



# BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

INSTITUTO DE FÍSICA "LUIS RIVERA TERRAZAS"

**"ESTUDIO DE CAOS EN PROCESOS  
BIOLÓGICOS MEDIANTE SU REPRESENTACIÓN  
MATRICIAL"**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS  
(FÍSICA)**

PRESENTA

**ESLI DANIEL MORALES TEHUITZITL**

DIRECTORES DE TESIS

**DR. EDUARDO JONATHAN TORRES HERRERA  
DR. JORGE VELÁZQUEZ CASTRO**

No. de CVU: 928245

**OCTUBRE 2020**

©2020 - Esli Daniel Morales Tehuitzil

Derechos Reservados

# Agradecimientos

Se agradece la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado por el apoyo otorgado para la conclusión de esta tesis dentro del programa IV. Investigación y Posgrado. Apoyar a los programas de posgrado para lograr su incorporación al Padrón Nacional de Calidad. Indicador establecido en el Plan de Desarrollo Institucional 2017-2021.



*No serás rey, pero serás padre de reyes.*

*William Shakespeare*



Director

**Dr. Eduardo Jonathan Torres Herrera**

**Dr. Jorge Velázquez Castro**

Autor

**Esli Daniel Morales Tehuitztl**

## **Estudio de caos en procesos biológicos mediante su representación matricial**

### **Resumen**

El estudio de caos en sistemas dinámicos descritos por medio de un sistema de ecuaciones diferenciales, es bien conocido. Este es el caso de muchos procesos biológicos, sin embargo, existen enfoques alternativos basados en ecuaciones maestras para estudiar estos procesos, para los cuales un estudio sobre caos en sistemas con esta descripción sería muy útil. En este trabajo se presenta un estudio comparativo de la modelación de procesos biológicos desde dos enfoques, por medio de un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales y por medio de la representación matricial de este sistema. Esta última, será la representación matricial del operador de evolución temporal obtenida a partir de la ecuación maestra asociada al proceso. Llevamos a cabo una estudio estadístico de los valores propios de las matrices de evolución temporal y comparamos cualitativamente nuestros resultados con los resultados de la teoría de matrices aleatorias. Las similitudes y diferencias entre ambos resultados se discuten. En particular, la estadística de valores propios es capaz de distinguir entre una dinámica regular y una caótica. Esto nos da una herramienta alternativa para caracterizar el caos en procesos biológicos con una descripción probabilística como la ecuación maestra.



# Índice general

Resumen . . . . .	VII
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Caos</b>	<b>4</b>
2.1. Caos clásico . . . . .	4
2.1.1. Mapeos . . . . .	5
2.1.2. Exponentes de Lyapunov . . . . .	6
2.1.3. Modelo de Lorenz . . . . .	8
2.2. Teoría de matrices aleatorias . . . . .	10
2.2.1. Extensión de las conjeturas de Bohigas-Giannoni-Schmit . . . . .	12
<b>3. Proceso de Markov</b>	<b>16</b>
3.1. Ecuación de Chapman-Kolmogorov . . . . .	16
3.2. Ecuación maestra . . . . .	17
3.3. Cinética química . . . . .	19
<b>4. Modelos de sistemas biológicos</b>	<b>23</b>
4.1. Ciclo celular . . . . .	23
4.2. Modelo de Goldbeter . . . . .	24
4.3. Modelo de Decroly-Goldbeter . . . . .	26
<b>5. Representación matricial</b>	<b>29</b>
5.1. Representación matricial del modelo de Goldbeter . . . . .	29
5.2. Representación matricial del modelo de Declory-Goldbeter . . . . .	32
<b>6. Resultados y estudio comparativo</b>	<b>34</b>
6.1. Sistema de ecuaciones del modelo de Goldbeter . . . . .	34
6.2. Estadística de valores propios del modelo de Goldbeter . . . . .	37
6.3. Sistema de ecuaciones del modelo de Declory-Goldbeter . . . . .	40
6.4. Estadística de valores propios del modelo de Declory-Goldbeter . . . . .	43
<b>7. Conclusiones y perspectivas</b>	<b>48</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>50</b>

# Capítulo 1

## Introducción

La teoría de sistemas dinámicos ha permitido un avance importante en el estudio de los sistemas biológicos.

Uno de los primeros modelos dinámicos empleados para describir procesos biológicos fue el propuesto por Alfred Lotka en 1925 y Vito Volterra en 1926 para describir dos poblaciones de especies interactuantes. El modelo de Lotka y Volterra [1, 2] se plantea en términos de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Posteriormente a este trabajo, se plantearon otros modelos en ecología dando lugar al área de estudio conocida como dinámica de poblaciones. Ideas similares se han empleado para describir la dinámica del contagio de enfermedades y también para describir el cambio de las concentraciones de sustancias durante reacciones químicas. Los modelos computacionales del ciclo celular han liderado el camino en el análisis de sistemas de redes biomoleculares [3]. En particular el modelo de Goldbeter [4] se ha empleado como referencia para el estudio de la reproducción celular o mitosis. Durante mucho tiempo, fue un misterio como el ciclo celular podría ser tan regular en el tiempo, cuando no hay señales obvias de oscilación en el proceso de reproducción de la célula. El modelo de Goldbeter dio una explicación de dicho mecanismo, lo que lo ha llevado a ser uno de los modelos más influyentes en la descripción de procesos celulares. Además de que sus resultados apoyan la inclusión de un sistema de control mitótico entre los procesos químicos y biológicos, capaces de la auto organización del desequilibrio presentado en forma de comportamiento oscilatorio de ciclo límite [4].

A pesar de los avances en la comprensión de los procesos involucrados en los fenómenos biológicos, el estudio de estos sistemas presenta grandes retos debido a su alta no linealidad y complejidad, como lo presenta el modelo de DeClory-Goldbeter, un modelo

que describe la evolución de las concentraciones de las sustancias implicadas en dos reacciones enzimáticas acopladas. La no linealidad en las ecuaciones diferenciales que describen la evolución temporal de un sistema pueden provocar una dinámica caótica [6–8]. Un fenómeno no totalmente comprendido son los procesos de auto organización de los procesos biológicos que permiten comportamientos no caóticos a pesar de la no linealidad de las interacciones entre sus componentes. Es en este sentido que surge la necesidad de analizar desde enfoques novedosos a la biología las condiciones que llevan a un sistema a presentar o no comportamiento caótico. Es importante encontrar nuevas propiedades de la organización e interrelación de las componentes de los sistemas que lleven a una mejor comprensión de los factores que propician la ausencia o presencia de caos. Lo anterior no sólo es relevante por importancia teórica sino también por sus potenciales aplicaciones para pronósticos médicos y control de mitosis celular descontrolada como en el caso del cáncer, además de su importancia para la biología sintética. Ya que permitiría tener criterios básicos para el diseño de nuevas estructuras evitando comportamientos caóticos no deseados.

Existen varias formas de describir estos sistemas. Entre ellas dos muy importantes, la descripción determinista que emplea ecuaciones diferenciales ordinarias y una descripción estocástica que se basa en la solución de la ecuación maestra. En la descripción determinista basada en ODEs existen técnicas establecidas para poder categorizar un sistema como caótico o no caótico. Sin embargo la determinación del caos se basa en el análisis de las soluciones del sistema dinámico, por ejemplo encontrando los exponentes de Lyapunov. A pesar de que existen métodos para caracterizar la ruta al caos con la teoría de bifurcaciones, sería de utilidad encontrar otros criterios para conocer la presencia de caos.

Por otro lado, en un enfoque probabilístico, parece no haber criterios para clasificar el proceso como caótico o no. En cambio, en sistemas cuánticos si se han dado criterios para la clasificación entre dinámica caótica o no, en términos de las propiedades estadísticas de los valores propios del Hamiltoniano. Esta situación hace que sea natural preguntarse si puede existir un criterio para determinar la presencia o ausencia de caos en la descripción probabilística de un sistema dinámico no necesariamente cuántico. Además del avance teórico que esto implicaría, tendría la ventaja práctica de que sería posible determinar de formas alternativas a las actuales si un sistema dinámico presentará caos.

En este proyecto se estudiará la relación entre la presencia o ausencia de caos y las propiedades estadísticas de la representación matricial del operador de evolución temporal, obtenido de la ecuación maestra. Este enfoque busca además de predecir caos a partir de

la estructura del sistema, generar herramientas que permitan diseñar sistemas complejos teniendo mayor control sobre el tipo de dinámica resultante.

En particular se analizará el modelo de Goldbeter y el modelo de Declory-Goldbeter. A partir de las ecuaciones de la dinámica que describen estos sistemas, se construirá una representación matricial de sus correspondientes operadores de evolución de la ecuación maestra. Finalmente se hará un análisis estadístico de los valores propios de estas matrices para caracterizar el régimen caótico y no caótico.

Podemos considerar tres objetivos para investigar la naturaleza de la dinámica en sistemas biológicos, y en particular sus características caóticas. Estas son, la clasificación de sistemas basado en su comportamiento dinámico, para diagnóstico; las posibles predicciones sobre el sistema dinámico, para pronóstico y la explicación del comportamiento observado, para propósitos terapéuticos [8].

# Capítulo 2

## Caos

En este capítulo se presentará una breve explicación sobre el análisis del caos en los sistemas dinámicos clásicos y cuánticos.

### 2.1. Caos clásico

La relevancia de la teoría del caos viene primero de las herramientas cuantitativas y conceptuales que ofrece, las principales son la reconstrucción del espacio fase de una señal unidimensional, el cálculo de los exponentes de Lyapounov que cuantifican la sensibilidad a las condiciones iniciales, y la determinación de los atractores y su dimensión. El comportamiento caótico es un fenómeno que usualmente revela la presencia de fuertes no-linealidades y mezclando mecanismos originado del acoplamiento de grados de libertad. La identificación de caos entonces provee información útil para entender el origen del comportamiento dinámico observado [18]. En mecánica clásica existen problemas en los cuales las ecuaciones de movimiento no pueden ser integradas. Un término de interacción débil podría, por ejemplo, acoplar dos ecuaciones de movimiento, entonces las variables ya no serían separables. Si el término de interacción no es pequeño en el sentido de la teoría de perturbaciones clásica, las soluciones pueden volverse más complejas y diferir considerablemente de las ecuaciones no acopladas. En algunos casos soluciones nuevas parece que no pueden ser generadas de ecuaciones no acopladas. Estas soluciones son bien conocidas en el sentido de que un pequeño cambio en las condiciones iniciales produce sólo un pequeño cambio en el movimiento. Cuando este es el caso, las soluciones son llamadas regulares o normales, y se habla de una dinámica regular. También existen casos en los cuales el movimiento es enteramente dife-

rente incluso para circunstancias iniciales casi idénticas. Soluciones de este tipo se conocen como caóticas, aunque este caos aún envuelve soluciones y ecuaciones deterministas. Son llamadas caóticas porque, apesar de ser deterministas, la dinámica es impredecible porque hay una alta sensibilidad a las condiciones iniciales. Si consideramos dos soluciones acotadas en un régimen no caótico que empiezan cerca en una pequeña región del espacio fase, la región de espacio fase cubierta por las soluciones en un tiempo posterior se mantendrá relativamente pequeña y compacta. En el régimen caótico, el sector de espacio fase cubierto por estas soluciones, se dispersará continuamente en una o más direcciones con el paso del tiempo [18].

### 2.1.1. Mapeos

Si usamos  $n$  para denotar la serie de tiempo de un sistema y  $x$  para denotar una observable física del sistema, podemos describir la progresión de un sistema no lineal en un momento particular investigando cómo el estado  $(n + 1)$  en un *tiempo*  $(n + 1)$  depende del estado en un tiempo previo  $n$ . Esta relación,  $x_{n+1} = f(x_n)$ , es llamada mapeo y es usado para describir la progresión del sistema. Podemos escribir una ecuación diferencial usando  $f(r, x_n)$  donde  $x_n$  es un número real entre 0 y 1, y  $r$  es un parámetro [9].

$$x_{n+1} = f(r, x_n) \quad (2.1)$$

La función  $f(r, x_n)$  genera el valor  $x_{n+1}$  de  $x_n$ , y la colección de puntos generada es el mapa de la función misma. Las ecuaciones son adecuadas para una solución numérica por iteración, empezando con  $x_1$ . Consideremos el siguiente ejemplo:

$$x_{n+1} = \lambda x_n(1 - x_n) \quad (2.2)$$

donde  $r$  es un parámetro que describe la tasa de crecimiento y  $x_n$  es el valor de la variable en la  $n$ -ésima iteración. La versión discreta de la ecuación logística, se llama mapa logístico. El mapa logístico es no invertible, es decir, se puede iterar hacia adelante en el tiempo con cada  $x_n$  que lleva a un único valor posterior  $x_{n+1}$ , lo contrario no es cierto. Iterando repetidamente el mapa logístico, se pueden observar varios tipos de comportamientos [10].

Una bifurcación *pitchfork* es un cambio cualitativo en la dinámica que ocurre cuando se cambia un parámetro del sistema y ésta conduce al caos. Un diagrama de bi-

furcación muestra los posibles valores a largo plazo que una variable de un sistema puede obtener en función de un parámetro del sistema. Un ejemplo es el diagrama de bifurcación del mapa logístico. En este caso, el parámetro  $r$  se muestra en el eje horizontal de la figura 2.1 y el eje vertical muestra los estados estacionarios de los posibles valores de población a largo plazo de la función logística [10].

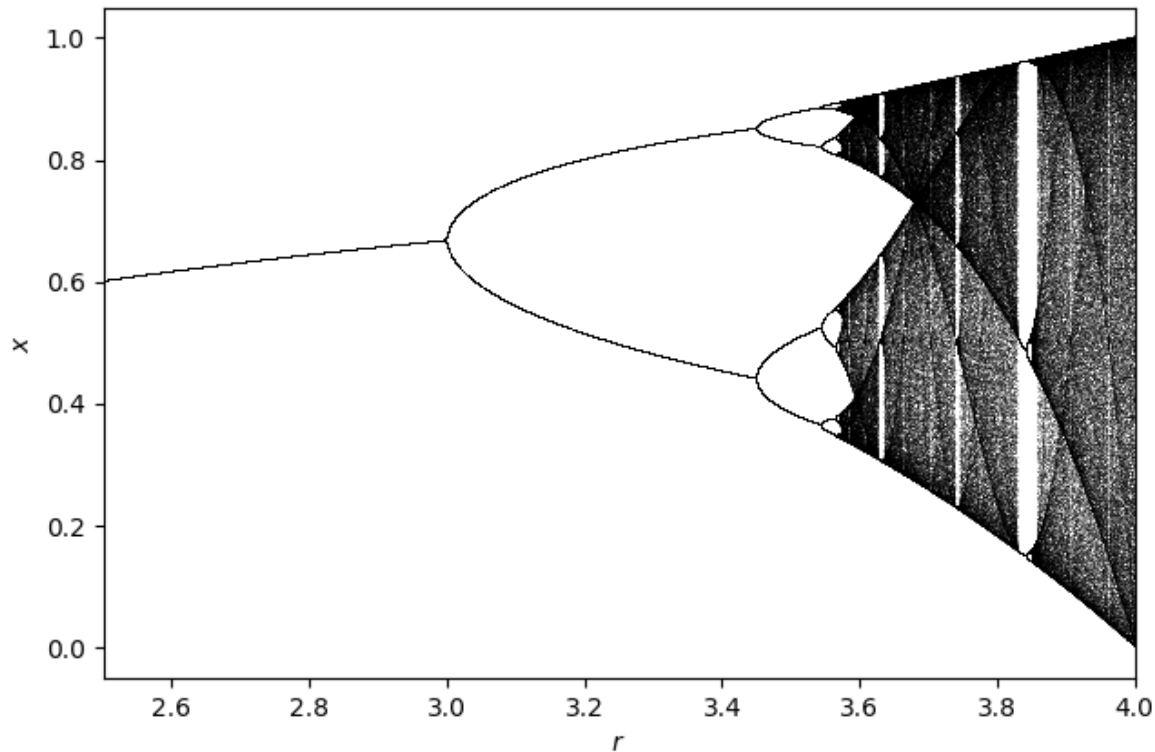


Figura 2.1: Diagrama de bifurcación correspondiente a la ecuación logística.

En la figura 2.1 se puede ver como el mapa logístico tiene soluciones estacionarias para  $r < 3$ , para después oscilar entre dos estacionarios ( $3 < r < 3,44$ ), luego oscilar entre cuatro ( $3,44 < r < 3,59$ ) y finalmente entrar en un régimen caótico para  $r > 3,6$ , donde vemos como los puntos estacionarios están completamente desordenados.

### 2.1.2. Exponentes de Lyapunov

Un método de cuantificar la dependencia de la sensibilidad en condiciones iniciales para un comportamiento caótico, es el cálculo de los exponentes de Lyapunov. Hay tantos

exponentes de Lyapunov para un sistema particular como número de variables. Considere un sistema con dos estados iniciales que difieren solo por una pequeña cantidad  $\epsilon$ ; llamaremos los estados iniciales  $x_0$  y  $x_0 + \epsilon$ . Queremos saber los valores de  $x_n$  después de  $n$  iteraciones de los dos valores iniciales. El exponente de Lyapunov  $\lambda$  representa el coeficiente del crecimiento exponencial promedio por unidad de tiempo entre los dos estados. Después de  $n$  iteraciones, la diferencia  $d_n$  entre los dos valores  $x_n$  es aproximadamente [9]

$$d_n = \epsilon e^{n\lambda} \quad (2.3)$$

De esta ecuación, vemos como si  $\lambda$  es negativo, las dos órbitas eventualmente van a converger, pero si es positivo, las trayectorias cercanas divergen lo cual resulta en caos. Consideremos un mapeo descrito por  $x_{n+1} = f(x_n)$ . La diferencia inicial entre estados es  $d_0 = \epsilon$ , y después de una iteración, la diferencia  $d_1$  es

$$d_1 = f(x_0 + \epsilon) - f(x_0) \approx \epsilon \left. \frac{df}{dx} \right|_{x_0} \quad (2.4)$$

donde el último resultado en el lado derecho es obtenido debido a que  $\epsilon$  es muy pequeño. Después de  $n$  iteraciones, la diferencia  $d_n$  entre los dos estados iniciales cercanos es dado por

$$d_n = f^n(x + \epsilon) - f^n(x_0) = \epsilon e^{n\lambda} \quad (2.5)$$

donde hemos indicado la  $n$ -ésima iteración del mapa de  $f(x)$  por el superíndice  $n$ . Si dividimos por  $\epsilon$  y aplicamos logaritmo a cada lado, tenemos:

$$\ln \left( \frac{f^n(x + \epsilon) - f^n(x_0)}{\epsilon} \right) = \ln(e^{n\lambda}) = n\lambda \quad (2.6)$$

y dado que  $\epsilon$  es muy pequeño,  $\lambda$ ,

$$\lambda = \frac{1}{n} \ln \left( \frac{f^n(x + \epsilon) - f^n(x_0)}{\epsilon} \right) = \frac{1}{n} \ln \left. \frac{df^n(x)}{dx} \right|_{x_0} \quad (2.7)$$

El valor de  $f^n(x_0)$  es obtenido iterando la función  $f(x_0)$   $n$  veces.

$$f^n(x_0) = f(f(\cdots(f(x_0))\cdots)) \quad (2.8)$$

Usando regla de la cadena y tomando el límite cuando  $n \rightarrow \infty$  finalmente obtenemos [9]

$$\lambda = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{i=0}^{n-1} \ln \left| \frac{df(x_i)}{dx} \right| \quad (2.9)$$

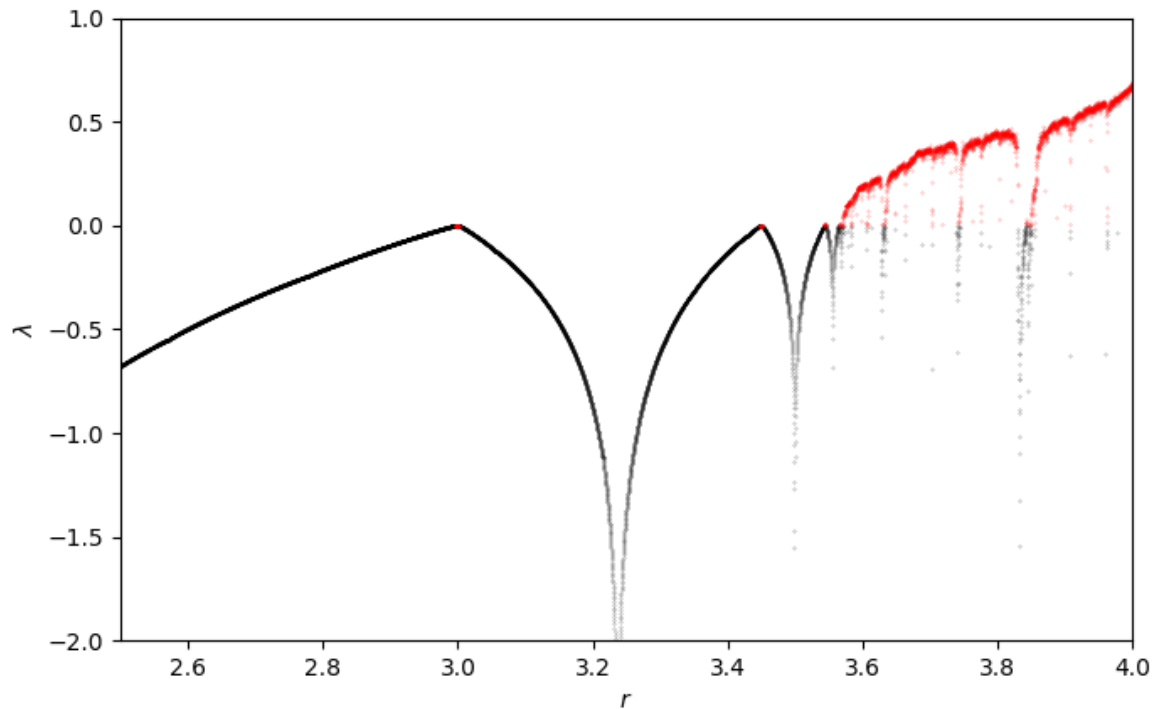


Figura 2.2: Evolución de los exponentes de Lyapunov  $\lambda$  respecto a  $r$  del mapa logístico. Puntos rojos denotan los valores positivos de  $\lambda$ , es decir, cuando la función entra en el régimen caótico. Puntos negros denotan los valores negativos de  $\lambda$ , es decir, cuando no hay caos.

En la figura 2.2 se muestra la evolución de los exponentes de Lyapunov para el mapeo logístico. El valor de  $\lambda$  es cero cuando ocurre la bifurcación, debido a que  $df/dx = 1$ , y la solución se hace inestable. Un punto estable ocurre donde  $df(x)/dx = 0$ , y esto implica que  $\lambda = -\infty$ . Recordemos que para  $n$  dimensiones, habrá  $n$  exponentes de Lyapunov. Solo basta con que uno sea positivo para que haya caos [9].

### 2.1.3. Modelo de Lorenz

Hemos mencionado como el caos a partir de las ecuaciones de movimiento se puede diagnosticar mediante la divergencia de dos trayectorias en el espacio fase inicialmente cercanas, el grado con que divergen está determinado por un número que se conoce como exponente de Lyapunov. Típicamente si el máximo exponente de Lyapunov es positivo, entonces se considera que la dinámica asociada es caótica. El simple hecho de que las trayectorias parezcan no periódicas no es suficiente para decir que el sistema es caótico,

para esto necesitamos otro análisis como el exponente de Lyapunov.

Como ejemplo, se cálculo el exponente de Lyapunov para  $y(t)$  del modelo de Lorenz, dado por:

$$\frac{dx}{dt} = \sigma(y - x) \quad (2.10)$$

$$\frac{dy}{dt} = rx - y - xz \quad (2.11)$$

$$\frac{dz}{dt} = xy - bz \quad (2.12)$$

donde  $\sigma = 10$ ,  $b = 8/3$  y  $r = 28$  son constantes del sistema.

Para calcularlo de forma numérica se utilizó la siguiente metodología. Se calculó primero el error  $\delta$ , entre dos trayectorias de la función  $y$ , definido como [19]

$$\delta = \frac{|y_a(t) - y_b(t)|}{2} \quad (2.13)$$

donde  $y_a(t)$  es la trayectoria generada con la función  $x(r - z) - y$  y  $y_b(t)$  es la trayectoria generada con la extensión de intervalo  $rx - xz - y$  (ambas trayectorias fueron calculadas usando Runge-Kutta de cuarto orden). Después se calculó el  $\ln(\delta)$  para cada paso, para luego graficar  $\ln(\delta)$  vs tiempo, y así ajustar a una recta [19]. La pendiente de esta recta nos dará el exponente de Lyapunov [19].

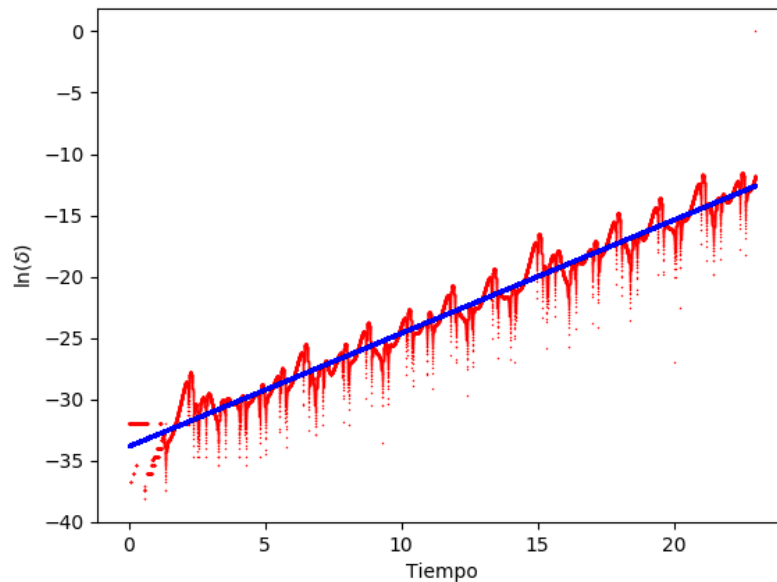


Figura 2.3: Gráfica de la función  $\log(\delta)$  respecto al tiempo  $t$  (línea roja) junto con su aproximación a una recta (línea azul).

En la figura 2.3 se presentan las gráficas obtenidas, donde la pendiente de la recta es  $\lambda = 0.92$ , lo cual concuerda con lo presentado en [20]. Por lo tanto como  $\lambda > 0$ , decimos que el sistema presenta una dinámica caótica.

## 2.2. Teoría de matrices aleatorias

El problema sobre el caos en sistemas cuánticos surge en los 70s de los intentos para entender el caos clásico en términos de mecánica cuántica en el límite clásico. Estos intentos fueron motivados por la evidencia empírica acumulada, debido a Wigner y Dyson principalmente durante los 50s, viniendo del estudio de núcleos complejos y estados de resonancia de larga duración [21]. La idea central de Wigner fue que, para sistemas cuánticos con muchos grados de libertad, podemos asumir que los elementos de la matriz Hamiltoniana en la base típica pueden ser tratados como números Gaussianos aleatorios independientes. Este descubrimiento fue el nacimiento de la Teoría de Matrices Aleatorias (RMT por sus siglas en inglés), la cual hace posible expresar matemáticamente la predicción principal de la aproximación original de Wigner y Dayson: "La distribución estadística de espacios entre niveles de energía adyacentes obedece a distribuciones universales gobernadas por el conjunto de matrices Gaussianas". Inspirados por la universalidad de las matrices aleatorias, en 1984 Bohigas, Gianonni y Schimit formularon su conjetura referente a los sistemas cuánticos caóticos: El espectro de inversión temporal de sistemas invariantes cuyos análogos clásicos son sistemas-K muestran las mismas propiedades estadísticas predecidas por ensambles Gaussianos ortogonales [21].

Las matrices aleatorias, son matrices llenas de números aleatorios cuya única restricción es satisfacer las simetrías del sistema que intentan describir. Fueron utilizadas extensivamente por Wigner para modelar el espectro de núcleos pesados. Con esta enfoque, las interacciones son tratadas de forma estadística, y sus detalles son pasados por alto. Esta idea condujo a resultados que concordaron muy bien con los datos de un núcleo real y fueron pronto usados en el análisis de otros sistemas complejos, tales como átomos o moléculas [16].

Hay diferentes tipos de ensambles de matrices aleatorias definidas de acuerdo a las simetrías que las matrices satisfacen. Cuando son modelados sistemas con simetría de inversión temporal, las matrices aleatorias del ensamble ortogonal Gaussiano son usadas (GOE). Estas son matrices simétricas de  $D \times D$  con entradas de una distribución Gaussiana con promedio cero. En la práctica, las matrices aleatorias GOE pueden ser obtenidas generando

una matriz con  $D^2$  números aleatorios y después sumarle su traspuesta. La densidad de estados de las matrices aleatorias sigue la distribución semicircular estándar,

$$\rho(E) = \frac{2}{\pi\epsilon} \sqrt{1 - \left(\frac{E}{\epsilon}\right)^2} \quad (2.14)$$

donde  $2\epsilon$  es la longitud del espectro, esto es  $-\epsilon \leq E \leq \epsilon$ . Una propiedad clave en las matrices aleatorias y una principal característica del caos cuántico es la fuerte repulsión entre niveles vecinos por la distribución de espaciado de nivel del vecino más cercano  $P(s)$ , donde  $s$  es el espaciado entre las energías vecinas reescaladas. El procedimiento de desdoblamiento garantiza que el espaciado de nivel medio de los valores propios reescalados sea uno [16]. Para espectros desdoblados de matrices GOE, se encuentra:

$$P(s) = \frac{\pi s}{2} e^{-\frac{\pi s^2}{4}}. \quad (2.15)$$

Esto contrasta con la distribución de espaciado de niveles de una secuencia de valores propios no correlacionados, donde no se prohíbe cruzar los niveles y la distribución es de Poisson,  $P(s) = e^{-s}$  [16].

Durante los años 80s se encontró que el espectro para sistemas muy simples, como billares caóticos cuánticos, también presentan las fluctuaciones en los niveles de energía descritos por los ensambles Gaussianos. Estos ensambles modelan el comportamiento caótico de sistemas cuánticos partiendo de la hipótesis de ciertas correlaciones entre los elementos de matriz  $H_{ij}$  del Hamiltoniano del sistema  $\hat{H}$ . Las dos condiciones para la densidad de probabilidad conjunta  $P(H_{11}, H_{12}, \dots, H_{NN})$  que define un ensamble Gaussiano son [21]:

$$P(H_{11}, H_{12}, \dots, H_{NN}) = P(H_{11})P(H_{12}) \cdots P(H_{NN}) \quad (\text{aleatoriedad}) \quad (2.16)$$

$$P(H_{11}, H_{12}, \dots, H_{NN}) = P(H'_{11}, H'_{12}, \dots, H'_{NN}) \quad (\text{invariancia}) \quad (2.17)$$

donde el Hamiltoniano transformado  $\hat{H}'$  es obtenido del original  $\hat{H}$  por una transformación ortogonal, unitaria o simplectica, dependiendo del tipo de ensamble Gaussiano correspondiente. La ecuación 2.17 simplemente representa la invariancia de la densidad de probabilidad  $P$  bajo una transformación ortogonal, unitaria o simplectica. La ecuación 2.16 significa que, en el régimen caótico de un sistema cuántico caótico, los detalles de las interacciones no son relevantes; en consecuencia, el Hamiltoniano puede ser remplazado por una matriz cuyos elementos no estén correlacionados [21].

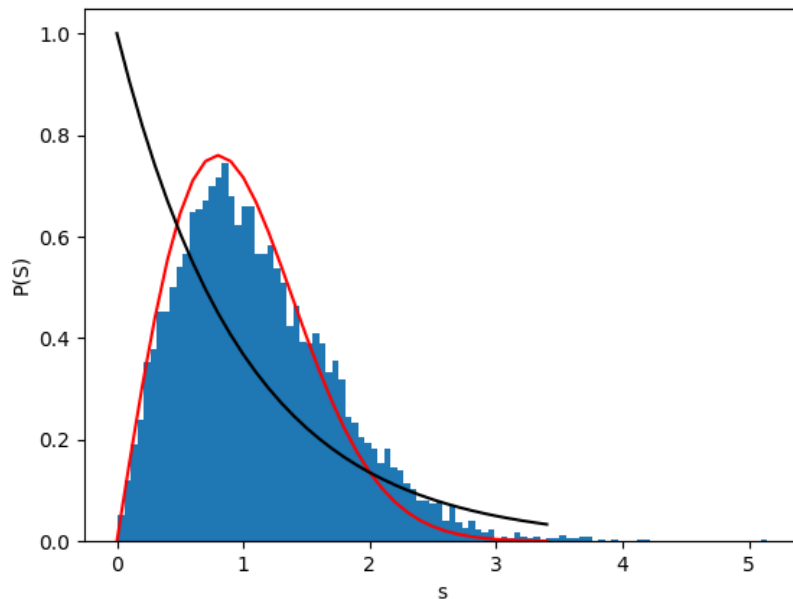


Figura 2.4: Histograma de espaciamiento entre valores propios de una matriz de números aleatorios perteneciente al ensamble GOE. Línea roja describe una distribución de la forma 2.15, línea negra describe una distribución de Poisson

### 2.2.1. Extensión de las conjeturas de Bohigas-Giannoni-Schmit

Hemos presentado como hacer el análisis estadístico de los valores propios correspondientes a matrices aleatorias que describen un sistema cuántico que pertenecen a los ensambles GOE, GSE y GUE. Todas estas matrices poseen valores propios reales. El poder del enfoque RMT se basa en el hecho de que las fluctuaciones espectrales son altamente universales, y dependen únicamente de las simetrías del sistema y no de los detalles de modelos particulares. También se han considerado estadísticas de espaciamientos de orden superior (es decir, distancia entre los vecinos  $k$ -ésimos más cercanos). Para sistemas no hermitianos, por una generalización directa de las conjeturas de Berry-Tabor y Bohigas-Giannoni-Schmit a los sistemas disipativos, se espera que los sistemas clásicamente integrables y los sistemas clásicamente caóticos sigan las estadísticas de nivel de Poisson y Ginibre, respectivamente [23]. Para matrices aleatorias de los conjuntos de Ginibre (es decir, matrices donde todas las entradas son variables aleatorias gaussianas independientes distribuidas idénticamente), uno encuentra repulsión de nivel cúbico,  $P(s) \propto s^3$  [23]. Los tres conjuntos de Ginibre (GinOE, GinUE y GinSE) tienen el mismo nivel de repulsión cúbico. Para esos conjuntos, recientemente se ha propuesto una suposición similar a la de Wigner [23], en términos de

funciones de Bessel modificadas, en el que también se demostró que la repulsión de nivel no cúbico puede existir en conjuntos no hermitianos con diferentes simetrías. Para comparar las predicciones teóricas de RMT con las secuencias de nivel reales medidas o calculadas, se debe eliminar la dependencia de la distribución de espaciado de la densidad espectral media local, que no es universal y depende del sistema. Esta eliminación se logra mediante el desdoblamiento, en el que, en el caso de un espectro real, se cambia de una secuencia  $E_j$  de niveles a una nueva secuencia  $e_j = N(E_j)$ , donde  $N(x)$  es la función de escalera de nivel que mide el número medio de niveles debajo de  $x$  [23]. En la escala desdoblada, la distribución del espaciado tiene un espaciado unitario medio y, por lo tanto, las fluctuaciones se pueden comparar uniformemente en todo el espectro. En el caso de un espectro bidimensional, es decir, complejo: el desdoblamiento es, ambiguo; aun así, se puede encontrar una prescripción mínima que garantice una densidad uniforme de nivel del complejo desdoblado. Una forma alternativa de superar la dependencia local de la densidad del nivel es considerar las relaciones de espaciamientos consecutivos. La transición entre las estadísticas de Poisson y GOE a nivel de razones, razones de espaciamiento de orden superior y razones de vecino más cercano (NN) y segundo vecino más cercano (NNN) también han sido considerado recientemente [23].

Los estudios existentes sobre espaciamientos en espectros complejos se centran únicamente en la distancia,  $s > 0$ , entre el valor propio complejo y su valor de vecino más cercano, descuidando la información adicional contenida en las correlaciones angulares (direccionales). Entonces se introduce las relaciones de espaciado complejas, como la relación de la distancia (tomada como un número complejo con magnitud y dirección) desde un nivel dado a su NN por la distancia (compleja) a la NNN [23].

Sea el conjunto  $\{\lambda_k\}_{k=1}^D$  el espectro de una matriz Hermitiana o no Hermitiana. Los niveles  $\lambda_k$  puede ser real o complejo. Para cada  $\lambda_k$ , encontramos NN  $\lambda_k^{NN}$  y su NNN  $\lambda_k^{NNN}$  y definimos

$$z_k = \frac{\lambda_k^{NN} - \lambda_k}{\lambda_k^{NNN} - \lambda_k}, \quad (2.18)$$

Esta definición es ilustrada en la figura 2.5. Entonces buscamos la función de distribución de probabilidad  $\varrho^{(D)}(z)$  de encontrar una razón de espaciamiento con valor  $z$ , definido en el límite  $D \rightarrow \infty$ , para un  $D$  finito, al promediar los espectros de un conjunto de matrices aleatorias.

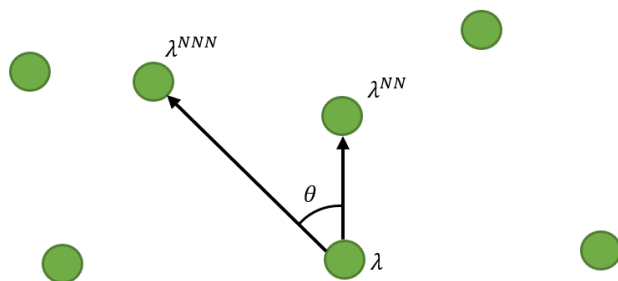


Figura 2.5: Diagrama ilustrativo de la definición de  $\lambda^{NN}$  y  $\lambda^{NNN}$ , donde  $\lambda$  es el valor propio de referencia y  $\theta$  es argumento entre  $\lambda^{NN}$  y  $\lambda^{NNN}$ . Adaptado de [23].

Considerando el caso de niveles sintéticos no correlacionados y los ensambles de Ginibre, por una extensión natural de las conjeturas de Berry-Tabor y Bohigas-Giannoni-Schmit, se espera que los sistemas integrables tengan la misma estadística que los niveles no correlacionados y sistemas caóticos sigan la estadística de Ginibre. Debido a la independencia de niveles en el espectro sintético, la presencia de un nivel de referencia no influye en sus dos vecinos más cercanos, entonces todos las razones  $z$  tienen la misma probabilidad, lo que lleva a una distribución plana [23]. Para matrices aleatorias, se espera la repulsión usual. Esto lleva a que la relación de densidad debe desaparecer en el origen y que la repulsión debería extenderse a todos los vecinos del nivel de referencia uniformemente a su alrededor, lo que provocaría una supresión de la relación de densidad para ángulos pequeños.

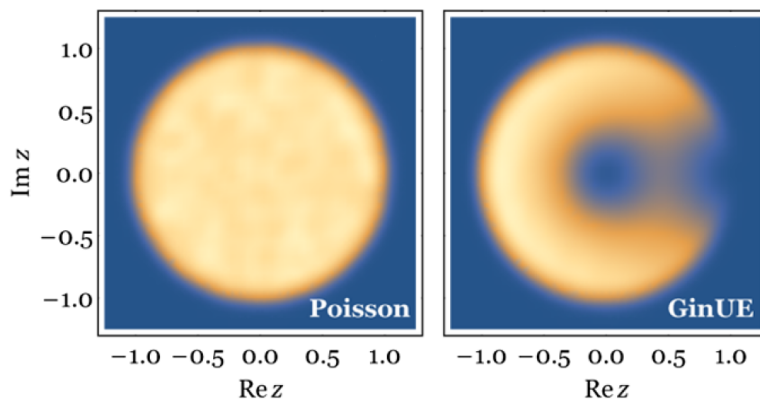


Figura 2.6: Derecha, gráfica de densidad de  $z$  en el plano complejo, para una matriz de  $10^4 \times 10^4$  de un ensamble GinUE. Izquierda, gráfica de densidad de  $z$  en el plano complejo, para una matriz  $10^5 \times 10^5$  de niveles no correlacionados. Imagen tomada de [23].

En la figura 2.6 vemos como para niveles no correlacionados, la gráfica de densidad es plana dentro el círculo unitario. Para matrices del ensamble GinUE, por el contrario, tiene una repulsión de nivel de orden cúbico, y la distribución de anisotropía.

Nos preguntamos si la diferencia entre las gráficas de densidad, debido a las correlaciones de niveles, que presenta la figura 2.6, se extiende también para la representación matricial del operador de evolución de un sistema dinámico que describe un proceso biológico tanto en el régimen caótico y no caótico.

Este enfoque fue aplicado en [23] para estudiar las propiedades estadísticas espectrales de diverso modelos y operadores, tales como situaciones físicas en las que surgen matrices no Hermitianas como sistemas cuánticos disipativos descritos por un Lindbladiano, dinámica cuántica no unitaria descrita por Hamiltonianos no Hermitianos y procesos estocásticos clásicos.

## Capítulo 3

# Proceso de Markov

En este capítulo se hará una breve explicación de la metodología para encontrar la ecuación maestra de sistemas de ecuaciones diferenciales y de una reacción química para, posteriormente, determinar el operador de evolución temporal.

### 3.1. Ecuación de Chapman-Kolmogorov

Un proceso de Markov, es aquel definido por el hecho de que la densidad de probabilidad condicional tiene la siguiente propiedad [22].

$$f(x_n, t_n | x_1, \dots, x_{n-1}, t_1, \dots, t_{n-1}) = f(x_n, t_n | x_{n-1}, t_{n-1}) \quad (3.1)$$

Esto es, la densidad de probabilidad condicional en  $t_n$ , dado el valor de  $x_{n-1}$  a  $t_{n-1}$ , no es afectado por los valores en tiempos anteriores. En este sentido el proceso "no tiene memoria". Un proceso de Markov esta completamente determinado por las dos funciones  $f(x_1 | t_1)$  y  $f(x_2, t_2 | x_1, t_1)$ . Por ejemplo con  $t_1 < t_2 < t_3$ ,

$$f(x_1, x_2, x_3; t_1, t_2, t_3) = f(x_3, t_3 | x_1, x_2; t_1, t_2) \cdot f(x_2, t_2 | x_1, t_1) \cdot f(x_1, t_1) \quad (3.2)$$

pero  $f(x_3, t_3 | x_1, x_2; t_1, t_2) = f(x_3, t_3 | x_2, t_2)$  entonces por la propiedad de Markov:

$$f(x_1, x_2, x_3; t_1, t_2, t_3) = f(x_3, t_3 | x_2, t_2) \cdot f(x_2, t_2 | x_1, t_1) \cdot f(x_1, t_1) \quad (3.3)$$

Ahora procederemos con la demostración de la ecuación Chapman-Kolmogorov. Como hemos visto, un proceso de Markov esta totalmente determinado por dos funciones  $f(x_1, t_1)$  y  $f(x_2, t_2 | x_1, t_1)$ . Esto, sin embargo, no significa que esas dos funciones pueden ser elegidas

arbitrariamente, para eso debemos obedecer dos importantes identidades [22]. La primera viene de la definición de densidad condicional,

$$f(x_1, x_2; t_1, t_2) = f(x_2, t_2 | x_1, t_1) \cdot f(x_1, t_1) \quad (3.4)$$

por integración sobre  $x_1$ , inmediatamente tenemos:

$$f(x_2, t_2) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x_2, t_2 | x_1, t_1) \cdot f(x_1, t_1) dx_1 \quad (3.5)$$

La segunda identidad es obtenida de 3.3

$$f(x_1, x_2, x_3; t_1, t_2, t_3) = f(x_3, t_3 | x_2, t_2) \cdot f(x_2, t_2 | x_1, t_1) \cdot f(x_1, t_1) \quad (3.6)$$

con  $t_1 < t_2 < t_3$  e integrando sobre  $x_2$

$$f(x_1, x_3; t_1, t_3) = f(x_1, t_1) \int_{-\infty}^{\infty} f(x_3, t_3 | x_2, t_2) f(x_2, t_2 | x_1, t_1) dx_2 \quad (3.7)$$

pero  $f(x_1, x_3; t_1, t_3) = f(x_3, t_3 | x_1, t_1) \cdot f(x_1, t_1)$ , entonces:

$$f(x_3, t_3 | x_1, t_1) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x_3, t_3 | x_2, t_2) \cdot f(x_2, t_2 | x_1, t_1) dx_2 \quad (3.8)$$

La cual es conocida como la ecuación Chapman-Kolmogorov [22]. Es una ecuación funcional que relaciona todas las densidades de probabilidad  $f(x_i, t_i | x_j, t_j)$  para un proceso de Markov donde el orden del tiempo en el integrando es esencial. Para un proceso de Markov estacionario, es conveniente usar una notación especial, sea:

$$f(x_2, t_2 | x_1, t_1) = P(x_2 | x_1, \tau) \quad (3.9)$$

donde  $\tau = t_2 - t_1$ , en términos de la ecuación de Chapman-Kolmogorov

$$P(x_3 | x_1, \tau + \tau') = \int_{-\infty}^{\infty} P(x_3 | x_2, \tau') \cdot P(x_2 | x_1, \tau) dx_2 \quad (3.10)$$

donde  $\tau' = t_3 - t_2$ , y  $(\tau', \tau) > 0$ .

## 3.2. Ecuación maestra

La importancia de la ecuación de Chapman-Kolmogorov es que nos permite construir las densidades de probabilidad condicional durante un intervalo de tiempo largo  $(t_1, t_3)$  a partir de aquellos en los intervalos *cortos*  $(t_1, t_2)$  y  $(t_2, t_3)$  [22]. En aplicaciones físicas generalmente tenemos teorías bien desarrolladas que describen en detalles la evolución de un

sistema fuera de equilibrio. Estas teorías se formulan en términos de ecuaciones diferenciales que describen la trayectoria de muchas partículas que constituyen el sistema, como las ecuaciones de Hamilton en mecánica clásica o la ecuación de Shrödinger en mecánica cuántica. Estas descripciones son deterministas, y si pudiéramos resolver los problemas de valor inicial para cada uno de ellos, no necesitaríamos pensar en aproximaciones como la división de escalas de tiempo mencionadas anteriormente, ya que tendríamos la solución para todo tiempo [22].

Existen varios métodos en física que proporcionan la dinámica microscópica en escalas de tiempo muy cortas, donde se calcula la probabilidad de transición entre dos estados durante el intervalo de tiempo  $\Delta t$  como  $\Delta t \rightarrow 0$ . Esto no es suficiente ya que necesitamos conocer la evolución del sistema en una escala de tiempo del orden del que lleva realizar un experimento. Es aquí, al unir estas dos escalas de tiempo, que la superposición de Markov ayuda; a partir de nuestro conocimiento de la probabilidad de transición en todo momento iterativamente a partir de la ecuación de Chapman-Kolmogorov. Para una gran clase de sistemas, es posible mostrar que en muy poco tiempo, la probabilidad de transición es [22]:

$$P(x|z, \tau') = (1 - a_0\tau')\delta(x - z) + \tau'\omega(x|z) + O(\tau'^2) \quad (3.11)$$

donde  $\omega(x|z)$  es la probabilidad de transición por unidad de tiempo y  $a_0$  es

$$a_0 = \int_{-\infty}^{\infty} \omega(x|z) dz \quad (3.12)$$

El contenido físico de la ecuación 3.11 es sencillo, dice que: la probabilidad que una transición ( $z \rightarrow x$ ) ocurra más la probabilidad de que no ocurra la transición durante ese tiempo (es decir  $z = x$ ) es igual a la probabilidad de transición de pasar de  $z$  a  $x$  durante el tiempo  $\tau'$ . Este será el caso en sistemas donde las fluctuaciones surgen de un proceso estocástico discreto, aproximado por un modelo determinista continuo. Sustituyendo 3.11 en la ecuación de Chapman-Kolmogorov [22],

$$\begin{aligned} P(x_3|x_1, \tau + \tau') &= \int_{-\infty}^{\infty} [(1 - a_0(x_2)\tau')\delta(x_3 - x_2) + \tau'\omega(x_3|x_2)]P(x_2|x_1, \tau)dx_2 \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} (1 - a_0(x_2)\tau')\delta(x_3 - x_2)P(x_2|x_1, \tau)dx_2 + \tau' \int_{-\infty}^{\infty} \omega(x_3|x_2)P(x_2|x_1, \tau) \\ &= (1 - a_0(x_3)\tau')P(x_3|x_1, \tau) + \tau' \int_{-\infty}^{\infty} \omega(x_3|x_2)P(x_2|x_1, \tau)dx_2 \end{aligned} \quad (3.13)$$

Reacomodando, dividiendo por  $\tau'$ , usando la definición de  $a_0$  y haciendo el límite donde  $\tau' \rightarrow 0$ , tenemos

$$\frac{\partial P(x_3|x_1, \tau)}{\partial t} = \int_{-\infty}^{\infty} [\omega(x_3|x_2)P(x_2|x_1, \tau) - \omega(x_2|x_3)P(x_3|x_1, \tau)] dx_2 \quad (3.14)$$

La cual es generalmente llamada la ecuación maestra. Esta es una ecuación de conservación del tipo ganancia-pérdida y, tiene una versión discreta:

$$\frac{d}{dt} P_n(t) = \sum_m [\omega_{nm} P_m(t) - \omega_{mn} P_n(t)] \quad (3.15)$$

donde  $n$  son los posibles estados de un proceso estocástico  $\zeta(t)$ . La probabilidad de transición  $\omega_{nm}$  denota la probabilidad de una transición de un estado  $m$  a un estado  $n$  en un incremento de tiempo  $dt$ . La diferencia entre la ecuación de C-K y la ecuación maestra es que la ecuación de C-K no es lineal y expresa el carácter de Markov del proceso pero sin contener información sobre algún proceso particular. En la ecuación maestra, en contraste, uno considera la probabilidad de transición a tiempo pequeños,  $\omega(x_j|x_i)$  como una función determinada por el sistema físico específico, y la ecuación resultante es lineal en la densidad de probabilidad condicional la cual determina el estado del sistema [22].

### 3.3. Cinética química

La evolución de la población de un país puede describirse utilizando ecuaciones diferenciales, pero la evolución de la población de una pequeña ciudad ocurre de manera estocástica y gradual. El siguiente ejemplo ilustra la dicotomía de la evolución discreta de los individuos, por un lado, y la evolución (casi) continua de la densidad de población, por el otro. Podemos hacer explícita esta relación escribiendo el número de individuos  $n$  como proporcional a una densidad  $X$ ; siendo la constante de proporcionalidad  $\Omega$  una medida del tamaño del sistema [22].

$$n = \Omega X \quad (3.16)$$

En una solución muy diluida, la dinámica de las redes de reacción química puede describirse mediante una ecuación maestra que rige la densidad de probabilidad para los números de molécula  $n$ ,

$$\frac{\partial P(n, t)}{\partial t} = \sum_n' \omega_{nn'} P(n', t) - \omega_{n'n} P(n, t) \quad (3.17)$$

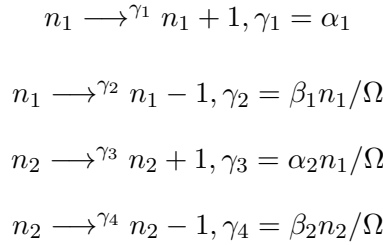
donde  $\omega_{nn'}$  denota la probabilidad de transición del estado  $n$  al estado  $n'$ .  $P(n, t)$  usualmente es una distribución de probabilidad multivariable, dependiente de las variables de

estado para todos los productos y reactantes de interés en la red. Las probabilidades de transición  $\omega_{ij}$  son generalizaciones de las tasas de reacción [22]. Para ecuaciones maestras multidimensionales que evolucionan en un espacio de estado discreto, es conveniente introducir los siguientes objetos: el operador de paso  $E$ , la matriz estequiométrica  $S$  y el vector de propensión  $\gamma$ . La acción del operador de paso  $E$  está definida de la siguiente forma:  $E_i^k$  incrementa la  $i$ ésima variable por un entero  $k$ . Esto es, para una función  $f(n_1, n_2, \dots, n_i, \dots)$  que depende de muchas variables,

$$E_i^k = f(n_1, n_2, \dots, n_i + k, \dots) \quad (3.18)$$

La matriz estequiométrica  $S$  describe como cada especie cambia con la finalización de una reacción dada, mientras que el vector de propensión  $\vec{\gamma}$  describe la tasa a la cual una reacción particular procede.

**Ejemplo: Procesos acoplados de Poisson [22].** Para introducir la matriz estequiométrica y el vector de propensión, consideremos un modelo lineal simple de dos estados:



Todas las tasas de transición ( $\gamma_i$ ) son lineales o constantes. Generalmente, las propensiones de las reacciones están en el vector  $\vec{\gamma}$  y las estequiometrías en la matriz  $S$  definida de forma que cuando la  $j$ ésima reacción ocurre, incrementa el  $i$ ésimo reactante en un entero  $S_{ij}$ :  $n_i \xrightarrow{\gamma_j} n_i + S_{ij}$ . La colección de elementos  $S_{ij}$  compone la matriz estequiométrica. En este ejemplo:

$$S = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 \end{pmatrix} \quad (3.19)$$

donde cada columna de la matriz estequiométrica corresponde a una reacción particular y cada fila a un reactante particular. Usando esta notación, en el límite cuando  $\Omega \rightarrow \infty$  entonces  $n_i/\Omega = x_i$ , las ecuaciones deterministas pueden ser escritas en términos de la matriz estequiométrica y el vector de propensión,

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = \lim_{\Omega \rightarrow \infty} S \cdot \vec{\gamma} \quad (3.20)$$

o, explícitamente como un sistema de ecuaciones diferenciales acopladas

$$\frac{dx_1}{dt} = \alpha_1 - \beta_1 x_1 \quad (3.21)$$

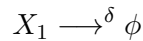
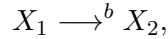
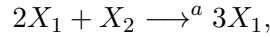
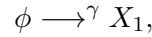
$$\frac{dx_2}{dt} = \alpha_2 x_1 - \beta_2 x_2 \quad (3.22)$$

la conveniencia real de la descripción de la red de reacciones en términos de  $S$  y  $\gamma$  viene en escribir la ecuación maestra. Juntar cada término en la ecuación de las reacciones puede ser tedioso, pero existe una expresión explícita [22]. Para un sistema de  $R$  reacciones y  $N$  reactantes, la ecuación maestra es [22]

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \Omega \sum_{j=1}^R \left[ \left( \prod_{i=1}^N E_i^{-S_{ij}} \right) - 1 \right] \gamma_i(n) P(n, t) \quad (3.23)$$

donde  $\gamma_j$  es la propensión de reacción microscópica (con unidades de concentración por tiempo). Además, para aproximaciones numéricas y analíticas de la solución de la ecuación maestra, la mayoría de los esquemas son concisamente escritos en términos de  $S$  y  $\gamma$ .

**Ejemplo: El Bruselador** Es un modelo de una red química de dos especies descrita con las siguientes reacciones,



Sin pérdida de generalidad, escalamos el tiempo y el volumen de forma que  $\gamma = \delta = 1$  para obtener el siguiente sistema de ecuaciones,

$$\frac{dX_1}{dt} = 1 + aX_1^2X_2 - (b+1)X_1, \quad (3.24)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -aX_1^2X_2 + bX_1, \quad (3.25)$$

De la red de reacciones mostrada arriba, el vector de propensión y la matriz estequiométrica están dados por,

$$\vec{\gamma} = \begin{pmatrix} 1 \\ a \frac{n_1(n_1-1)n_2}{\Omega^3} \\ b \frac{n_1}{\Omega} \\ \frac{n_1}{\Omega} \end{pmatrix} \quad (3.26)$$

y,

$$S = \begin{pmatrix} 1 & 1 & -1 & -1 \\ 0 & -1 & 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad (3.27)$$

donde tanto  $\vec{\gamma}$  como  $S$  satisfacen la ecuación 3.20. Tomando los elementos de matriz  $i, j$  de  $S$ , los elementos  $\gamma_i$  de  $\vec{\gamma}$  y ya que tenemos 4 reacciones y 2 reactantes ( $X_1$  y  $X_2$ ), entonces  $N = 2$  y  $R = 4$ , sustituimos en 3.23 para calcular la ecuación maestra que gobierna la densidad de probabilidad  $P(n_1, n_2, t)$ ,

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \Omega(E_1^{-1} - 1)P + \frac{a}{\Omega^2}(E_1^{-1}E_2^1 - 1)n_1(n_1 - 1)n_2P + (E_1^1 - 1)n_1P + b(E_1^1E_2^{-1} - 1)n_1P, \quad (3.28)$$

donde vemos como la ecuación maestra depende de los parámetros del modelo.

La ecuación maestra también se puede definir como

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \mathcal{L}P \quad (3.29)$$

donde  $\mathcal{L}$  es llamado el operador de evolución. Como ejemplo, a continuación se calcula el operador de evolución para dos reacciones. Primero presentamos la reacción de una sustancia  $a$  que se degrada a una tasa  $\gamma$ .

$$a \xrightarrow{\gamma} \phi$$

$$\frac{\partial P(n)}{\partial t} = \gamma P(n+1) - \gamma P(n) \quad (3.30)$$

donde el operador de evolución ( $\mathcal{L}$ ) viene dado por  $\mathcal{L} = \gamma(E_1^1 - 1)$ . Como segundo ejemplo presentamos una reacción donde una sustancia  $a$  es convertida en  $b$  a una tasa  $\beta$ .

$$a \xrightarrow{\beta} b$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(n_a, n_b)}{\partial t} &= \beta P(n_a + 1, n_b - 1) - \beta P(n_a, n_b) \\ &= \beta(E_1^1 E_2^{-1} - 1)P(n_a, n_b) \end{aligned} \quad (3.31)$$

Para este caso  $\mathcal{L} = \beta(E_1^1 E_2^{-1} - 1)$ , donde  $E_i^k$  es el operador de paso.

Este enfoque se usará para determinar el operador de evolución correspondiente a los modelos de interés en esta tesis. Recordemos que en [23] se aplica el enfoque del capítulo anterior para el estudio de la estadística espectral de operadores de Liouville (de evolución) no hermitianos.

## Capítulo 4

# Modelos de sistemas biológicos

En este capítulo se presentarán los modelos matemáticos usados para nuestro análisis. El modelo de Goldbeter, que describe la reproducción celular, y el modelo Declory-Goldbeter, que describe la evolución del sustrato y productos de una reacción enzimática acoplada.

### 4.1. Ciclo celular

El ciclo de división celular es un problema central en estudios de evolución temporal de concentración de proteínas y expresión de genes. En la proliferación celular, la célula sufre diferentes etapas. Durante la fase “Gap 1” (G1), la célula crece. Después de cierto tiempo, el ADN es duplicado durante la fase “S”. Esto es seguido de una nueva fase de crecimiento “Gap 2” (G2) de menor duración, y finalmente la célula es dividida (mitosis). En general, las células se someten a estas fases de una forma periódica, pero durante la fase G1, las células pueden dejar el ciclo de división celular y entrar a un estado de pausa.

En el ciclo celular hay tres bloques de construcción celular. Una *ciclina*, una *quinasa* dependiente de ciclina y una *ciclina proteasa*.

**Ciclinas:** Las ciclinas son proteínas que obtienen su nombre por sus variaciones periódicas (cíclicas) en la concentración.

**Quinasas:** Las quinasas forman complejos con alguna otra proteína.

**Proteasas:** Las proteasas son enzimas que degradan otras proteínas, dividiendo los enlaces peptídicos entre aminoácidos.

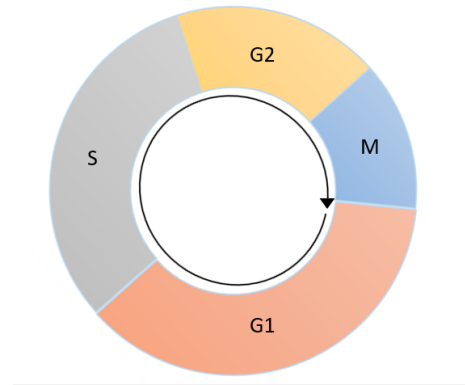


Figura 4.1: Etapas del ciclo celular, en la fase G1 la célula crece físicamente, en la fase G2 la célula crece más, hace proteínas y organelos, y comienza a reorganizar su contenido en preparación para la mitosis, en la fase S la célula sintetiza una copia completa del ADN en su núcleo y fase M comienza la mitosis.

Las quinasas y proteasas pueden ser activadas a través de fosforilación. Durante la fosforilación un grupo fosfato es unido a una proteína, el cual cambia la estructura de la proteína y sus propiedades (a las cuales otras proteínas pueden unirse). Entonces, la fosforilación puede causar activación y desactivación de enzimas. La ciclina no se acumula más allá de un límite, entonces es necesario considerar degradación espontánea. La ciclina promueve la activación de una cDk (quinasa dependiente de ciclina) la cual a su vez activa una ciclina proteasa. Esta proteasa promueve la degradación de ciclina, y entonces se tiene una retroalimentación negativa en el sistema [11].

## 4.2. Modelo de Goldbeter

El modelo de Goldbeter describe la evolución de la concentración de ciclinas  $C$ , que estimulan el ciclo celular. El supuesto básico es que la ciclina se sintetiza a una velocidad constante y desencadena la activación de la quinasa  $cdc2$   $M$ . La quinasa  $cdc2$  se inactiva por fosforilación en un residuo de tirosina (y posiblemente una treonina) ubicado en el dominio de unión ATP; la desfosforilación de estos residuos resulta en la activación de la enzima, pero la fosforilación de otro residuo (probablemente treonina) podría ser requerido para la actividad completa. La fosforilación inicial inactivadora así como la activación

posterior de quinasa *cdc2* ocurre después de la formación de un complejo con ciclina. Para mantener el modelo simple y permitir la generación directa de umbrales, el modelo no toma en cuenta la formación de un complejo entre ciclina y quinasa *cdc2*; en cambio supone que la ciclina impulsa la activación de *cdc2* al aumentar la velocidad de una *activasa* que podría representar principalmente una tirosina (y posiblemente treonina) fosfatasa. Tal activación directa de la fosfatasa que actúa sobre la *cdc2* quinasa fosforilada es uno de los mecanismos hipotéticos originalmente propuesto para la acción de ciclina. Otra suposición es que la actividad máxima de la quinasa inactiva *cdc2*, la *inactivasa cdc2*, permanece constante durante todo el ciclo celular.

Tomando en cuenta que la actividad de la quinasa de la proteína *cdc2* promueve la degradación de la ciclina, es asumido que la quinasa *cdc2* activa una proteasa de la ciclina denotada como  $X$ , por fosforilación reversible. Existe evidencia de que la vía de degradación de la ciclina es en sí misma una cascada de fosforilación bicíclica, cuyo primer paso sería controlado por la *cdc2* quinasa. La ciclina se degrada por la vía de la ubiquitina, por consiguiente la activación de la degradación de la ciclina por la *cdc2* quinasa podría resultar de la fosforilación de una proteína que promovería la conjugación de ubiquitina a ciclina, lo que llevaría a una rápida destrucción de la ciclina. Por lo tanto las tres variables del modelo son la ciclina, la forma activa (es decir desfosforilada) de la quinasa *cdc2* y la forma activa (es decir, fosforilada) de la ciclina proteasa. La dinámica de la concentración de estas sustancias es descrita por el siguiente sistema de ecuaciones cinéticas [4].

$$\frac{dC}{dt} = v_i - k_d C - v_d X \frac{C}{K_d + C} \quad (4.1)$$

$$\frac{dM}{dt} = V_1 \frac{C}{K_C + C} \frac{(1 - M)}{K_1 + (1 - M)} - V_2 \frac{M}{K_2 + M} \quad (4.2)$$

$$\frac{dX}{dt} = V_3 \frac{M(1 - X)}{K_3 + (1 - X)} - V_4 \frac{X}{K_4 + X} \quad (4.3)$$

donde  $V_1 = \frac{V_{M_1} C}{K_C + C}$  y  $V_3 = MV_{M_3}$ . En este sistema  $C$  denota la concentración de ciclina, mientras que  $M$  y  $X$  representan la fracción activa de quinasa *cdc2* y la fracción activa de ciclina proteasa, respectivamente.  $(1 - M)$  entonces representa la fracción de quinasa *cdc2* inactiva (es decir fosforilizada), mientras que La ciclina se sintetiza a una velocidad constante ( $v_i$ ) y desencadena la transformación de inactiva ( $M^+$ ) en quinasa *cdc2* activa ( $M$ ) al aumentar la velocidad de una fosfatasa ( $E_1$ ); una quinasa ( $E_2$ ) revierte esta modificación. En el segundo ciclo de la cascada de desfosforilación - fosforilación, la quinasa *cdc2* (identica a  $E_3$ ) provoca la transición de la forma inactiva ( $X^+$ ) a la activa ( $X$ ) de una proteasa que

degrada la ciclina. La activación de la ciclina proteasa es revertida por una fosfatasa ( $E_4$ ).  $V_i$  ( $i = 1-4$ ) denota la tasa efectiva máxima de cada una de las cuatro enzimas convertidoras;  $v_d$  denota la tasa máxima de degradación de ciclina por la proteasa  $X$  [4].

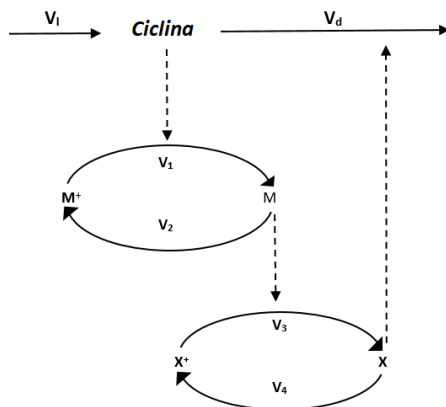


Figura 4.2: Diagrama del ciclo celular modelo por Goldbeter

En cuanto a los parámetros  $v_i$  y  $v_d$  denotan, respectivamente, la tasa constante de síntesis de ciclina y la tasa máxima de degradación de ciclina por la proteasa  $X$  alcanzada cuando  $X = 1$ ;  $K_d$  y  $K_C$  denotan las constantes de Michaelis para la degradación de ciclina y para la activación de ciclina de la fosfatasa actuando sobre la forma fosforilada de cDk;  $k_d$  representa una tasa constante de primer orden relacionada con la degradación no específica de ciclina. Los parámetros normalizados  $v_i$  y  $K_i$  ( $i = 1 - 4$ ) caracterizan la cinética de las enzimas  $E_i$  involucradas en los dos ciclos de modificación post-traslacional. Para cada enzima los dos parámetros ( $V_i$  y  $K_i$ ) son la tasa máxima efectiva y la constante de Michaelis dividida por la cantidad total de la proteína objetivo [4].

La solución numérica de este modelo presentada en [4], reporta una dinámica regular.

### 4.3. Modelo de Decroly-Goldbeter

Otro modelo usado para hacer nuestro análisis, es el modelo de Decroly-Goldbeter. Este modelo describe la dinámica de la concentración de dos reacciones enzimáticas. Las periodicidades enzimáticas son las mejor entendidas a nivel molecular. Estas oscilaciones, las cuales tienen un periodo de varios minutos, son de interés por su rol en las trayectorias

metabólicas y como modelos generales para ritmos biológicos [5]. El mecanismo de inestabilidades que genera estas periodicidades esta basado en retroalimentación positiva ejercida por el producto de una reacción en fosfofructoquinasas y adelinato quinasa, respectivamente. Para investigar nuevos tipos de comportamiento que pueden resultar de la interacción entre dos mecanismos de inestabilidad, analizamos una secuencia de reacciones enzimáticas que comprende ciclos positivos de retroalimentación acoplados en serie [5].

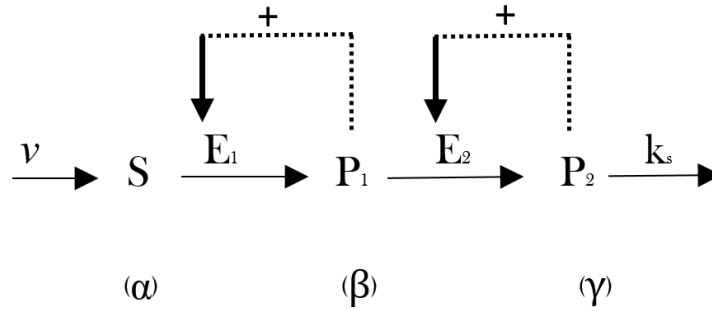


Figura 4.3: Reacción enzimática acoplada con dos ciclos de retroalimentación positiva

La transformación del sustrato  $S$  es catalizada por una enzima  $E_1$ , la cual es activada por su producto  $P_1$ ; una segunda enzima  $E_2$  usa  $P_1$  como sustrato y es activada por su producto  $P_2$ ;  $k_s$  es la tasa de degradación  $P_2$ . La evolución temporal de la concentración de metabolito es entonces gobernada por tres ecuaciones diferenciales ordinarias [5]:

$$\frac{d\alpha}{dt} = (v/K_{m1}) - \sigma_1\phi \tag{4.4}$$

$$\frac{d\beta}{dt} = q_1\sigma_1\phi - \sigma_2\eta \tag{4.5}$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = q_2\sigma_2\eta - k_s\gamma \tag{4.6}$$

con

$$\phi = \alpha(1 + \alpha)(1 + \beta)^2/[L_1 + (1 + \alpha)^2(1 + \beta)^2]$$

y

$$\eta = \beta(1 + d\beta)(1 + \gamma)^2/[L_2 + (1 + d\beta)^2(1 + \gamma)^2]$$

donde  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  denota la concentración de  $S$ ,  $P_1$  y  $P_2$  dividida, respectivamente, por la constante de Michaelis de  $E_1$  y por las constantes de disociación de  $P_1$  para  $E_1$ ,  $K_{p1}$

y de  $P_2$  para  $E_2$ ,  $K_{p2}$ . Además  $v$  denota la constante de sintetización de  $S$ ;  $\sigma_1$  y  $\sigma_2$  son las máximas actividades de enzimas  $E_1$  y  $E_2$ , dividida entre  $K_{m1}$  y  $K_{m2}$ , respectivamente;  $q_1 = K_{m1}/K_{p1}$  y  $q_2 = K_{p1}/K_{p2}$ ;  $k_s$  la tasa de degradación de  $P_2$ ;  $L_1$  y  $L_2$  son las constantes alostericas de  $E_1$  y  $E_2$ ;  $d = K_{p1}/K_{m2}$ , donde  $K_{m2}$  es la constante de Michaelis de  $E_2$  para su sustrato  $P_1$  [5].

La solución numérica reportada en [5], nos dice que sus soluciones pueden presentar, dependiendo de los parámetros, caos.

## Capítulo 5

# Representación matricial

En este capítulo se presentará la metodología para generar la representación matricial del modelo de Goldbeter y el modelo de Decroly-Goldbeter.

### 5.1. Representación matricial del modelo de Goldbeter

En el capítulo 2 hemos presentado la metodología para encontrar la ecuación maestra de un sistema de ecuaciones diferenciales. Encontrando la matriz  $S$  y el vector  $\gamma$  correspondientes al sistema, es posible escribir su correspondiente ecuación maestra. Usando esta metodología para el modelo de Goldbeter presentado en el capítulo 3 (ecuaciones 4.1,4.2,4.3), podemos encontrar su ecuación maestra y partir de esta, su representación matricial. El modelo de Goldbeter, puede ser expandido escribiendo de manera explícita la ecuación diferencial correspondiente a  $M^+$  y a  $X^+$ . Así, el sistema de ecuaciones se expande de la siguiente forma:

$$\frac{dC}{dt} = v_i - k_d C - v_d X \frac{C}{K_d + C} \quad (5.1)$$

$$\frac{dM}{dt} = V_1 \frac{C}{K_C + C} \frac{M^+}{K_1 + M^+} - V_2 \frac{M}{K_2 + M} \quad (5.2)$$

$$\frac{dX}{dt} = V_3 \frac{Mx^+}{K_3 + X^+} - V_4 \frac{X}{K_4 + X} \quad (5.3)$$

$$\frac{dM^+}{dt} = \frac{V_2 M}{K_2 + M} - \frac{V_1 M^+}{K_1 + M^+} \quad (5.4)$$

$$\frac{dX^+}{dt} = \frac{V_4 X}{K_4 + X} - \frac{V_3 X^+}{K_3 + X^+} \quad (5.5)$$

con este nuevo sistema encontramos la matriz  $S$  y  $\vec{\gamma}$  que satisfacen la ecuación

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} C \\ M \\ X \\ M^+ \\ X^+ \end{pmatrix} = S \cdot \vec{\gamma} \quad (5.6)$$

de donde obtenemos que

$$S = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 1 \end{pmatrix} \quad (5.7)$$

y

$$\vec{\gamma} = \begin{pmatrix} v_i \\ v_d X \frac{C}{K_d + C} \\ k_d C \\ \frac{V_1 M^+}{K_1 + M^+} \\ \frac{V_2 M}{K_2 + M} \\ \frac{V_3 X^+}{K_3 + X^+} \\ \frac{V_4 X}{K_4 + X} \end{pmatrix} \quad (5.8)$$

Por lo tanto usando la ecuación 3.23 y la ecuación 3.29, la ecuación maestra para el modelo de Goldbeter es

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \mathcal{L}P = \Omega[E_1^{-1} - 1]v_i P + \Omega^2[E_1^1 - 1] \frac{v_d X C}{K_d + C} P + \Omega[E_1^{-1} - 1]k_d C P \quad (5.9)$$

$$+ \Omega[E_2^{-1} E_4^1 - 1] \frac{v_1 M^+}{K_1 + M^+} P + \Omega[E_2^1 E_4^{-1} - 1] \frac{V_2 M}{K_2 + M} P$$

$$+ \Omega[E_3^{-1} E_5^1 - 1] \frac{V_3 X^+}{K_3 + X^+} P + \Omega[E_3^1 E_5^{-1} - 1] \frac{V_4 X}{K_4 + X} P$$

donde  $\mathcal{L}$  es el operador de evolución dado por

$$\mathcal{L} = \Omega[E_1^{-1} - 1]v_i + \Omega^2[E_1^1 - 1] \frac{v_d X C}{K_d + C} + \Omega[E_1^{-1} - 1]k_d C \quad (5.10)$$

$$+ \Omega[E_2^{-1} E_4^1 - 1] \frac{V_1 M^+}{K_1 + M^+} + \Omega[E_2^1 E_4^{-1} - 1] \frac{V_2 M}{K_2 + M}$$

$$+\Omega[E_3^{-1}E_5^1 - 1]\frac{V_3X^+}{K_3 + X^+} + \Omega[E_3^1E_5^{-1} - 1]\frac{V_4X}{K_4 + X}.$$

Definiendo  $n_1 = C\Omega$ ,  $n_2 = M\Omega$ ,  $n_3 = X\Omega$ ,  $n_4 = \Omega M^+$  y  $n_5 = \Omega X^+$ , es posible reescribir el operador  $\mathcal{L}$  en términos del número de moléculas de cada especie (en lugar de su densidad) y así obtener una representación matricial asociada al número de moléculas de cada especie ( $n_i$ ). Esta representación matricial es generada de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \mathcal{L} = & \sum_{n_i^*}^N \Omega v_i \left( \delta_{n_1^*}^{n_1-1} \delta_{n_2^*}^{n_2} \delta_{n_3^*}^{n_3} \delta_{n_4^*}^{n_4} \delta_{n_5^*}^{n_5} - \delta_{n_1^*}^{n_1} \delta_{n_2^*}^{n_2} \delta_{n_3^*}^{n_3} \delta_{n_4^*}^{n_4} \delta_{n_5^*}^{n_5} \right) \\ & + \sum_{n_i^*}^N v_d \left( \frac{n_1^*}{\Omega K_d + n_1^*} \delta_{n_1^*}^{n_1+1} \delta_{n_2^*}^{n_2} n_3^* \delta_{n_3^*}^{n_3} \delta_{n_4^*}^{n_4} \delta_{n_5^*}^{n_5} - \frac{n_1^*}{\Omega K_d + n_1^*} \delta_{n_1^*}^{n_1} \delta_{n_2^*}^{n_2} n_3^* \delta_{n_3^*}^{n_3} \delta_{n_4^*}^{n_4} \delta_{n_5^*}^{n_5} \right) \\ & + \sum_{n_i^*}^N k_d \left( n_1^* \delta_{n_1^*}^{n_1-1} \delta_{n_2^*}^{n_2} n_3^* \delta_{n_3^*}^{n_3} \delta_{n_4^*}^{n_4} \delta_{n_5^*}^{n_5} - n_1^* \delta_{n_1^*}^{n_1} \delta_{n_2^*}^{n_2} n_3^* \delta_{n_3^*}^{n_3} \delta_{n_4^*}^{n_4} \delta_{n_5^*}^{n_5} \right) \\ & + \sum_{n_i^*}^N V_{M_1} \left( \frac{n_1^*}{\Omega K_C + n_1^*} \delta_{n_1^*}^{n_1} \delta_{n_2^*}^{n_2-1} n_3^* \delta_{n_3^*}^{n_3} \frac{n_4^*}{\Omega K_1 + n_4^*} \delta_{n_4^*}^{n_4} \delta_{n_5^*}^{n_5} - \frac{n_1^*}{\Omega K_C + n_1^*} \delta_{n_1^*}^{n_1} \delta_{n_2^*}^{n_2} n_3^* \delta_{n_3^*}^{n_3} \frac{n_4^*}{\Omega K_1 + n_4^*} \delta_{n_4^*}^{n_4} \delta_{n_5^*}^{n_5} \right) \\ & + \sum_{n_i^*}^N V_2 \left( \delta_{n_1^*}^{n_1} \frac{n_2^*}{\Omega K_2 + n_2^*} \delta_{n_2^*}^{n_2+1} n_3^* \delta_{n_3^*}^{n_3} \delta_{n_4^*}^{n_4-1} \delta_{n_5^*}^{n_5} - \delta_{n_1^*}^{n_1} \frac{n_2^*}{\Omega K_2 + n_2^*} \delta_{n_2^*}^{n_2} n_3^* \delta_{n_3^*}^{n_3} \delta_{n_4^*}^{n_4} \delta_{n_5^*}^{n_5} \right) \\ & + \sum_{n_i^*}^N V_{M_3} \left( \delta_{n_1^*}^{n_1} n_2^* \delta_{n_2^*}^{n_2} \delta_{n_3^*}^{n_3-1} \delta_{n_4^*}^{n_4} \frac{n_5^*}{\Omega K_3 + n_5^*} \delta_{n_5^*}^{n_5+1} - \delta_{n_1^*}^{n_1} n_2^* \delta_{n_2^*}^{n_2} \delta_{n_3^*}^{n_3} \delta_{n_4^*}^{n_4} \frac{n_5^*}{\Omega K_3 + n_5^*} \delta_{n_5^*}^{n_5} \right) \\ & + \sum_{n_i^*}^N V_4 \left( \delta_{n_1^*}^{n_1} \delta_{n_2^*}^{n_2} \frac{n_3^*}{\Omega K_4 + n_3^*} \delta_{n_3^*}^{n_3+1} \delta_{n_4^*}^{n_4} \delta_{n_5^*}^{n_5-1} - \delta_{n_1^*}^{n_1} \delta_{n_2^*}^{n_2} \frac{n_3^*}{\Omega K_4 + n_3^*} \delta_{n_3^*}^{n_3} \delta_{n_4^*}^{n_4} \delta_{n_5^*}^{n_5} \right) \end{aligned} \quad (5.11)$$

donde  $\delta_{n_i^*}^{n_i}$  es una delta de Kronecker y  $f(n_i^*)\delta_{n_i^*}^{n_i}$  denota los elementos diagonales correspondientes a la matriz (lo mismo para  $f(n_i^*)\delta_{n_i^*}^{n_i\pm 1}$ ). Es decir cada delta denota una matriz y la multiplicación de dos deltas, denota un producto de Kronecker entre las matrices que representan. Así, la representación matricial del operador  $\mathcal{L}$ , es el producto de Kronecker de matrices tri diagonales con elementos reales. Para 5.11 la dimensión de la matriz dependerá del número  $n$  de partículas que tomemos de cada especie, así en este caso la dimensión es  $D \times D = 10000 \times 10000$

## 5.2. Representación matricial del modelo de Declory-Goldbeter

Usando la metodología anterior es posible también encontrar la representación matricial del modelo de Declory-Goldbeter (ecuaciones 4.4, 4.5 y 4.6) a partir de su operador de evolución  $\mathcal{L}$ . Para este modelo encontramos que la matrices  $S$  y  $\vec{\gamma}$  son

$$S = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 \end{pmatrix} \quad (5.12)$$

y

$$\vec{\gamma} = \begin{pmatrix} \frac{v}{K_{m1}} \\ \sigma_1 \phi \\ q_1 \sigma_1 \phi \\ \sigma_2 \eta \\ q_2 \sigma_2 \eta \\ k_s \gamma \end{pmatrix} \quad (5.13)$$

que satisfacen la relación  $\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \gamma \end{pmatrix} = S \cdot \vec{\gamma}$ . Finalmente utilizando las ecuaciones 3.23 y 3.29, obtenemos que el operador  $\mathcal{L}$  para el modelo extendido es

$$\mathcal{L} = \Omega[E_1^{-1}-1] \frac{v}{K_{m1}} + \Omega[E_1^1-1] \sigma_1 \phi + \Omega[E_2^{-1}-1] q_1 \sigma_1 \phi + \Omega[E_2^1-1] \sigma_2 \eta + \Omega[E_3^{-1}-1] q_2 \sigma_2 \eta + \Omega[E_3^1-1] k_s \gamma \quad (5.14)$$

y de forma análoga al modelo anterior, podemos representar este operador como una matriz. Sin pérdida de generalidad fijamos  $\Omega = 1$ , entonces  $n_1 = \alpha$ ,  $n_2 = \beta$  y  $n_3 = \gamma$ . Así, la forma

matricial para este modelo es

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L} = & \sum_{n_i^*}^N \frac{v}{K_{m1}} \left( \delta_{n_1^*}^{n_1-1} \delta_{n_2^*}^{n_2} \delta_{n_3^*}^{n_3} - \delta_{n_1^*}^{n_1} \delta_{n_2^*}^{n_2} \delta_{n_3^*}^{n_3} \right) \\
 & + \sum_{n_i^*}^N \sigma_2 \left( \delta_{n_1^*}^{n_1} \eta(n_2^*, n_3^*) \delta_{n_2^*}^{n_2+1} n_3^* \delta_{n_3^*}^{n_3} - \delta_{n_1^*}^{n_1} \eta(n_2^*, n_3^*) \delta_{n_2^*}^{n_2} n_3^* \delta_{n_3^*}^{n_3} \right) \\
 & + \sum_{n_i^*}^N q_2 \sigma_2 \left( \delta_{n_1^*}^{n_1} \eta(n_2^*, n_3^*) \delta_{n_2^*}^{n_2} \delta_{n_3^*}^{n_3-1} - \delta_{n_1^*}^{n_1} \eta(n_2^*, n_3^*) \delta_{n_2^*}^{n_2} n_3^* \delta_{n_3^*}^{n_3} \right) \\
 & + \sum_{n_i^*}^N k_s \left( \delta_{n_1^*}^{n_1} \delta_{n_2^*}^{n_2} n_3^* \delta_{n_3^*}^{n_3+1} - \delta_{n_1^*}^{n_1} \delta_{n_2^*}^{n_2} n_3^* \delta_{n_3^*}^{n_3} \right) \\
 & + \sum_{n_i^*}^N \sigma_1 \left( \phi(n_1^*, n_2^*) \delta_{n_1^*}^{n_1+1} \delta_{n_2^*}^{n_2} \delta_{n_3^*}^{n_3} - \phi(n_1^*, n_2^*) \delta_{n_1^*}^{n_1} \delta_{n_2^*}^{n_2} \delta_{n_3^*}^{n_3} \right) \\
 & + \sum_{n_i^*}^N q_1 \sigma_1 \left( \phi(n_1^*, n_2^*) \delta_{n_1^*}^{n_1} \delta_{n_2^*}^{n_2-1} \delta_{n_3^*}^{n_3} - \phi(n_1^*, n_2^*) \delta_{n_1^*}^{n_1} \delta_{n_2^*}^{n_2} \delta_{n_3^*}^{n_3} \right)
 \end{aligned} \tag{5.15}$$

donde la función  $\phi(n_1^*, n_2^*) = n_1^*(1+n_1^*)(1+n_2^*)^2/[L_1+(1+n_1^*)^2(1+n_2^*)^2]$  y  $\eta(n_2^*, n_3^*) = n_2^*(1+n_3^*)^2/[L_2+(1+n_3^*)^2]$ . Esta representación matricial presenta la misma estructura que la matriz del operador  $\mathcal{L}$  para el modelo de Goldbeter, es una matriz creada a partir de productos de Kronecker de matrices tri diagonales, con elementos reales. Al igual que en la matriz anterior, su dimensión dependerá de número  $n$  de moléculas que tomemos de cada especie. Para 5.15 la dimensión de la matriz dependerá de el número  $n$  de partículas que tomemos de cada especie, así en este caso la dimensión es  $D \times D = 16000 \times 16000$

Una vez generada la matriz correspondiente al operador  $\mathcal{L}$ , tanto para el modelo de Goldbeter como para el modelo de Declory-Goldbeter, es posible hacer un estudio estadístico de los valores propios de cada una de las matrices usando el enfoque presentado en el capítulo 2.

Al hacer este estudio estadístico podremos ver si las propiedades presentadas en RMT, para matrices asociadas a un Hamiltoniano, puede extenderse a una matriz que describe un sistema dinámico de un proceso biológico, es decir, una matriz que no está asociada a un Hamiltoniano, pero si a un sistema de ecuaciones.

## Capítulo 6

# Resultados y estudio comparativo

En este capítulo se presentará los resultados obtenidos para el modelo de Goldbeter y el modelo de Declory-Goldbeter. Así como la comparación entre análisis estadístico de la matriz del operador de evolución correspondiente a cada modelo y la solución numérica de los sistemas de ecuaciones.

### 6.1. Sistema de ecuaciones del modelo de Goldbeter

Hemos presentado que un sistema dinámico descrito por un sistema de ecuaciones diferenciales, puede ser representado por una matriz si conocemos el operador  $\mathcal{L}$  correspondiente al sistema. A continuación presentaremos los resultados obtenidos para ambas descripciones. El modelo de Goldbeter (ecuaciones 4.1,4.2,4.3) evidentemente es no lineal, por lo tanto no puede resolverse de forma analítica, entonces para resolverlo debemos usar métodos numéricos. El método usado para resolverlo fue Runge-Kutta de cuarto orden usando Python como lenguaje de programación.

Al resolver el modelo encontramos como evolucionan las concentraciones de  $X$ ,  $C$  y  $M$ . En la figura 6.1 se presentan los resultados de esta simulación. Los parámetros usados fueron tomados de [4] y son presentados en la siguiente tabla:

Símbolo del parámetro	Valor del parámetro
$v_i$	$0.025 \mu M \cdot \text{min}^{-1}$
$v_d$	$0.25 \mu M \cdot \text{min}^{-1}$
$\bar{K}_d$	$0.02 \mu M$
$k_d$	$0.01 \text{ min}^{-1}$
$V_2$	1.5
$V_{M3}$	1.0
$V_4$	0.5
$K_c$	0.5
$K_i (i = 1 - 4)$	0.005
$V_{M1}$	3.0

Tabla 6.1: Parámetros usados en las simulaciones numéricas del modelo de Goldbeter.

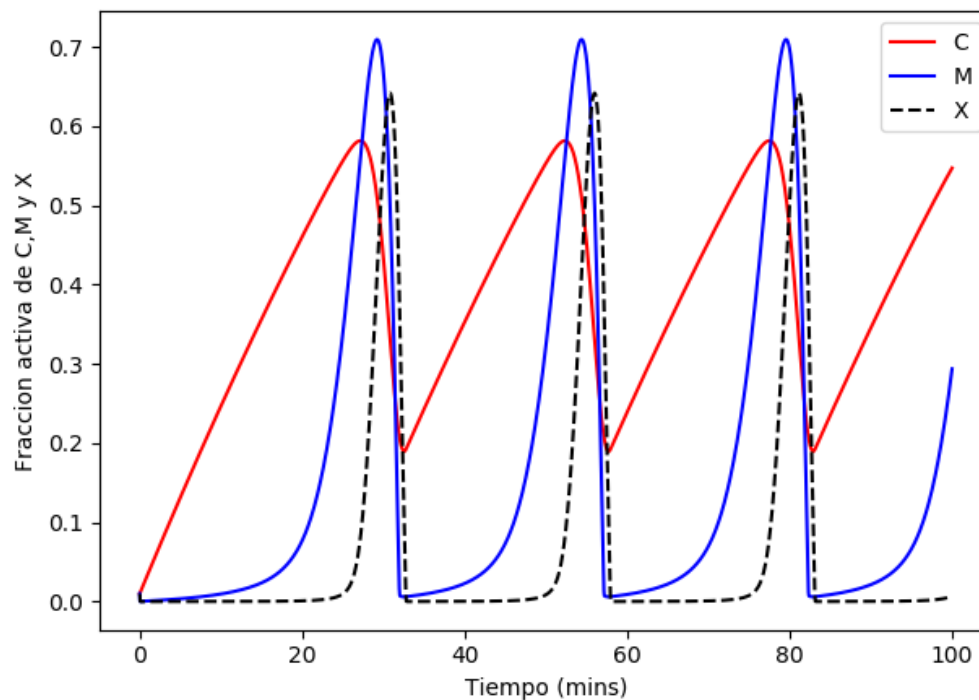


Figura 6.1: Solución numérica del modelo de Goldbeter. La evolución temporal de la concentración de ciclina  $C$ , la fracción de quinasas activas  $M$  y la fracción de ciclinas proteasas  $X$  es obtenida usando las condiciones iniciales  $C = 0.01 \mu M$  y  $M = X = 0.01$ .

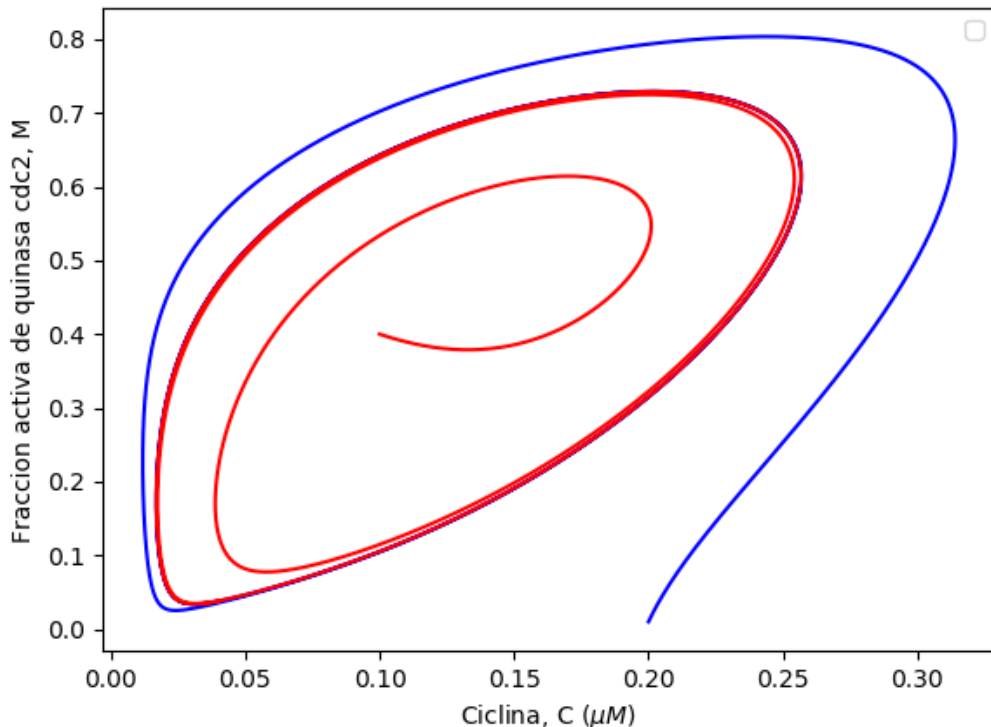


Figura 6.2: Proyección del espacio fase en dos dimensiones. Línea roja describe el ciclo con condiciones iniciales  $C = 0.1$ ,  $M = 0.4$  y  $X = 0.01$ , y línea azul describe el ciclo con condiciones iniciales  $C = 0.2$  y  $M = X = 0.01$ .

Vemos como la evolución temporal de las concentraciones  $C$ ,  $M$  y  $X$  presenta oscilaciones ordenadas y en la figura 6.2 se presenta una proyección del espacio fase en dos dimensiones, con parámetros  $K_i = 0.1 (i = 1 - 4)$ ,  $V_{M1} = 0.5 \text{ min}^{-1}$ ,  $V_2 = 0.167 \text{ min}^{-1}$ ,  $V_{M3} = 0.2 \text{ min}^{-1}$ ,  $V_4 = 0.1 \text{ min}^{-1}$ ,  $v_i = 0.023 \mu\text{M} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $v_d = 0.1 \mu\text{M} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $K_c = 0.3 \mu\text{M}$ ,  $K_d = 0.02 \mu\text{M}$  y  $k_d = 3.33 \times 10^{-3} \text{ min}$  donde se han tomado dos condiciones iniciales diferentes y ambas convergen a un ciclo límite [4]. De donde podemos decir, que el sistema descrito por el modelo de Goldbeter, bajo los parámetros tomados, no presenta un régimen caótico. Para confirmar esta afirmación se hicieron diagramas de bifurcación para la concertación de ciclinas  $C$ . Estos diagramas fueron realizados graficando el valor estacionario de  $C$  para cada diferente parámetro.

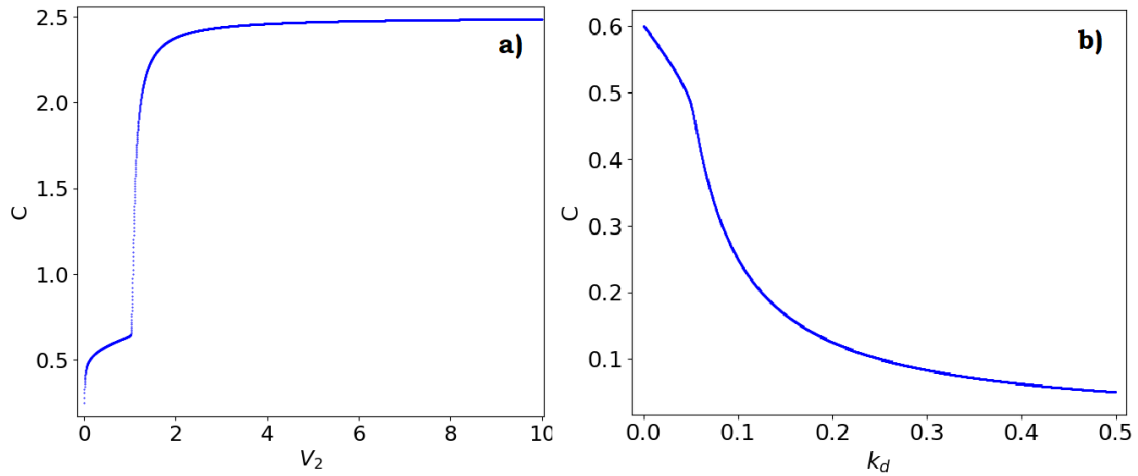


Figura 6.3: Diagramas de bifurcación para la concentración de ciclina  $C$ . a) diagrama variando el parámetro  $V_2$ . b) diagrama variando  $k_d$

En 6.3 se presenta como la evolución de la ciclina  $C$ , siempre alcanza un valor estacionario variando los parámetros  $V_2$  y  $k_d$ . Esta clase de diagramas fueron realizados también para las especies  $X$  y  $M$ , encontrando los mismo resultados. Así podemos confirmar que este sistema no presenta un régimen caótico

## 6.2. Estadística de valores propios del modelo de Goldbeter

El sistema compuesto por las ecuaciones 4.1,4.2,4.3 tiene un operador de evolución  $\mathcal{L}$  con representación matricial presentada en la ecuación 5.11. El análisis estadístico de esta matriz se hizo de forma análoga a las matrices no hermitianas, usando la extensión de RTM presentada en la sección 2.2.2. Esto debido a que los valores propios de la matriz correspondiente al operador  $\mathcal{L}$  del modelo de Goldbeter son complejos. Por lo tanto, se decidió ocupar este reciente análisis para poder contrastar con los resultados presentados en el contexto de la mecánica cuántica. Se calcularon las razones  $z_k$  correspondientes a los valores propios de la matriz del operador  $\mathcal{L}$  del modelo de Goldbeter. Una vez calculadas las razones  $z_k$ , se hizo el histograma complejo correspondiente a estas razones.

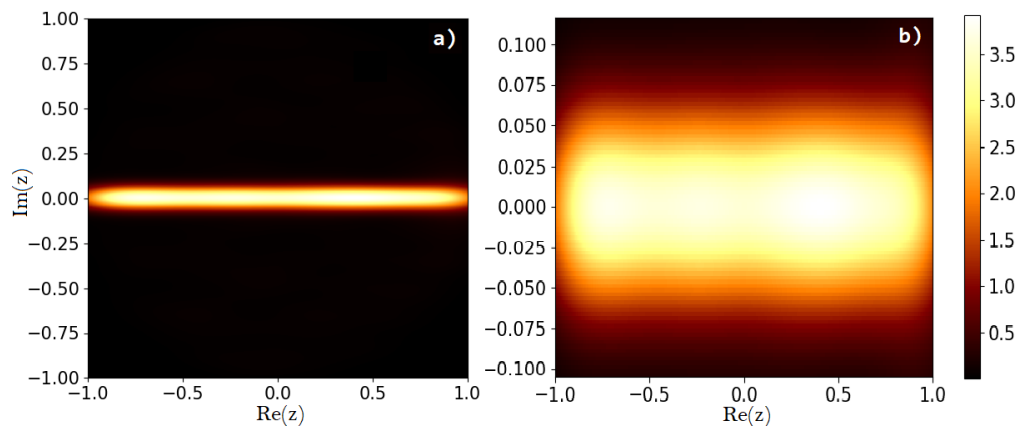


Figura 6.4: a) Gráfica de densidad de las razones  $z_k$  correspondientes a los valores propios  $\{\lambda_k\}$  del operador de evolución del modelo de Goldbeter. b) Acercamiento acotado en  $-1$  a  $1$  en el eje  $Re(z)$  y  $-0.1$  a  $0.1$  en el eje  $Im(z)$ , de a). Los parámetros usados se presentan en la tabla 6.1.

En la figura 6.4 se observa una distribución no correlacionada de los valores propios. Si bien no está uniformemente distribuida en el círculo unitario, con un acercamiento sobre la parte *iluminada*, vemos que la distribución es plana. Una distribución parecida a la de la figura 2.6 correspondiente a una distribución de Poisson.

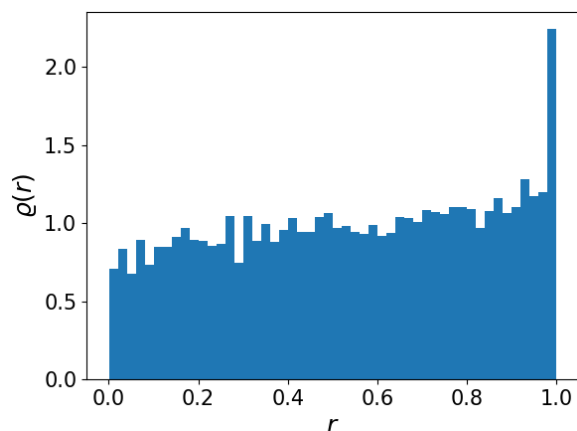


Figura 6.5: Histograma del  $|z| = r$  denotado como  $r$ , correspondiente a las razones de la representación matricial de  $\mathcal{L}$  del modelo de Goldbeter. Los parámetros usados se presentan en la tabla 6.1.

Una distribución plana del módulo de  $z$  es lo reportado en [23] para matrices con valores propios independientes, que describen dinámicas regulares. En la figura 6.5 vemos

una distribución de esta forma. A diferencia del resultado presentado en [23], aquí tenemos un pico en  $r = 1$ , y una distribución  $\varrho(r) \approx 1$ . Entonces los resultados estadísticos para las matrices estudiadas en [23], que describen sistemas sin caos, concuerdan cualitativamente con los obtenidos de la representación matricial de  $\mathcal{L}$  del modelo de Goldbeter, el cual no presenta dinámica caótica.

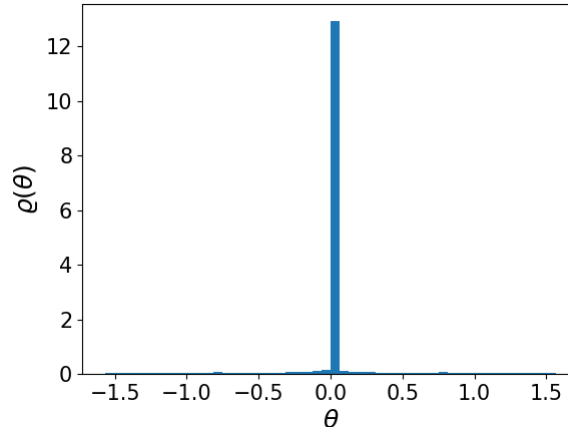


Figura 6.6: Histograma del  $\text{Arg}(z) = \theta$ , correspondiente a las razones de la representación matricial de  $\mathcal{L}$  del modelo de Goldbeter. Los parámetros usados se presentan en la tabla 6.1.

Debido a que los valores propios del modelo de Goldbeter son en mayor parte reales, los argumentos  $\theta$  de las razones  $z$  serán en su mayoría *cero*. Esto es ilustrado en la figura 6.6. Por lo tanto, los histogramas presentados en [23], donde se usan valores propios complejos, para  $\text{Arg}(z) = \theta$  no concuerdan con los resultados obtenidos.

Vemos entonces, como usando el enfoque de la sección 2.2.2, la distribución plana del histograma de un sistema cuántico no caótico se extiende a la representación matricial de  $\mathcal{L}$  de un sistema dinámico que tampoco es caótico, pero cuyo sistema de ecuaciones no es descrito a partir de un operador Hamiltoniano, sino a partir de un análisis cualitativo del sistema biológico que describe.

### 6.3. Sistema de ecuaciones del modelo de Declory-Goldbeter

El modelo de Declory-Goldbeter presentado en las ecuaciones 4.4, 4.5 y 4.6 es altamente no lineal, por lo tanto no es posible resolverlo de forma analítica. El método numérico usado (al igual que en el modelo de Goldbeter) fue Runge-Kutta de cuarto orden usando Python como lenguaje de programación. Los parámetros usados para la simulación fueron tomados de [5] y son presentados en la siguiente tabla:

Símbolo del parámetro	Valor del parámetro
$v/K_{m1}$	$0.45 \text{ sec}^{-1}$
$\sigma_1$	$10.0 \text{ sec}^{-1}$
$\sigma_2$	$10.0 \text{ sec}^{-1}$
$q_1$	50.0
$q_2$	0.02
$L_1$	$5 \times 10^8$
$L_2$	0.100

Tabla 6.2: Parámetros usados en las simulaciones numéricas del modelo Declory-Goldbeter

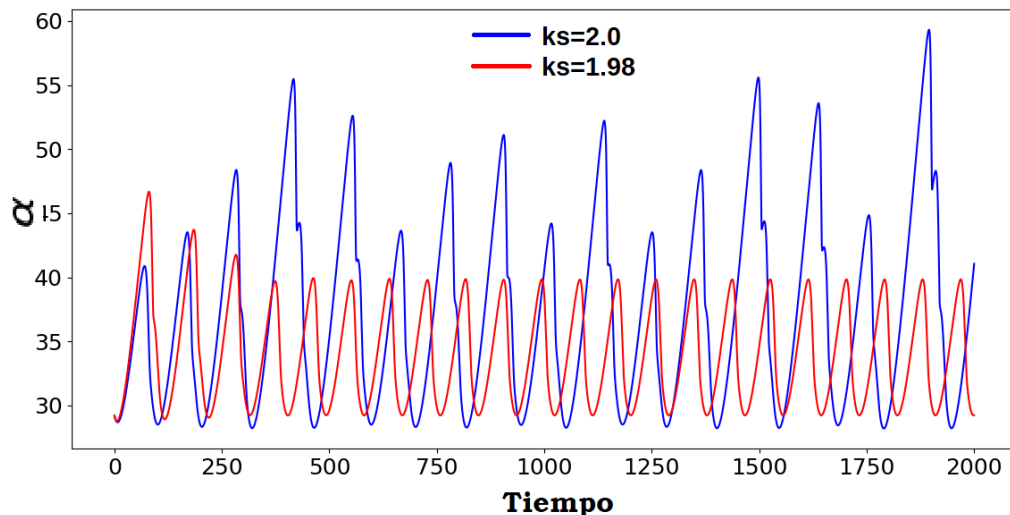


Figura 6.7: Solución numérica para el modelo de Declory-Goldbeter para  $\alpha$  (concentración de  $S$ ) con dos valores diferentes del parámetro  $k_s$ . Las condiciones iniciales son:  $\alpha = 29.19989$ ,  $\beta = 188.8$  y  $\gamma = 0.3367$

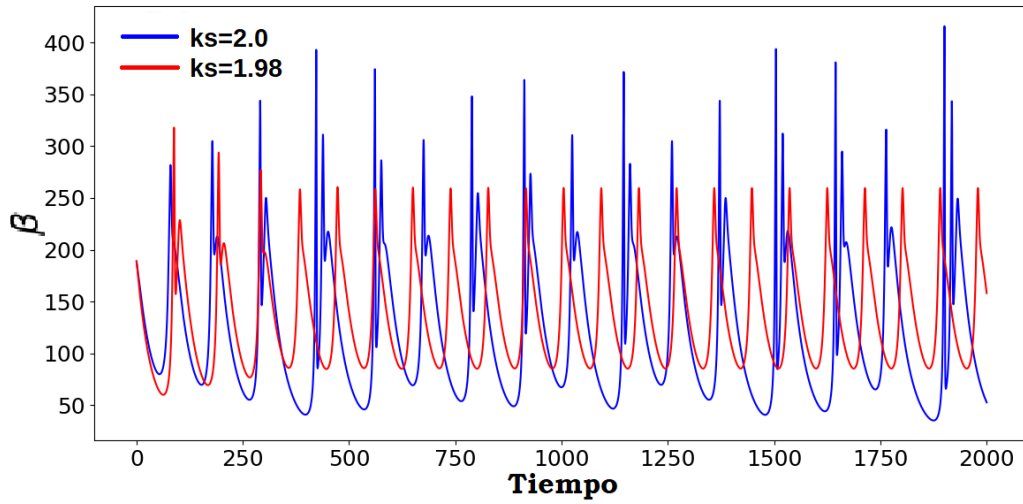


Figura 6.8: Solución numérica para el modelo de Declory-Goldebeter para  $\beta$  con dos valores diferentes del parámetro  $k_s$ . Las condiciones iniciales son:  $\alpha = 29.19989$ ,  $\beta = 188.8$  y  $\gamma = 0.3367$

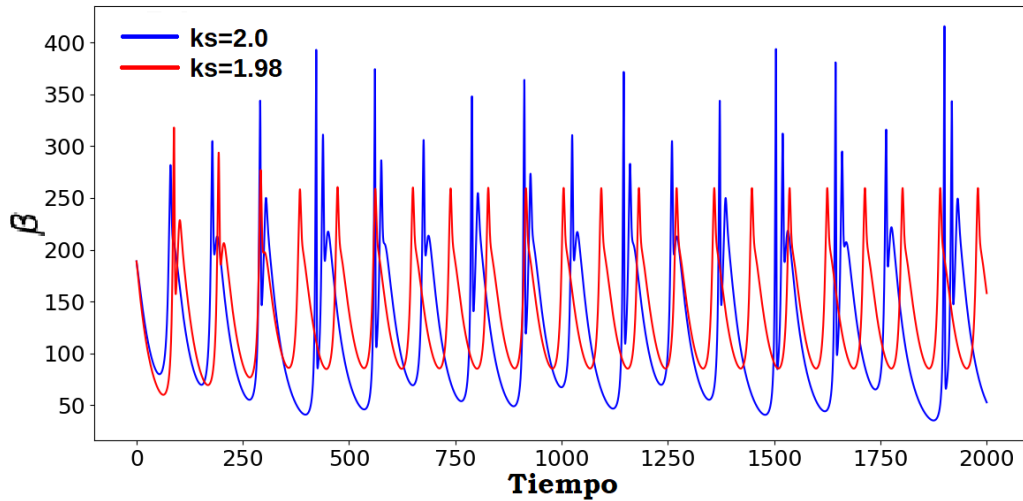


Figura 6.9: Solución numérica para el modelo de Declory-Goldebeter para  $\gamma$  con dos valores diferentes del parámetro  $k_s$ . Las condiciones iniciales son:  $\alpha = 29.19989$ ,  $\beta = 188.8$  y  $\gamma = 0.3367$

En las figuras 6.7, 6.8 y 6.9, vemos como la solución numérica para cada especie del modelo  $(\alpha, \beta, \gamma)$ , cambia de oscilaciones periódicas ordenadas (línea roja) a oscilaciones desordenadas (línea azul). Si bien, el comportamiento oscilatorio desordenado no es sufi-

ciente para afirmar la presencia de un régimen caótico, sí nos da un punto de partida para conocer la sensibilidad del sistema ante la variación del parámetro  $k_s$ . Entonces, reproduciendo los resultados de [5], se hizo un diagrama de bifurcación para la especie  $\alpha$ , variando el parámetro  $k_s$ . Este diagrama fue realizado tomando los valores de  $\alpha$  a un tiempo muy largo correspondientes a cada  $k_s$  diferente, para así encontrar el valor estacionario de la solución. Cada punto estacionario se graficó en una misma figura, obteniendo 6.10.

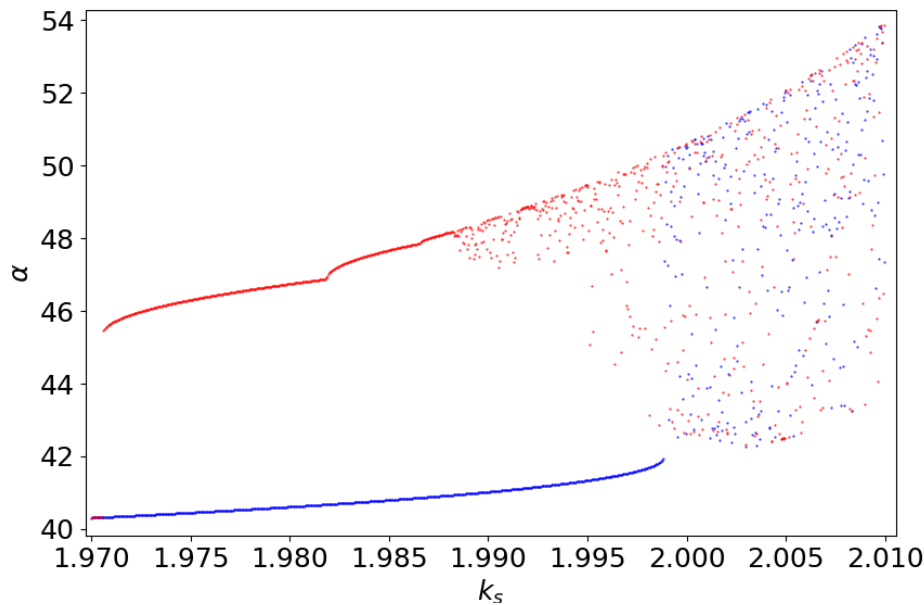


Figura 6.10: Diagrama de bifurcación del modelo de Declory-Goldbeter, para diferentes soluciones de  $\alpha$  variando el parámetro  $k_s$ . Línea azul generada con condiciones iniciales  $\alpha = 20.19$ ,  $\beta = 250.0$  y  $\gamma = 0.25$  y línea roja generada con condiciones iniciales  $\alpha = 45.0$ ,  $\beta = 100.0$  y  $\gamma = 0.15$

En la figura 6.10 vemos como el parámetro  $k_s$  regula el comportamiento caótico del sistema, donde para aproximadamente  $k_s > 1.98$  el sistema pasa a una región con caos y para  $k_s < 1.98$  el sistema mantiene un comportamiento oscilatorio no caótico. Lo cual concuerda con los resultados reportados en [5]. Con esta figura podemos asegurar que el modelo de Declory-Goldbeter tiene un régimen caótico así como un régimen no caótico, regulado por el parámetro  $k_s$ . Así, éste modelo nos va a permitir comparar en ambos regímenes, la estadística de la representación matricial correspondiente a cada régimen.

## 6.4. Estadística de valores propios del modelo de Declory-Goldbeter

Este modelo (ecuaciones 4.4, 4.5 y 4.6) tiene un operador de evolución  $\mathcal{L}$  con representación matricial presentada en la ecuación 5.15. Al igual que en el modelo de Goldbeter, se calcularon sus valores propios y se hizo un análisis estadístico de ellos. Debido a que los valores propios para esta matriz también son números complejos, se usó el enfoque de la sección 2.2.2 para hacer el análisis estadístico. Una vez que fueron calculadas las razones  $z_k$  correspondiente a los valores propios, se hizo el histograma complejo correspondiente.

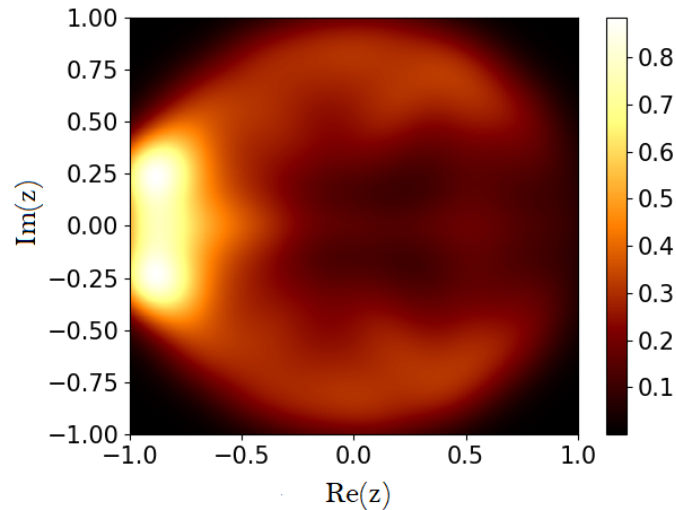


Figura 6.11: Gráfica de densidad correspondiente al operador de evolución del modelo Declory-Goldbeter con  $k_s = 2.0$ . Los parámetros usados se presentan en la tabla 6.3.

En la figura 6.11 se presenta el histograma complejo de las razones complejas correspondientes a la representación matricial del operador de evolución  $\mathcal{L}$  del modelo Declory-Goldbeter para  $k_s = 2.0$ , que corresponde al régimen caótico del sistema dinámico. En contraste con el modelo de Golbeter donde la distribución es plana, vemos una distribución que ya no lo es, que, si bien no es igual a la distribución correspondiente al ensamble de Ginibre presentada en la figura 2.6, sí presenta una diferencia respecto al histograma plano de Poisson y al histograma 6.4. Es decir, presenta una diferencia respecto al histograma correspondiente al sistema dinámico no caótico.

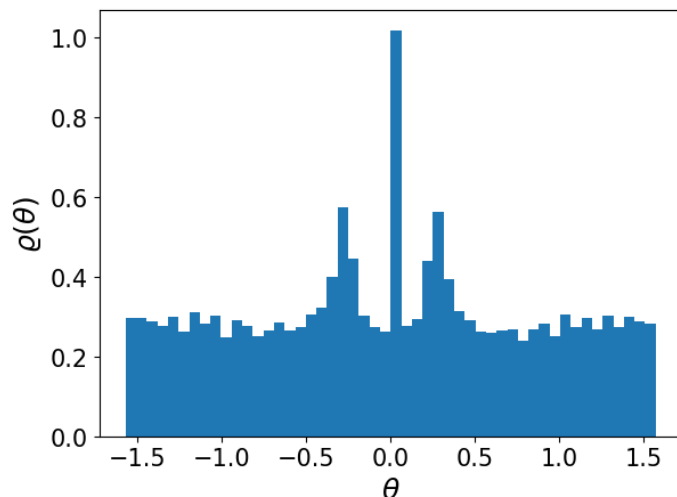


Figura 6.12: Histograma del  $Arg(z) = \theta$ , correspondiente a las razones de la representación matricial de  $\mathcal{L}$  del modelo de Declory-Goldbeter con  $k_s = 2.0$ . Los parámetros usados se presentan en la tabla 6.3.

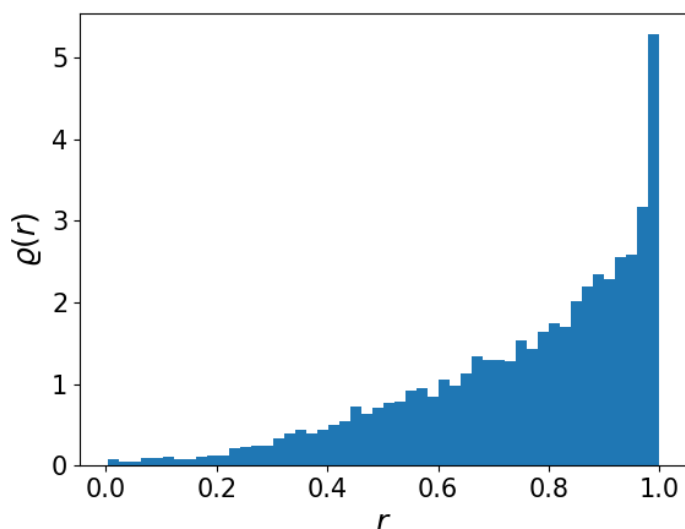


Figura 6.13: Histograma de  $|z| = r$ , correspondiente a las razones de la representación matricial de  $\mathcal{L}$  del modelo de Declory-Goldbeter con  $k_s = 2.0$ . Los parámetros usados se presentan en la tabla 6.3.

En la figura 6.12 y 6.13 presentamos los histogramas correspondientes a  $Arg(z)$  y  $|z|$ , respectivamente. Vemos en 6.13 un pico en  $r = 1$  y una similitud con el histograma para matrices de Ginibre presentado en [23]. Estas razones corresponden a la matriz que describe el régimen caótico ( $k_s = 2$ ), donde las distribuciones, en ningún caso, son planas.

Tal como lo presenta [23] en matrices no Hermitianas usando la extensión de la conjetura de Bohigas-Giannoni-Schmit.

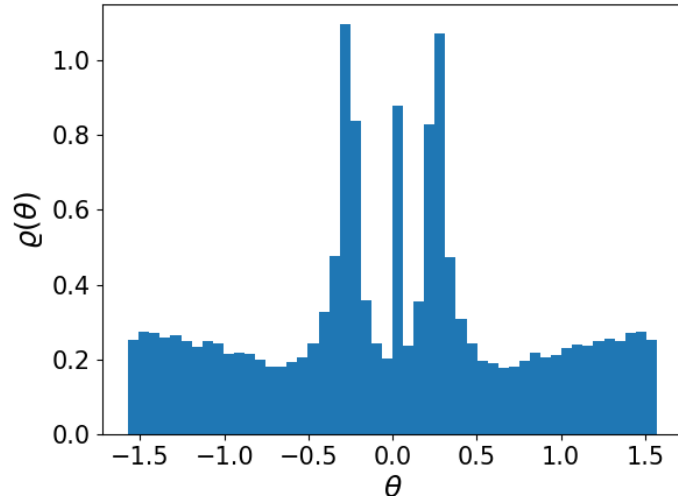


Figura 6.14: Histograma del  $Arg(z) = \theta$ , correspondiente a las razones de la representación matricial de  $\mathcal{L}$  del modelo de Declory-Goldbeter con  $k_s = 0.1$ . Los parámetros usados se presentan en la tabla 6.3.

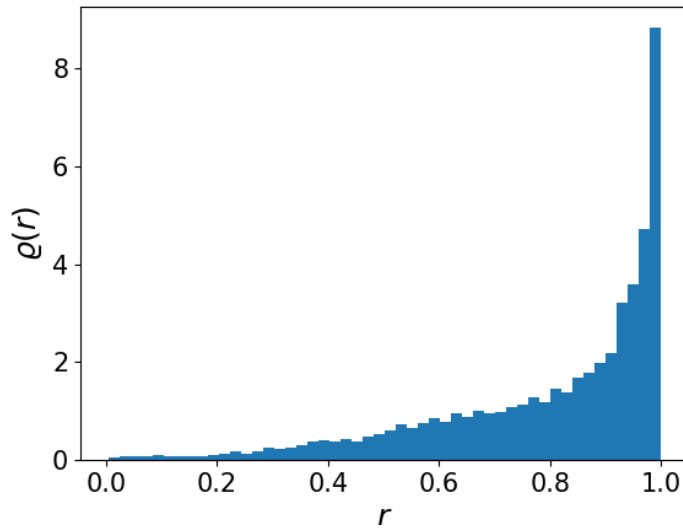


Figura 6.15: Histograma de  $|z| = r$ , correspondiente a las razones de la representación matricial de  $\mathcal{L}$  del modelo de Declory-Goldbeter con  $k_s = 0.1$ . Los parámetros usados se presentan en la tabla 6.3.

Por otro lado, para el régimen no caótico ( $k_s = 0.1$ ), los histogramas 6.14 y 6.15

correspondientes a  $Arg(z)$  y  $|z|$ , respectivamente, tampoco son planos, entonces la estadística no caótica reportada en [23], para matrices con valores propios no correlacionados, no logra corresponder con la estadística de  $\mathcal{L}$  para el régimen no caótico. Sin embargo, si hay un correspondencia para el régimen caótico.

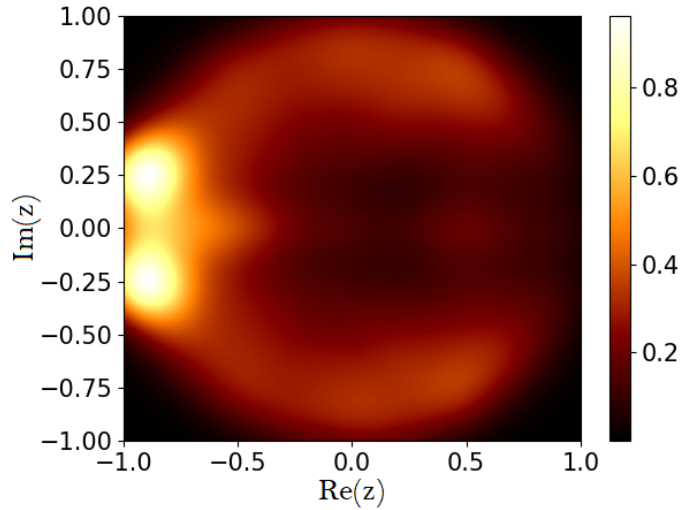


Figura 6.16: Gráfica de densidad correspondiente al operador de evolución del modelo Decroly-Goldbeter con  $k_s = 1.9$ . Los parámetros usados se presentan en la tabla 6.3.

Para  $k_s = 1.9$  el histograma cambia ligeramente (figura 6.16), haciendo un espaciamiento sobre el eje horizontal en el eje  $Im(z) = 0.0$ , entre la región donde la densidad es plana, y está acotada de  $-0.5$  a  $0.5$  en  $Im(z)$  y de  $-1.0$  a  $-0.75$  en  $Re(z)$ , además la relación de densidad se hace más pequeña en el origen.

Para valores de  $k_s$  más pequeños (correspondientes al régimen no caótico) este espaciamiento entre el eje  $Im(z) = 0.0$  se hace cada vez más marcado y las circunferencias generadas a su alrededor se hacen más nítidas (como se ve en las figuras 6.17 y 6.18). Si bien, las distribuciones no cambian de la misma forma que en el caso de Poisson y Ginibre para mecánica cuántica, hay una diferencia entre el histograma para el régimen caótico y el régimen no caótico, caracterizado por el espaciamiento en el eje  $Imag = 0.0$  y la claridad de las circunferencias generadas a su alrededor.

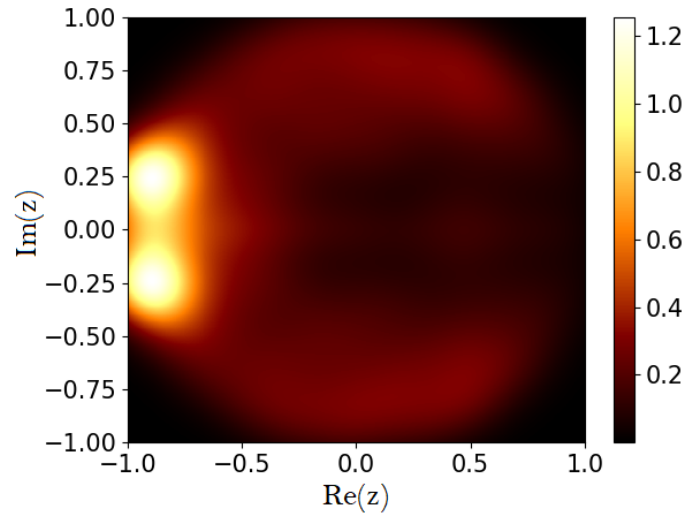


Figura 6.17: Gráfica de densidad correspondiente al operador de evolución del modelo Decroly-Goldbeter con  $k_s = 1.0$ . Los parámetros usados se presentan en la tabla 6.3.

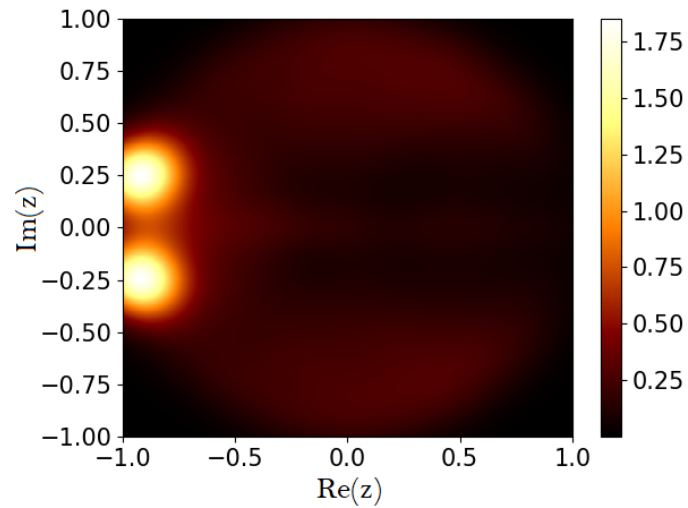


Figura 6.18: Gráfica de densidad correspondiente al operador de evolución del modelo Decroly-Goldbeter con  $k_s = 0.1$ . Los parámetros usados se presentan en la tabla 6.3.

## Capítulo 7

# Conclusiones y perspectivas

Hemos mencionado que el análisis de sistemas biológicos por medio de un sistema de ecuaciones diferenciales, provee información que puede mejorar la comprensión de los sistemas que describen. El estudio del régimen caótico que algunos sistemas tienen, también ayuda a la optimización de recursos terapéuticos, ya que el caos en sistemas biológicos suele ser asociado a algunas enfermedades, como por ejemplo algunos tumores que son considerados modelos de caos, mientras que los tejidos normales se caracterizan por el orden [24]. También existen modelos que sugieren una dinámica caótica en el crecimiento tumoral, es decir, un crecimiento no lineal como se observa en el cultivo de células cancerosas [25]. El análisis de su dinámica caótica puede ser útil para diseñar nuevas técnicas de diagnóstico y control para limitar el crecimiento tumoral [25].

Presentamos en este trabajo una recopilación del análisis que se hace de sistemas dinámicos con régimen caótico, en el contexto de la mecánica clásica y teoría de matrices aleatorias. Esta clase de análisis lleva mucho tiempo siendo usado y su alcance es muy bien conocido. Sin embargo, la descripción por medio de la ecuación maestra, de la evolución temporal de concentraciones de las especies involucradas en reacciones químicas, no tiene criterios para clasificar un proceso como caótico o no caótico. En esta Tesis presentamos un nuevo criterio, donde estudiamos la diferencia entre los histogramas complejos para el régimen caótico y el régimen no caótico del modelo D-G. Esta diferencia es caracterizada por el espaciamiento en el eje  $Im(z) = 0.0$  y la claridad de las circunferencias generadas a su alrededor. Este criterio puede ser aplicado a sistemas que son descritos de esta manera.

Este criterio fue motivado de las perspectivas y herramientas estadísticas ya conocidas en el contexto de la física y puede ser aplicado en áreas donde un sistema dinámico

sea más difícil de generar que su ecuación maestra.

Hemos visto en los resultados presentados que esta alternativa presenta un comportamiento parecido a los resultados cualitativos reportados en teoría de matrices aleatorias con la extensión de la conjetura de Bohigas-Giannoni-Schmit, para matrices con valores propios complejos.

Nuestra comparación con los resultados de la teoría de matrices aleatoria fue solamente cualitativa, sin embargo, esto nos permitió observar una diferencia entre los regímenes con una dinámica regular y aquellos con una dinámica caótica.

Si bien no es un traslape perfecto, es un primer paso para proveer nuevos enfoques, en nuevas áreas, al estudio de sistemas dinámicos.

Como una perspectiva a futuro, pretendemos hacer el acoplamiento de varios sistemas de ecuaciones para obtener una matriz de adyacencia lo suficientemente grande para hacer un estudio estadístico, usando las herramientas de esta tesis, ya que estas matrices aparecen de forma más natural en el estudio de sistemas dinámicos. Además podemos buscar una expresión cuantitativa que nos describa el comportamiento de los histogramas para un sistema biológico, y así, hacer un estudio cuantitativo con los resultados numéricos.

Por lo tanto, con estos resultados y esta nueva visión, proponemos una forma alternativa de hacer el estudio del comportamiento de sistemas dinámicos, junto con una forma interdisciplinaria de hacer el análisis de los resultados. Una forma en la cual, los sistemas dinámicos biológicos, descritos y generados de una forma cualitativa, pueden ser analizados con las herramientas estudiadas y conocidas para los sistemas físicos, descritos y generados de un Hamiltoniano.

# Bibliografia

- [1] LOTKA, A. J., *Elements of Physical Biology*, Science Progress in the Twentieth Century (1919-1933), **21**, 341-343 (1926).
- [2] VOLTERRA, V., *Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi*, Memoria della Reale Accademia Nazionale dei Lincei, **2**, 31-113 (1926).
- [3] MATTINGLY, H., SHEINTOUCH, M., SHVARTSMAN, S. *The Design Space of the Embryonic Cell Cycle Oscillator*, Biophys J, **113(3)**, 743- 752 (2017).
- [4] GOLDBETER, A., *A minimal cascade model for the mitotic oscillator involving cyclin and cdc2 kinase*, Proceedings of the National Academy of Sciences, **88**, 9107-9111 (1991).
- [5] GOLDBETER, A., DECROLY, O., *Birhythmicity, chaos, and other patterns of temporal selforganization in a multiply regulated biochemical system*, **79**, 6917-6921 (1982).
- [6] TABOR, M., *Chaos and integrability in nonlinear dynamics: an introduction*, Wiley New York, (1989).
- [7] SKINNER, J. E., *Low-dimensional Chaos in Biological Systems*, Nature Biotechnology, **12**, 596-600 (1994).
- [8] LESNE, A., *Chaos in biology*, Revista di Biologia, **99**, 413-428 (2006).
- [9] T. THORNTON, B. MARION, *Classical Dynamics of Particles and Systems*, Thomson BrokesColes, fifth edition (2003).
- [10] S. IQBAL, M. RAFIQ, *Study of nonlinear dynamics using logistic map*, Conference Paper (2008).

- 
- [11] EDÉN P., *The Goldbeter Model*, <http://home.thep.lu.se/~patrik> (2002).
- [12] MICHAELIS, L., MENTEN, M. L., *Kinetik der Invertinwirkung*, *Biochem. Zeitung*, **49**, 333-369 (1913).
- [13] KARLEBACH, G. y SHAMIR, R., *Modelling and analysis of gene regulatory networks*, *Nature Reviews*, **9**, 770-780 (2008).
- [14] HOUSE, T., *Modelling epidemics on networks*, *Contemporary Physics*, **53**, 213-225 (2011).
- [15] MÉNDEZ-BERMÚDEZ, J. A., ALCAZAR-LÓPEZ, A., MARTÍNEZ-MENDOZA, A. J., RODRIGUES, FRANCISCO A., PERON, THOMAS K. DM., *Universality in the spectral and eigenfunction properties of random networks*, *Phys. Rev. E*, **91**, 032122 (2015).
- [16] TORRES-HERRERA, E. J., KARP, J., TÁVORA, M., SANTOS, L. F., *Realistic Many-Body Quantum Systems vs. Full Random Matrices: Static and Dynamical Properties*, *Entropy*, **18**, 359 (2016).
- [17] MONSIVAIS D., BHATTACHARYA K., BARRIO R. A., MAINI, P. K., KASKI, K. K., *Dynamical properties of hierarchical networks of Van Der Pol oscillators*, arXiv:1909.04360.
- [18] H. GOLDSTEIN, C. POOLE, J. SAFKO, *Classical mechanics*, Addison Wesley, third edition (2002).
- [19] MENDES, E., NEPOMUCENO, E., *A Very Simple Method to Calculate the (Positive) Largest Lyapunov Exponent Using Interval Extensions*, *International Journal of Bifurcation and Chaos*, **26**, 13 (2016).
- [20] AKANDE, T., POPOOLA, O., MATTHEW-OJELABI, F., AGUNBIADE, G., *Characterization of Lorenz-Like System and Estimation of Maximum Lyapunov Exponent*, *International Journal of in Physical and Applied Sciences*, **4**, 7 (2017).
- [21] GOMEZ, I.S., LOSADA, M., LOMBARDI, O., *About the concept of quantum chaos*, *Entropy*, **19**, 205 (2017).
- [22] SCOTT, M., *Applied Stochastic Processes in science and engineering*, (2012).

- [23] SÁ, L., RIBEIRO, P., PROSEN, T, *Complex Spacing Ratios: A Signature of Dissipative Quantum Chaos*, Phys. Rev. E, **X 10**, 021019 (2020).
- [24] CUCUIANU, A., *Letters to the editor*, Nature Medecine, **2**, 12 (1998).
- [25] LETELLIER, C., DENIS, F., AGUIRRE, L.A *What can be learned from a chaotic cancer model?*, Journal of Theoretical Biology, **322**, 7-16 (2013).