso hemos supuesto que $u = 0$ con lo que la condición de aniquilación posee la forma simple

$$\theta_2 = \text{tg}^{-1} \left(\frac{y_{01}}{y_{02}} \right).$$

Si comparamos este resultado con el que obtenemos en la figura 3.4, donde mostramos dos individuos no interactuantes, vemos como el individuo dominante ha alcanzado un valor estacionario mayor a expensas del individuo aniquilado.

Figura 3.7: El signo de α_2 favorece a uno u otro individuo *únicamente* en el régimen transitorio.

La parte imaginaria de α es responsable de generar oscilaciones en el crecimiento de los individuos. Como el comportamiento a largo plazo está regulado por κ , α sólo nos determina qué tan importante es la variación en frecuencia y amplitud durante la transición que permitió llegar a ese estado de cosas. De este modo, α_2 nos permite modelar el efecto que produce la sobrealimentación de un individuo por parte del otro (figuras 3.7 y 3.8). Cuando éste se debilita demasiado, el agresor no alcanza a satisfacerse y empieza a adelgazar y por lo tanto a requerir menos de su presa permitiendo que esta se recupere. Esta situación es muy importante ya que se observa en gran cantidad de sistemas ecológicos de tipo predador presa. De hecho muchos sistemas se comportan como sistemas CUN con un α imaginario puro.

Como en el caso de κ_2 , también el signo de α_2 determina qué individuo va a ser dominante pero esta vez en el régimen transitorio como vemos en la figura 3.7. En efecto en la segunda de estas figuras vemos como la especie real comienza dominando a la imaginaria pero es superada por esta en el mediano plazo como exige el signo de κ_2 .

Figura 3.8: plano de fase correspondiente a las dos situaciones ilustradas en la figura 3.7. La línea clara corresponde a $\alpha_2 > 0$ y la oscura a $\alpha_2 < 0$.

3.3. La Clase CU2.

De manera análoga a la ecuación (3.3), truncamos el desarrollo en el término cuadrático para obtener:

$$B = \alpha A + \gamma A^2 = \frac{dA}{dt} \quad (3.14)$$

Integrando el sistema de ecuaciones formado por (3.1) y (3.14) y escribiendo $A(0) = A_0$, obtenemos la siguiente solución:

$$Y(t) = Y_0 \{k [1 - \exp(\alpha t)] + 1\}^{-\frac{1}{\gamma}}. \quad (3.15)$$

Que como sabemos es solución de la ecuación de crecimiento postulada por von Bertalanffy:

$$\dot{Y}(t) = \alpha \frac{(\gamma + 1)}{\gamma} Y^{1+\gamma} + \frac{\alpha}{\gamma} Y, \quad (3.16)$$

donde definimos $k = \frac{\gamma A_0}{\alpha}$ que es una condición dinámica inicial escalada por el tiempo (como en el caso CU1) más un factor asociado al mecanismo de incorporación de energía responsable del crecimiento de los rasgos. Esto se deduce directamente del hecho de que γ aparece en el exponente de ecuación (3.16) en el término asociado al crecimiento.

Esta solución es un número complejo tal que sus partes real e imaginaria se corresponden al comportamiento de cada uno de los rasgos que interactúan, es decir de acuerdo a:

$$\begin{aligned} y_1(t) &= \Gamma(t) [y_{01} \cos(\xi(t)) - y_{02} \operatorname{sen}(\xi(t))], \\ y_2(t) &= \Gamma(t) [y_{01} \operatorname{sen}(\xi(t)) + y_{02} \cos(\xi(t))]. \end{aligned}$$

Aquí hemos utilizado las siguientes definiciones:

$$\begin{aligned} k &= k_1 + ik_2 \\ \Gamma(t) &= \exp\left(-\frac{\gamma_1 \ln(r) + \gamma_2 \Theta}{|\gamma|^2}\right) \\ \xi(t) &= \frac{\gamma_2 \ln(r) - \gamma_1 \Theta}{|\gamma|^2} \\ r(t) &= \{(1 + k_1)^2 + k_2^2 + 2e^{\alpha_1 t} [k_2 \operatorname{sen}(\alpha_2 t) - (k_1 + |k|^2) \cos(\alpha_2 t)] + |k|^2 e^{2\alpha_1 t}\}^{\frac{1}{2}} \\ \Theta(t) &= \operatorname{tg}^{-1}\left(\frac{k_2 - e^{\alpha_1 t}(k_2 \cos(\alpha_2 t) - k_1 \operatorname{sen}(\alpha_2 t))}{1 + k_1 + e^{\alpha_1 t}(k_2 \operatorname{sen}(\alpha_2 t) - k_1 \cos(\alpha_2 t))}\right) \end{aligned}$$

3.3.1. Sobre los parámetros de CU2.

Como se puede apreciar en la ecuación anterior para $Y(t)$ o en las de r y Θ , las constantes α_1 y α_2 acompañan al tiempo como en el caso de CU1 y son las únicas que lo hacen. Esto resulta evidente del desarrollo (3.14), donde es claro que las unidades de α son la inversa del tiempo mientras que γ es adimensional. Así resulta que nuevamente α fija la escala de tiempo como en el caso de CU1.

Si definimos ahora $\beta = -\frac{1}{\gamma}$, podemos escribir (3.15) como

$$Y(t) = Y_0 \{-k [1 - \exp(\alpha t)] + 1\}^\beta, \quad (3.17)$$

que es la forma funcional conocida para la ecuación de von Bertalanffy-West.

En el límite para tiempo infinito (considerando $\alpha_1 < 0$ para asegurar que este exista) obtenemos

$$Y_\infty = Y_0 (1 - k)^\beta \quad (3.18)$$

Entonces el superíndice β nos sugiere que, a tiempos largos, las soluciones escalan con el factor de potencia que describe la forma en que el sistema adquiere recursos para subsistir.

Por ejemplo, el caso considerado por West et al. (2001) donde proponen la incorporación de energía por medio de un sistema vascular, $\beta = 4$, mientras que para el caso de alimentación por difusión es fácil ver que, $\beta = 3$. Esto nos dice que el mecanismo de vascularización es más eficiente que el de difusión ya que permite un crecimiento más rápido. El caso particular $\beta \rightarrow 0$ nos permite recuperar la ecuación de Gompertz generalizada (CU1). Según varios autores (Calderón y Kwembe, 1991; Guiot et al., 2003), el crecimiento U1 describe el aumento de una población de células que no se reproduce (quiescentes o necróticas por ejemplo) pero que aumenta debido al cese de actividad de una población complementaria que sí lo hace. Así la energía que ingresa al sistema lo hace en la población capaz de reproducirse (que no es la considerada pero que puede describirse en términos de U2), mientras que la población inactiva no crece por ingreso de energía ($\beta = 0$) sino por cambio de categoría de un fenotipo complementario.

Figura 3.9: La función de γ es análoga a la de κ en CU1 y potencia o disminuye el efecto de esta. a) La variación de la parte real de γ , con $\gamma_2 = 0$, define crecimiento o mengua de los individuos en conjunto (valores en la leyenda). b) la variación de la parte imaginaria de γ , con $\gamma_1 = 0$, describe ventajas competitivas (valores en la leyenda). En ambos casos $Y_0 = 0,9 + i1,1$, $\alpha = i0,5$ y $\kappa = 0,1$ todos en unidades arbitrarias.

3.3.2. El parámetro de incorporación de energía.

Los parámetros α y k cumplen roles similares a sus análogos α y κ en CU1. Así, sólo nos resta determinar la función del parámetro γ .

Empezamos por definir una $\alpha = 0,5i$, para obtener oscilaciones no amortiguadas, y $k = 0,1$ real para evaluar la función del parámetro γ . Recordemos que, para α real, las trayectorias en el plano de fase son líneas rectas que comienzan en el valor inicial Y_0 y terminan en el valor asintótico Y_∞ . En el caso α complejo, por otro lado, las trayectorias son espirales. En la figura 3.10 pueden verse ejemplos de estas trayectorias.

Como mostramos en la figura 3.9a, para $\gamma_1 > 0$ ambos rasgos pueden alcanzar simultáneamente valores mayores que el valor inicial. Esto quiere decir que, si considerásemos el mismo sistema con un α real, los rasgos crecerían hasta un valor asintótico Y_∞ mayor que el valor inicial. Por el contrario, si $\gamma_1 < 0$, ambos rasgos pueden alcanzar simultáneamente valores menores que el valor inicial, es decir, los dos menguan en ausencia de oscilaciones hasta un valor asintótico menor que el valor inicial.

En líneas generales, γ_1 tiene un efecto similar a κ_1 en CU1. Esta condición no es simétrica en el sentido que el mismo valor de $|\gamma_1|$ favorece al crecimiento en una medida mucho mayor que al decremento.

Como se puede apreciar en la figura 3.9b, γ_2 imaginario puro describe las ventajas competitivas de uno u otro individuo, de manera similar que lo hace κ_2 en el caso CU1.

Así, valores complejos arbitrarios de γ representan una combinación de las dos situaciones anteriores y en consecuencia la función de γ es análoga a la de κ en CU1. Las componentes real e imaginaria de γ colaboran, entonces, con el crecimiento mutuo y con las ventajas competitivas respectivamente. La constante k , que es $-\kappa$ reescalada por γ , posee las propiedades de κ , las cuales son ahora potenciadas por el factor de escala γ que actúa como una lupa sobre el sistema CU1 equivalente. En la figura 3.10 mostramos varias trayectorias posibles que ilustran la influencia de γ arbitrario. En este gráfico se han

definido $\alpha = -0,1$ y $\kappa = 0,1$, ambos reales en unidades arbitrarias con excepción de los dos últimos casos (líneas de punto y trazo) donde $\alpha = -0,1 + i0,5$.

Las trayectorias representadas con líneas continuas corresponden a valores reales de γ cuyas trayectorias son similares a las CU1 con sus valores asintóticos mayores.

Las líneas de trazo y las de puntos representan valores complejos de γ . Puede apreciarse que el efecto de incluir la parte imaginaria es el de describir ventajas competitivas: las positivas lo hacen para y_2 mientras que las negativas para y_1 como puede apreciarse de sus valores asintóticos. Notar que para las líneas de trazo, los valores de γ poseen la parte real constante, mostrando así la variación de la parte imaginaria. Cuando esta es mucho mayor que la real existe inhibición del crecimiento de ambos rasgos independientemente de las ventajas descriptas. Del mismo modo las líneas de punto representan trayectorias con γ complejo donde la parte real varía manteniendo la parte imaginaria constante. El efecto es la antítesis del caso anterior mostrando que la magnitud relativa entre ambas partes, real e imaginaria, determina las características del crecimiento del mismo modo que lo hace κ pero extendiendo el rango de los valores de $Y(t)$ a un valor Y_∞ asintótico mayor que el caso análogo CU1.

Las trayectorias en línea de punto trazo poseen, como ya mencionamos, $\alpha_2 = 0,5$ con el objeto de mostrar las trayectorias espiraladas que corresponden a oscilaciones de las series temporales.

Figura 3.10: Varias elecciones de γ utilizando diferentes combinaciones de sus partes real e imaginaria. Las trayectorias ilustradas son análogas a las que obtenemos en CU1 pero con sus detalles geométricos amplificadas. Los asteriscos (*) muestran el valor asintótico de las trayectorias. Los parámetros fijos son $Y_0 = 0,9 + i1,1$, $\kappa = 0,1$ y $\alpha = -0,1$ excepto para las dos últimas trayectorias donde $\alpha = -0,1 + i0,5$: todos en unidades arbitrarias. Para una descripción de estas trayectorias ver el texto.

3.4. Ejemplos de Aplicaciones.

Como mencionamos en el Capítulo 1, las cantidades relacionadas con el crecimiento son por lo general ajustadas usando funciones de Gompertz o von Bertalanffy que emergen naturalmente del formalismo de Universalidad Fenomenológica (UN). Sin embargo, existen cantidades asociadas al crecimiento cuya variación temporal parece no ajustarse a estas leyes. En estos casos podemos ver que estas aparentes desviaciones de la norma pueden ser descriptas utilizando el desarrollo CUN. Por consiguiente sugerimos que la presencia de un comportamiento del tipo CUN es un indicador de la presencia de correlaciones entre las variaciones de los rasgos considerados. Para ser precisos, CUN puede ser utilizado para cuantificar directamente la intensidad de la influencia mutua entre rasgos. A continuación discutimos los resultados de varios conjuntos de datos experimentales. En algunos casos es posible establecer a priori cuándo estas interacciones están presentes y son relevantes.

3.4.1. Distribución de la grasa corporal en seres humanos.

Es sabido que el patrón de distribución de la grasa corporal está asociado estrechamente a cierto número de variables clínicamente relevantes. Para estudiar esta relación, Shimokata et al. (1989) recolectaron datos de rasgos antropométricos para 1179 varones y mujeres, y los organizaron en histogramas por edades. En nuestro ejemplo utilizaremos diámetros de cintura, brazo, cadera y muslo. De estos datos vamos a analizar los resultados de los ajustes simultáneos de cintura y brazo en varones donde el fracaso del ajuste UN es evidente. En la figura 3.11 mostramos tres ajustes de las mediciones de Shimokata para la circunferencia del brazo. A simple vista se puede afirmar que la no monotonía de los datos hace imposible una descripción razonable ajustando con funciones Gompertz (U1, línea

Figura 3.11: Tres ajustes de los datos de variación del perímetro del brazo (círculos) en varones. La línea sólida corresponde a un ajuste U1 (Gompertz), la línea de trazos y la línea de puntos y trazos corresponden, respectivamente, a ajustes CU1 y CU2 en los cuales el rasgo complementario es el perímetro de la cintura (no mostrado). U1 falla en describir el comportamiento observado (R^2 muy alejado de 1). Sus parámetros son: $\alpha = -2,031/\text{año}$ y $\kappa = 0,0482$.

continua) o von Bertalanffy (U2 no mostrado). El ajuste realizado con U1 posee un coeficiente de determinación (R^2) realmente pobre. Por otra parte, usando funciones CUN conseguimos un buen ajuste simultáneo tanto para las circunferencias del brazo (línea de puntos y trazos) como para la cintura (no mostrado); en términos de nuestras funciones generalizadas de Gompertz. También mostramos que CU2 produce un ajuste incluso mejor (línea de trazos). Esta mejora cualitativa en el ajuste puede verse cuantitativamente en los valores de R^2 (mostrados en la figura 3.11) que son considerablemente mejores.

Los ajustes simultáneos para el brazo y la cintura obtenidos por medio de CU1 y CU2 se muestran en la figura 3.12. La magnitud de la correlación queda manifiesta en los parámetros no nulos α_2 y κ_2 , como se explicó en secciones anteriores, y también en $\gamma_2 \neq 0$ en el caso CU2. Para obtener una aproximación aceptable, los valores iniciales fueron utilizados como parámetros libres a fin de no forzar a las curvas a pasar por un dato experimental particular. Los ajustes obtenidos dan valores para $t = 20$ años indistinguibles de los medidos, corroborando su consistencia.

El ajuste CU2 es mejor que su contrapartida CU1 pero a expensas de incluir un nuevo parámetro. En la tabla 3.1 se muestran los resultados de dos tipos de ajustes CU2: uno ajustando γ y otro con $\gamma = -0,25$, que corresponde al modelo de WBE. El exponente $\mu = 1 + \gamma$ que propone la ecuación de von Bertalanffy permite definir la fracción de energía por unidad (de masa, volumen o número de células) que ingresa al sistema (en la forma ay^μ). En el primer caso se encuentran valores inadmisibles del parámetro γ ajustado: su parte real presenta valores que en modulo resultan enormes en algunos casos ($\mu = 17,5$ en el peor y $\mu = -2,5$ en el mejor) que significarían mecanismos de absorción de energía desmesuradamente potentes. Por otro lado, en el segundo caso, fijamos $\gamma = -0,25$ que nos da el valor del modelo de WBE $\mu = 3/4$ ya discutido. En este caso forzado los coeficientes de determinación son del orden de los de CU1 y tampoco lo son para otros valores de γ fijo físicamente razonables.

En los problemas biológicos sencillos, las tasas de crecimiento suelen ser consideradas constantes. De la ecuación (3.1b) y la definición $A(t) = A_1(t) + iA_2(t)$ podemos identificar una tasa de crecimiento de dos componentes para las CUN. Para tiempos cortos ($\alpha_2 t \ll 1$) la componente real $A_1(t)$ representa la tasa intrínseca, es decir, la tasa a la cual cada rasgo evolucionaría si no hubiese correlaciones, mientras que la parte imaginaria $A_2(t)$ indica la evolución de la influencia mutua entre rasgos. Debido al valor no despreciable de α_2 , ambas componentes contienen una mezcla sustancial de contribuciones intrínsecas y cruzadas. A tiempos largos estas decaen exponencialmente con una constante de tiempo $|\alpha_1| \ll \frac{1}{\text{año}}$, la que, eventualmente, determinará el cese de los cambios que, en este ejemplo, ocurrirá más allá de la esperanza de vida.

Los datos utilizados en esta sección fueron tomados transversalmente, es decir que se midió a voluntarios de diferentes edades y los resultados de estas mediciones fueron agrupados según la edad. La ventaja en este sistema es la posibilidad de recolectar los datos para un rango amplio de edades en relativamente poco tiempo. Por otra parte, no hay garantías de que las medidas de los rasgos de las personas jóvenes de hoy sean similares a las que tenían las personas ancianas cuando eran jóvenes. Esto produce mayores desviaciones y sea quizá la causa de lo difícil que resulta correlacionar la información de la tabla 3.1.

No obstante la dificultad actual en la interpretación de estos datos, sí es posible decidir que existe algún tipo de correlación entre ambos rasgos. De hecho, mediciones con un conjunto de datos mayor, podrían ayudar a dilucidar cuales correlaciones son fuertes y cuales no. Esta idea se basa en la evidencia

que tenemos de que no todos los rasgos presentan correlación. A continuación veremos un ejemplo donde CUN no aporta conocimiento extra. Esto implica que UN es un caso particular de CUN respaldando nuestras hipótesis.

Figura 3.12: Ajustes simultáneos CUN de los datos para la evolución temporal del perímetro de la cadera y el brazo en varones. Se puede apreciar la sustancial mejora de R_B^2 en CU2 respecto de CU1. a) Ajuste CU1. los parámetros son: $y_{01} = 30,8$ cm, $y_{02} = 79,1$ cm, $\alpha_1 = -0,07141/\text{año}$, $\alpha_2 = 0,03581/\text{año}$, $\kappa_1 = 0,121$ y $\kappa_2 = 0,0378$. b) Ajuste CU2. Los parámetros se consignan en la tabla 3.1.

	α_1	α_2	κ_1	κ_2	y_{01}	y_{02}	γ_1	γ_2	R_1^2	R_2^2
γ ajustado										
AT	-0.0097	0.0660	0.4834	0.2812	28.1391	49.2170	-4.3321	-2.6626	0.8590	0.9686
WA	-0.0245	0.0545	0.9708	-0.7479	73.1495	22.7998	-3.3538	2.3695	0.9659	0.9209
WT	-0.0191	0.0593	6.8651	-2.4016	69.9162	33.6606	-6.8555	3.0412	0.9636	0.9574
HA	-0.0192	0.0724	-0.4962	0.1166	94.8500	29.7661	15.6385	-19.4745	0.8570	0.8109
HT	-0.0145	0.0502	-0.3222	-0.0300	90.5280	52.5915	6.7482	4.9149	0.8157	0.9690
HW	-0.0102	-0.0570	0.7791	0.7653	88.1155	78.2609	-7.7296	-2.8242	0.7765	0.9665
$\gamma = -0,25$ fijo										
AT	0.0235	-0.0554	-0.0004	-0.0024	30.8204	55.5823			0.5502	0.9720
WA	-0.0380	0.0355	0.0400	0.0243	84.7217	17.8864			0.6357	0.9529
WT	-0.0034	-0.0347	0.0130	-0.0216	71.8224	57.7889			0.9493	0.8564
HA	-0.3799	0.0355	0.0243	0.0400	84.7211	17.8857			0.7007	0.8495
HT	0.0114	-0.0414	0.0012	-0.0492	91.9529	56.4414			0.7449	0.9520
HW	-0.0796	-0.0209	0.1172	0.0204	66.6264	53.5245			0.7007	0.8495

Tabla 3.1: Resultados de los ajustes CU2 para los datos de Shimokata en varones con γ ajustado y $\gamma = -0,25$ fijo. Clave: A ->circunferencia del brazo, T ->circunferencia del muslo, W ->circunferencia de la cintura y H circunferencia de la cadera.

Figura 3.13: Dos ajustes independientes U1 (Gompertz) para los datos de Bouvet et al. (2005) sobre crecimiento de eucaliptos. Los datos corresponden a la serie $t6$ de la tabla 3.2. Los ajustes son realmente buenos tanto para la altura como para la circunferencia de los árboles, con coeficientes de determinación $R_H^2 = 0,997$ y $R_C^2 = 0,991$, respectivamente. Las pequeñas oscilaciones de los datos superpuestas a la función de ajuste se deben probablemente a fluctuaciones ambientales y no pueden ser descritas por los formalismos UN o CUN. Los ajustes CU1 y CU2 no presentan ninguna mejora significativa respecto del ajuste UN. Los valores iniciales resultan ser $y_{0C} = 22,25$ cm e $y_{0H} = 720$ cm. Los otros parámetros se consignan en la tabla 3.2.

3.4.2. Alometría de eucaliptos.

Un ejemplo donde no se encuentran correlaciones entre los rasgos es el de los árboles. Consideremos el trabajo de Bouvet et al. (2005) donde se reportan mediciones en hibridaciones de eucaliptos. De estas se obtuvieron series de datos alométricos midiendo la altura y la circunferencia de estos a lo largo de 74 meses (6 años) con el fin de determinar si la plasticidad fenotípica de estos rasgos está mediada por la expresión de genes. Entonces, sabiendo que estas plantas poseen plasticidad fenotípica, en la figura 3.13 mostramos ajustes independientes (U1) para la altura y la circunferencia en una de estas series de datos experimentales a la que llamamos $t6$. En la tabla 3.2 consignamos los valores para todas las series, mostrando los ajustes de los datos correspondientes a cuatro variedades de eucaliptos que crecen bajo diferentes condiciones. Los resultados obtenidos utilizando CU1 y CU2 son indistinguibles a simple vista de los obtenidos por medio de U1 y por lo tanto no los mostramos en la figura (de hecho, los valores de R^2 son prácticamente los mismos en los tres casos). Los parámetros obtenidos con U1 y CU1 están dados al principio de la tabla 3.2. Las cantidades que dan cuenta del acople, α_2 y κ_2 , son, en todos los casos, muy pequeñas en comparación con sus contrapartes reales correspondientes. Esto sugiere que la evolución temporal de circunferencia y altura están, a lo sumo, relacionadas débilmente. En la tabla 3.2 podemos ver que α_1 tiene valores indistinguibles de α_H (su equivalente en U1), mientras que el valor de κ_1 es muy parecido al de κ_H , ambos asociados al ajuste de la altura. Esto ocurre debido a que al realizar el ajuste conjunto estamos utilizando un único tiempo característico α^{-1} que debe ser capaz de describir el crecimiento de ambos rasgos. Entonces la optimización, que no converge fácilmente a un tiempo “rápido” con funciones “lentas”, encuentra con más facilidad un tiempo corto. Por esto, como se puede apreciar en la tabla 3.2, el tiempo característico conjunto debe ser similar (a veces mayor, como en los casos $r26$ y $s25$) que el tiempo característico más lento. Dado que el límite $\alpha_2, \kappa_2 \rightarrow 0$, es equivalente a $CU1 \rightarrow U1$; obtenemos, en el caso de los eucaliptos, una función de Gompertz con parámetros α_1 y κ_1 . Es decir que al no haber crecimiento conjunto, el formalismo recupera el comportamiento del crecimiento no correlacionado asociado al rasgo que evoluciona más lentamente.

Si bien no tenemos datos de los valores de y_1 e y_2 al momento de ser plantados los árboles, las extrapolaciones que se obtienen con U1 nos dan valores razonables: alturas iniciales del orden de 2,4 m y circunferencias del orden de 0,11 cm. La escasa dispersión de los valores presentados en la tabla 3.2 confirman la robustez de nuestros resultados. En todos los casos los parámetros α_H y α_C , correspondientes a altura y circunferencia en la clase U1 están numéricamente cercanos, sugiriendo la existencia de un mecanismo subyacente de crecimiento que afecta de manera similar a ambos rasgos. Notemos además que estos valores (en especial α_H) están muy próximos a sus análogos de la clase CU1.

Los parámetros de correlación α_2 y κ_2 son siempre pequeños, confirmando que ambos rasgos evolucionan independientemente. Los valores obtenidos del ajuste para y_{0H} e y_{0C} , que corresponden a árboles de 12 meses de edad, obtenidos del ajuste, coinciden en tres cifras con los datos experimentales. Dado que $\alpha_2 t \ll 1$ durante todo el experimento, $A_1(t)$ y $A_2(t)$ representan la tasa de crecimiento

Serie	CU1				Altura		Circunferencia	
	α_1	α_2	κ_1	κ_2	α_H	κ_H	α_C	κ_C
t6	-0.0659	0.00035440	1.8305	0.0046	-0.0659	1.9694	-0.0110	1.7491
t11	-0.0686	0.00020364	1.8580	0.0076	-0.0685	1.9860	-0.0875	1.6577
t25	-0.0932	-0.00008600	1.8305	0.0068	-0.0932	1.8307	-0.0925	1.5349
r6	-0.0605	0.00054204	2.0872	0.0029	-0.0605	2.0874	-0.0684	1.9752
r11	-0.0686	0.00040773	1.7790	0.0015	-0.0685	1.9780	-0.0975	1.9066
r25	-0.0810	0.00019422	1.8652	0.0078	-0.0833	1.9030	-0.113	1.4989
x6	-0.0620	0.00066241	2.1029	0.00317	-0.0620	2.1031	-0.1096	1.9842
x11	-0.0640	0.00052178	2.1139	0.0027	-0.0640	2.1140	-0.0107	1.9825
x25	-0.0862	0.00021364	2.0032	0.0063	-0.0862	2.0034	-0.1151	1.6926
s6	-0.05993	0.00039742	2.1210	0.0083	-0.0599	2.1213	0.0895	1.7968
s11	-0.0610	0.00027085	1.9996	0.0071	-0.0610	1.9998	-0.0843	1.6782
s25	-0.0763	0.00002258	1.8710	0.0104	-0.0796	1.8712	-0.0923	1.3909

Tabla 3.2: Parámetros obtenidos del ajuste de cuatro especies de eucaliptos (llamadas t, r, x y s) que crecen bajo diferentes condiciones ambientales (llamadas 6, 11 y 25), utilizando CU1 (izquierda) y U1 (derecha) para la altura y la circunferencia por separado. Los valores de R^2 son del mismo orden que los mostrados en la figura 3.13

Figura 3.14: Tres magnitudes de los testículos de tonina tomados de a pares. Las partes imaginarias de los parámetros dan cuenta de la correlación entre los mismos.

directa y mutua de los rasgos (esta última es débil). Específicamente, la pequeñez de $A_2(t)$ significa que el crecimiento en altura no está correlacionado con el crecimiento en circunferencia.

Es interesante subrayar que, a pesar de tener un parámetro más, los ajustes realizados con U2 o CU2 dan coeficientes de determinación R^2 muy similares a los obtenidos con U1 y CU1. Esto nos indica que el comportamiento del crecimiento de los eucaliptos podría ser exclusivamente Gompertziano (U1). Como mencionamos en el capítulo 1, Castorina y Zappala (2006) entre otros proponen fundamentos de la ecuación de Gompertz en términos de entropías. Hasta donde conocemos, todas estas propuestas necesitan de una población de células quiescentes (muertas o inactivas) que tiende a la supremacía sobre el sistema. Curiosamente los árboles poseen este tipo de organización, las células del interior del tronco están muertas mientras que sólo proliferan las de la corteza. Entonces podemos conjeturar que el resultado de nuestros ajustes es consistente con el comportamiento gompertziano, al menos en términos entrópicos.

3.4.3. Gónadas de tonina overa.

El estudio de la reproducción es de gran interés en biología. Entre sus objetos de estudio se encuentra el del crecimiento alométrico, en particular definir, entre otros, cuándo una especie llega a la madurez sexual.

Un obstáculo que los biólogos enfrentan muchas veces, es la dificultad para recolectar datos. Es

difícil realizar el seguimiento de los especímenes y mucho más lo es obtener mediciones de magnitudes relacionadas a alguno de sus órganos. Además, muchas de las especies en que es importante el estudio de la reproducción, son aquellas que corren serio riesgo de extinción y, naturalmente, no son sacrificables como puede serlo un ratón de laboratorio. Otro problema suele ser la imposibilidad de definir un laboratorio, es decir, un entorno con variables controladas como era el caso de los eucaliptos ya comentado.

El presente es un ejemplo de cómo las CUN pueden realizar un aporte al problema de datos que presentan gran dispersión.

En colaboración con Iris Cáceres, bióloga de la Universidad de Buenos Aires, estamos trabajando en caracterizar alométricamente gónadas (testículos) de tonina overa. Los datos a ajustar son obtenidos de ejemplares muertos que son ocasionalmente recolectados por pescadores y entregados al Museo Marítimo de Ushuaia. Las causas de muerte son muy variadas (enfermedades, predadores y accidentes entre otras) y no siempre se pescan animales recién muertos (muchos ya han sido devorados por otros peces o deteriorados por bacterias) por lo que, de muchos animales, se obtienen mediciones más apartadas de la media de lo que es aceptable. Aún así, con datos muy dispares, el método de CUN es capaz de producir ajustes razonables al considerar series de datos complementarias.

En la práctica el testículo se coloca sobre una mesada, adquiriendo una forma elipsoidal. Entre otras magnitudes, se miden los diámetros mayor y menor de esta elipse, a los que se llama longitud y ancho respectivamente. También se mide el espesor más grueso al que se denomina profundidad. En la figura 3.14 se muestra el resultado de ajustar con CU1 estas tres magnitudes tomadas de a pares. A pesar de la gran dispersión que presentan los datos, es posible encontrar un par de funciones de ajuste apropiadas. En particular, CUN es muy sensible para ajustar tiempos característicos, en este caso, el valor obtenido, $\alpha_a^{-1} \simeq 7$ años, concuerda con el valor estimado por los biólogos para el inicio de la madurez sexual. Los valores imaginarios del tiempo son relativamente pequeños; esto se debe a que, según se deduce de los gráficos, las gónadas continúan creciendo durante toda la vida de la tonina dando poco lugar a oscilaciones.³ Un resultado sorprendente es que el valor imaginario de κ es más de un orden de magnitud menor que su contraparte real. Esto es un indicio de una alta plasticidad fenotípica, es decir que las magnitudes pueden tomar valores tan desproporcionados como sea necesario. Esta puede ser una causa de la gran dispersión que poseen los datos y que ha sido revelada por CU1. Por supuesto, una verificación de esta hipótesis sólo sería posible si pudiésemos tener series de datos longitudinales, es decir de un mismo individuo. Además, se puede apreciar a través del signo de estas correlaciones que, a pesar de ser débiles, cada rasgo es favorecido respecto a otro de una manera cíclica: la longitud se favorece del ancho, el ancho de la profundidad y esta de la longitud. Es evidente que hay alguna conexión que le permite al testículo mantener una forma aproximadamente oblonga, a diferencia, por ejemplo, de los eucaliptos que pueden ser tan altos como les convenga sin importar su diámetro.

En la tabla 3.3 resumimos la información de los ajustes CU1 y los que se obtienen por medio de U1. Vemos que, como pasaba con los eucaliptos, hay una tendencia de los parámetros de CU1 a parecerse a la U1 que posea el tiempo característico más lento. Notar también que los valores iniciales y_0 son realmente muy parecidos. Nuestro ajuste CU1 produce valores de R^2 ligeramente mejores que los de U1 pero su diferencia no es significativa.

3.4.4. Presión intraocular e índice de masa corporal.

Algunos estudios han sugerido que la edad, la presión sanguínea y la obesidad están relacionadas a la presión intraocular (IOP). Consideramos un estudio llevado a cabo por Mori et al. (2000) para evaluar la asociación entre la presión intraocular y la obesidad en una muestra poblacional en Japón.

En este estudio se recolectaron datos transversales, es decir, de diferentes pacientes a diferentes edades, de exámenes anuales de salud de más de 70.139 japoneses de ambos sexos de entre 14 y 94

³La esperanza de vida de la tonina es de alrededor de 16 años. La tonina overa más vieja conocida murió a los 18 años.

Gompertz	Y_0	κ	α	R^2
Long. (L)	3.4080	1.8310	-0.1446	0.6202
Ancho (A)	0.8856	2.3934	-0.1289	0.6064
Prof. (P)	0.7064	2.2392	-0.1298	0.7064

CU1	y_{01}	y_{02}	κ_1	κ_2	α_1	α_2	R_1^2	R_2^2
LA	3.4297	0.8315	1.8877	0.1732	-0.1406	0.0045	0.6021	0.60633
LP	3.4095	0.7121	1.8535	0.0937	-0.1429	0.0050	0.6021	0.63539
AP	0.8807	0.7119	2.3395	-0.0750	-0.1290	0.0006	0.6064	0.52427

Tabla 3.3: Resultados de los ajustes con la función de Gompertz y CU1 para las dimensiones testiculares (longitud, ancho y profundidad).

años. Se tomaron mediciones longitudinales de 25.216 sujetos, es decir, se realizó el seguimiento a lo largo del tiempo de los mismos pacientes. La relación entre la obesidad estimada con el índice de masa corporal (BMI) y la IOP fue examinada para estas muestras poblacionales por medio de estudiar las fluctuaciones de las pendientes de la tendencia de cada rasgo (BMI o IOP) localmente.

Los resultados para el estudio clínico mostraron una asociación significativa entre el IOP y el BMI tanto en el análisis longitudinal como en el transversal. Esto sugiere que la obesidad (altos valores de BMI) es un factor de riesgo para el aumento de la IOP.

En la figura 3.15 mostramos un ajuste CU1 de los datos transversales de Mori donde se puede observar que las partes imaginarias de los parámetros de ajuste son del orden de las partes reales, indicando una fuerte correlación. CU2 no mejora significativamente el ajuste y sus parámetros dan información similar a la de CU1. Dado que $\alpha_2 < 0$ se deduce que el BMI empieza a cambiar antes que la IOP en concordancia con las conclusiones de Mori.

Figura 3.15: Ajuste CUN de la presión intraocular (IOP) y del índice de masa corporal (BMI) para varones y mujeres. Los parámetros poseen una componente imaginaria del mismo orden que la parte real indicando una fuerte correlación que está de acuerdo con las conclusiones del estudio clínico.

Capítulo 4

VUN: crecimiento interactivo.

RESUMEN: Presento el desarrollo de la extensión vectorial de UN que permite describir el crecimiento conjunto de algún rasgo particular perteneciente a n agentes que interactúan.

Además, muestro un ejemplo de aplicación a un problema de dinámica de poblaciones en el que queda manifiesta la utilidad de este formalismo.

En este capítulo y los dos siguientes vamos a explicar en detalle los resultados publicados en Barberis et al. (2011.) y Barberis y Condat (2012).

Vamos a describir la dinámica de crecimiento de un dado rasgo (altura, masa, biomasa, etc.) en un conjunto de n agentes que crecen sujetos a interacción. Como se mencionó en el capítulo 2, *agente* es algún animal, vegetal o incluso una población de organismos. Recordemos también que una característica de la ecología de estos sistemas es la presencia de interacciones intraespecíficas e interespecíficas.

La formulación presentada en este capítulo realiza precisamente esta tarea: ayudará a obtener información sobre la naturaleza de las interacciones. Las universalidades vectoriales (VUN) que introduciremos aquí no tienen ningún modelo subyacente más allá del esquema de clase de universalidad discutido en la sección 1.3; los efectos de la interacción surgen de forma natural y se pueden cuantificar. Aquí el concepto de UN se coloca en un contexto vectorial de tal manera que cada componente del vector representa el tamaño de un rasgo en un determinado agente. El formalismo resultante se puede utilizar para obtener simultáneamente el ajuste de datos correspondientes a los diferentes agentes y cuantifica de forma separada las interacciones intraespecíficas e interespecíficas.

Nota 5 *Los resultados de este trabajo proveen una descripción de la fenomenología del crecimiento conjunto, es decir que para cada conjunto de datos que contienen información sobre el crecimiento de n agentes, el andamiaje VUN es capaz de dar n funciones de crecimiento que ajustan estos datos con gran precisión. Estas funciones son requeridas en situaciones en las que son necesarias funciones continuas y diferenciables para realizar predicciones pero no existe una teoría que de sustento a los datos.*

Otra posibilidad es la de ajustar datos obtenidos por medio de integración numérica de algún modelo matemático (como los de dinámica de poblaciones o teoría de juegos) del cual no se posee una solución analítica. Además se puede obtener información extra de estas funciones acerca de la naturaleza de las interacciones involucradas, la capacidad de crecimiento de los agentes y, algunas veces, si alguno de ellos será aniquilado.

4.1. Formulación matemática.

Describimos la evolución temporal de un dado rasgo fenotípico observado en n agentes interactuantes a través de un *vector de crecimiento* $Y(t)$ de n componentes, y postulamos, como en el capítulo

anterior, que la evolución temporal de este vector está determinada por la generalización de la ecuación de crecimiento de las UN,

$$\dot{Y}(t) = AY(t), \quad (4.1)$$

donde el tiempo t es un parámetro real continuo, pero ahora $Y(t) \in \mathbb{R}^n$ y el operador dinámico $A[Y(t)] \in \mathbb{R}^{n \times n}$. De acuerdo con la formulación de UN, suponemos que la tasa de cambio de la funcional $A[Y(t)]$ puede ser expresada como una serie de potencias del mismo, la que es truncada al orden N ,

$$\dot{A}(t) = \sum_{m=0}^N \alpha_m A^m. \quad (4.2)$$

Las ecuaciones (4.1) y (4.2) forman un sistema diferencial con condiciones iniciales $Y(0) = Y_0$ y $A(0) = A_0$. Para resolver este sistema empezaremos por integrar la ecuación (4.2). El primer paso es diagonalizar la matriz A_0 por medio de una transformación de semejanza,

$$B_0 = PA_0Q, \quad (4.3)$$

con $QP = 1$. Esta transformación siempre existe si los autovalores λ_j de A_0 son no degenerados. B_0 es una matriz diagonal cuyas entradas son los autovalores λ_j . Un punto crucial, que demostramos en Barberis et al. (2011.) y reproducimos en el apéndice A, es que la misma transformación que diagonaliza al sistema a $t = 0$ lo hace para todo $t \geq 0$. La ecuación (4.2) puede entonces ser transformada en un nuevo sistema diagonal,

$$\dot{B}(t) = \sum_{m=0}^N \alpha_m B^m. \quad (4.4)$$

Dado que B es una matriz diagonal cuyas componentes tienen la forma $B_{ij}(t) = b_N(\lambda_j; t)\delta_{ij}$ (con δ_{ij} la delta de Kronecker), la ecuación (4.4) puede ser descompuesta en un conjunto de n ecuaciones diferenciales desacopladas,

$$\dot{b}_N(\lambda_j; t) = \sum_{m=0}^N \alpha_m [b_N(\lambda_j; t)]^m, \quad (4.5)$$

con la condición inicial $b_N(\lambda_j; 0) = \lambda_j$. Estas ecuaciones pueden ser fácilmente integradas para $N = 0, 1$ y 2 , dando como resultado $b_0(\lambda_j; t) = \lambda_j$, $b_1(\lambda_j; t) = \lambda_j \exp(\alpha_1 t)$ y $b_2(\lambda_j; t) = \lambda_j \alpha_1 [(\alpha_1 + \lambda_j \alpha_2) \exp(-\alpha_1 t) - \lambda_j \alpha_2]^{-1}$, respectivamente. El vector de crecimiento transformado $Z(t) = QY(t)$ satisface al sistema desacoplado,

$$\dot{Z}(t) = B(t)Z(t). \quad (4.6)$$

Como B es diagonal, las componentes de $Z(t)$ se pueden calcular fácilmente y tienen la forma

$$z_j = z_{0j} f_N(\lambda_j; t),$$

donde las $f_N(\lambda_j; t)$ son las funciones universales usuales de la sección 1.3. Podemos encontrar el vector de crecimiento en función del tiempo invirtiendo la transformación, es decir, haciendo $Y(t) = PZ(t)$. Sus componentes tienen la forma general,

$$y_i(t) = \sum_{j,k=1}^n P_{ij} Q_{jk} y_{0k} f_N(\lambda_j; t), \quad i = 1..n \quad (4.7)$$

Figura 4.1: Tres ejemplos de dos agentes cuyo crecimiento se ve modificado por la interacción caracterizada por la matriz A_0 . Por claridad, los elementos diagonales (los IGP) y los valores iniciales son iguales. En cada caso la línea continua representa crecimiento sin interacción. a) Relación parásito-anfitrión: los elementos fuera de la diagonal poseen signos opuestos. b) crecimiento facilitado por la cooperación (elementos fuera de la diagonal positivos) y crecimiento disminuido por la competición (elementos fuera de la diagonal negativos).

Aquí el orden de truncamiento N determina una *Clase de Universalidad Vectorial* de orden N (VUN), cuyos elementos son combinaciones lineales de funciones $f_N(\lambda_j; t)$. Estas funciones, para las clases usuales, son:

$$f_0(\lambda_j; t) = \exp(\lambda_j t) \quad (4.8a)$$

$$f_1(\lambda_j; t) = \exp\left[\frac{\lambda_j}{\alpha_1} [\exp(\alpha_1 t) - 1]\right] \quad (4.8b)$$

$$f_2(\lambda_j; t) = \left\{ \frac{\alpha_2 \lambda_j}{\alpha_1} [1 - \exp(\alpha_1 t)] + 1 \right\}^{\frac{1}{\alpha_2}} \quad (4.8c)$$

4.2. Interpretación.

Las soluciones (4.8) que dependen de los autovalores λ_j del operador dinámico corresponden, respectivamente, a procesos de crecimiento conjunto Malthusiano (VU0), Gompertziano (VU1) y de von Bertalanffy (VU2). Estos se aplican a n agentes interactuantes y son generalizaciones naturales de las funciones obtenidas por Castorina para el problema de un único agente.

Es de destacar que diagonalizar el operador dinámico A_0 a un tiempo fijo desacopla al sistema para todo tiempo. Esto indica que la dinámica de la interacción puede ser caracterizada por sus elementos en todo momento. Los elementos diagonales de A_0 determinan el máximo tamaño que alcanzará cada agente si no interactúa directamente con los otros. Su traza caracteriza el potencial global de los n agentes del sistema para crecer de manera independiente. Podemos decir que cada elemento diagonal define el *Crecimiento Potencial Individual* (Intrinsic Growth Power, IGP) del agente correspondiente en un dado ambiente. Las interacciones agente-agente generan elementos no diagonales de $A(t)$ que representan *Factores de Interacción Directa* (Direct interaction Factor, DIF) y también modifican a los elementos diagonales. Esto ocurre porque existen influencias indirectas entre los agentes, por ejemplo, en situaciones en que los agentes modifican el ambiente al crecer ellos mismos de manera diferente por causa de la interacción directa cambiando, en consecuencia, su IGP. Podemos entonces describir varias clases de procesos de crecimiento de n agentes con solo n^2 números reales, que nos permiten cuantificar y especificar varias interacciones ecológicas en el sentido ya definido en la sección 2.3.

Estas situaciones ecológicas representativas se muestran en la figura 4.1 para el caso de dos agentes en la clase VU1. Como modelo hemos elegido un rasgo que evoluciona temporalmente de la misma manera para ambos agentes cuando estos no interactúan. Para simplificar, tomamos los elementos de la diagonal iguales, lo que es equivalente a una interacción directa entre los agentes que no modifica su ambiente por ser idéntica a la que poseen cuando no interactúan. Entonces todos los efectos de la interacción están representados por los elementos no diagonales de la matriz. En el caso de una interacción *parásita*, el rasgo de uno de los agentes (el parásito) crece a expensas del otro (el anfitrión), mientras que para una interacción *cooperativa* (sinérgica) ambos agentes se benefician y para una relación *competitiva* (antagónica) ambos agentes se afectan negativamente. Los signos de cada elemento no diagonal de la matriz determinan qué agentes ganan (elementos positivos) o pierden (elementos negativos) como consecuencia de la interacción directa. El valor de α_1^{-1} define una escala de tiempo

Figura 4.2: Dos ejemplos de ajuste VU1 para el modelo de Kar (2004): a) Cuando no existe interacción directa de la población 2 sobre la 1 ($h_{21} = 0$), la matriz A_0 confirma que la especie 1 debe ser un parásito o predador de la 2 por medio de $a_{12} > 0$, mientras que $a_{21} < 0$ cuantifica las pérdidas sufridas por la especie parasitada o depredada. Aquí $R_1^2 = 0,99964$ y $R_2^2 = 0,99959$. b) Si utilizamos valores arbitrarios de los parámetros del modelo, VU1 no sólo provee un muy buen ajuste, también ayuda a interpretar los datos. Para este caso $R_1^2 = 0,99848$ y $R_2^2 = 0,99902$.

que define una tasa de crecimiento conjunto.

4.3. Un ejemplo Gompertziano.

Para ilustrar la manera de obtener información acerca de las interacciones involucradas en el sistema, veremos un ejemplo donde hemos ajustado series de datos con las ecuaciones de VUN y comentamos la interpretación que damos a la matriz A_0 así obtenida.

Utilizamos un modelo de Gompertz para dos especies propuesto por Kar (2004) como “el más simple posible”. Este modelo, como prácticamente todos los que utilizan crecimiento gompertziano, no se deriva de primeros principios. El mismo consta de dos poblaciones, N_1 y N_2 , cuya dinámica es descrita por el siguiente par de ecuaciones diferenciales acopladas:

$$\frac{dN_1}{dt} = N_1 [k_1 - h_{11} \ln(N_1) - h_{12} \ln(N_2)], \quad (4.9a)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = N_2 [k_2 - h_{21} \ln(N_1) - h_{22} \ln(N_2)], \quad (4.9b)$$

donde los k_i y h_{ij} son, respectivamente, las tasas de crecimiento y competición. Las tasas h_{ii} se identifican con interacciones intraespecíficas negativas, mientras que las tasas h_{ij} representan influencias negativas entre las poblaciones (interacción interespecífica). Este conjunto de ecuaciones no puede ser resuelto analíticamente, pero vamos a mostrar que un ajuste por medio de las VUN nos proporciona una muy buena aproximación analítica a la solución real. Para hacerlo construimos dos conjuntos de datos por medio de la integración numérica de las ecuaciones (4.9). Cada uno de estos describe la evolución temporal (discreta) de las poblaciones N_1 y N_2 , a las cuales ajustamos utilizando la clase VU1 como mostramos en la figura 4.2.

Para el primer conjunto de datos (figura 4.2a), suponemos que la población 1 parasitiza o depreda a la población 2 ($h_{21} = 0,0001$), mientras que la población 2 no tiene ninguna influencia directa sobre la población 1 ($h_{12} = 0$). Para aislar los efectos de la interacción interespecífica (depredación/parasitismo), hemos puesto las mismas poblaciones iniciales, tasas de crecimiento e interacciones intraespecíficas para ambas poblaciones: $N_i = 1$, $k_i = 0,1$ y $h_{ii} = 0,01$, $i = 1, 2$. El método VU1 ajusta estos datos con precisión excelente dando coeficientes de determinación $R_{VU1}^2 \simeq 0,9995$. Por otra parte, un ajuste VU2 cuando $\alpha_2 \rightarrow 0$ nos da $R_{VU2}^2 \rightarrow R_{VU1}^2$ con $R_{VU2}^2 > R_{VU1}^2$, es decir VU2 tiende a VU1 y el modelo gompertziano es recuperado. El alto valor obtenido de R^2 confirma la versatilidad de la clasificación VUN en un sentido análogo al señalado en Delsanto et al. (2008b) para las UN.

La matriz A_0 obtenida de este ajuste proporciona la siguiente información: la población parásita obtiene cierto beneficio ($a_{12} = 0,00062 > 0$) de su población anfitriona, la que pierde ($a_{21} = -0,00054 < 0$) capacidad de crecimiento como consecuencia de la interacción parasitaria (o depredadora). Como hemos elegido $h_{11} = h_{22}$ y relativamente débiles, no es sorprendente que los IGP resulten muy cercanos entre sí. De este ejemplo concluimos que los beneficios (o desventajas) supuestos para la interacción interespecífica son muy bien reproducidos por la matriz A_0 .

La segunda serie de datos corresponde a un conjunto arbitrario de parámetros: $k_1 = 0,1$; $k_2 = 0,11$; $h_{11} = 0,011$; $h_{12} = 0,0001$; $h_{21} = 0,001$; $h_{22} = 0,01$, $y_{01} = 1$; $y_{02} = 1,1$. Como en este ejemplo ambas poblaciones poseen ventajas y desventajas competitivas, no es fácil conocer a simple vista cuál será el resultado de las interacciones en juego. Entonces, el resultado de un ajuste VU1 es de ayuda para interpretar qué ocurre en el sistema: los IGP obtenidos son del orden de los k_i pero no iguales. Estos IGP no son simples tasas de crecimiento gompertzianas sino que deben dar cuenta también de las modificaciones producidas indirectamente por la presencia de la población complementaria. Los signos opuestos de los DIF a_{12} y a_{21} revelan de nuevo un comportamiento parasitario o predatorio. Estos DIF representan el efecto neto de interacciones complejas dentro de cada población, de tal manera que la interpretación parásito-anfitrión (o predador-presa) de la interacción es realmente clara si esta no modifica considerablemente sus IGP. De otro modo resulta complicado asignarle papeles precisos a cada población si no se tiene información extra sobre el sistema.

Estos dos ejemplos muestran como el método VU1 puede no sólo ajustar los datos generados por un modelo de población sin solución analítica, sino que también nos ayuda a interpretar esos datos.

Capítulo 5

Aplicaciones a la Ecología.

RESUMEN: Muestro una aplicación de los formalismos presentados sencilla de entender. Las aplicaciones a la ecología son más cercanas a nuestra experiencia cotidiana y por lo tanto más fáciles de interpretar. Presento datos experimentales de un cultivo de dos especies de árboles descrito por ecólogos. Utilizando el formalismo de VUN caracterizo este sistema ecológico relativamente sencillo. De esta manera la forma de operar de VUN resulta evidente y permite desarrollar la intuición necesaria para su aplicación a sistemas oncológicos.

5.1. Caracterización de una plantación mixta.

Usando el formalismo VU1 analizamos la dinámica de crecimiento de plantaciones mixtas de *Eucalyptus globulus* y *Acacia mearnsii*, que fueron exhaustivamente estudiadas con métodos de la ecología por Forrester y colaboradores (Forrester et al., 2004, 2005a,b, 2006, 2007; Richards et al., 2010; Forrester et al., 2011). En este trabajo se hace notar que la altura, el diámetro y la biomasa sobre superficie del *E. globulus* resultan ser mayores en ciertas mezclas que en monocultivos. De hecho el diámetro y la altura de ambas especies en la mezcla, aumenta monótonamente con la proporción de la especie complementaria aportando evidencia a favor de una alta competición intraespecífica. Al no haber sido reportado hasta el presente un modelo matemático para describir las interacciones relevantes entre árboles, las describimos ajustando los datos por medio de las VUN para investigarlas. A diferencia de la sección 4.3 donde los datos era generados sintéticamente para entender cómo trabaja la matriz A_0 , en este ejemplo utilizamos datos observacionales donde no hay ningún indicio de la matemática subyacente.

Los valores experimentales del diámetro y la altura de los árboles, en función del tiempo, para tres grados de mezcla se muestran en la figura 5.1 junto con sus ajustes VU1 correspondientes.

Los elementos a_{ij} de A_0 que resultan del ajuste VU1 a los datos para el diámetro y la altura son representados gráficamente en la figura 5.2 para facilitar su análisis. Las tablas 5.1 y 5.2 presentan sus

Figura 5.1: Ajustes simultáneos VU1 para las series de datos del diámetro (izquierda) y la altura (derecha) de *E. globulus* (especie 1) y *A. mearnsii* (especie 2) obtenidos por Forrester et al. (2004). La matriz A_0 correspondiente a cada proporción se muestra en la figura. El resto de los parámetros de ajuste y sus coeficientes de determinación están dados en la tabla 5.1. Notar el fuerte incremento en el diámetro del eucalipto para la mezcla con más acacia.

Figura 5.2: Variación de los valores de IGP y DIF obtenidos del ajuste para distintas proporciones de acacia en la mezcla. a) Diámetros: notar el máximo para a_{11} en la proporción 50E:50A, lo que indicaría que esta es la proporción óptima para el cultivo del eucalipto. b) Alturas: los DIF poseen signos opuestos indicando un comportamiento parasitario por parte del eucalipto.

valores numéricos y los valores ajustados para los otros parámetros. Como puede verse, los valores de R^2 son excelentes, incluso el valor p (la probabilidad de tener un valor al azar de R^2 al menos tan bueno como el que obtuvimos) en menor a 0,001 en todos los casos, confirmando la robustez del ajuste. En virtud de estos resultados podemos afirmar lo siguiente:

Diámetros:

- El IGP del eucalipto (a_{11}) aumenta con el aumento de la proporción de acacias (lo que interpretamos como una mejora mediada por el ambiente), alcanzando un máximo para la mezcla 50E:50A; para proporciones aún mayores este disminuye. Así, la mezcla 50E:50A provee la condición óptima para el crecimiento del eucalipto a pesar de que la observación indica que a los 11 años el diámetro del eucalipto es ligeramente mayor para la mezcla 25E:75A. La acacia no solo diluye la concentración de eucaliptos sino que también afecta otros factores. Por ejemplo aumenta la disponibilidad de nutrientes por medio de la aceleración de las tasas de ciclado de nitrógeno y fósforo (Forrester et al., 2005a) y la fijación simbiótica del nitrógeno (Forrester et al., 2007)
- El IGP de la acacia (a_{22}) se incrementa monótonamente cuando se incorporan eucaliptos a la mezcla. Este resultado indica que el principal efecto del eucalipto es disminuir la competición intraespecífica entre las acacias.
- Los valores negativos tanto de a_{12} como de a_{21} pueden interpretarse como representantes de la influencia directa negativa de la presencia de una especie en el crecimiento de la otra. Como el aumento en el IGP de la acacia es mayor que el del eucalipto compensa la gran pérdida de aquella ($|a_{12}| < |a_{21}|$). El valor más negativo de a_{21} es responsable, probablemente, del hecho de que el diámetro del eucalipto eventualmente supere al de la acacia para la mezcla 25E:75A.
- El valor absoluto del parámetro α_1 , que es la inversa de un tiempo característico conjunto, no varía mucho con la proporción de la mezcla. Presenta un máximo tenue para la proporción 50E:50A en diámetro, en concordancia con la observación de que los diámetros de eucalipto para la mezcla 25E:75A requieren más tiempo para alcanzar su valor asintótico. De todas formas, se puede ver que este resulta apenas mayor que el valor α_E que se obtiene como resultado de un ajuste U1 (puramente gompertziano) de los datos del eucalipto presentados en la tabla 5.3 y en las columnas de monocultivo. Por las razones que mencionamos en la página 30, el valor de α_1 en este resulta determinado por la especie que crece más lentamente.

Alturas:

- El comportamiento de la altura de la acacia resulta similar al del diámetro: El IGP aumenta cuando disminuye la densidad de acacia y su DIP se vuelve más negativo. Esto indica que también para la altura la acacia tiene una pérdida considerable debido a la presencia del eucalipto al igual que a una fuerte competición intraespecífica.
- El DIP del eucalipto es ahora siempre positivo, mostrando que su altura se beneficia por la presencia de la acacia. En este caso no existe una competición interespecífica sino más bien

Tabla 5.1: Resultado de los ajustes simultáneos VU1 para el diámetro de las poblaciones mixtas de eucaliptos y acacias (Forrester et al., 2004). Los a_{ij} son los elementos de matriz del operador A_0 . El valor absoluto de α_1 es la inversa del tiempo característico conjunto. Los y_{0j} y R_j^2 ($j = 1, 2$) son, respectivamente, los diámetros iniciales extrapolados y los coeficientes de determinación.

	100E:0A	75E:25A	50E:50A	25E:75A	0E:100A
a_{11}	0.5566	0.5831	0.6923	0.5951	-
a_{22}	-	0.7538	0.7328	0.6370	0.4877
a_{12}	-	-0.0029	-0.0078	-0.0092	-
a_{21}	-	-0.8056	-0.5910	-0.5295	-
y_{01}	1.1603	1.1447	1.123	1.2444	-
y_{02}	-	3.4779	3.1280	3.2797	2.8627
α_1	-0.2421	-0.2460	-0.2685	-0.2276	-0.3517
R_1^2	0.9950	0.9905	0.99637	0.9904	-
R_2^2	-	0.9891	0.9884	0.9867	0.9858

parasitismo por parte del eucalipto. Este comportamiento puede atribuirse a que el eucalipto crece hasta alturas mayores que la acacia (aunque lo hace más lento), reduciendo en estas la radiación solar que reciben.

- El IGP de la altura del eucalipto crece monótonamente con la disminución de su densidad, a diferencia del diámetro que presentaba un máximo en la proporción 50E:50A. Esto es un indicio de que el aumento en la biomasa a la proporción 50E:50A, reportado por Forrester et al. (2004), está regido por el diámetro (cuyo IGP presenta un máximo) pero por la altura.
- En el caso de la altura, el α_1 ahora se encuentra más cercano a la especie que crece más rápido debido a que en la altura la diferencia entre los tiempos característicos es mucho mayor y debe ser capaz de describirlos a ambos.

Luego de notar que el diámetro y la altura de ambas especies de árboles aumentaba debido a la mezcla, Forrester y colaboradores, dedujeron que existía un debilitamiento de la competición intraespecífica debida a la reducción de la densidad de árboles de cada especie (Forrester et al., 2004). Una observación similar fue hecha por DeBell, Cole y Whitesell (Debell et al., 1997), quienes explicaron el incremento en diámetro y altura de mezclas de *Eucalyptus saligna* con *Albizia falcataria* a través de la reducción de la competición intraespecífica entre los eucaliptos y un consecuente aumento en la disponibilidad de nutrientes. Esta interpretación concuerda con los resultados teóricos de Clark (2010) que indican que la competición es más fuerte dentro de la misma especie que entre especies de árboles. Todos estos resultados son consistentes con la interpretación que VUN da a los experimentos.

Las ventajas de VUN pueden ser puestas en perspectiva comparando las tablas 5.1 y 5.3. En esta última presentamos los resultados de ajustes U1 (Gompertzianos) para la serie de datos del diámetro de cada especie por separado. Los monocultivos (columnas 100E:0A y 0E:100A) poseen los mismos parámetros que sus análogos de la tabla 5.1 debido a que en este límite VUN se reduce ecuaciones UN separadas de la forma

$$y_j(t) = y_{0j} \exp \left[-\frac{a_{0j}}{\alpha_j} \left(\exp \left(\frac{t}{\alpha_j} \right) - 1 \right) \right], \quad (5.1)$$

donde el índice j es E para *E. globulus* y A para *A. mearnsii*. Debido a la ausencia de términos cruzados en estos ajustes, las modificaciones introducidas con el cambio en la proporción de las mezclas

Tabla 5.2: Resultado de los ajustes VU1 para las alturas de las poblaciones mixtas de eucaliptos y acacias. Los a_{ij} son los elementos de matriz del operador A_0 . El valor absoluto de α_1 es la inversa del tiempo característico conjunto. Los y_{0j} y R_j^2 ($j = 1, 2$) son, respectivamente, los diámetros iniciales extrapolados y los coeficientes de determinación.

	100E:0A	75E:25A	50E:50A	25E:75A	0E:100A
a_{11}	0.8321	0.5659	0.6810	0.7335	
a_{22}		2.8136	2.6107	2.5522	2.5240
a_{12}		0.5003	0.4523	0.4217	
a_{21}		-2.4654	-1.9797	-1.8976	
y_{01}	0.7309	0.3792	0.5089	0.4584	
y_{02}		0.6435	0.7715	0.7023	0.2596
α_1	-0.2658	-0.3456	0.3566	-0.3461	-0.6822
R_1^2	0.9944	0.9955	0.9932	0.9948	
R_2^2		0.9891	0.9829	0.9837	0.9918

son tenidas en cuenta ahora por los parámetros individuales de cada especie. Todos los resultados mostrados en la tabla 5.3 son compatibles con las observaciones. Por ejemplo, la inversa del tiempo característico $|\alpha_E|$ es menor que su contraparte $|\alpha_A|$ de acuerdo con la observación de que *E. globulus* crece más lentamente que *A. mearnsii*. Sin embargo, estos resultados no revelan nada nuevo acerca del sistema debido a que un modelo U1 simple no nos permite discriminar el origen de las interacciones. Si en cambio realizamos ajustes VU1 como los de las tablas 5.1 y 5.2 las interacciones interespecíficas quedan aisladas de las intraespecíficas y entonces podemos conseguir nueva información útil.

5.2. Plasticidad fenotípica en las mezclas.

Analicemos ahora los resultados que se obtienen al ajustar con CUN la altura y el diámetro de estos árboles.

Los resultados del ajuste CUN para la altura y el diámetro de los eucaliptos se pueden ver en la tabla 5.4. Los datos relevantes aquí son los valores de α y κ , que nos permitirán dilucidar cómo es afectada la plasticidad por la presencia de la acacia. Debido a que en el trabajo original de Forrester las acacias poseen un dato menos que los eucaliptos, quitando dos grados de libertad a la función de ajuste que de por sí ya posee muy pocos, el programa de optimización no converge a un resultado aceptable. Por este motivo no es posible analizar a las acacias y no hablaremos de ellas particularmente.

El primer resultado importante es que en ausencia de acacias se puede ver que las partes imaginarias de α y κ resultan tres órdenes de magnitud menores que sus partes reales. Como mencionamos en la sección 3.4, esto representa la no correlación de ambos rasgos y por consiguiente la libertad de los eucaliptos para mantener proporciones arbitrarias. Esta diferencia se mantiene incluso cuando la proporción de acacia aumenta, reafirmando que los árboles poseen capacidad de adaptar su alometría al medio, es decir que poseen plasticidad fenotípica, en lo que a estas proporciones se refiere.

Por otra parte el valor de κ_1 aumenta levemente al diluirse la proporción de eucaliptos, describiendo así la posibilidad de mayor crecimiento al disminuir la competencia intraespecífica. De la misma manera existe un menor tiempo característico $\frac{1}{\alpha_1}$, con la dilución indicando una leve aceleración en el crecimiento.

Tabla 5.3: Ajustes U1 (gompertzianos) de los diámetros tomados por separado para las poblaciones de eucaliptos (gris) y acacias (blanco) en cada mezcla. Los a_{0i} son las tasas de crecimiento gompertzianas. El valor absoluto de α_i es la inversa del tiempo característico. Los y_{0i} y R_i^2 ($j = 1, 2$) son, respectivamente, los diámetros iniciales extrapolados y los coeficientes de determinación.

	100E:0A	75E:25A	50E:50A	25E:75A	0E:100A
a_{0E}	0.5566	0.5470	0.6540	0.5503	---
a_{0A}	---	0.5700	0.6021	0.6200	0.4877
α_E	-0.2421	-0.2370	0.2610	-0.2180	---
α_A	---	-0.3350	-0.3823	-0.3994	-0.3517
y_{0E}	1.1603	1.1996	1.1590	1.2965	---
y_{0A}	---	3.0952	2.8337	2.6608	2.8627
R_E^2	0.9950	0.9900	0.9960	0.9905	---
R_A^2	---	0.9900	0.9872	0.9898	0.9858

Tabla 5.4: Resultado de los ajustes CU1 para el diámetro y la altura de los eucaliptos. En los parámetros α y κ las partes reales son tres órdenes de magnitud mayores que las imaginarias indicando la posibilidad de plasticidad fenotípica.

	α_1	α_2	κ_1	κ_2	Y_{01}	Y_{02}	R_1^2	R_2^2
25E	-0.3417	-0.0010	3.3008	0.0093	1.1453	64.4565	0.9890	0.9956
50E	-0.3478	-0.0007	3.1445	0.0070	1.1053	73.1956	0.9958	0.9943
75E	-0.3402	-0.0008	3.2764	0.0104	1.0441	58.0352	0.9902	0.9969
100E	-0.2428	-0.0003	2.9602	0.0075	1.3288	90.2716	0.9952	0.9953

5.3. Varias plantaciones.

Para finalizar mostraremos el resultado de ajustar distintas variedades de eucalipto que crecieron en proporción 50E:50A con diferentes especies fijadoras de nitrógeno. Los datos fueron tomados de Forrester et al. (2006) en un trabajo que compara los casos anteriormente estudiados con otros cultivos.

En la tabla 5.5 muestro el resultado del ajuste VUN. En este caso no obtenemos matrices A_0 consistentes con las ya estudiadas, es decir, no podemos asignarles un sentido físico preciso. Esto puede deberse a varias causas: la irregularidad de los datos, que el programa de ajuste no encuentra un mínimo global adecuado o que el ajuste esté dando cuenta de un comportamiento que todavía no entendemos.

Si bien estos datos no resultan comparables entre sí como lo eran los de la sección anterior, en la figura 5.3 muestro una de las ventajas de ajustar con VUN: en la mezcla de *Eucalyptus nitens* y *Acacia mearnsii* se puede apreciar un salto pronunciado (entre el segundo y el tercer punto) en la serie de datos que se corresponde con el tiempo en que el eucalipto supera en altura a la otra especie. Este fenómeno se denomina estratificación de la copa y es uno de los factores que se sabe mejora el rendimiento de la plantación (Kelty y Cameron, 1995). Para este caso, una función de Gompertz simple describe de forma grosera este salto dado que no posee la flexibilidad suficiente para hacerlo. Las VUN, por otro lado, ganan grados de libertad para el ajuste al sumar a la misma función los puntos experimentales de la serie de datos complementaria. El resultado, como se puede ver en la figura 5.3, es una descripción más fidedigna de la estratificación. El precio por una aproximación más versátil es la pérdida de predictibilidad. La curva U1 correspondiente predice una altura máxima mayor a los 30 m antes de 15 años, mientras que las curvas VU1 predicen una altura máxima menor a 20 m. Ninguno de los dos ajustes provee buenas predicciones a largo plazo ya que el *E. nitens* puede superar los 60 m. Esta contrariedad es atribuible principalmente a la falta de datos experimentales.

Preguntas abiertas: Estas matrices con elementos diagonales negativos ¿contradicen la interpretación del IGP y el DIP? En principio sí, ya que estas se basan en la positividad de los IGP. El objetivo de VUN es proveer funciones analíticas de ajuste, las cuales evidentemente existen y ajustan mejor a los datos experimentales que sus precursora U1. La interpretación anterior es un resultado adicional que sólo puede utilizarse cuando se garantiza una cantidad de puntos experimentales suficiente.

¿Cuál es la predictibilidad real? Resulta natural pensar que un árbol, generalmente inmenso como un eucalipto, alcance su altura máxima tan a edades tan tempranas como los 8 años, en ese caso la función de Gompertz parece predecir mejor la altura final. Aún así no tengo datos para descartar la predictibilidad de VU1 en estos ejemplos.

Figura 5.3: Ajuste VU1 que permite una descripción más detallada de la estratificación. La curva de Gompertz (azul) ajusta a la primera especie. La mejora en los coeficientes de determinación es leve.

Tabla 5.5: Resultado de los ajustes VU1 para la altura de árboles mezclados en proporción 50:50 para diferentes especies: *Eulayptus globulus* (Eg), *E. saligna* (Es), *E. grandis* (Eg), *E. nitens* (En), *E. robusta* (Er), *E. camaldulensis* (Ec), *E. saligna* o *E. grandis* (Esog), *Acacia mearnsii* (Am), *A. auriculiformis* (Aa), *Falcataria moluccana* (Fm), *Leucaena leucocephala* (Ll) y *Causarina equisetifolia* (Ce).

	EgAm	EsFm	EsogFm	EuLl	EnAm	ErLl	EcAa	ErCe
a_{11}	0.6810	6.3621	4.1708	-10.9355	-12.2797	54.3192	2.6304	76.8139
a_{22}	2.6107	2.4889	0.5927	15.1987	39.0745	-22.6040	1.7005	-52.1304
a_{12}	0.4523	-7.7225	-2.4848	9.0380	15.6863	-40.3916	-1.6815	64.1747
a_{21}	-1.9797	-1.1510	1.2879	-18.5990	-33.0359	32.1579	0.1275	67.9151
y_{01}	0.5089	3.6521	0.4380	3.0414	1.3652	0.8798	1.5162	1.4582
y_{02}	0.7715	2.5972	0.3875	3.8653	1.2009	1.1303	0.8227	1.7130
α_1	-0.3566	-0.4712	-0.5003	-0.7111	-0.9449	-1.3202	-0.5687	-0.8125
R_1^2	0.9932	0.9990	0.9944	0.9933	0.9491	0.9942	0.9732	0.9945
R_2^2	0.9829	0.9955	0.9958	0.9989	0.9658	0.9972	0.9848	0.9878

Capítulo 6

Aplicaciones a la Oncología.

RESUMEN: Presento una formulación que permite reconstruir subpoblaciones en esferoides tumorales multicelulares (MTS). Con esta herramienta realizo ajustes VUN a varias series de datos que incluyen MTS, tumores in vivo, células que crecen libremente en una cápsula de Petri y subesferoides tumorales.

De este modo queda patente la utilidad del método VUN para obtener información relevante para el estudio en oncología.

6.1. Necrosis.

Los esferoides tumorales multicelulares (Multicellular Tumor Spheroids, MTS) son agregaciones esféricas de células tumorales hechas crecer in vitro bajo estrictas condiciones de control (Hamilton, 1998; Mueller-Klieser, 2000). Los esferoides cuyo diámetro excede algunas décimas de milímetro desarrollan un *núcleo necrótico*, debido a que los nutrientes y el oxígeno no pueden difundirse hacia el interior del esferoide más allá de un cierto espesor Δ al que llamamos la *capa viable*. Algunos marcadores de ésta pueden verse como un halo coloreado de verde en la fotografía de la figura 6.1. La masa coloreada de naranja en el interior corresponde a las células necrosadas¹. Como poseen una simetría simple y pueden producirse en grandes cantidades, los MTS son un modelo muy popular en la investigación en cáncer tanto en medicina como en matemática biológica. En esta sección partiremos de la idea de Guiot y colaboradores (Guiot et al., 2003; Delsanto et al., 2004) quienes mostraron que el crecimiento de esferoides homogéneos puede ser descrito utilizando la ecuación de crecimiento U2 de von Bertalanffy.

Esta descripción luego fue generalizada a esferoides que poseen un núcleo necrótico por Condat y Menchón (Condat y Menchón, 2006; Menchón y Condat, 2007) que proponen que la evolución temporal de la masa total M del esferoide en función de su masa de células vivas m_v es

$$\frac{dM}{dt} = \frac{a\tilde{m}^{2/3}}{12} \left[\left(4\frac{m_v}{\tilde{m}} - 1 \right)^{1/2} + \sqrt{3} \right]^2 - bm_v; \quad (6.1)$$

donde \tilde{m} es la masa del MTS al momento en que aparecen las primeras células necrosadas. a y b son las tasas metabólicas definidas por West et al. (2001) con la salvedad de que ahora se utiliza un exponente $2/3$ para describir el ingreso de energía al sistema a través de un proceso difusivo. El punto clave para obtener la ecuación (6.1) es la invariabilidad del espesor Δ de la capa exterior de células vivas en torno a una esfera de células que han muerto de inanición y/o asfixia. Esta característica de los MTS fue primero descrita por Burton (1966) y luego discutida por Groebe y Mueller-Klieser (1996).

¹ Imagen obtenida de http://www.ecs.umass.edu/che/henson_group/research/tumor.html

Figura 6.1: Esferoide tumoral teñido donde se aprecian células vivas (verde) y muertas (naranja).

Yendo más allá de estos trabajos modelaremos la situación completa de manera de predecir las subpoblaciones celulares involucradas. Consideremos los datos experimentales obtenidos por Freyer y Sutherland (1986) quienes produjeron grandes cantidades de MTS y los hicieron crecer en diferentes concentraciones de oxígeno y glucosa. El objetivo, entre otros, fue el de medir el espesor de la capa viable y el diámetro del inicio de la necrosis en diferentes condiciones de nutrición y oxigenación para la línea celular EMT6/Ro. Los datos que obtuvieron son exactamente los que necesitamos para definir las subpoblaciones viva y muerta de nuestro MTS. Curiosamente, para esta línea el espesor viable disminuye linealmente con el radio r del esferoide (a diferencia de las líneas estudiadas por Burton, Groebe y Mueller-Klieser). Analicemos esta variación considerando una disminución $\Delta(r) = -pr + q$ del espesor viable, con $p > 0$ según las observaciones de Freyer. Es fácil poner esto en términos del radio \tilde{r} de la masa de inicio a la necrosis para demostrar que $q = \tilde{r}(p + 1)$. Además la masa muerta es $m_m = \frac{4}{3}\pi\rho[r - \Delta(r)]^3$. Introduciendo estas ecuaciones combinadas con (6.1) permiten obtener directamente la evolución temporal de las subpoblaciones

$$\frac{dM}{dt} = aM^{\frac{2}{3}} - b \left[M - (1+p)^3 (M^{\frac{1}{3}} - \tilde{m}^{\frac{1}{3}})^3 \right], \quad (6.2a)$$

$$\frac{dm_m}{dt} = M^{-\frac{2}{3}} (M^{\frac{1}{3}} - \tilde{m}^{\frac{1}{3}})^2 \frac{dM}{dt}, \quad (6.2b)$$

$$\frac{dm_v}{dt} = \frac{dM}{dt} - \frac{dm_m}{dt}, \quad (6.2c)$$

donde m_m es la población de células muertas y las constantes son las mismas que en la ecuación 6.1.

Según se muestra en Freyer $p \ll 1$ para el esferoide que analizaremos, por lo que la variación del espesor viable es despreciable en este caso y resulta razonable considerar $\Delta(r) = cte$. Entonces, para obtener los parámetros a y b consideramos el valor de \tilde{m} reportado por Freyer y ajustamos sus datos con la solución analítica de la ecuación (6.2a), como mostramos en la figura 6.2a. Cabe aclarar que no todas las series de datos reportadas por Freyer son susceptibles de ser ajustadas con este método: como la deducción de la ecuación (6.1) vale para tumores que ya poseen un núcleo necrótico, sólo podemos ajustar los puntos experimentales que representan masas mayores a \tilde{m} . En los casos en que la necrosis no se inicia suficientemente temprano, no poseemos una cantidad de puntos estadísticamente significativa como para realizar el ajuste. De los cuatro experimentos reportados, solamente el mostrado aquí posee estadística suficiente para ser ajustado y proveer un resultado físicamente aceptable. En la figura 6.2b mostramos el resultado de reconstruir las subpoblaciones del MTS integrando numéricamente (6.2b) y (6.2c).

La extrapolación de las curvas ajustadas predice un crecimiento ilimitado del MTS que no se observa experimentalmente, presumiblemente, porque el rango de los datos experimentales no es suficiente para describir el tránsito al régimen asintótico. Esta situación puede observarse claramente en la figura 6.2a donde los puntos muestran un crecimiento exponencial. Freyer oportunamente atribuye este crecimiento al inicio de una curva de Gompertz que le permite definir a priori una capacidad de carga y, por consiguiente, una saturación de la población celular.

Esta saturación siempre es observada en los MTS, a pesar de que estos se encuentran en un medio de cultivo que provee espacio y nutrición suficientes como para crecer indefinidamente. Esta aparente contradicción puede entenderse, como veremos más adelante, porque las células necrosadas producen sustancias inhibitoras del crecimiento que afectan a las células vivas. Dado que la acción de estos inhibidores no está contemplada en la deducción de la ecuación (6.1), esta predice, para los valores ajustados de a y b , el crecimiento indefinido ya mencionado. Aún así, en el rango de los datos experimentales, el ajuste resulta más que satisfactorio.

Figura 6.2: Determinación de las subpoblaciones celulares. a) Ajuste de los datos experimentales de Freyer y Sutherland (1986) con la ecuación (6.2a). Los valores obtenidos son: $a=0,0089 \text{ g}^{1/3}/\text{día}$; $b=0,0097 \text{ 1/día}$ y $\tilde{m} = 5,57 \mu\text{g}$. $R^2 = 0,9906$. b) Subpoblaciones predichas por las ecuaciones (6.2c) y (6.2b). Según este ajuste la población muerta superaría a la viva pero la masa total nunca cesaría de crecer.

Figura 6.3: Ajuste VU1 para los datos reconstruidos correspondientes al esferoide *in vitro* de Freyer y Sutherland (1986). a) La matriz A_0 predice la inhibición ($a_{12} < 0$) de las células vivas por parte de las muertas. Los coeficientes de determinación son $R_1^2 = 0,9996$ y $R_2^2 = 0,9999$ b) Extendiéndonos en el tiempo más allá de los datos, VU1 es capaz de predecir un volumen límite $V_\infty \simeq 1,3 \times 10^{-3} \text{cm}^3$ razonable para el crecimiento de los MTS.

6.1.1. Esferoides *in vitro*.

Utilizamos las subpoblaciones del MTS que hemos modelado para generar sintéticamente series de datos en el rango de los datos experimentales de Freyer y Sutherland (1986) y los ajustamos con VUN. El resultado de este ajuste en MTS *in vitro* es prometedor: como mostramos en la figura 6.3, la matriz A_0 nos predice un proceso inhibitorio ($a_{12} < 0$) del crecimiento de las células vivas por parte de las necrosadas. Este efecto ha sido sugerido por Freyer y Sutherland (1986) y confirmado experimentalmente por Wartenberg et al. (1999) entre otros. La población necrosada crece favorecida por la presencia de células vivas ($a_{21} > 0$) ya que es la muerte de estas la única fuente de la población muerta.

Por otra parte, VU1 es capaz a la vez de predecir una saturación (que no aparece en el modelo (6.2) de ecuaciones diferenciales) del crecimiento del esferoide hasta un volumen total $V_\infty \simeq 1,3 \times 10^{-3} \text{cm}^3$. Este valor es tres veces menor a los $4 \times 10^{-3} \text{cm}^3$ reportados por Mueller-Klieser (2000) para tumores bien nutridos. Atribuimos esto a que, en el caso de los datos utilizados para nuestro ajuste, el nivel de glucosa en que crecen estos MTS es la mitad del que Freyer considera normal: 0,8 mM en lugar de 16,5 mM. Cabe destacar que el nivel de oxígeno (0,28 mM) resulta ser más vital para la subsistencia del MTS y en este caso resulta ser óptimo. También vemos que el tiempo característico para que concluya el régimen transitorio se encuentra bastante alejado ($\simeq 25$ días) del tiempo del experimento ($\simeq 18$ días). Aún así, como el tiempo característico conjunto es $\frac{1}{\alpha_1} \simeq 9,7$ días que claramente pertenece al del rango de los datos, es posible encontrar la capacidad de carga ya que es la interacción parásita entre células necróticas y vivas su causa principal.

No nos fue posible encontrar un ajuste VU2 para estos datos. Si bien las ecuaciones que generan estos datos provienen de la clase U2, forzar el exponente a $2/3$ para describir la difusión no permite que los otros parámetros se acomoden de manera satisfactoria. En los MTS el efecto inhibitorio del núcleo necrótico sobre la capa viable es tan intenso que predomina sobre la proliferación (y por tanto sobre la alimentación por difusión). Estos dos hechos (imposibilidad de ajustar y alta influencia de la necrosis) apuntan a que el MTS es un sistema VU1, es decir gompertziano. Como señalamos anteriormente en 1 y 3.4.2, si la población quiescente es suficientemente importante, las clases gompertzianas tendrán un papel predominante.

6.1.2. Esferoides *in vivo*.

Para el caso de tumores *in vivo*, Steel (1977) hizo crecer esferoides de la línea khjj que luego implantó en ratones. En este experimento no se dio importancia a la aparición de núcleo necrótico, pues la atención estaba puesta solamente en la posibilidad de medir el tamaño de un tumor *in vivo*. Bajo las hipótesis del modelo de núcleo necrótico el ajuste realizado por Menchón y Condat (2007)

Figura 6.4: Ajuste del modelo de crecimiento para el MTS con los datos *in vivo* de Steel (1977) y las subpoblaciones modeladas con las ecuaciones 6.2. En ambas figuras los datos comienzan al inicio de la necrosis. a) El ajuste VU1 no es excelente como en el caso *in vitro* aunque sigue siendo muy bueno. Los elementos de A_0 son del mismo orden pero algo menores que en el modelo biológico de Freyer. b) En este caso fue posible realizar un ajuste VU2 fijando un exponente $\gamma = 1/3$ que describe alimentación por difusión. En este caso obtenemos un ajuste cuantitativa ($R_1^2 = 0,99997$ y $R_2^2 = 0,99981$) y cualitativamente (notar los extremos de la función *vivas*) mejor que en el caso VU1. La matriz posee entradas alrededor de tres veces las del caso VU1 excepto por la *pérdida* de las células vivas que es mucho mas grande. (debido al efecto “amplificador” que VU2 posee respecto a VU1 como ya mencionamos en el capítulo 4).

Figura 6.5: Verificación de la teoría *Corré o crecé*. Izquierda: cultivo celular donde se pueden apreciar las células proliferativas (redondeadas y brillantes) y las mótilas (alargadas). Derecha: Ajuste VU0 de estos datos. La matriz A_0 permite inferir que las células que se mueven no pueden replicarse.

predice la existencia de células necróticas además de demostrar el fracaso de un ajuste de poblaciones homogéneas. Con las ecuaciones 6.2 hemos encontrado estimaciones algo diferentes a las ya publicadas para los parámetros a y b al ajustar también la masa límite para el inicio de la necrosis. Los nuevos valores $\tilde{m} = 0,03496g$, $c = 0,2812g^{1/3}/\text{día}$ y $b = 0,3515 \text{ 1/día}$.

En la figura 6.4a mostramos el resultado de un ajuste VU1 realizado utilizando el mismo procedimiento para estos datos *in vivo*. Los valores para los coeficientes de determinación son excelentes ($R_1^2 = 0,99936$ y $R_2^2 = 0,99931$) y dan cuenta de la calidad del ajuste. Los valores resultantes de A_0 nos proveen de resultados análogos a los del MTS ya analizado: las células necrosadas inhiben de alguna manera el crecimiento de las células vivas y se benefician de la muerte de estas aumentando su población.

Tanto en los datos de Steel (1977) como en los de Freyer y Sutherland (1986), los IGP (elementos diagonales de A_0) son de magnitudes del mismo orden al igual que los DIP. Esto es notable ya que, al menos para los casos estudiados, representa una característica del sistema MTS independiente del medio de cultivo o de la línea tumoral. En el caso *in vivo* los IGP son casi la mitad que *in vitro*. Dado que las células necrosadas no compiten, pero que ambos IGP se reducen en el mismo factor, no resulta evidente si la competencia intraespecífica ha aumentado, pero sí sugiere que el entorno *in vivo* es más hostil, quizás por el efecto inhibitorio de la presión hidrostática. En cuanto a los DIP la inhibición por parte de las células necrosadas ha cambiado poco (alrededor del 20 %) indicando que esta capacidad no se ha alterado significativamente. Por el contrario la ventaja sobre la población viva a disminuido casi a la mitad (a_{12}), posiblemente porque el entorno ahora se ha vuelto hostil y es equivalente a un competidor importante.

El valor del tiempo característico $\frac{1}{\alpha_1}$ presenta también una diferencia significativa. Este resulta más largo ($\simeq 13$ días) para el MTS *in vivo* que el del *in vitro* ($\simeq 9,5$ días). Esta diferencia también puede ser explicada por la hostilidad del ambiente que exige al MTS crecer más lentamente dentro del ratón que en la probeta.

En la figura 6.4b mostramos un ajuste VU2 que presupone difusión ($\alpha_2 = 1/3$). El resultado del ajuste es mucho mejor tanto visualmente como estadísticamente ($R^2 > 0,999$). El efecto de amplificación de VU2 nos muestra una fuerte inhibición. Al no ser posible un ajuste satisfactorio de los datos *in vitro*, no podemos comparar ambos casos pero una cosa es cierta: la inhibición existe y como muestra VU2 es realmente importante.

Figura 6.6: Imagen obtenida de Günther et al. (2007) de la evolución de los esferoides iniciales al cuarto y sexto día (izquierda y centro). Al noveno ya son apreciables los subesferoides crecidos de las células desprendidas (derecha).

Figura 6.7: Ajuste de los datos de Günther et al. (2007) para subesferoides.

6.2. Invasión y proliferación celular.

Analícemos ahora qué ocurre en el caso VU0 que puede, a veces, utilizarse donde los ajustes VU1 fallan, por ejemplo por falta de datos a tiempos largos.

Como hemos visto, U0 corresponde a crecimiento exponencial. Es decir que no existe una capacidad de carga para el sistema y la población crece indefinidamente. En cambio para VU0, que corresponde a un ajuste n-exponencial, es posible describir la estabilización e incluso la aniquilación de agentes. En el caso particular de un crecimiento ilimitado, intuitivamente no esperaríamos elementos fuera de la diagonal de la matriz A_0 o, de haberlos, deberían describir una interacción lo suficientemente débil como para no estabilizar las poblaciones o, peor aún, aniquilarlas. El siguiente ejemplo muestra que es importante entender qué estamos midiendo y qué cosas podemos describir.

Utilizamos datos obtenidos por el Dr. Miguel Pasquale del INIFTA en La Plata con el propósito de analizar la interacción entre dos fenotipos asociados a la invasión celular en cáncer. En la figura 6.5 a la izquierda se puede ver una imagen tomada de un cultivo celular de la línea HeLa en una cápsula de Petri. Las células que se están reproduciendo tienden a redondear su forma volviéndose más brillantes en la imagen. El resto de las células se están moviendo en busca de nutrientes y por eso poseen forma alargada. Se colocan pocas células (del orden de 10) en una suspensión de glucosa y se las deja replicar libremente. Aproximadamente cada 15 horas se toma con el microscopio una fotografía como la mostrada y se cuentan en la misma la cantidad de células móviles y proliferativas.

Los datos obtenidos de este modo fueron ajustados con el método VU0. Los resultados se muestran en la figura 6.5 de la derecha junto con la matriz A_0 obtenida. El buen ajuste obtenido ($R_j^2 > 0,999$ $j = 1, 2$) indica que el comportamiento celular no está limitado por la cantidad de nutrientes disponibles.

El resultado del ajuste nos muestra una matriz A_0 que indica que la población móvil es “parasitada” por la población proliferativa. Esta especie de parasitosis no es otra cosa que la pérdida en número de integrantes, que experimenta el fenotipo móvil al detenerse una célula para replicarse. En este caso es importante entender que todas las células pertenecen a la *misma población* de una manera similar al ejemplo del MTS y que una célula cambia de una a otra varias veces a lo largo de su historia. Este resultado nos permite interpretar que la población del fenotipo móvil no posee tantas células como tendría si estas pudiesen replicarse mientras se están moviendo. Este resultado puede utilizarse como verificación de una teoría conocida como *Corré o crecé (go or grow, ver, por ejemplo Hatzikirou et al. (2010))*.

6.3. Subesferoides: un modelo biológico de metástasis.

En un estudio sobre metástasis, Günther et al. (2007) hicieron crecer MTS de tumores mamarios de ratones de la línea celular 4T1 con el objeto de estudiar los factores que regulan el desprendimiento (shedding) de células del tumor primario. Los datos incluyen el tamaño del tumor primario en función del tiempo y el tamaño de los subesferoides generados a partir de sus células desprendidas. En la figura 6.6 se muestran las poblaciones de esferoides (izquierda y centro) a los 4 y 6 días respectivamente. La figura de la derecha, correspondiente al noveno día, muestra ya los subesferoides que han crecido a

partir de los primarios.

En este caso no fue posible obtener un ajuste VU2 satisfactorio como ya nos ocurrió con los MTS de Freyer, pero los resultados de ajustar VU1 son muy satisfactorios. Como puede verse en la figura 6.7, aún sin tener como dato inicial la ausencia de subesferoides en el tiempo inicial, es posible obtener un ajuste que predice esta ausencia durante casi más de tres horas. En este caso, la matriz A_0 posee valores de IGP muy disímiles dado que para realizar semejante ajuste es necesario que sus autovalores sean muy distintos. Aún así el valor de los DIP parece indicar que el esferoide primario se ve altamente beneficiado por la presencia de los subesferoides, presumiblemente porque posee menos células que alimentar al haberse desprendido de algunas células periféricas, que son las que más consumen. Por otra parte el subesferoide debe crecer “a la sombra del primario”, de ahí su DIP negativo pero muy bajo en comparación con su IGP. Por supuesto, comparado con el primario el subesferoide tiene más disponibilidad de nutrientes y ha sido formado por las células desprendidas que sobrevivieron al viaje desde el primario. EL alto IGP del subesferoide puede interpretarse como una mejora en la capacidad de supervivencia de sus células, las que pueden proliferar con facilidad al haber pasado una prueba de selección natural.

Capítulo 7

Discusión.

RESUMEN: Realizo un repaso de las ideas principales y hago algunas consideraciones generales sobre la aplicabilidad del método desarrollado en esta tesis. Analizo la idea de universalidad desde la perspectiva de esta tesis. Describo tareas que continúan los trabajos en esta línea.

En este trabajo he desarrollado un formalismo que permite realizar el ajuste de dos o más series de datos que responden a las siguientes premisas:

- Las magnitudes medidas son rasgos, es decir características fenotípicas, relacionadas al crecimiento ontogenético.
- Estas magnitudes corresponden a un único sistema, o sea pertenecen al mismo organismo o a varios organismos que comparten un mismo nicho ecológico.
- Las funciones obtenidas del ajuste son puramente fenomenológicas y no pretenden modelar el origen o naturaleza de los fenómenos que ajustan.
- Aún así son capaces de predecir correlaciones si se dispone de información complementaria suficiente.

He mostrado que es factible utilizarlo en biología, siendo particularmente útil en problemas relacionados al manejo ecológico y a la oncogénesis.

En las secciones siguientes voy a comentar algunas consideraciones que deben tenerse en cuenta para su aplicación, voy a exponer sus fortalezas y debilidades y a explorar algunas oportunidades de trabajo futuro como así también posibilidades de falsar el método.

7.1. Comparación entre CUN y VUN.

Al poseer dos clases generales de universalidad de crecimiento conjunto, CUN y VUN, es natural preguntarse cual de las dos es aplicable a las series de datos a analizar.

En la sección 4.3 sobre el modelado ecológico, las VUN fueron aplicadas exitosamente para ajustar y caracterizar plantaciones mixtas. Los resultados mostrados en las tablas 5.1 y 5.2 dan cuenta de las interacciones intra e interespecíficas inherentes al cultivo. Pero ¿qué ocurre si ajusto con CUN las mismas series de datos? Los resultados del ajuste para responder a esta pregunta se muestran en la tabla 7.1.

Estos valores muestran una escasa variabilidad de ambas componentes de α , el parámetro asociado al tiempo, a lo largo de las diferentes proporciones en las mezclas al ser las CUN menos flexibles cuando de ajustar el tiempo se trata. El parámetro κ_1 también presenta poca variación entre las diferentes

Tabla 7.1: Parámetros obtenidos de un ajuste CU1 a la series de datos analizados en la sección 4.3 para plantaciones mixtas de eucaliptos y acacias.

Altura	100E:0A	75E:25A	50E:50A	25E:75A	0E:100A
κ_1	3.1301	3.1424	2.9687	3.0540	3.6997
κ_2	0.0000	0.0642	-0.0849	-0.1556	0.0000
α_1	-0.2658	-0.4213	-0.4155	-0.4022	-0.6822
α_2	0.0000	-0.1142	-0.1029	-0.1028	0.0000
R_1^2	0.9944	0.9950	0.9919	0.9934	0.9918
R_2^2		0.9906	0.9841	0.9846	
Diámetro	100E:0A	75E:25A	50E:50A	25E:75A	0E:100A
κ_1	2.2971	1.6804	1.6622	1.6044	1.3883
κ_2	0.0000	-0.3014	-0.5180	-0.6315	0.0000
α_1	-0.2421	-0.2692	-0.2666	-0.2205	-0.3524
α_2	0.0000	-0.0285	-0.0315	-0.0368	0.0000
R_1^2	0.9950	0.9902	0.9965	0.9905	
R_2^2		0.9885	0.9868	0.9833	0.9883

mezclas siendo siempre positivo. Esto sólo nos dice que ambas especies crecerán en lugar de atrofiarse como se explicó oportunamente en el capítulo 3. El dato relevante es la variación significativa de κ_2 que da cuenta de como se distribuyen los recursos entre ambas especies. Para el caso de la altura el balance favorece a la especie más diluida, siendo esto consistente con nuestra interpretación previa de la disminución de la competencia intraspecífica. Aún así no podemos obtener esta conclusión en el caso del diámetro en este ejemplo o en una mezcla arbitraria que no puede ser comparada con otras proporciones. Los valores de $\kappa_2 < 0$ favorecen siempre al eucalipto como si este estuviese parasitando a la acacia. Fue necesario VU1 para definir la importancia de la competición intraespecífica.

En virtud de esta evidencia podemos definir el campo de aplicación de CUN de la siguiente manera:

- Definir la **existencia** de correlaciones pero no su naturaleza. En este caso puede ser considerada un paso previo a un ajuste VUN.
- Describir magnitudes que oscilan en el tiempo entre valores constantes o que son moduladas por una función monótona.
- Describir cantidades que en algún momento se atrofien (decrezcan) con el tiempo, las cuales se modelan como oscilaciones con períodos mucho mayores que la esperanza de vida del organismo.

Las VUN no están sujetas a la antisimetría del cuerpo complejo por lo que su campo es más amplio y conciso de describir:

- Describir series de datos no oscilatorias.
- Caracterizar el tipo ecológico de las interacciones involucradas.

7.2. Limitaciones del formalismo.

El formalismo de crecimiento conjunto no es una teoría de primeros principios sino un método de ajuste de datos experimentales. Está basado en un esquema que pretende clasificar crecimiento pero

que no esclarece la naturaleza del mismo. Entonces, ¿vale la pena hacer ajustes tan complejos?, ¿no es mejor utilizar dos funciones de Gompertz separadas? ¿Realmente estamos clasificando algo? Trataré de exponer algunas ideas que aclaren estos puntos.

7.2.1. ¿Pasa UN la prueba de universalidad?

Todo el trabajo de esta tesis parte de la necesidad de encontrar funciones de ajuste para datos experimentales en biología de una manera puramente descriptiva o fenomenológica. En todo el desarrollo no mostré particular interés por el concepto de universalidad si bien utilicé profusamente esta palabra.

Desde una perspectiva de teoría de fenómenos críticos, la idea de universalidad consiste en encontrar unos pocos números que caracterizan la naturaleza de la transición de fase de sistemas termodinámicos y que resultan ser los mismos para sistemas diversos de naturaleza semejante. Esto no es posible en las universalidades de crecimiento. En particular no es posible todavía encontrar números que sean exclusivos de uno u otro sistema. Entonces ¿por qué llamarlos universalidades? La mayoría de los ejemplos que mostré utilizan extensiones gompertzianas (VU1) que poseen menos parámetros de ajuste, un criterio muy aceptable utilizado por los biólogos. Si bien he comentado algunos ejemplos donde no me fue posible encontrar ajustes adecuados de clase $N = 2$, esto no significa categóricamente que estos no sean posibles. De hecho, en los trabajos previos a esta tesis no hay ningún sistema publicado en la literatura que pueda ser ajustado con U1 pero no con U2.

Si bien Delsanto aclara que no utiliza el concepto universalidad de la forma habitualmente aceptada sino que lo “lo toma prestado de lenguaje de las transiciones de fase” (Castorina et al., 2006), considero que, en su estado actual, la nomenclatura genera confusión y dificulta el poner a la teoría en una perspectiva adecuada.

Si las curvas de crecimiento poseen una naturaleza matemática común, como mostraron varios autores, entre ellos de Vladar (2006); Martínez et al. (2008), es imperioso darles a todas un sentido físico específico. En particular, la curva de Gompertz posee varias interpretaciones por lo que es fundamental decidir qué interpretaciones deben ser utilizadas para poder clasificar cada sistema y definir entonces una universalidad en función de esta información. Particularmente, considero que utilizar R^2 como medida para realizar la clasificación resulta un criterio muy pobre: este estadístico es muy recomendable en ajustes multilineales pero es poco versátil para funciones no lineales.¹

En este sentido, el aporte de esta tesis resulta significativo dado que provee ejemplos de buenos ajustes en las tres clases (Malthus, Gompertz y von Bertalanffy), algo que la teoría UN publicada no ha conseguido hasta el momento. Así, el próximo paso para establecer los fundamentos de la teoría es buscar criterios estadísticos desarrollados específicamente para este tipo de problemas. Una posibilidad recientemente publicada es el coeficiente de información maximal (MIC) Reshef et al. (2011), que promete ser un estadístico generalizador que incluye a R^2 como caso particular. Una vez corroborada la validez estadística de los ajustes podremos entender qué es físicamente relevante en cada uno de estos sistemas para su correcta clasificación.

Por otro lado existe una posibilidad de definición apropiada en términos físicos derivada de la estadística q propuesta por Tsallis (Tsallis, 2009). Algunas exploraciones realizadas en este campo por González y Rondón (2006) apuntan a poder utilizar el parámetro q , que mide la complejidad del sistema, como un clasificador equivalente al parámetro N utilizado en mi trabajo. Un resultado que estamos trabajando con Irving Rondón permitiría encontrar una adimensionalización que incluye a la mostrada por West et al. (2001). De ser así, las hipótesis de la estadística de Tsallis podrían aplicarse a los fenómenos de crecimiento explicando la clasificación en términos de complejidad del sistema.

¹Para detalles sobre la aplicabilidad del estadístico R^2 consultar, por ejemplo, Ross (2007).

7.2.2. Bondades e inconveniencias de usar Crecimiento Conjunto.

Las ventajas e inconvenientes de estos ajustes han sido puestas en evidencia durante el desarrollo de la tesis y pueden resumirse de la siguiente manera:

Ventajas

- Amplían el conjunto de fenómenos de crecimiento que pueden ser estudiados.
- Mejoran la precisión del ajuste de algunas series.
- Dan información que no puede ser obtenida de un ajuste UN.
- Pueden usarse para integrar información que no podría ser considerada de otro modo.
- Proveen funciones analíticas en problemas que aún no poseen un modelo matemático.
- Pueden definir un tiempo característico único para todas las funciones que resulta ser la base para adimensionalizar el tiempo.

Desventajas

- Poseen muchos parámetros.
- Los programas de ajuste son complejos y en algunas situaciones ineficientes.
- En particular, algunos casos poseen varios conjuntos de parámetros que proveen ajustes equivalentes.
- No poseemos una base teórica que permita interpretar unívocamente los resultados. Aún así, tenemos datos que permiten inferir algunas de las características que dicha teoría debería poseer.
- Poseemos dos conjuntos de clasificaciones, CUN y VUN, que en algunos casos resultan equivalentes.

Para las CUN en particular, el postulado de un sistema con las propiedades del cuerpo complejo (\mathbb{C}) resulta arbitrario. Es necesario postular principios (axiomas) que permitan definir por qué podemos acoplar rasgos de esta forma.

Por otro lado, en las VUN no podemos darle significado físico o matemático a por qué cada rasgo es descrito por una suerte de *desarrollo en serie* de las funciones UN que posee n funciones, tantas como agentes involucremos en el sistema. La no degeneración exigida a la matriz A_0 garantiza la ortogonalidad de las funciones que sirven de base, pero la solución $Y(t)$ encontrada resulta siempre un subespacio de dimensión n del espacio de funciones. El sentido físico de semejante resultado está lejos de ser claro. Una posibilidad es desarrollar una teoría similar a la de wavelets, donde en lugar de funciones oscilatorias localizadas se utilicen funciones UN. Un ajuste tipo wavelets sería entonces viable dando información más confiable.

Una mejora en estos puntos resulta clave: nos permitiría definir quizá una única clasificación de universalidades de crecimiento (JUN, Joint Universality). Semejante teoría debe ser más creativa que simplemente extender el vector de crecimiento al cuerpo complejo (es decir $Y(t) \in \mathbb{C}$). Si así lo hiciéramos el ajuste sería impracticable por poseer ahora prácticamente el doble de parámetros. No obstante, información complementaria suficiente y un criterio de adimensionalización adecuado podría cerrarla exitosamente una vez se hayan definido completamente los dos formalismos que presento en esta tesis.

Apéndice A

Detalle del desarrollo VUN.

RESUMEN: Muestro los detalles formales del desarrollo matemático de VUN realizados en colaboración con el Dr. Pablo Román. En particular presento el teorema que verifica que las soluciones desacopladas a un tiempo dado permanecen desacopladas para todo tiempo. Con el objeto de darle coherencia a este apéndice definiremos formalmente los conceptos explicados en 1.3

A.1. Resultados preliminares.

Como mencioné en la sección 1.3 el resultado de Castorina et al. (2006), permitiría clasificar por medio de un único parámetro N algunas de las funciones de crecimiento conocidas. Esta idea es el núcleo de esta tesis y se formaliza en la siguiente

Proposición 1 *Un importante conjunto de funciones que describen crecimiento ontogenético pueden ser obtenidas resolviendo el siguiente par de ecuaciones diferenciales acopladas:*

$$\dot{y}(t) = a(t)y(t), \quad (\text{A.1a})$$

$$\dot{a}(t) = \sum_{m=1}^N \alpha_m a^m(t), \quad (\text{A.1b})$$

sujetas a las condiciones iniciales,

$$y_N(0) = y_0, \quad a(0) = a_0.$$

Prueba: Se encuentra en Castorina et al. (2006) e involucra la integración directa de (A.1b) para varios valores de N , los cuales conducen a varias expresiones para $a(t)$, seguida de la integración de (A.1a).

Las soluciones $y_N(t)$ para $N = 0, 1, 2$ con $y_N(0) = 1$ son

$$y_0(t) = \exp(a_0 t), \quad (\text{A.2a})$$

$$y_1(t) = \exp\left[\frac{a_0}{\alpha_1} [\exp(\alpha_1 t) - 1]\right], \quad (\text{A.2b})$$

$$y_2(t) = \left\{ \frac{\alpha_2 \lambda_j}{\alpha_1} [1 - \exp(\alpha_1 t)] + 1 \right\}^{-\frac{1}{\alpha_2}}. \quad (\text{A.2c})$$

□

Nota 6 Estas ecuaciones representan procesos de crecimiento malthusiano, gompertziano y de von Bertalanffy-West. Para poder comparar directamente con Castorina et al. (2006), consideraremos en lo siguiente $\alpha_0 = 0$. La adición del término $m = 0$ en la ecuación (A.1b) conduce a la llamada función de Gompertz-Makeham para $N = 1$.

A continuación, generalizo este resultado a un sistema de n componentes. Para un dado polinomio $p(x) = \alpha_N x^N + \dots + \alpha_1 x + \alpha_0$ y una matriz $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$, $p(A)$ está definido de la forma habitual,

$$p(A) = \sum_{k=0}^N \alpha_k A^k. \quad (\text{A.3})$$

Lema 1 Sea $p(x)$ cualquier polinomio y sean $A, Q \in \mathbb{R}^{n \times n}$. Si Q es invertible, entonces la siguiente igualdad es siempre válida:

$$Qp(A)Q^{-1} = p(QAQ^{-1}).$$

Prueba: El Lema se deduce de la Ec. (A.3) por medio del cálculo directo. \square

Este Lema puede ser utilizado para probar el siguiente

Teorema 1 Sea $p(x)$ un polinomio y supongamos que $A : [0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^{n \times n}$ satisface la siguiente ecuación diferencial de primer orden

$$\dot{A}(t) = p(A), \quad (\text{A.4})$$

tal que $A(0) = A_0$ para alguna matriz $A_0 \in \mathbb{R}^{n \times n}$. Supongamos que A_0 es diagonalizable, es decir, que existe una matriz invertible $Q \in \mathbb{R}^{n \times n}$ tal que $D_0 = QA_0Q^{-1}$ es diagonal, entonces Q diagonaliza el sistema (A.4) para todo $t > 0$.

Para ser más precisos, para cada $i = 1, \dots, n$ sea $d_i(t)$ la solución de

$$\dot{d}_i(t) = p(d_i(t)), \quad d_i(0) = (D_0)_{ii}, \quad (\text{A.5})$$

entonces $A(t)$ está dado por $A(t) = QD(t)Q^{-1}$, donde $D(t) = \text{diag}(d_1(t), \dots, d_n(t))$.

Prueba: Supongamos que existe una matriz Q y una matriz diagonal D_0 tal que $QA(0)Q^{-1} = D_0$. Si $D(t) = \text{diag}(d_1(t), \dots, d_n(t))$, donde $d_i(t)$ es una solución de (A.5) para todo $i = 1, \dots, n$, entonces es fácil mostrar que $D(t)$ es una solución de

$$\dot{D}(t) = p(D), \quad D(0) = D_0, \quad (\text{A.6})$$

Ahora definimos $\tilde{A}(t) = Q^{-1}D(t)Q$. La matriz $\tilde{A}(t)$ es una solución de (A.4), y siempre vale que

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{A}}(t) &= Q^{-1}\dot{D}(t)Q \\ &= Q^{-1}p(D)Q \end{aligned} \quad (\text{A.7})$$

$$\begin{aligned} &= p(Q^{-1}DQ) \\ &= p(\tilde{A}) \end{aligned} \quad (\text{A.8})$$

Aquí hemos usado (A.6) en (A.7) y el Lema 1 in (A.8). Además tenemos que $\tilde{A}(0) = QD_0Q^{-1} = A_0$.

Es un hecho conocido (Dieudonné, 1960, p. 287) que una ecuación diferencial evaluada en una matriz como es el caso de (A.4) tiene una única solución $A(t)$ con $A(0) = A_0$. Entonces tenemos $\tilde{A}(t) = A(t)$. \square

A.2. Ecuaciones de crecimiento vectoriales

Para describir el crecimiento interactivo entre agentes, nos serviremos de la siguiente

Proposición 2 *Es posible caracterizar el Crecimiento Conjunto de n agentes por medio de la extensión vectorial de la descripción universal del crecimiento de un único agente: Es decir extender las leyes de crecimiento escalar a \mathbb{R}^n .*

Para clarificar esta proposición formulamos el siguiente

Teorema 2 *Dado el sistema vectorial acoplado*

$$\dot{Y}(t) = A(t)Y(t), \quad (\text{A.9a})$$

$$\dot{A}(t) = \sum_{m=1}^N \alpha_m A^m(t), \quad (\text{A.9b})$$

donde $Y(t) \in \mathbb{R}^n$, $A(t) \in \mathbb{R}^{n \times n}$ para todo $t \geq 0$, con condiciones iniciales

$$Y(0) = Y_0 \in \mathbb{R}^n, \quad A(0) = A_0 \in \mathbb{R}^{n \times n}, \quad (\text{A.10})$$

supondremos que A_0 es una matriz diagonalizable con autovalores reales $\lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \dots \leq \lambda_n$. Entonces existe una única solución del sistema (A.9) con la condición inicial (A.10). Además las componentes de la solución tienen la forma

$$y_i(t) = \sum_{j,k=1}^n P_{ij} Q_{jk} y_{0k} f_N(\lambda_j; t), \quad i = 1, \dots, n, \quad (\text{A.11})$$

con $f_N(\lambda_j; t)$ la solución de (A.1a) para el correspondiente valor de N . Q_{ij} y P_{jk} , son respectivamente los elementos de matriz del operador Q que diagonaliza A_0 y $P = Q^{-1}$ su inversa.

Nota 7 *Las componentes de las solución $Y(t)$ tienen la forma (A.11) con $f_N(\lambda_j; t)$ dados por*

$$f_0(\lambda_j; t) = \exp(\lambda_j t) \quad (\text{A.12a})$$

$$f_1(\lambda_j; t) = \exp\left[\frac{\lambda_j}{\alpha_1} [\exp(\alpha_1 t) - 1]\right] \quad (\text{A.12b})$$

$$f_2(\lambda_j; t) = \left\{ \frac{\alpha_2 \lambda_j}{\alpha_1} [1 - \exp(\alpha_1 t)] + 1 \right\}^{-\frac{1}{\alpha_2}} \quad (\text{A.12c})$$

según sea la elección de N .

Prueba: El objetivo principal es encontrar soluciones desacopladas de la ecuación (A.9a) para cada componente de $Y(t)$.

Empezamos realizando la transformación de semejanza que diagonaliza la A_0 , la condición inicial de la matriz dinámica $A(t)$

$$B_0 = QA_0P.$$

Esta define los operadores de transformación P y Q tales que $PQ = I$, y los elementos $[B_0]_{ij} = \lambda_i \delta_{ij}$.

Del Teorema 1 se deduce que existe una única función diagonal $B : [0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^{n \times n}$ tal que

$$Q\dot{A}(t)P = \dot{B}(t) = \sum_{m=1}^N \alpha_m B^m(t), \quad \forall t \geq 0.$$

Dado que $B(t)$ es diagonal, obtenemos n ecuaciones desacopladas de la forma

$$[\dot{B}(t)]_{ii} = \sum_{m=1}^N \alpha_m [B^m(t)]_{ii},$$

cuyas soluciones $[B(t)]_{ii} = g_N(t; \lambda_i)$ son las del problema escalar correspondiente. Sus expresiones para $N = 1, 2$ son

$$g_1(t; \lambda_i) = \lambda_i e^{-\alpha_1 t}, \quad (\text{A.13})$$

$$g_2(t; \lambda_i) = \frac{\alpha_1}{\left(\alpha_2 + \frac{\alpha_1}{\lambda_i}\right) e^{-\alpha_1 t} - \alpha_2}. \quad (\text{A.14})$$

Ahora transformamos la ecuación (A.9a) definiendo el vector $Z(t) = QY(t)$. Entonces $Z(t)$ es una función \mathbb{R}^n -valuada que satisface la ecuación diferencial

$$\begin{aligned} Q\dot{Y}(t) &= QA(t)PQY(t) \\ \dot{Z}(t) &= B(t)Z(t), \end{aligned} \quad (\text{A.15})$$

con la condición inicial

$$Z(0) = QY(0) = QY_0.$$

Podemos calcular fácilmente las componentes de $Z(t)$, las que tienen la forma $z_j = z_{0j} f_N(\lambda_j; t)$, donde las $f_N(\lambda_j; t)$, $j = 1, \dots, n$ son las funciones escalares dadas por las ecuaciones (A.2). Entonces invirtiendo la transformación, obtenemos el vector $Y(t) = PZ(t)$.

Así hemos probado que $Y(t)$ es una solución de las ecuaciones (A.9) que satisface las condiciones iniciales

$$Y(0) = P(Z(0)) = PQ(Y_0) = Y_0.$$

La unicidad de la solución se obtiene fácilmente de (Birkhoff y Rota, 1989, p. 189). \square

Apéndice B

Métodos de ajuste del crecimiento conjunto.

RESUMEN: Presento algunos obstáculos numéricos que hemos tenido que superar para realizar las optimizaciones tanto en CUN como en VUN.

B.1. Reducción de variables en CUN

Dada una serie de puntos obtenidos experimentalmente o por medio de simulación numérica, podemos reducir la cantidad de constantes a ajustar. Si, tal como mostramos en la figura B.1, medimos los valores estacionarios de la solución ($Y = y_1 + iy_2$) y usamos las condiciones iniciales ($Y_0 = y_{01} + iy_{02}$), con las ecuaciones:

$$\kappa_1 = \ln \left(\frac{|Y_\infty|}{|Y_0|} \right), \quad (\text{B.1})$$

$$\kappa_2 = \text{tg}^{-1} \left(\frac{y_{\infty 2} y_{01} - y_{\infty 1} y_{02}}{y_{\infty 2} y_{02} + y_{\infty 1} y_{01}} \right). \quad (\text{B.2})$$

Entonces tendremos los valores para las partes real e imaginaria de κ .

Además las oscilaciones poseen frecuencia α_2 como mostramos en la sección anterior. Midiendo la distancia entre picos obtenemos entonces el valor de la parte imaginaria de α .

Figura B.1: Mostramos un ejemplo de cómo tomar las referencias para los parámetros.

Estos valores sólo son medibles en el caso en que $\alpha_1 \neq 0$, ya que sino las funciones oscilan indefinidamente y no tendremos valores definidos en infinito. Lamentablemente la complejidad de la ecuación (3.10) no nos permite obtener una envolvente a priori por lo que la parte real de α debe ser ajustada.

Estas mediciones permiten hacer más *inteligentes* los algoritmos utilizados para hacer ajuste de datos experimentales (o simulacionales) ya que los métodos que buscan conjuntos de valores de ajuste (como el de *simulated annealing*) se basan en toda la información extra que uno pueda proporcionar.

B.1.1. Robustez del ajuste CUN.

En algunas aplicaciones, tanto biológicas como biomédicas, los errores experimentales pueden llegar a ser considerablemente significativos. La pregunta que surge entonces es, en estos casos, si la aplicación

de la aproximación tiene fundamento. Para responderla realizamos el siguiente experimento numérico: consideremos dos series de datos generados por medio de la ecuación (3.6) para la evolución gomperztiana de dos cantidades correlacionadas y_1 e y_2 a las que llamaremos *valores exactos*. De acuerdo a las aplicaciones discutidas en el capítulo 3, estas pueden referirse a grandes o pequeñas interferencias (o correlaciones) entre las variables principales.

Supongamos una variable de amplitud B para la barra de error y llamemos datos *experimentales* a los valores de $y_1(t)$ e $y_2(t)$ obtenidos por medio de sumar, a cada tiempo t , un incremento rB a los valores *exactos*, donde r representa un número aleatorio de distribución gaussiana, valor medio 0 y desviación estándar 1. Finalmente llamamos *resultados teóricos* a los valores de $y_1(t)$ e $y_2(t)$ obtenidos al ajustar los datos *experimentales* con el método CU1. Como ya mostramos, un criterio adoptado con frecuencia para evaluar la calidad de un ajuste es el coeficiente de determinación R^2 , definido, para el caso de una sola variable, como

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{p=1}^P (y_p - \tilde{y}_p)^2}{\sum_{p=1}^P (y_p - \bar{y}_p)^2}, \quad (\text{B.3})$$

donde P es el número de puntos experimentales p incluidos en la serie de datos, y_p son los valores experimentales e \tilde{y}_p los valores obtenidos del ajuste.

Idealmente R^2 debería ser igual a uno. Sin embargo su valor puede verse reducido por dos razones:

- \tilde{y}_p no es la mejor función para realizar el ajuste;
- las barras de error experimentales introducen, en el numerador de (B.3), términos $(y_p - \tilde{y}_p) \neq 0$ que disminuyen R^2 a un valor R_E^2 .

Naturalmente que el procedimiento, en nuestra situación, debe ser generalizado al caso de dos variables interactuantes. Es decir que poseemos dos series de datos y dos funciones valuadas en esos puntos, entonces $P = P_1 + P_2$ donde P_1 es el número de puntos de la primera serie y P_2 el de la segunda.

En las figuras B.2a y b hemos graficado el comportamiento de R^2 vs. B para los dos casos considerados en el capítulo 3: mucha y poca interferencia entre $y_1(t)$ e $y_2(t)$.

En las figuras B.2a y c se puede ver claramente que, incluso para valores no muy grandes de B , R^2 disminuye rápidamente: por ejemplo, para $B = 10\%$ de la correspondiente y_i , $R^2 \simeq 0,75$ para y_1 y $R^2 < 0,6$ para y_2 . Sin embargo estos valores bajos para R^2 pueden atribuirse completamente a la forma en que se construyeron los errores experimentales, es decir, a la segunda razón citada arriba. Si graficamos, en función del tiempo, los valores \tilde{y}_1 e \tilde{y}_2 obtenidos por medio de CU1 (figuras B.2c y d), los valores resultantes son prácticamente idénticos a sus valores exactos correspondientes. En efecto, en el gráfico no pueden distinguirse los unos de los otros. Para concluir, desde una perspectiva numérica, el procedimiento de ajuste resulta realmente robusto incluso para grandes valores de las barras de error.

Figura B.2: (a) y (b) gráficos de R^2 , según se define en la ecuación (B.3), vs. la amplitud B (en % del correspondiente y_i) de las barras de error para dos valores distintos de interacción a_{12} , que son generados como sigue: (a) $k_1 = 0,5, k_2 = 0,3, \alpha_1 = -0,1, \alpha_2 = -0,4$; (b) $k_1 = 1,2, k_2 = 0,3, \alpha_1 = -0,05, \alpha_2 = -0,005$. En todos los casos los triángulos refieren a y_1 y los cuadrados a y_2 . (c) y (d) muestran las curvas CU1 para \tilde{y}_1 e \tilde{y}_2 , las que resultan prácticamente indistinguibles de las curvas exactas $y_1(t)$ e $y_2(t)$ correspondientes.

B.2. Consideraciones tenidas en cuenta en los ajustes VUN.

Al momento de realizar un ajuste VUN surge naturalmente la siguiente pregunta: suponiendo que la optimización logre encontrar un mínimo global, ¿es única la matriz A_0 ? En otras palabras, dado que ajustamos un par de autovalores y todas las matrices que los posean serán semejantes, ¿qué papel deberán jugar en la optimización los elementos de P y Q de manera de obtener la A_0 de nuestro problema y no una de sus semejantes? Para responder a este interrogante utilizamos la expresión, presentada en la sección 4.1, para las componentes del vector de crecimiento esta vez en la forma:

$$y_i(t) = \sum_{j=1}^n T_{ij} f_N(\lambda_j, t), \quad (\text{B.4})$$

donde hemos definido $T_{ij} = \sum_{k=1}^n P_{ij} Q_{jk} y_{0k}$ de manera de tener explícitamente la combinación lineal de las funciones UN, $f_N(\lambda_j, t)$ correspondientes a cada autovalor de A_0 .

Como en los ejemplos que mostramos siempre hemos utilizado vectores de dimensión 2 ($Y(t) \in \mathbb{R}^2$) representando dos poblaciones que interactúan, en lo que sigue siempre tendremos $n = 2$.

Entonces queremos ajustar:

$$\begin{aligned} y_1(t) &= T_{11} f_N(\lambda_1, t) + T_{12} f_N(\lambda_2, t) \\ y_2(t) &= T_{21} f_N(\lambda_1, t) + T_{22} f_N(\lambda_2, t) \end{aligned} \quad (\text{B.5})$$

Así tenemos de cuatro a ocho parámetros de ajuste: los cuatro pesos de las combinaciones lineales T_{ij} , los dos autovalores λ_j más los N parámetros α_m correspondientes a la clase N que estamos ajustando.

Para reducir variables hacemos lo siguiente:

1. $PQ = 1$. De donde podemos escribir las componentes de utilizando $Q = \frac{\text{adj}\{P\}^T}{|P|}$.
2. Los autovectores de A_0 que conforman P pueden ser normalizados de alguna manera que nos resulte conveniente. De las muchas posibilidades, en nuestra implementación, hemos elegido la que nos provee de una matriz

$$P = \begin{pmatrix} 1 & a \\ b & 1 \end{pmatrix}, \quad (\text{B.6})$$

es decir que elegimos normalizar los autovectores de forma que una determinada componente del mismo sea la unidad. Esta elección permite obtener matrices A_0 diagonales (cuando $P = 1$) y nos elimina dos entradas de la matriz de transformación.

3. Le exigimos al sistema que posea el valor correcto en $t = 0$, es decir que cumpla $Y(0) = Y_0$. Como las $f_N(\lambda_2, 0) = 1$ independientemente de los valores de N y λ_j resultan las siguientes igualdades

$$T_{11} = \frac{y_{01} - ay_{02}}{|P|}, \quad (\text{B.7a})$$

$$T_{12} = \frac{a(y_{02} - by_{01})}{|P|}, \quad (\text{B.7b})$$

$$T_{21} = \frac{b(y_{01} - ay_{02})}{|P|}, \quad (\text{B.7c})$$

$$T_{22} = \frac{y_{02} - by_{01}}{|P|}, \quad (\text{B.7d})$$

Figura B.3: Programa para ajustar CUN. Este genera dos gráficos, el de las series temporales ajustadas (izquierda) y el plano de fase que permite conocer el balance entre los rasgos considerados (derecha).

Figura B.4: Programa de ajuste para VUN. El gráfico de ajuste permite conocer la matriz A_0 que resulta del ajuste (izquierda). El panel de comandos de la derecha permite cambiar parámetros y tipos de ajuste de manera sencilla y ordenada.

siendo $|P| = 1 - ab$ el determinante de P . Con estas ecuaciones es posible reconstruir la matriz A_0 .

Nota 8 *Se puede demostrar que diferentes elecciones de la normalización de P conducen a la misma matriz A_0 . Esto nos permite garantizar que las diferentes matrices que suelen resultar de sucesivos ajustes sólo se deben a la existencia de múltiples mínimos globales.*

Nota 9 *Es interesante que las ecuaciones B.7 son funciones de los valores iniciales y_{0j} . Este hecho tiene dos consecuencias importantes:*

1. *Permite restringir el espacio de parámetros reduciendo el número de mínimos de la optimización. Como podemos considerar el primer punto de cada serie como valores iniciales, su error de medición (o algún otro criterio afín), permite definir cotas para los valores que deben tener los T_{ij}*
2. *Por otra parte se puede forzar al ajuste a pasar por algún dato en particular, al que consideraremos como el Y_0 , eliminando de esta forma n parámetros del ajuste.*

B.3. Los programas de ajuste.

Ajustar funciones de muchos parámetros resulta bastante engorroso, en particular para los ajustes VUN. El proceso de optimización en sí no garantizaba al inicio ¹ encontrar ajustes con el sentido físico adecuado para una dada serie de datos. Por lo que una misma serie muchas veces debió ser ajustada docenas de veces con parámetros diferentes y métodos diferentes. Esto hizo necesario realizar programas en entornos visuales que permitieron agilizar tanto la importación de datos como la variación de parámetros iniciales para poder hacer gran cantidad de ajustes cada vez más adecuados. También son capaces de etiquetar convenientemente las imágenes seleccionadas para ser guardadas y mostrar en estas toda la información relevante a la serie ajustada. En las figuras a continuación se muestran imágenes de los programas diseñados para realizar los ajustes.

¹En su estado actual los programas de VUN todavía no garantizan el mínimo óptimo, pero sí permiten poder decidir cuales de los ajustes encontrados son físicamente relevantes.

Bibliografía

- BAR-YAM, Y. *Making things work*. Knowledge Press, 2004.
- BARBERIS, L. y CONDAT, C. A. Describing interactive growth using vector universalities. *Ecol. Mod.*, vol. 227, página 56, 2012.
- BARBERIS, L., CONDAT, C. A., GLIOZZI, A. S. y DELSANTO, P. P. Concurrent growth of phenotypic features: A phenomenological universalities approach. *J. Theor. Biol.*, vol. 264, página 123, 2010.
- BARBERIS, L., CONDAT, C. A. y ROMÁN, P. Vector growth universalities. *Chaos Solitons Fractals*, vol. 44, página 1100, 2011.
- VON BERTALANFFY, L. Quantitative laws in metabolism and growth. *Quart. Rev. Biol.*, vol. 32(32), página 217, 1957.
- BIRKHOFF, G. y ROTA, G. *Ordinary differential equations*. Jhon Wiley & Sons, New York, 1989.
- BOUVET, J. M., VIGNERON, P. y SAYA, A. Phenotypic plasticity of growth trajectory and ontogenic allometry in response to density for eucalyptus hybrid clones and families. *Ann. Bot.*, vol. 96(2), página 811, 2005.
- BRÚ, A., ALBERTOS, S., LUIS SUBIZA, J., GARCÍA-ASENJO, J. L. y BRÚ, I. The Universal Dynamics of Tumor Growth. *Biophys. J.*, vol. 85(5), página 2948, 2003.
- BUCHANAN, M. *Ubiquity*. Three Rivers Press, New York, 2001.
- BUCHANAN, R. L. y BAGI, L. K. Microbial competition: effect of pseudomonas fluorescens on the growth of listeria monocytogenes. *Food Microbiology*, vol. 16, página 523, 1999.
- BURTON, A. C. Rate of growth of solid tumours as a problem of diffusion. *Growth*, vol. 30, página 159, 1966.
- BYRNE, H. Modeling solid tumor growth from a avascular to vascular stage. *IAS/Park City Mathematics Series*, vol. 15, página 1, 2007.
- CALDERÓN, C. P. y KWEMBE, T. A. Modeling tumor growth. *Math. Biosci.*, vol. 103, página 97, 1991.
- CASTORINA, P., DELSANTO, P. y GUIOT, C. Classification Scheme for Phenomenological Universalities in Growth Problems in Physics and Other Sciences. *Phys. Rev. Lett.*, vol. 96(18), página 10, 2006.
- CASTORINA, P. y ZAPPALA, D. Tumor Gompertzian growth by cellular energetic balance. *Phys. A*, vol. 365, página 473, 2006.
- CLARK, J. S. Individuals and the variation needed for high species diversity in forest trees. *Science*, vol. 327, página 1129, 2010.

- CONDAT, C. A. y MENCHÓN, S. A. Ontogenetic growth of multicelular tumor spheroids. *Phys. A*, vol. 371(1), página 76, 2006.
- DEBELL, D. S., COLE, T. G. y WHITESELL, C. D. Growth, development, and yield in pure and mixed stands of Eucalyptus and Albizia. *Forest Science*, vol. 43(2), página 286, 1997.
- DELSANTO, P. P., GLIOZZI, A. S., BARBERIS, L. y CONDAT, C. A phenomenological universalities approach to the analysis of oscillatory systems. *Phys. Lett. A*, vol. 375, página 2262, 2011.
- DELSANTO, P. P., GLIOZZI, A. S. y GUIOT, C. Scaling, growth and cyclicity in biology: a new computational approach. *Theor. Biol. Med. Mod.*, vol. 5, página 5, 2008a.
- DELSANTO, P. P., GLIOZZI, A. S. y GUIOT, C. Scaling, growth and cyclicity in biology: a new computational approach. *J. Theor. Biol. Med. Model.*, vol. 5(5), 2008b.
- DELSANTO, P. P., GUIOT, C., DEGIORGIS, P. G., CONDAT, C. A., MANSURY, Y. y DEISBOECK, T. S. Growth model for multicellular tumor spheroids. *App. Phys. Lett.*, vol. 85(18), página 4225, 2004.
- DIEUDONNÉ, J. *Foundations of modern analysis*. Academic Press, New York, 1960.
- FORRESTER, D., SCHORTEMAYER, M., STOCK, W. D., BAUHUS, J., KHANNA, P. K. y COWIE, A. L. Assessing nitrogen fixation in mixed- and single-species plantations of eucalyptus globulus and acacia mearnsii. *Tree. Physiol.*, vol. 27, página 1319., 2007.
- FORRESTER, D. I., BAUHUS, J. y COWIE, A. L. Nutrient cycling in a mixed-species plantation of eucalyptus globulus and acacia mearnsii. *Can. J. For. Res.*, vol. 35, página 2942, 2005a.
- FORRESTER, D. I., BAUHUS, J. y COWIE, A. L. On the success and failure of mixed-species tree plantations: lessons learned from a model system of eucalyptus globulus and acacia mearnsii. *For. Ecol. Manage.*, vol. 209, página 147, 2005b.
- FORRESTER, D. I., BAUHUS, J., COWIE, A. L. y VANCLAY, J. K. Mixed-species plantations of eucalyptus with nitrogen-fixing trees: A review. *For. Ecol. Manage.*, vol. 233, página 211, 2006.
- FORRESTER, D. I., BAUHUS, J. y KHANNA, P. K. Growth dynamics in a mixed-species plantation of eucalyptus globulus and acacia mearnsii. *For. Ecol. Manage.*, vol. 193, página 81, 2004.
- FORRESTER, D. I., VANCLAY, J. K. y FORRESTER, R. I. The balance between facilitation and competition in mixtures of Eucalyptus and Acacia changes as stands develop. *Oecology*, vol. 166, página 265, 2011.
- FREYER, J. P. y SUTHERLAND, R. M. Regulation of Growth Saturation and Development of Necrosis in EMT6/Ro Multicellular Spheroids by the Glucose and Oxygen Supply1. *Cancer Res.*, vol. 46, página 3504, 1986.
- GATENBY, R. y MAINI, P. Mathematical oncology. *Nature*, vol. 421, página 321, 2003.
- GILPIN, M. E. y AYALA, F. J. Global models of growth and competition. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 70, página 3590, 1973.
- GLIOZZI, A. S., GUIOT, C., CHIGNOLA, R. y DELSANTO, P. P. Oscillations in growth of multicellular tumour spheroids: a revisited quantitative analysis. *Cell Prolif.*, vol. 43(4), página 344, 2010.
- GOMPERTZ, B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining life contingencies. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond.*, vol. 115, página 513, 1825.

- GONZÁLEZ, J. A. y RONDÓN, I. Cancer and nonextensive statistics. *Phys. A*, vol. 369, página 645., 2006.
- GORDON, D. M. *Ants at work: how an insect society is organized.*. Norton, New York, 2000.
- GROEBE, K. y MUELLER-KLIESER, W. On the relation between size of necrosis and diameter of tumor spheroids. *Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 34(2), página 395, 1996.
- GUIOT, C., DEGIORGIS, P. G., DELSANTO, P. P., GABRIELE, P. y DEISBOECK, T. S. Does tumor growth follow a universal law? *J. Theor. Biol.*, vol. 225, página 147, 2003.
- GÜNTHER, S., RUHE, C., DERIKITO, M. G., BÖSE, G., SAUER, H. y WARTENBERG, M. Polyphenols prevent cell shedding from mouse mammary cancer spheroids and inhibit cancer cell invasion in confrontation cultures derived from embryonic stem cells. *Cancer Lett.*, vol. 250(1), página 25, 2007.
- HAMILTON, G. Multicellular spheroids as an in vitro tumor model. *Cancer Lett.*, vol. 131, página 29, 1998.
- HANAHAH, D. y WEINBERG, R. A. The Hallmarks of Cancer. *Cell*, vol. 100, página 57, 2000.
- HANAHAH, D. y WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, vol. 144(5), página 646, 2011.
- HATZIKIROU, H., BASANTA, D., SIMON, M., SCHALLER, K. y DEUTSCH, A. “go or grow”: the key to the emergence of invasion in tumour progression? *Math. Med. Biol.*, vol. 28, 2010.
- HATZIKIROU, H. y DEUTSCH, A. Cellular Automata as Microscopic Models of Cell Migration in Heterogeneous Environments. *Current Topics in Developmental Biology*, vol. 81, página 1, 2008.
- KAR, T. K. Influence of environmental noises on the gompertz model of two species fishery. *Ecol. Modell.*, vol. 173, página 283, 2004.
- KELTY, M. J. y CAMERON, I. R. PLOT designs for the analysis of species interactions in mixed stands. *Comm. For. Rev. Oecology*, vol. 74, página 322, 1995.
- KLEIBER, M. Body size and metabolism. *Hilgardia*, vol. 6, página 315, 1932.
- KOZUSKO, F. y BOURDEAU, M. A unified model of sigmoid tumour growth based on cell proliferation and quiescence. *Cell. Prolif.*, vol. 40, página 824, 2007.
- LAUBICHLER, M. D. y WAGNER, G. How Molecular is Molecular Developmental Biology? A Reply to Alex Rosenberg’s Reductionism Redux: Computing the Embryo. *Biol. Phil.*, vol. 16(1), página 53, 2001.
- MARTINEZ, A., GONZALEZ, R. y TERCARIOL, C. Continuous growth models in terms of generalized logarithm and exponential functions. *Phys. A.*, vol. 387(23), página 5679, 2008.
- MENCHÓN, S. A. y CONDAT, C. A. Macroscopic dynamics of cancer growth. *Eur. Phys. J. Special Top.*, vol. 143, página 89, 2007.
- MENCHÓN, S. A. y CONDAT, C. A. Cancer growth: Predictions of a realistic model. *Phys. Rev. E*, vol. 78, página 022901, 2008.
- MORI, K., ANDO, F., NOMURA, H., SATO, Y. y SHIMOKATA, H. Relationship between intraocular pressure and obesity in Japan. *Int. J. Epidemiol.*, vol. 29(4), página 661, 2000.

- MUELLER-KLIESER, W. Tumor biology and experimental therapeutics. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 36, página 123, 2000.
- NOWAK, M. A. *Evolutionary Dynamics*. Harvard University Press, Cambridge, 2006.
- PUGNO, N., BOSIA, F., GLOZZI, A., DELSANTO, P. y CARPINTERI, A. Phenomenological approach to mechanical damage growth analysis. *Phys. Rev.E*, vol. 78(4), página 1, 2008.
- RESHEF, D. N., RESHEF, Y. A., FINUCANE, H. K., GROSSMAN, S. R., MCVEAN, G., TURNBAUGH, P. J., LANDER, E. S., MITZENMACHER, M. y SABETI, P. C. Detecting Novel Associations in Large Data Sets. *Science*, vol. 334(6062), página 1518, 2011.
- RICHARDS, A. E., FORRESTER, D. I., BAUHUS, J. y SCHERER-LORENZEN, M. The influence of mixed tree plantations on the nutrition of individual species: a review. *Tree. Physiol.*, vol. 30, página 1192, 2010.
- RICKLEFS, R. E. Is rate of ontogenetic growth constrained by resource supply or tissue growth potential? A comment on West et al.'s model. *Funct. Ecol.*, vol. 17(3), página 384, 2003.
- ROSS, S. M. *Introducción a la estadística*. Reverté, Barcelona, 2007.
- SARA, J., GOUS, R. M. y BUREAU, D. P. Describing growth and predicting feed intake in the marine prawn *Penaeus indicus* part i: Theoretical and practical aspects of measuring and predicting genetic parameters. *Aquaculture*, vol. 287, página 402, 2009.
- SHIMOKATA, H., TOBIN, J. D., MULLER, D. C., ELAHI, D., COON, P. J. y ANDRES, R. Studies in the distribution of body fat: I. Effects of age, sex, and obesity. *J. Gerontol.*, vol. 44(2), página 66, 1989.
- SOLÉ, R. y GOODWIN, B. *Signs of Life*. Basic Books, New York, 2000.
- STEEL, G. G. *Growth Kinetics of Tumours*. Oxford, Clarendon Press, 1977.
- TSALLIS, C. *Introduction to Nonextensive Statistical Mechanics: Approaching a Complex World*. Springer Science+Business Media, New York, 2009.
- VANDERMEER, J. *The Ecology of Intercropping*. Cambridge University Press, New York, 1989.
- DE VLADAR, H. P. Density-dependence as a size-independent regulatory mechanism. *J. Theor. Biol.*, vol. 238, página 245, 2006.
- WARTENBERG, M., DIEDERSHAGEN, H., HESCHELER, J. y SAUER, H. Growth stimulation versus induction of cell quiescence by hydrogen peroxide in prostate tumor spheroids is encoded by the duration of the Ca(2+) response. *J. Biol. Chem.*, vol. 274(39), página 27759, 1999.
- WEINBERG, R. A. *The biology of Cancer*. Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, New York, 2007.
- WEST, G. B., BROWN, J. H. y ENQUIST, B. J. A general model for ontogenetic growth. *Nature*, vol. 413(October), página 628, 2001.
- WILLBER, K. *Cuestiones Cuánticas*. Kairós, Barcelona, 8 edición, 1984.
- YAMANO, T. Statistical ensemble theory of gompertz growth model. *Entropy*, vol. 11, página 807, 2009.
- YU, Y., WANG, W. y LU, Z. Global stability of gompertz model of three competing populations. *Math. Anal. Appl.*, vol. 334, página 333, 2007.

Glosario

- agente** (VUN) Entidad matemática que representa a un organismo o población del cual se estudia la evolución de alguno de sus rasgos. // (CUN) Entidad matemática que representa un rasgo particular perteneciente a un individuo que será contrastado con otro para estudiar su correlación.
- apoptosis** Muerte celular programada. Ésta es inducida por el organismo para garantizar que, una célula defectuosa o con fallas operativas, sea oportunamente descartada.
- DIF** Factor de Interacción Directa. Influencias indirectas entre agentes que favorecen o reprimen el crecimiento de estos como consecuencia de su mutua interacción.
- epigenético** Estudio de todos aquellos factores no genéticos que intervienen en la determinación de la ontogenia. Es la regulación heredable de la expresión génica sin cambio en la secuencia de nucleótidos. El término fue acuñado por C. H. Waddington en 1953 para referirse al estudio de las interacciones entre genes y ambiente que se producen en los organismos.
- expresión génica** Es el proceso por el cual la información contenida en un gen específico del genoma es producida (síntesis macromolecular) y enviada al organismo para desarrollar la función de dicho gen.
- fenotipo** Característica observable o rasgo perteneciente un organismo. Por ejemplo: morfología, desarrollo, propiedades bioquímicas o biofisiológicas o comportamiento. Este es resultado, tanto de la expresión génica, como de factores ambientales. En este trabajo se utilizan: diámetro y altura de árboles, masa y capacidades proliferativa, de necrosis y mótil de células cancerosas.
- gen** Secuencia ordenada de nucleótidos en la molécula de ADN (o ARN en el caso de algunos virus), que contiene la información necesaria para la síntesis de una macromolécula con función celular específica, normalmente proteínas, pero también ARNm, ARNr y ARNt. Esta función puede estar vinculada al desarrollo o funcionamiento de una función fisiológica. El gen es considerado como la unidad de almacenamiento de información genética y unidad de herencia al transmitir esa información a la descendencia. Los genes se disponen, pues, a lo largo de ambas cromátidas de los cromosomas ocupando en el cromosoma una posición determinada llamada locus. El conjunto de genes de una especie, y por tanto de los cromosomas que los componen, se denomina genoma.
- genotipo** Es la constitución genética de una célula, un organismo o un individuo, (es decir, la realización de un alelo específico del individuo). En otras palabras, es toda la información hereditaria que posee un organismo incluso si no está expresada. Es decir, su conjunto particular de genes.
- gónada** Órganos reproductores de los animales que producen los gametos, o células sexuales (los órganos equivalentes de las plantas se llaman gametangios). En los vertebrados también desempeñan una función hormonal, por lo cual también se les llama glándulas sexuales.
- IGP** Crecimiento Potencial Individual. Capacidad de crecimiento potencial de un agente sin la influencia de las interacciones directas ejercidas por otros agentes.
- interespecífica** Interacción entre individuos de la misma especie.// Interacción que ocurre entre los componentes de un agente, por ejemplo entre las células de un individuo o los individuos de una especie.

- intraespecífica** Interacción que ocurre entre individuos de diferente especie. // Interacción entre agentes.
- morfogénesis** Proceso biológico que lleva a que un organismo desarrolle su forma. Este es uno de los tres aspectos fundamentales del desarrollo biológico junto con el control del crecimiento celular y la diferenciación celular.
- nicho ecológico** Término que describe la posición relacional de una especie o población en un ecosistema o el espacio concreto que ocupa en el ecosistema. En otras palabras, cuando hablamos de nicho ecológico, nos referimos a la «ocupación» o a la función que desempeña cierto individuo dentro de una comunidad. Es el hábitat compartido por varias especies.
- ontogénesis** Secuencia de eventos involucrados en el desarrollo de un organismo individual desde su nacimiento hasta su muerte.
- ontología** Parte de la metafísica que estudia lo que hay, es decir qué entidades existen y cuáles no. Muchas preguntas tradicionales de la filosofía pueden ser entendidas como preguntas de ontología: ¿Existe Dios? ¿Existen entidades mentales, como ideas y pensamientos? ¿Existen entidades abstractas, como los números?
- replicación** Proceso de reproducción por el cual una célula produce una copia exacta de sí misma. Es el proceso de reproducción opuesto a la diferenciación celular.
- sinergia** Acción de dos o más causas cuyo efecto es superior a la suma de los efectos individuales.

