



Universidad Nacional Autónoma de
México y Universidad Michoacana
de San Nicolás de Hidalgo



Posgrado Conjunto en Ciencias Matemáticas
UMSNH-UNAM

**Modelo Matemático-Computacional del papel del
Florígeno durante la Transición Floral en
*Arabidopsis thaliana***

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
Maestra en Ciencias Matemáticas

PRESENTA:

Mariana Yuste Ramírez

ASESOR:

Dr. Eugenio Martín Azpeitia Espinosa
Centro de Ciencias Matemáticas, UNAM

Morelia, Michoacán, México
Enero, 2026

Agradecimientos personales

Agradezco mucho a Eugenio por enseñarme tanto de biomates, pero en especial por hacerlo como un amigo. Espero que esta amistad siga y crezca.

También agradezco a todas las personas del CCM que me explicaron de matemáticas y me dejaron explicarles de tejido.

A toda la pandilla moreliana, incluyendo a Elpaís y a la Ceci. Gracias por unos años muy bonitos.

A mis amistades de la carrera, en especial a Saúl, Gerardín y Enya. Por favor síganme enseñando a amar la vida.

A mis amigas de toda la vida, Julia y Carmen, gracias por siempre escucharme.

A toda la familia, incluyendo a mis primas, tías y abuelas, por siempre cuidarme y enseñarme a cuidar.

A Pelusa, Polé, Tina y Canela, por desvelarse a mi lado mientras hacía tarea.

Al Pepetón, que me regaló una segunda infancia a su lado.

A Rodrigón, por seguir siendo una parte tan fundamental en mi vida.

A mi mamá y mi papá que me han dado todo.

Índice general

Resumen	3
Abstract	5
1 Introducción	9
1.1 Contexto biológico	10
1.2 Modelos matemáticos de sistemas biológicos	14
1.3 Objetivos	17
2 Modelo de la Red Genética	18
2.1 Elementos del modelo de la red genética	18
2.2 Modelado de la dinámica de la red	21
2.2.1 Regulaciones, parámetros e inputs del modelo	23
2.2.2 Ecuaciones de los elementos relacionados con FT	25
2.2.3 Competencia inhibitoria	26
2.3 Análisis matemático del modelo	26
2.3.1 Existencia y unicidad de soluciones	27
2.3.2 Positividad de soluciones	27
2.3.3 Solución del sistema de ecuaciones	28
2.4 Estados del meristemo	28
2.5 Definición de parámetros	29
2.6 Estados finales reflejan los estados del meristemo	35
2.7 Exploración de parámetros con <i>MCMC</i>	36
2.8 Exploración de las desigualdades de parámetros, con y sin competencia	39
2.9 Expansión de la red: Incorporar la fosforilación de FD con CPK6 . . .	41
2.10 Simulación de mutantes	46
3 Modelo Tridimensional	48
3.1 Alfabeto y reglas de producción del L-system	48
3.2 Expresión genética en meristemos nuevos	52
3.3 Constantes del sistema: FT y FD totales	53
3.4 Construcción en L-Py, Visualización y Resultados	54

4	Discusión y Conclusiones	57
4.1	FD muestra mayor afinidad a TFL1 que a FT	58
4.2	Para reproducir la transición floral se requiere que la dinámica de asociación y disociación del complejo FT/FD sea más rápida que la del complejo TFL1/FD	60
4.3	Requisitos sin competencia	62
4.4	Parámetros de CPK6	62
4.5	El modelo no respalda la inhibición de <i>TFL1</i> hacia los genes <i>SAX</i> . . .	64
4.6	Robustez de parámetros	65
4.7	Limitaciones del modelo y perspectivas a futuro	66
4.8	Conclusiones	67
5	Preliminares	68
	Bibliografía	73
6	Apéndice	82
6.1	Análisis matemático de los puntos de equilibrio	82

Resumen

La correcta producción de flores en plantas es clave para su reproducción sexual y depende de la transición floral, en la cual se pasa de un estado vegetativo, donde la planta produce tallos y hojas, a un estado reproductivo donde se producen flores. A nivel celular, la transición floral ocurre en los meristemos apicales del tallo, los cuales son estructuras celulares localizadas en la punta de cada tallo y conformadas por células indiferenciadas. Estas estructuras son las responsables de producir los órganos nuevos del tallo. Durante la transición floral, el meristemo pasa de estar en un estado vegetativo a un estado de inflorescencia. Cuando se encuentra en estado vegetativo, el meristemo produce hojas y tallos, mientras que cuando está en estado de inflorescencia el meristemo tiene la capacidad de producir meristemos en estado floral. Por su lado, los meristemos en estado floral se transformarán en una flor al producir los órganos florales. La transición floral es regulada por múltiples señales inductoras de floración, como cambios en luz, temperatura, nutrientes o edad de la planta, las cuales convergen en moléculas llamadas integradores florales, también conocidos como florígenos. El gen *FLOWERING LOCUS T* (*FT*) es probablemente el principal integrador floral, ya que responde a todas las principales vías de inducción de floración. La proteína FT se produce en hojas para después transportarse hasta meristemos apicales de tallo de la planta, donde inducirá la floración al inducir un cambio en la expresión genética de las células meristemáticas. Gracias a múltiples estudios realizados en la planta modelo *Arabidopsis thaliana*, hoy en día se ha logrado modelar la Red de Regulación Genética (RRG) detrás de la transición floral en dicha especie. Esta RRG incluye a los genes y hormonas que definen si el meristemo se encuentra en estado vegetativo, de inflorescencia o floral. Además, también se conocen las regulaciones entre los elementos de la RRG, las cuales determinan la activación o inhibición de su expresión. También se ha estudiado el papel que realiza FT en dicha RRG, incluyendo las regulaciones que genera. Se sabe que, para realizar sus regulaciones hacia otros genes, FT requiere unirse a la proteína del gen *FLOWERING LOCUS D* (*FD*). Se ha confirmado que la unión con FD también es necesaria para la actividad de *TERMINAL FLOWER 1* (*TFL1*), gen que también forma parte de la RRG. Tanto *FT* como *TFL1* regulan a los mismos genes de la RRG, pero de forma contraria, mientras que *FT* promueve su expresión *TFL1* la inhibe. Por lo mismo, parece haber una competencia entre ambos por unirse a FD y así poder realizar sus regulaciones. Además, estudios recientes han demostrado que la unión a FD depende de su fosforilación, pues mientras que FT se une únicamente a FD fosforilado, *TFL1* lo hace únicamente con FD sin fosforilar. Ya se han descrito a proteínas responsables de la fosforilación de FD, una de ellas es la quinasa *CALCIUM-*

DEPENDENT PROTEIN KINASE 6 (CPK6), cuya expresión parece estar regulada por *TFL1*. Aunque ya se han realizado múltiples modelos matemático-computacionales de la RRG detrás de la transición floral, no se ha explorado con detalle la dinámica de FT y sus regulaciones hacia la RRG, incluyendo su competencia con TFL1 por unirse a FD ni el papel que tiene la fosforilación de FD dentro de este sistema. Este trabajo modela la RRG detrás de la transición floral en *A. thaliana* con el objetivo de estudiar el comportamiento de FT en dicha red, así como sus interacciones con los genes que la conforman incluyendo a FD y su fosforilación. Una vez definida la RRG, su dinámica se analizó mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, obteniendo puntos de equilibrio que replican los estados genéticos observados tanto en la planta silvestre como en mutantes de *A. thaliana*. Para confirmar que dicho modelo dinámico logra reproducir la transición floral a nivel global (en todos los meristemas de la planta) se integró la red generada a un modelo tridimensional usando el formalismo L-system, que permite simular crecimientos ramificados a nivel macroscópico. Al integrar la RRG y el modelo L-system, se replican los fenotipos y momentos de floración observados en la planta. A partir del análisis de los parámetros del modelo se generaron dos hipótesis principales sobre la interacción entre FT, TFL1 y FD. La primera es que para lograr una transición floral es necesario que FD tenga mayor afinidad de unión hacia TFL1 que hacia FT. La segunda es que además se requiere que el complejo FT/FD tenga una velocidad de formación mayor que la del complejo TFL1/FD.

Palabras clave: biomatemáticas, Red de Regulación Genética, Flowering Locus T (FT), Ecuaciones Diferenciales Ordinarias, L-system

Abstract

The correct production of flowers in plants is key to their sexual reproduction and depends on the floral transition, in which the plant moves from a vegetative state, where it produces stems and leaves, to a reproductive state where flowers are produced. At the cellular level, the floral transition occurs in the apical meristems of the stem, which are cellular structures located at the tip of each stem and made up of undifferentiated cells. These structures are responsible for producing new stem organs. During the floral transition, the meristem changes from a vegetative state to a state of inflorescence. When in a vegetative state, the meristem produces leaves and stems, while when in a state of inflorescence, the meristem has the ability to produce meristems in a floral state. For their part, meristems in a floral state will transform into a flower by producing floral organs. The floral transition is regulated by multiple flowering-inducing signals, such as changes in light, temperature, nutrients, or plant age, which converge on molecules called floral integrators, also known as florigen. The FLOWERING LOCUS T (FT) gene is probably the main floral integrator, as it responds to all the main flowering induction pathways. The FT protein is produced in leaves and then transported to the apical meristems of the plant stem, where it induces flowering by inducing a change in the genetic expression of meristematic cells. Thanks to multiple studies conducted on the model plant *Arabidopsis thaliana*, it has now been possible to model the Genetic Regulation Network (GRN) behind the floral transition in this species. This GRN includes the genes and hormones that define whether the meristem is in a vegetative, inflorescence, or floral state. In addition, the regulations between the elements of the RRG, which determine the activation or inhibition of its expression, are also known. The role played by FT in this RRG, including the regulations it generates, has also been studied. It is known that, in order to regulate other genes, FT must bind to the protein of the FLOWERING LOCUS D (FD) gene. It has been confirmed that binding to FD is also necessary for the activity of TERMINAL FLOWER 1 (TFL1), a gene that is also part of the RRG. Both FT and TFL1 regulate the same genes in the RRG, but in opposite ways: while FT promotes their expression, TFL1 inhibits it. Therefore, there appears to be competition between the two for binding to FD in order to carry out their regulatory functions. Furthermore, recent studies have shown that binding to FD depends on its phosphorylation, since while FT binds only to phosphorylated FD, TFL1 binds only to unphosphorylated FD. Proteins responsible for FD phosphorylation have already been described, one of which is the kinase CALCIUM-DEPENDENT PROTEIN KINASE 6 (CPK6), whose expression appears to be regulated by TFL1. Although multiple mathematical-computational models of the RRG behind the floral

transition have already been developed, the dynamics of FT and its regulations towards the RRG have not been explored in detail, including its competition with TFL1 for binding to FD and the role of FD phosphorylation within this system. This work models the RRG behind the floral transition in *Arabidopsis thaliana* with the aim of studying the behavior of FT in this network, as well as its interactions with the genes that comprise it, including FD and its phosphorylation. Once the RRG was defined, its dynamics were analyzed using a system of ordinary differential equations, obtaining equilibrium points that replicate the genetic states observed in both wild plants and mutants of *Arabidopsis thaliana*. To confirm that this dynamic model can reproduce the floral transition at the global level (in all plant meristems), the generated network was integrated into a three-dimensional model using L-system formalism, which allows for the simulation of branched growth at the macroscopic level. By integrating the RRG and the L-system model, the phenotypes and flowering times observed in the plant are replicated. Based on the analysis of the model parameters, two main hypotheses were generated about the interaction between FT, TFL1, and FD. The first is that to achieve a floral transition, FD must have a higher binding affinity for TFL1 than for FT. The second is that the FT/FD complex must also have a higher formation rate than the TFL1/FD complex.

Capítulo 1

Introducción

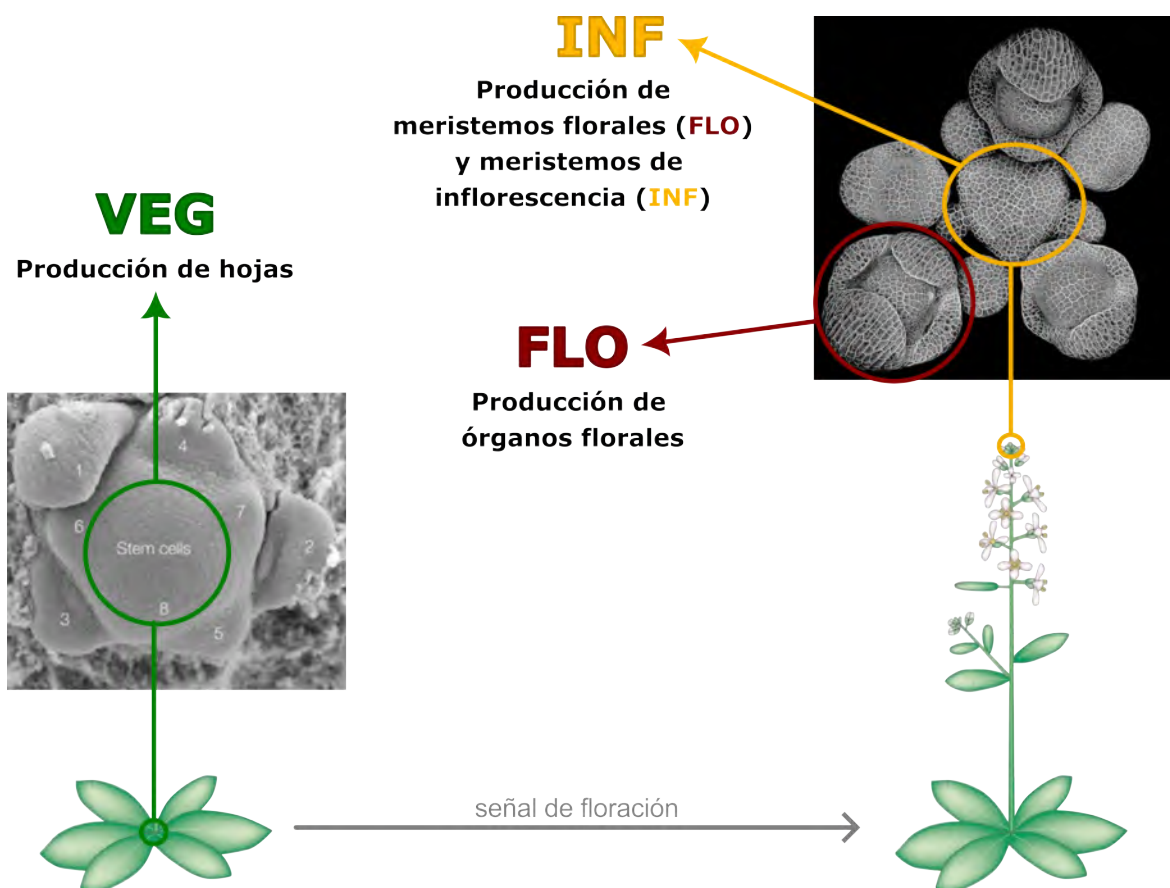


Figura 1.1: Transición floral en *Arabidopsis thaliana*.

Cuando la planta se encuentra en estado vegetativo, únicamente produce hojas a partir de un único meristemo central en estado vegetativo (VEG). Después de recibir una señal de floración, la planta transiciona a un estado reproductivo donde el meristemo central se transforma a un estado de inflorescencia (INF) el cual producirá nuevos meristemos INF (que formarán ramas nuevas) y meristemos florales (FLO) que se transformarán en flores. Se pueden observar dos fotografías microscópicas con vistas superiores de meristemos en distintos estados. Del lado izquierdo la imagen es de un meristemo VEG, mientras que del lado derecho es de un meristemo INF produciendo meristemos FLO. Con estas imágenes se puede observar la estructura de dichos meristemos, donde al centro se encuentran las células pluripotenciales y en su periferia se forman los órganos nuevos: hojas en el meristemo VEG, meristemos FLO en el meristemo INF, sépalos (un tipo de órganos florales) en el meristemo FLO. Fotografías recuperadas de [1](izquierda) y [2](derecha)

1.1 Contexto biológico

En esta sección se dará el marco teórico biológico necesario para el entendimiento del presente proyecto y su motivación.

El meristemo

Una característica de las plantas es su crecimiento indeterminado, es decir, la capacidad de producir diferentes tipos de órganos en las zonas donde lo requieran [3]. Este crecimiento se debe a un tipo particular de tejido de las plantas llamado **meristemo**. Un meristemo es un conjunto de células pluripotenciales donde se producen los órganos nuevos de una planta [4]. Estas células tienen la capacidad de dividirse y diferenciarse en diferentes tipos celulares, lo cual permite que formen órganos nuevos en la periferia del meristemo (ver Fig. 1.1), manteniendo a su vez una constante fuente de células meristemáticas que continuarán la producción de órganos. Todos los órganos de una planta son producidos en los meristemos, incluyendo ramas nuevas con sus propios meristemos. Por lo tanto, los meristemos también pueden producir nuevos meristemos. Existen distintos tipos de meristemos dependiendo de su ubicación en la planta y el tipo de órganos que producen [5]. Dos de los principales tipos son: el meristemo apical del tallo (**SAM** por sus siglas en inglés), que se encuentra en el ápice (la punta) de cada rama de una planta y produce los órganos aéreos de las plantas, como las hojas y las flores; y el meristemo apical de raíz (**RAM** por sus siglas en inglés), que se encuentra en el ápice de la raíz de la planta y produce todos los órganos subterráneos. Este trabajo se concentra en el SAM (Fig. 1.1), por lo que cuando se nombre un meristemo se estará refiriendo exclusivamente al SAM.

La transición floral

La reproducción sexual en el grupo de las Angiospermas (las plantas con flor) requiere de la formación de carpelos y estambres, las cuales son las estructuras reproductivas que se encuentran en las flores [6]. El proceso de producir flores en una planta se llama floración, y el cambio de pasar de una planta en estado vegetativo (es decir, que únicamente produce hojas y ramas), a una planta que produce flores, se le llama **transición floral**. Para entender este proceso necesitamos definir los tres estados principales que se observan en un SAM: estado vegetativo, de inflorescencia y floral (Fig. 1.1). Un SAM en **estado vegetativo** (también llamado meristemo vegetativo) es aquel que produce principalmente hojas y/o ramas nuevas (donde cada rama va a tener su propio SAM en su ápice). Al momento de recibir señales de floración, las células del SAM sufren un cambio en su expresión genética y el meristemo se convierte en uno en **estado de inflorescencia** (llamado meristemo de inflorescencia) el cual, además de poder continuar produciendo hojas y ramas nuevas, también produce meristemos florales (el término inflorescencia se refiere a una rama que porta una o más flores). Por último, los meristemos en **estado floral** son aquellos que se transforman en una flor al producir todos o algunos de los cuatro órganos florales: sépalos, pétalos, estambres y carpelos. Vale la pena recalcar que algunos meristemos de inflorescencia pueden convertirse a

su vez en meristemos florales y terminar dicha rama en flor. De esta forma, el proceso de transición floral es el proceso de pasar de un estado vegetativo a uno reproductivo. Este proceso implica que uno o más meristemos experimenten un cambio en su estado, pasando de ser un SAM en estado vegetativo que produce principalmente hojas y tallos, a uno en inflorescencia que produce meristemos florales los cuales se transformarán en flores [7]. Debido a que el cambio de estado en un meristemo depende de cambios en la expresión genética en sus células, a continuación se dará una breve explicación sobre el proceso de expresión genética.

Expresión genética

La gran importancia que tienen los genes en todos los organismos vivos radica en el llamado Dogma Central de la Biología Molecular, postulado por Francis Crick [8]. Dicha teoría propone que en el proceso de expresión genética los genes en forma de ADN son transcritos a una molécula de ARN (proceso llamado transcripción), la cual será traducida a una molécula de proteína (proceso llamado traducción). De acuerdo al Dogma Central todas las células expresan su información genética de esta forma (se sugiere consultar [9] para una explicación más detallada). En resumen, cada gen codifica para una proteína específica por medio de los procesos de transcripción y traducción.

En genética de plantas el nombre de un gen se escribe en mayúsculas y cursiva, mientras que el nombre de la proteína de dicho gen (también llamada el producto) se escribe únicamente en mayúsculas.

La producción de proteínas a partir de genes es de suma importancia para la vida, ya que las proteínas son las moléculas que llevan a cabo potencialmente todas las actividades de la célula [10]. Algunos ejemplos de la inmensa variedad de roles que tienen las proteínas son el de ser enzimas que aceleran la velocidad de reacciones metabólicas, dar estructura a la célula (como en la formación de cabello en animales o madera en plantas), fungir como receptores y transportadores membranales que posibilitan la interacción de la célula con su ambiente, inducir el movimiento celular con proteínas contráctiles, ser anticuerpos, ser hormonas, entre otras cosas [9, 10]. Entre sus múltiples funciones restantes, existen proteínas llamadas Factores de Transcripción (**TF** por sus siglas en inglés) las cuales regulan la expresión de uno o más genes, ya sea promoviendo o inhibiendo su transcripción. Dado que la expresión genética de los genes correspondientes a cada TF es a su vez regulada por otros TF, esto lleva a la formación de **Redes de Regulación Genética (RRG)** que están conformadas por TFs y las regulaciones entre ellos, además de otras moléculas que regulan la expresión genética y otros genes cuyas proteínas no son TF. Las regulaciones de una RRG pueden clasificarse como positivas o negativas. Una regulación será positiva (o de activación) si el TF activa la transcripción del gen al que regula, comúnmente llamado gen blanco (del inglés target gene), lo que promoverá la producción de la proteína correspondiente. Por otro lado, la regulación será negativa (o de inhibición) si el TF inhibe la transcripción de su gen blanco, lo que evitará la producción de la proteína asociada. La regulación de la expresión genética que ocurre en las RRG es primordial para una correcta producción de las proteínas requeridas en los momentos y lugares necesarios para el organismo.

Es importante destacar que muchos TFs necesitan estar unidos en pares para ejercer su

función reguladora. A las uniones entre dos o más moléculas se les conoce como complejos (complejos proteicos si todas las moléculas involucradas son proteínas). Cuando el complejo se compone de dos proteínas suele nombrarse como un dímero.

Una correcta regulación de la expresión de los genes detrás de la transición floral es fundamental para este proceso y para una adecuada floración en la planta. A continuación se hablará de los genes, TF y otras moléculas que se han identificado como parte del desarrollo floral y de las regulaciones entre ellos.

Regulación genética de la floración

Como se explicó previamente, el estado de cada meristemo se determina por la actividad genética de las células que lo componen (es decir, los genes cuyas proteínas se estén produciendo en ese momento). Hoy en día se han identificado diversos genes cuya presencia o ausencia determina el estado del meristemo en distintas especies de plantas. Una de ellas, y también una de las especies de plantas más estudiadas a nivel genético, es la especie *Arabidopsis thaliana*. En este escrito, salvo que se indique lo contrario, se hablará sobre la genética detrás de la floración en esta especie en particular.

Los principales genes que regulan la transición floral en *A. thaliana* se muestran en la Fig. 1.2 y sus interacciones se explicarán a continuación:

El gen *TERMINAL FLOWER 1* (*TFL1*), el cual produce un TF, inhibe la diferenciación de las células mientras que los factores de transcripción *APETALA1* (*AP1*) y *LEAFY* (*LFY*) promueven la identidad floral. Por este motivo, un meristemo en estado de inflorescencia se caracteriza por una alta actividad de *TFL1* y una baja actividad de *AP1* y *LFY*, mientras que un meristemo en estado floral tiene una actividad genética contraria: alta de *AP1* y *LFY*, baja de *TFL1* [11, 12, 13]. En un meristemo en estado vegetativo estos tres genes tienen una actividad baja o nula [14, 15, 16]. Cuando la señal de floración llega al SAM vegetativo (señal que se discutirá en la siguiente subsección), ésta promoverá la activación de *TFL1*, el cual mantendrá a las células indiferenciadas en una identidad meristemática de inflorescencia. Por otro lado, *LFY* se activará en las células de los órganos que se estén produciendo en la periferia del meristemo de inflorescencia (zonas con alta actividad de la hormona auxina), siempre y cuando haya una suficiente señal de floración en ellos. Dado que *LFY* promueve la activación de *AP1* y viceversa, una vez que tanto *LFY* como *AP1* están activos, ambos genes se mantendrán activos en el órgano nuevo, generando que éste sea un primordio floral (la estructura que conforma las primeras etapas de desarrollo de una flor) [7]. En este proceso, los genes *AP1* y *TFL1* se inhiben mutuamente, lo que genera una clara diferenciación entre las células que producirán el primordio floral y las que se mantendrán como el meristemo de inflorescencia [17].

Otros genes con un papel importante durante la transición floral en *A. thaliana* son *CAULIFLOWER* (*CAL*), *SUPPRESSOR OF OVEREXPRESSION OF CONSTANTS 1* (*SOC1*), *AGAMOUS-LIKE 24* (*AGL24*) y *XAANTAL2* (*XAL2*). *CAL* es un gen parálogo a *AP1* (es decir, son genes muy similares que surgieron a partir de la duplicación) que, al igual que éste, promueve la identidad floral ([15, 18]. Por su parte, los genes *SOC1*, *AGL24* y *XAL2* son inducidos en el meristemo por señales de floración [19] y, junto con la hormona auxina, promueven la activación de *LFY* en las zonas

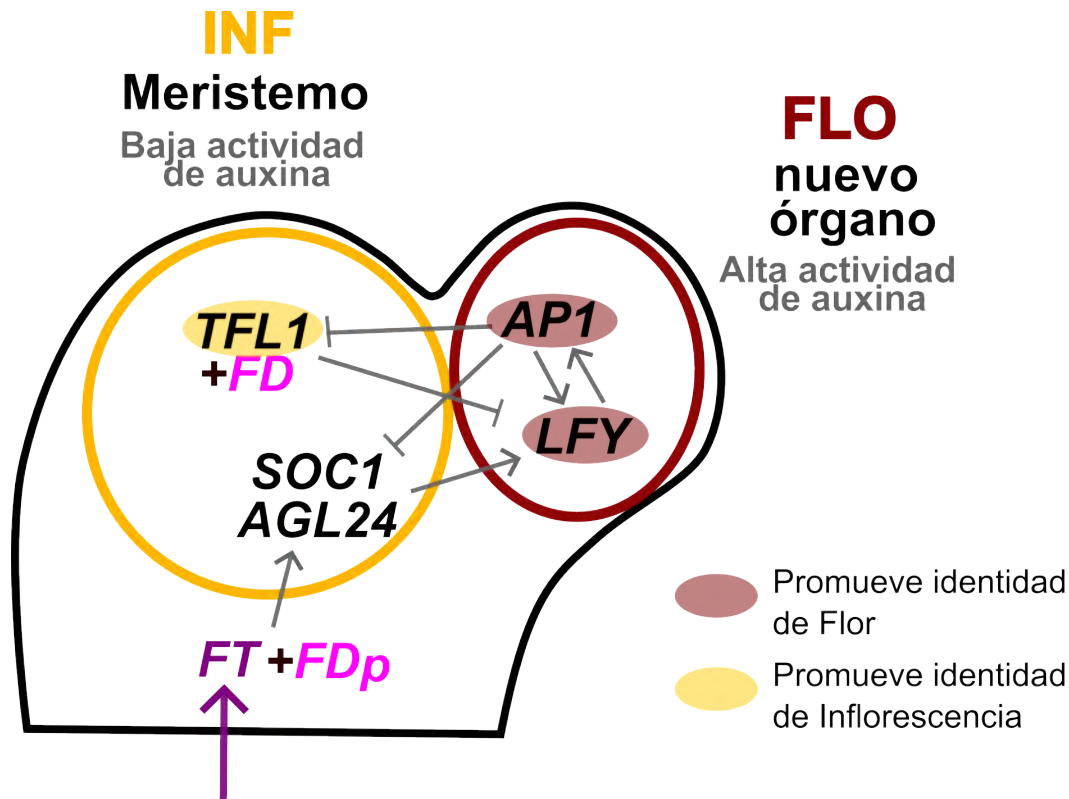


Figura 1.2: Principales genes detrás de la transición floral en el meristemo de *Arabidopsis thaliana*.

Se observa la silueta lateral de un SAM en estado de inflorescencia produciendo un órgano nuevo. El SAM es un meristemo maduro con una baja actividad de auxina, mientras que la zona donde se forma el órgano nuevo muestra una alta actividad de auxina. Dentro se encuentra representada la zona de expresión de los principales genes involucrados en la transición floral: *TFL1*, *SOC1*, *AGL24* y *FD* se expresan en el meristemo de inflorescencia, mientras que *AP1* y *LFY* en el nuevo órgano que se comienza a formar. La proteína FT ingresa al meristemo donde se unirá a FD. Además, las regulaciones entre dichos genes se muestran por medio de flechas: las flechas en punta representan regulaciones de activación, mientras que las flechas con terminación plana representan regulaciones inhibitorias.

donde se forme un nuevo órgano [20, 21]. Cuando *LFY* y *AP1* comienzan su mutua activación, reprimirán no sólo a *TFL1* sino también a *SOC1* y *AGL24* [22]. Se ha encontrado que *SOC1*, *AGL24* y *XAL2* son reguladores directos de *TFL1* [23].

Habiendo explicado los genes responsables de definir el estado del meristemo durante la transición floral, a continuación se hablará sobre la señal que induce la activación de estos procesos genéticos.

La señal de floración

Hasta ahora, se ha mencionado a la señal de floración como un factor que induce la activación de ciertos genes en el meristemo y, de esta forma, promueve el cambio de un meristemo en estado vegetativo a uno en estado de inflorescencia o floral. A continuación se describirá lo que se sabe actualmente de dicha señal de floración.

El momento adecuado de la floración es crucial para asegurar la reproducción sexual de las plantas. De ahí la importancia de comprender las señales que desencadenan este proceso y los intermediarios que traducen estas señales en actividad genética. Si bien en este trabajo no se profundizará en todas las señales que inducen la floración, es importante destacar que estas señales se dividen en cuatro tipos: dos externas (temperatura y luz) y dos internas (metabolismo y edad de la planta). Los genes que actúan como intermediarios en este proceso se conocen como integradores florales. Los integradores florales son genes que responden a alguna de las cuatro señales inductoras de floración y transmiten dicha información a los genes responsables de iniciar la transición floral en el meristemo, los cuales describimos en la sección anterior [24, 7, 25]. Es decir que actúan como intermediarios entre las señales de floración y la respuesta en el meristemo.

Uno de los integradores florales es el gen *FLOWERING LOCUS T* (*FT*) [26, 27]. En particular, *FT* responde a las cuatro señales de inducción floral mencionadas anteriormente, lo que lo hace uno de los integradores florales más relevantes [28, 29]. De hecho, se ha sugerido que la proteína FT es el “famoso” florigeno [30, 31], una molécula hipotética que se ha propuesto como traductora entre las señales de inducción floral y una respuesta genética. La expresión del gen *FT* se activa en las hojas, en respuesta a una combinación de estas señales inductoras. Una vez producida, su proteína sale de las hojas y se desplaza por el tallo a través del floema [32, 33] hasta llegar a los meristemas, donde activa genes como *AP1* y *SOC1* [34, 35, 36].

Formación de complejos con FD

Investigaciones recientes han demostrado que la interacción obligatoria que tiene FT con FD también es requerida por el gen *TFL1* [37, 12]. Por lo tanto, la proteína FD se une directamente a los promotores de ciertos genes blanco [38] y, dependiendo de si se encuentra formando un complejo con FT o TFL1, puede activar o inhibir su transcripción, respectivamente [39, 37, 40, 17]. Esto sugiere una competencia entre *FT* y *TFL1* por FD para regular la expresión de los mismos genes blanco, el complejo FT/FD promoviendo la identidad floral, mientras que el complejo TFL1/FD promoviendo la identidad de inflorescencia [41, 17]. Más aún, se ha encontrado que el complejo FT/FD se forma únicamente cuando FD se encuentra fosforilado (es decir, cuando se le agrega un grupo fosfato a la proteína), mientras que el complejo TFL1/FD se forma únicamente cuando FD no está fosforilado [38]. La adición de grupos fosfatos es realizada por un tipo de enzimas llamadas quinadas, en el caso de FD las responsables de su fosforilación son las quinazas CPK6 y CPK33 [42].

1.2 Modelos matemáticos de sistemas biológicos

Un modelo matemático es una simplificación de la realidad mediante el lenguaje matemático, el cual nos permite simular el comportamiento de sistemas biológicos y predecir cómo responderán a cambios o perturbaciones. En palabras de Alon [43]:

“Although cells evolved to function and did not evolve to be comprehensible,

simplifying principles make biological design understandable to us.”

La importancia de los modelos en biología

El avance tecnológico del último siglo ha permitido recopilar una gran cantidad de información genética y molecular en diversos organismos, incluidas varias especies de plantas. Sin embargo, esta creciente cantidad de datos, por sí sola, nos otorga información escasa sobre el funcionamiento de los organismos [44], lo que destaca la necesidad de métodos de integración.

Aún así, toda esta información recopilada nos ha revelado las complicadas redes de interacciones entre moléculas que dirigen el comportamiento celular y, por lo tanto, la vida [45]. Dado que el lenguaje matemático está diseñado para proporcionar descripciones precisas, su aplicación se vuelve necesaria para describir e integrar la información de sistemas tan complicados como los seres vivos [46]. Claro que el reciente avance tecnológico no sólo ha generado una inmensa cantidad de información biológica, también ha permitido trasladar el lenguaje matemático al ámbito computacional y de esta forma permitirnos integrar dicha información de formas inmensamente más eficientes que antes. Con estos modelos matemáticos computacionales podemos integrar la información experimental disponible y pasar de un análisis descriptivo hacia uno predictivo de los sistemas biológicos. En el proyecto actual, partimos de la premisa de que la mera recopilación de datos genéticos no es suficiente para comprender por completo los sistemas biológicos, y se requieren modelos matemáticos para integrar los datos disponibles y entender estos fenómenos.

Tipos de modelos biológicos

Al modelar sistemas biológicos, es necesario tomar en cuenta que lo que observamos es el resultado de un equilibrio entre fuerzas que los impulsan en diferentes direcciones. De ahí que el modelado de procesos dinámicos sea fundamental para el estudio de los seres vivos [46].

Al hablar de fenómenos dinámicos, es decir, que cambian a lo largo del tiempo, cualquier persona con conocimientos matemáticos inmediatamente pensaría en derivadas. Efectivamente, las derivadas son una de las herramientas más usadas, si no es que la más usada, para modelar sistemas biológicos dinámicos. De hecho, son las que ocuparemos en el presente proyecto en la forma de sistemas de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDOs). Para una excelente guía sobre el uso de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias en biología celular y molecular, se sugiere consultar la referencia [45]. Vale la pena recalcar que los sistemas de EDOs no son los únicos que nos permiten analizar la dinámica de una RRG. Existen otras herramientas como las redes booleanas [47] o las ecuaciones en diferencias [46] que también son usadas para modelar la dinámica de estos sistemas biológicos.

El uso de modelos de EDOs para sistemas biológicos es tan extenso que sería difícil hacer un compendio de todas las áreas de la biología que ha abarcado. Por nombrar algunos, los modelos EDOs se han usado para entender enfermedades como el cáncer

[48], la dermatitis atópica [49], la transmisión de enfermedades venéreas (en [50] encontramos un artículo de revisión de modelos epidemiológicos realizados durante la pandemia de COVID-19), comportamientos celulares como la decisión en bacterias de incorporar ADN exógeno a su material genético [51], y estudios de dinámica de poblaciones con sistemas de EDOs tan famosos como el depredador-presa. De hecho, las EDOs, han sido empleadas previamente para el estudio de RRG en plantas, incluida la transición a la floración, por lo que son una excelente herramienta para el desarrollo de este proyecto. A continuación veremos cómo se han empleado este tipo de modelos para estudiar la transición a la floración.

Modelos de floración

Existen numerosos ejemplos de modelos matemáticos computacionales que buscan explicar eventos en el desarrollo de las plantas. Por nombrar algunos, encontramos simulaciones de las redes genéticas detrás de la especificación de órganos florales usando redes booleanas [52], modelos sobre el origen de las diferentes arquitecturas en las plantas usando modelos mecanísticos de tipo L-systems [53], análisis de las redes de regulación detrás de la polaridad en sépalos [44].

Podemos encontrar modelos que explican la regulación detrás de la transición floral en [54, 55, 23]. En cada uno de estos tres artículos se realizó un modelo de la RRG detrás de la transición floral en *A. thaliana* ocupando sistemas de EDOs, específicamente ecuaciones de Hill (ver Preliminares), para describir regulaciones de activación o inhibición entre los genes de la red. Dentro de estos tres modelos, el de Azpeitia y colaboradores [23], además de ser el modelo más actualizado sobre este fenómeno al día de hoy, también constituye un modelo que integra los elementos moleculares clave detrás de la transición floral. El modelo de Azpeitia y colaboradores realiza una simplificación de la señal de floración en una señal llamada F , que funciona como input del sistema (lo que significa que no es regulado por ningún otro elemento de la red). Esta señal es abstracta dentro de dicho modelo, es decir, no se indica si representa a alguna molécula específica. De forma similar, ninguno de los demás modelos ha explorado con detalle la dinámica de FT y sus regulaciones hacia la RRG de la transición a la floración, ni tampoco el papel que tiene la fosforilación de FD dentro de este sistema. Por este motivo, su funcionamiento aún no es del todo comprendido.

1.3 Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es estudiar el papel de FT durante la transición floral de *Arabidopsis thaliana* mediante un modelo matemático computacional de EDOs. Para lograrlo, se tendrán los siguientes objetivos particulares:

- Incorporar a los genes *FT* y *FD*, junto con sus regulaciones, a la red genética de la transición floral en *A. thaliana* de Azpeitia y colaboradores (2021).
- Generar un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que represente la dinámica de la red genética con *FT* y logre generar los puntos de equilibrio observados en plantas silvestres y mutantes de *A. thaliana*.
- Estudiar la fosforilación de FD e integrarla al modelo, buscando que el nuevo sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias siga generando los puntos de equilibrio observados en plantas silvestres y mutantes de *A. thaliana*.
- Incorporar la red genética con *FT* a un modelo tridimensional del desarrollo macroscópico de las plantas empleando el formalismo de los L-systems, para analizar si la red genética logra reproducir la arquitectura observada en *A. thaliana*.

Capítulo 2

Modelo de la Red Genética

En este capítulo se explica la construcción del modelo dinámico de la red genética que regula la transición floral en *Arabidopsis thaliana*. Se explican los elementos que conforman a dicha red genética y cómo se realizó un modelo de su dinámica usando ecuaciones diferenciales ordinarias.

2.1 Elementos del modelo de la red genética

Para analizar cómo actúa la proteína FT (señal de floración) al llegar a las células meristemáticas, y cómo afecta a la expresión de genes clave para la transición floral, se usó como base el modelo de Azpeitia y colaboradores (2021) [23]. Este modelo es una red que incorpora a los principales elementos involucrados en la regulación genética detrás de la transición floral en las células meristemáticas. A dicha red se le añadió la proteína FT, junto con otras moléculas e interacciones necesarias para su incorporación, las cuales se detallarán en esta sección. Además, se realizó una búsqueda en la literatura disponible para agregar regulaciones cuyas observaciones han sido publicadas y no están incluidas en el modelo de Azpeitia y colaboradores (2021) [23]. A continuación se explicarán los elementos que conforman a la red genética y las regulaciones entre ellos. La visualización gráfica de la red genética después de incorporarle dichos elementos se puede observar en la Fig. 2.1.

Modelo de red genética de Azpeitia y colaboradores (2021)

El modelo de Azpeitia y colaboradores (2021)[23] está conformado por algunos de los elementos principales de la RRG detrás de la transición floral en *A. thaliana*. Esto incluye a los genes *AP1* y *CAULIFLOWER* (*CAL*), *LFY*, *TFL1*, *SOC1*, *AGAMOUS-LIKE 24* (*AGL24*) y *XAANTAL2* (*XAL2*).

Las RRG pueden ser descritas como multigráficas dirigidas, donde cada vértice representa a una molécula y sus aristas de salida corresponden a las regulaciones que esta molécula ejerce sobre otras (ver la sección Preliminares para más detalles). En la gráfica de la red del modelo de Azpeitia y colaboradores (2021) [23] se optó por agrupar a los genes *AP1* y *CAL* en un solo vértice denominado *AP1/CAL*, ya que son genes homólogos y muestran actividades redundantes en la activación del desarrollo floral

Red SALT+FT

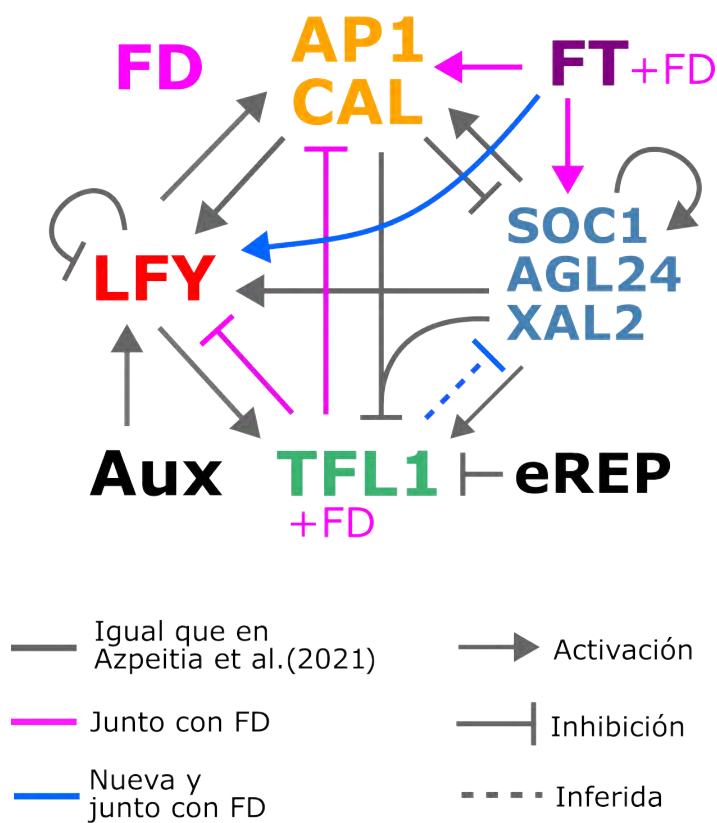


Figura 2.1: Visualización gráfica de la red SALT+FT

Los colores de las las aristas indican si dicha regulación se mantiene sin cambios con respecto a la red SALT de Azpeitia y colaboradores (gris), si es una regulación nueva (azul) o si es una regulación generada en complejo proteico con FD (rosa). Nótese que las dos regulaciones nuevas también son regulaciones generadas por los complejos con FD.

[18]. De manera similar, los genes *SOC1*, *AGL24* y *XAL2* pertenecen a la misma familia de factores de transcripción y muestran actividades comunes en sus regulaciones, en particular aquellas hacia *TFL1* [21, 23], por lo que los tres fueron combinados en un único vértice llamado SAX.

A este modelo de Azpeitia y colaboradores [23] se le denominará SALT (de SAX, *AP1/CAL*, *LFY* y *TFL1*).

Además de estos elementos genéticos, el modelo incorpora tres componentes adicionales como inputs: la hormona auxina, una señal F (que representa a una señal inductora de floración) y un represor transitorio de *TFL1*, denominado eREP, que representa la represión temprana hacia *TFL1* en el primordio floral joven de parte de los genes *SOC1*, *AGL24*, *SHORT VEGETATIVE PHASE*, y *SEPALLATA4*. Al ser inputs, estos tres componentes influyen en otros elementos de la red, pero no reciben ninguna regulación, es decir, su expresión no depende de otros factores dentro del modelo.

Entre los elementos genéticos nombrados se han registrado múltiples regulaciones de activación e inhibición (Ver el Cuadro A.1 en el Apéndice) las cuales fueron incluidas en el modelo. En la Fig. 2.1 se pueden observar los elementos de la red SALT así como las regulaciones de activación e inhibición entre ellos.

Incorporación de los genes FT y FD

El presente proyecto busca entender cómo la señal inductora de floración, en particular la proteína FT, afecta la expresión genética en las células meristemáticas generando una transición floral. Para ello, se integró la proteína FT a la red SALT, en lugar del input F del modelo original, el cual es una representación abstracta de una señal inductora de floración. Una vez que FT llega a las células meristemáticas, activará la expresión de varios genes incluyendo a *AP1*, *LFY* y *SOC1* [34, 35, 36]. Para poder generar estas activaciones, FT requiere unirse con la proteína FD formando un complejo [34, 39]. Esta formación de un complejo con FD no es única de FT, pues el producto de *TFL1* también forma un complejo con FD, el cual es necesario para poder unirse a sus genes blanco e inhibirlos [54, 41]. De hecho, es la proteína FD la que se une directamente a las secuencias promotoras de los genes blanco y, dependiendo de si está formando un complejo con FT o con TFL1, dicha unión generará una activación o inhibición, respectivamente, de la transcripción del gen blanco [34, 39, 38, 41]. Los complejos formados por FD con FT o TFL1 serán nombrados FT/FD y TFL1/FD en este trabajo, respectivamente.

Por lo tanto, en la RRG se incluyeron cuatro nuevos vértices correspondientes a los genes FT y FD, y a los complejos FT/FD y TFL1/FD. Al incluir estos vértices también se tuvieron que modificar las regulaciones generadas por FT (antes F) y por *TFL1*, de tal forma que ahora todas sus regulaciones son generadas por sus complejos con FD. Esta red actualizada con nuevas aristas y vértices, así como cambios en las regulaciones desde *TFL1* y FT, será nombrada **SALT+FT**. Su gráfica se observa en la Fig. 2.1.

Regulaciones nuevas

Se realizó una búsqueda en la literatura disponible hasta la fecha sobre posibles regulaciones entre los genes de la red que no hayan sido incorporadas en la red SALT.

Se encontró que existe una activación directa de FT hacia *LFY* [41].

También se encontró una posible regulación de *TFL1* hacia genes SAX gracias a resultados experimentales que muestran un aumento en la expresión de *SOC1* [41] y una disminución en *XAL2* [21] dada una pérdida de función de *TFL1*. Estos dos resultados sugieren una inhibición y una activación, respectivamente, hacia genes SAX de parte de *TFL1*. Al ser regulaciones contrarias y tener únicamente el sustento de cambios de expresión de dichos genes, la información que sustenta una regulación de *TFL1* a SAX no es suficiente como para confirmar su existencia. Por lo que dicha regulación se tomará como posible más no obligatoria al momento de generar el modelo. Como se explicó previamente, las regulaciones de FT y *TFL1* son realizadas únicamente cuando éstos se encuentran en complejo con FD, por lo que se integraron de esa forma a la red SALT+FT.

Estas dos nuevas regulaciones se pueden observar en la Fig. 2.1 como aquellas aristas en azul. También se pueden encontrar en el Cuadro A.1.

2.2 Modelado de la dinámica de la red

Nos interesa estudiar cómo varía la expresión de los genes de la red SALT+FT a lo largo del tiempo, ya que esto permitirá evaluar si la expresión de los genes alcanza un estado final similar a la expresión genética observada experimentalmente.

Para lograrlo, se le asignó a cada vértice de la red SALT+FT una ecuación diferencial que describe cómo cambia su expresión en función del tiempo. Estas ecuaciones integran las regulaciones de activación e inhibición hacia el vértice en cuestión, representadas mediante *Ecuaciones de Hill*.

Una Ecuación de Hill que representa una regulación positiva de parte de una molécula x_i hacia una molécula x_j tiene la forma:

$$\frac{dx_j(t)}{dt} = V_j \frac{x_i(t)^n}{k_{i,j}^n + x_i(t)^n} \quad (2.1)$$

mientras que una que representa una regulación negativa desde una molécula x_i hacia una molécula x_j tiene la forma:

$$\frac{dx_j(t)}{dt} = V_j \frac{k_{i,j}^n}{k_{i,j}^n + x_i(t)^n} \quad (2.2)$$

Aquí, $x_i(t)$ representa la concentración de la molécula reguladora x_i al tiempo t .

$V_j \in \mathbb{R}$ es la velocidad máxima de producción de la molécula x_j . En este trabajo se mantuvo a $V_j = 1$ para todas las regulaciones del modelo. Esto debido a que no se encontró información que nos pudiera indicar la velocidad de las regulaciones del modelo. Además, esto facilitó la búsqueda de valores de parámetros. $k_{i,j} \in \mathbb{R}$ es la constante de disociación la cual es inversa a la afinidad de unión de la proteína x_i al

promotor del gen x_j . En términos biológicos, esta constante define la concentración de x_i necesaria para alcanzar la mitad de la velocidad máxima de producción V_j . Finalmente, $n \in \mathbb{R}$ es el Coeficiente de Hill, que representa el número de proteínas x_i que se requieren para unirse al promotor de x_j . Una explicación más detallada sobre los elementos de las ecuaciones de Hill, así como de su desarrollo, se encuentra en la sección de Preliminares.

Las ecuaciones diferenciales de cada vértice de la red SALT+FT también integran la asociación y disociación de sus complejos utilizando la Ley de Acción de Masas, cuya definición se encuentra en Preliminares.

A continuación se muestra el sistema de ecuaciones diferenciales de la red SALT+FT:

$$\frac{dL}{dt} = \boxed{\frac{CFF}{k_{F,L} \left(1 + \frac{CTF}{k_{T,L}}\right) + CFF}} \left(\frac{aux + aux_b}{aux + aux_b + k_{aux,L}} \cdot \frac{k_{L,L}^n}{k_{L,L}^n + L^n} \cdot \frac{S^n}{k_{S,L}^n + S^n} + \frac{A^n}{k_{A,L}^n + A^n} \right) - \delta L \quad (2.3a)$$

$$\frac{dA}{dt} = \boxed{\frac{CFF}{k_{F,A} \left(1 + \frac{CTF}{k_{T,A}}\right) + CFF}} \left(\frac{L^n}{k_{L,A}^n + L^n} + \frac{S^n}{k_{S,A}^n + S^n} \right) + (kd_{SA} DSA - ka_{SA} S A) - \delta A \quad (2.3b)$$

$$\frac{dS}{dt} = \frac{k_{A,S}^n}{k_{A,S}^n + A^n} \left(\boxed{\frac{CFF}{k_{CFF,S} + CFF}} + \frac{S^n}{k_{S,S}^n + S^n} \right) + (kd_{SA} DSA - ka_{SA} S A) - \delta S \quad (2.3c)$$

$$\frac{dT}{dt} = \left(\frac{S^n}{k_{S,T}^n + S^n} \cdot \frac{k_{R,T}}{k_{R,T} + R} \cdot \frac{k_{DSA,T}^n}{k_{DSA,T}^n + DSA^n} \right) + \frac{L^n}{k_{L,T}^n + L^n} + \boxed{(kd_{TF} CTF - ka_{TF} T FD)} - \delta T \quad (2.3d)$$

$$\boxed{\frac{dFT}{dt} = (kd_{FF} CFF - ka_{FF} FT FD)} \quad (2.3e)$$

$$\boxed{\frac{dFD}{dt} = (kd_{FF} CFF - ka_{FF} FT FD) + (kd_{TF} CTF - ka_{TF} T FD) + \delta CTF} \quad (2.3f)$$

$$\frac{d aux}{dt} = -\delta aux \quad (2.3g)$$

$$\frac{dR}{dt} = -\delta R \quad (2.3h)$$

$$\frac{dDSA}{dt} = (ka_{SA} S A - kd_{SA} DSA) - \delta DSA \quad (2.3i)$$

$$\frac{dCFF}{dt} = (ka_{FF} FT FD - kd_{FF} CFF) \quad (2.3j)$$

$$\frac{dCTF}{dt} = (ka_{TF} T FD - kd_{TF} CTF) - \delta CTF \quad (2.3k)$$

Donde L , A , S , T , aux y R representan la concentración al tiempo t de los vértices LFY, AP1/CAL, SAX, TFL1, auxina y eRep respectivamente. DSA representa la concentración al tiempo t del dímero formado entre SAX y AP1/CAL. aux_b representa un nivel basal de actividad de auxina. Las variables CFF y CTF son la concentración al tiempo t del complejo FT/FD y el complejo TFL1/FD, respectivamente. Por su parte T , FT y FD representan la concentración al tiempo t de TFL1, FT y FD que se encuentran en forma libre (no están en un complejo).

Las constantes o parámetros del sistema son: el coeficiente de Hill n , las constantes de equilibrio también conocidas como afinidad $k_{i,j}$, las constantes de asociación (ka_{XY}) y disociación (kd_{XY}) de los dímeros y complejos protéicos formados entre las proteínas X y Y, y la tasa de degradación δ .

Las secciones destacadas en verde representan los cambios que se realizaron con respecto al modelo de la red SALT de Azpeitia y colaboradores (2021) [23] para poder integrar a la proteína FT.

En las siguientes secciones se explicará cómo están definidas estas ecuaciones, los significados de cada parámetro y la definición de sus valores.

2.2.1 Regulaciones, parámetros e inputs del modelo

Regulaciones de activación e inhibición

Las ecuaciones de LFY , $AP1/CAL$, SAX y $TFL1$ (ecuaciones (2.3a), (2.3b), (2.3c), (2.3d)) se conforman de diferentes regulaciones de activación e inhibición. En su mayoría, estas regulaciones están representada por una Ecuación de Hill, la cual es una forma de representar regulaciones que promueven o reducen la expresión genética, como se muestra en las ecuaciones (2.1) y (2.2), respectivamente (ver Preliminares para más detalles). Estas regulaciones se encuentran multiplicándose o sumándose, lo cual representa una actividad dependiente (multiplicativa) o independiente (aditiva) entre ellas [56].

Por ejemplo, dejando de lado las regulaciones de parte de FT y $TFL1$, el resto de las regulaciones que conforman a la ecuación de LFY ($\frac{dL}{dt}$, (2.3a)), son la activación de

parte de auxina, la auto inhibición de parte de *LFY*, la activación de parte de *SAX* y la activación de parte de *AP1/CAL*. Todas ellas se muestran en forma de una Ecuación de Hill. En esta ecuación, las regulaciones de auxina, *LFY* y *SAX* son dependientes una de la otra, mientras que la de *AP1/CAL* no depende de ninguna de las otras dos. Las regulaciones que no están en forma de Ecuación de Hill son aquellas en $\frac{dA}{dt}$ (2.3b) y $\frac{dL}{dt}$ (2.3a) que están resaltadas en verde y que son realizadas por parte de *FT* y *TFL1*. La explicación de estas regulaciones se dará más adelante en la sección Competencia Inhibitoria.

Los parámetros $k_{i,j}$ de cada Ecuación de Hill representan a constantes de equilibrio o afinidad de unión de la proteína i al promotor del gen j , donde $i \in \{L, A, S, T, aux, R, DSA, CFF, CTF\}$ y $j \in \{L, A, S, T\}$. El valor de todos los parámetros $k_{i,j}$ ya se encontraba definido manualmente en Azpeitia y colaboradores (2021) [23] y se decidió mantener dichos valores en el modelo actual (ver Cuadro A.2 en el Apéndice).

Como se explicó previamente, el Coeficiente de Hill n representa el número de proteínas i que se requieren para unirse al promotor del gen blanco j (más detalles en Preliminares). Para todas las variables i que representan un factor de transcripción, el valor de n se establece en 2, reflejando la necesaria formación de dímeros de estas moléculas para poder actuar (en este caso es la formación de homodímeros, que significa que ambos componentes del dímero son idénticos). Es decir, para unirse al gen blanco y regular su expresión, la proteína reguladora debe formar un complejo con otra proteína idéntica a ella [57]. El resto de variables i que no representan a factores de transcripción, al ser moléculas que pueden actuar en solitario, tendrán un valor de 1 para su Coeficiente de Hill n , por lo tanto no se verá representado en las Ecuaciones de Hill de dichas regulaciones.

Dimerización

Dado que *DSA* representa al dímero de *AP1/CAL* con *SAX*, su ecuación diferencial (ecuación (2.3i)) se conforma por su dimerización (unión de las dos moléculas en una sola, el dímero) y disociación (separación del dímero en las dos moléculas originales), siguiendo la Ley de Acción de Masas (ver Preliminares).

Los parámetros ka_{SA} y kd_{SA} correspondientes a la tasa de asociación y disociación del dímero también se encontraban definidos manualmente por Azpeitia y colaboradores (2021) [23] y sus valores se mantuvieron sin cambios en el modelo actual (ver Cuadro A.2 en el Apéndice).

Las ecuaciones de *AP1/CAL* (2.3b) y *SAX* (2.3c) también dependen de la dimerización y disociación del dímero. Mientras que la dimerización aumenta la producción de *DSA* y la disociación la disminuye, en *AP1/CAL* y *SAX* ocurre de forma contraria.

Degradación

La mayoría de las ecuaciones del sistema incluyen una tasa de degradación δ multiplicando a la concentración de su variable correspondiente al tiempo t (aquellas ecuaciones que no contienen dicha degradación se indicarán más adelante). Este término captura la degradación continua de proteínas dentro de la célula, un proceso necesario para un

correcto funcionamiento celular [58]. En el modelo, δ tiene el mismo valor para todas las variables, fijado en 0.1/minuto. Este valor representa una degradación constante del 10 % cada minuto de la concentración total de cada variable, lo que equivale a una vida media de aproximadamente 7 minutos para cada proteína. Aunque este valor es menor al registrado para la vida media de varias proteínas [59], aún se mantiene dentro de los rangos observados en muchas otras proteínas [60].

Las ecuaciones que no contienen una tasa de degradación son $\frac{dFT}{dt}$ (2.3e), $\frac{dFD}{dt}$ (2.3f) y $\frac{dCFF}{dt}$ (2.3j). Esto se eligió debido a un supuesto de conservación en dichas variables en el modelo. En el modelo actual, se asume que las concentraciones totales de FT y de FD se mantienen constantes, donde $FT_{Total} = FT + CFF$ y $FD_{Total} = FD + CFF + CTF$. Esto implica que en el modelo sus tasas de producción y degradación son iguales, no existe un flujo de entrada o salida de estas moléculas en el sistema. La dinámica de FT_{Total} y FD_{Total} depende únicamente de su distribución entre su forma libre y su forma en complejo. Es debido a esto que dichos elementos no contienen una tasa de degradación. No incluir síntesis o degradación global de FT ni FD en el modelo permite centrar el análisis en el papel de FT como regulador, así como la dinámica de competencia con $TFL1$ por la formación de los complejos, los cuales son parte de los objetivos principales del presente trabajo. Sin embargo, el complejo $TFL1/FD$ sí contiene una tasa de degradación en su ecuación (2.3k). Esta inclusión fue una condición necesaria impuesta por la dinámica del sistema para poder reproducir los estados meristemáticos observados en planta.

Inputs del modelo

En la red SALT+FT los vértices auxina y eRep son inputs (Fig. 2.1, por lo que su expresión no depende de ningún otro elemento de la red. La hormona auxina muestra una expresión que decae exponencialmente con el tiempo, representada en su ecuación diferencial (2.3g) por la constante de degradación δ multiplicando al valor de auxina al tiempo t . Lo mismo ocurre para la expresión de eRep (2.3h).

Además de un nivel de auxina variable a lo largo del tiempo, se introdujo un nivel basal de auxina (aux_b), que representa la síntesis, importación y señalización de esta hormona en el meristemo apical, y se mantiene como una constante.

2.2.2 Ecuaciones de los elementos relacionados con FT

La incorporación de FT al modelo de la red SALT requiere que también se agregue al gen FD y a los complejos FT/FD y $TFL1/FD$.

La ecuación del cambio en la expresión de FT libre, $\frac{dFT}{dt}$ (2.3e), depende únicamente de la asociación con FD para formar el complejo FT/FD (CFF en las ecuaciones), y de la disociación de dicho complejo. En este caso, la asociación del complejo implica una disminución en el FT libre y la disociación un aumento. De esta forma, el FT total del sistema es un valor constante donde $FT_{Total} = FT_{Libre} + CFF$. Como $TFL1$ se ve afectado de la misma manera que FT por la asociación y disociación del complejo $TFL1/FD$ formado con FD , a su ecuación (2.3d) también se le agregaron dichos elementos (la sección de su ecuación subrayada en verde).

Por su parte, la ecuación del cambio de expresión de FD libre, $\frac{dFD}{dt}$ (2.3f), dependerá de las dos asociaciones y disociaciones con FT y con TFL1. Al igual que FT, el FD total del sistema es un valor constante donde $FD_{Total} = FD_{Libre} + CFF + CTF$.

Así como en la ecuación del dímero DSA, las ecuaciones diferenciales de ambos complejos FT/FD y TFL1/FD (CFF y CTF en las ecuaciones (2.3j) y (2.3k), respectivamente) se conforman por la asociación y disociación de sus elementos. En este caso, la asociación implica un aumento en el complejo y la disociación una disminución.

Finalmente, para poder obtener un modelo que cumpliera con lo observado en laboratorio (como se explicará más adelante), se tuvo que agregar una degradación al complejo TFL1/FD (CTF en las ecuaciones). Como FD es un elemento de la red cuyo valor total es una constante, entonces para evitar que la degradación a CTF modificara dicha constante se le sumó a su ecuación esa misma degradación.

2.2.3 Competencia inhibitoria

Nótese que ambos complejos FT/FD y TFL1/FD tienen los mismos genes blanco (*AP1/CAL*, *LFY* y *SAX*), pero cada uno los regula de forma contraria; FT/FD los activa mientras que TFL1/FD los inhibe (Fig. 2.1). Debido a que la unión tanto de FT como de TFL1 a sus genes blancos se lleva a cabo por FD, ambos complejos no sólo regulan a los mismos genes, sino que requieren unirse al mismo sitio de unión de dichos genes para poder regularlos. Esto implica una fuerte competencia entre los dos complejos.

Se incluyó esta competencia en el modelo usando la ecuación bioquímica de Competencia Inhibitoria (ver Preliminares), con la cual se incluyen ambas regulaciones dentro de un mismo módulo en la ecuación final. La Competencia Inhibitoria incluye un activador y un inhibidor hacia el gen blanco. En este caso el complejo FT/FD activa mientras que el complejo TFL1/FD inhibe. Se decidió usar esta ecuación ya que describe una interacción en donde el activador y el inhibidor se unen al mismo sitio de unión de la molécula blanco.

Una de las nuevas regulaciones en la red es la posible inhibición de *TFL1* a los genes *SAX*, por lo que también se consideró la posibilidad de agregarla como Competencia Inhibitoria en su ecuación. Sin embargo, no se pudo obtener un modelo con esa regulación y que produjera los resultados esperados. Más adelante, en la subsección Parámetros de Competencia Inhibitoria, dentro de la sección de Definición de Parámetros, se explica más a detalle este intento.

2.3 Análisis matemático del modelo

El sistema (2.3) se puede escribir de la siguiente forma:

$$\dot{X} = F(X) - DX \quad (2.4)$$

donde $X \in \mathbb{R}_+^{11}$ es el vector columna $X = (L, A, S, T, FT, FD, aux, R, DSA, CFF, CTF)^T$, $F(X) = (F_1(X), \dots, F_{11}(X))$, cada F_j es la derivada con respecto a t de cada entrada del vector X , y D es la matriz diagonal $D = \text{diag}(\delta L, \delta A, \dots, \delta CTF)$.

El vector X se encuentra en el hipercuadrante positivo dado que cada variable del sistema (2.3) representa la concentración de dicha molécula. Es por ello que las condiciones iniciales biológicamente factibles son mayores o iguales a cero.

2.3.1 Existencia y unicidad de soluciones

Para probar la existencia y unicidad de soluciones del sistema (2.4) a partir de ciertas condiciones iniciales, se usará el Teorema de Existencia y Unicidad:

Sea $D \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ un rectángulo cerrado que contiene a (t_0, x_0) , y sea $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ continua en t y localmente Lipschitz en x . Entonces existe $\varepsilon > 0$ tal que el problema de valor inicial $x'(t) = f(t, x(t))$, $x(t_0) = x_0$ tiene una única solución en $t_0 - \varepsilon, t_0 + \varepsilon$ [61].

Sabemos que una función continuamente diferenciable en y es localmente Lipschitz en y . Por lo tanto, para demostrar la existencia y unicidad de soluciones del sistema (2.4) con condición inicial $X(0)$, donde cada componente de $X(0)$ es no negativa, basta demostrar que la función $F(X)$ es diferenciable y que su derivada es continua en un conjunto abierto que contenga a $X(0)$. Cada $F_i(X)$ se compone de funciones racionales (Ecuaciones de Hill, Ecuaciones de Competencia Inhibitoria) y productos entre variables y constantes. Sabemos que las Ecuaciones de Hill son funciones diferenciables y cuya derivada es continua. Lo mismo aplica para las Ecuaciones de Competencia Inhibitoria. Los productos entre variables y constantes, al ser polinomios, son funciones diferenciables y con derivada continua. Por lo tanto, toda función $F_i(X)$ es diferenciable y su derivada es continua.

Por el Teorema de Existencia y Unicidad tenemos que para toda condición inicial $X(0)$ no negativa, el sistema (2.4) tiene una solución única.

2.3.2 Positividad de soluciones

Como las variables del sistema (2.3) representan concentraciones moleculares, entonces las soluciones del sistema deben ser no negativas para todo $t \geq 0$. Es por ello que a continuación se demostrará que, dadas condiciones iniciales positivas, las soluciones del sistema permanecen positivas.

Teniendo el sistema

$$\dot{x}_i = F_i(X) - \delta_i x_i, \quad i = 1, \dots, 11$$

donde $F_i(X) \geq 0$ para todo $X \in \mathbb{R}_+^{11}$ y $\delta_i \geq 0$. Si $X(0) \in \mathbb{R}_+^{11}$, entonces $X(t) \in \mathbb{R}_+^{11}$ para todo $t \geq 0$.

Se realizará la demostración por contradicción: Supongamos que existe un tiempo $t_1 > 0$ tal que la solución satisface $X(t_1) \notin \mathbb{R}_+^{11}$. Definimos

$$t_0 = \inf\{t > 0 : \text{existe } i \in 1, \dots, 11 \text{ con } x_i(t) < 0\}$$

Por definición de t_0 y por continuidad de las soluciones, se cumple que $x_i(t) \geq 0$ para todo $t < t_0$ y para todo i , donde $X(t_0) \in \mathbb{R}_+^{11}$, y existe al menos un índice k tal que $x_k(t_0) = 0$. Evaluando la ecuación diferencial correspondiente a x_k en t_0 , obtenemos

$$\dot{x}_k(t_0) = F_k(X(t_0)) - \delta_k x_k(t_0) = F_k(X(t_0)) \geq 0$$

ya que $X(t_0) \in \mathbb{R}_+^{11}$ y $x_k(t_0) = 0$. Esto implica que la trayectoria no puede cruzar el hiperplano $x_k = 0$ hacia valores negativos en el punto t_0 , lo cual contradice la definición de t_0 como el tiempo ínfimo en el que alguna componente se hace negativa. Por lo tanto, $X(t) \in \mathbb{R}_+^{11}$ para todo $t \geq 0$.

2.3.3 Solución del sistema de ecuaciones

Dado que el sistema de ecuaciones (2.3) no tiene una solución analítica, se recurrió a un análisis numérico para estudiar su dinámica.

Esto se realizó usando la paquetería Scipy.integrate de Python usando el solver `solve_ivp` con el método LSODA.

Con este análisis se recuperaron los estados al tiempo final de la simulación, los cuales serán nombrados **estados finales**. Los estados finales del sistema (2.4) describen el estado en el que se encuentra el meristemo, ya que dicho estado está determinado por la expresión de sus genes.

En la sección Análisis matemático de los puntos de equilibrio del Apéndice se encuentra un análisis breve para determinar si algunos de los estados finales encontrados son puntos de equilibrio en términos matemáticos. El encontrar si todos los estados finales son efectivamente puntos de equilibrio, además de determinar su estabilidad, se dejará como trabajo a futuro para el presente proyecto.

2.4 Estados del meristemo

Se busca que el sistema de ecuaciones (2.3) de la red SALT+FT refleje la transición floral de *A. thaliana* al describir los estados de los meristemos durante dicha transición. El estado final al que llega el sistema de ecuaciones es el vector

$$X = [X_{LFY}, X_{AP1/CAL}, X_{SAX}, X_{TFL1}, X_{FT}, X_{FD}, X_{aux}, X_{eRep}, X_{DSA}, X_{CFF}, X_{CTF}] \quad (2.5)$$

donde X_i denota el valor de equilibrio de la variable i . Dado que el estado de un meristemo en la transición floral está determinado por la expresión de sus genes, entonces X describe el estado en el que se encuentra el meristemo.

Para que los estados finales X_i correspondan con lo observado experimentalmente [34, 21, 62] se espera que pertenezcan a alguno de los siguientes grupos:

- Estado vegetativo (VEG): Todos los elementos de X_i se encuentran inactivos.
- Estado de inflorescencia (INF): SAX y el complejo TFL1/FD (CTF) están activos, mientras que LFY y $AP1/CAL$ inactivos
- Estado floral (FLO): LFY y $AP1/CAL$ están activos, mientras que SAX y el complejo TFL1/FD (CTF) están inactivos.

Es decir que el grupo al que pertenezca cada estado final X se determina con la siguiente función:

$$s(X) = \begin{cases} FLO & \text{si } X_{LFY} \geq k_L \wedge X_{AP1/CAL} \geq k_A \\ INF & \text{si } (X_{LFY} < k_L \vee X_{AP1/CAL} < k_A) \wedge X_{CTF} \geq k_T \\ VEG & \text{si } (X_{LFY} < k_L \vee X_{AP1/CAL} < k_A) \wedge X_{CTF} < k_T \end{cases} \quad (2.6)$$

donde $k_L, k_A, k_T \in \mathbb{R}$

Además, se ha demostrado experimentalmente [34, 63, 17] que el estado (ya sea vegetativo, de inflorescencia o floral) en el que se encuentre cada meristemo en *A. thaliana* depende de la actividad de FT y de la auxina, de la siguiente forma:

- Cuando no se está produciendo FT en la planta: todos los meristemos se encuentran en estado VEG sin importar el nivel de actividad de la auxina.
- Cuando la producción de FT sobrepasa un umbral m_{FT} : el SAM, que tiene una baja actividad de auxina, se transforma a estado INF. Los meristemos INF producen nuevos meristemos en zonas donde la actividad de la auxina es alta. Estos nuevos meristemos también tendrán el estado INF.
- Cuando la producción de FT continúa aumentando y sobrepasa un nuevo umbral M_{FT} : los nuevos meristemos que se formen en zonas donde la actividad de la auxina es alta adquirirán el estado de FLO, pero los meristemos que ya se encuentran formados tienen una baja actividad de las auxinas y se mantendrán en estado INF.

Este proceso de transición floral se puede observar en las gráficas de la Fig. 2.2. En el Cuadro 2.1 se pueden observar los estados finales que representan los estados meristemáticos durante la transición floral y las condiciones iniciales que llevan a cada uno.

estado final	Condiciones iniciales	Significado biológico
$X_i = 0 \forall X_i \in X$	$FT(0) \leq m_{FT}$	Vegetativo
$(L^* < k_L \vee A^* < k_A) \wedge CTF^* \geq k_T$	$m_{FT} < FT(0) < M_{FT}$	Inflorescencia
$(L^* < k_L \vee A^* < k_A) \wedge CTF^* \geq k_T$	$M_{FT} < FT(0)$ y $aux(0) = 0$	Inflorescencia
$(L^* \geq k_L \vee A^* \geq k_A) \wedge CTF^* < k_T$	$M_{FT} < FT(0)$ y $aux(0) = 10$	Flor

Cuadro 2.1: Tres grupos de estados finales. Donde $k_L, k_A, k_T, m_{FT}, M_{FT} \in \mathbb{R}$

Se realizó una optimización manual de parámetros para lograr que el sistema de ecuaciones (2.3) genere los estados finales deseados bajo las condiciones adecuadas de FT y auxina. En la siguiente sección se explicará cómo se realizó dicha optimización.

2.5 Definición de parámetros

Una vez definido el sistema de ecuaciones (2.3) de la red SALT+FT, se prosiguió a encontrar los valores de parámetros que permitieran obtener la transición floral como

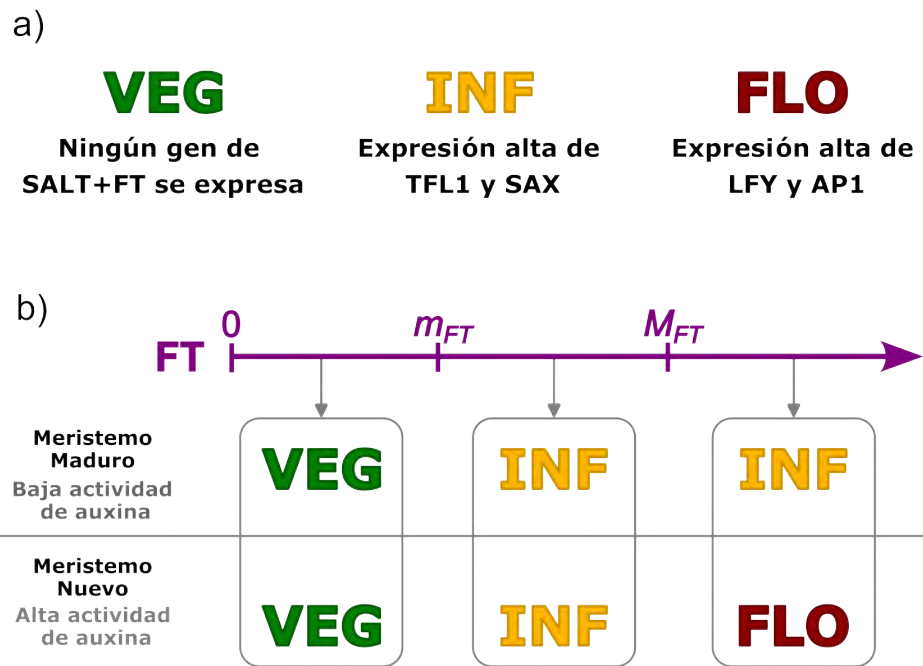


Figura 2.2: Estados posibles del meristemo durante la transición floral

a) Expresión que muestran los genes de SALT+FT en los meristemos con cada estado durante la transición floral. b) Diferentes estados observados en los meristemos dependiendo de la cantidad de FT y la actividad de la auxina: si la cantidad total de FT es nula o casi nula todos los meristemos están en estado VEG; si el total de FT es mayor a m_{FT} pero menor a M_{FT} los meristemos maduros transitan de VEG a INF y los nuevos meristemos se producirán con un estado INF; si FT supera el umbral M_{FT} los meristemos maduros se mantendrán en su estado INF mientras que los meristemos que se formen a partir de entonces lo harán en estado FLO.

se explicó en la sección anterior. Para ello, se decidió dejar los valores de los parámetros que ya se encontraban en el modelo de Azpeitia y colaboradores (2021)[23], incluyendo los valores del coeficiente de Hill n , la tasa de degradación δ , la mayoría de las constantes de afinidad de unión o disociación $k_{i,j}$, y las constantes de asociación y disociación ka_{SA} y kd_{SA} del dímero DSA.

Los parámetros cuyos valores faltaban por definirse eran:

- Los cuatro parámetros de los complejos FT/FD y TFL1/FD: dos de tasa de asociación (ka) y dos de disociación (kd).
- Los seis parámetros $k_{F,L}$, $k_{T,L}$, $k_{F,A}$, $k_{T,A}$, $k_{F,S}$, $k_{T,S}$ necesarios para integrar las ecuaciones de Competencia Inhibitoria.

Como resultado, el sistema de ecuaciones actualizado tiene un total de diez parámetros nuevos: ka_{FF} , kd_{FF} , ka_{TF} , kd_{TF} , $k_{F,L}$, $k_{T,L}$, $k_{F,A}$, $k_{T,A}$, $k_{F,S}$, $k_{T,S}$ cuyos valores se buscaron manualmente como se explicará en las siguientes dos subsecciones.

Parámetros de los complejos

Se inició la búsqueda manual ajustando los cuatro parámetros de asociación y disociación: ka_{FF} , kd_{FF} , ka_{TF} , kd_{TF} .

Dado que los seis parámetros de Competencia Inhibitoria aún no han sido definidos, la búsqueda de los cuatro parámetros de los complejos se hizo en un sistema de ecuaciones sin incluir Competencia Inhibitoria ni las dos regulaciones nuevas FT/FD→LFY y TFL1/FD→SAX. Para ello, las regulaciones de FT y *TFL1* se dejaron como Ecuaciones de Hill (como en las Ec. (2.1) y (2.2)), siguiendo la estructura de las ecuaciones de la red SALT en Azpeitia y colaboradores (2021) [23]:

$$\frac{dL}{dt} = \left(\frac{k_{T,L}^n}{k_{T,L}^n + T^n} \right) \left(\frac{aux + aux_b}{k_{aux,L} + aux + aux_b} \frac{k_{L,L}^n}{k_{L,L}^n + L^n} \frac{S^n}{k_{S,L}^n + S^n} + \frac{A^n}{k_{A,L}^n + A^n} \right) - \delta L \quad (2.7a)$$

$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} = & \left(\frac{k_{T,A}^n}{k_{T,A}^n + T^n} \right) \left(\frac{L^n}{k_{L,A}^n + L^n} + \frac{S^n}{k_{S,A}^n + S^n} \frac{F}{k_{F,A} + F} \right) \\ & + (kDis_{SA} DSA - kDim_{SA} S A) - \delta A \end{aligned} \quad (2.7b)$$

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} = & \left(\frac{k_{A,S}^n}{k_{A,S}^n + A^n} \right) \left(\frac{F}{k_{F,S} + F} + \frac{S^n}{k_{S,S}^n + S^n} \right) \\ & + (kDis_{SA} DSA - kDim_{SA} S A) - \delta S \end{aligned} \quad (2.7c)$$

Para la búsqueda de los cuatro parámetros de los complejos, se le asignó a cada uno un valor dentro del conjunto $\{100, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001\}$. Estos valores fueron seleccionados con base en los mismos rangos permitidos en el modelo de Azpeitia y colaboradores (2021)[23], donde usaron estudios experimentales para permitir rangos biológicamente plausibles. Con este rango de valores existen 625 combinaciones posibles para estos cuatro parámetros. Se recuperó la solución numérica del sistema de ecuaciones obtenida con cada una de estas combinaciones de valores de parámetros, y para cada una se registraron los estados finales obtenidos, los cuales recordemos que indican el estado del meristemo.

Al analizar las combinaciones se encontró que en todas ellas el cambio de INF a FLO siempre ocurrirá dado un FT lo suficientemente alto, incluso en meristemos maduros donde $aux(0) = 0$. De hecho, al analizar el modelo de Azpeitia y colaboradores (2021) [23] se encontró que el estado final correspondiente al estado FLO siempre está presente, incluso cuando FT (F en ese modelo) es cero (Fig. 2.3). Indicando que no hay un punto de bifurcación en el sistema inducido por FT. Sin embargo, biológicamente hablando, se observan los cambios de estado de meristemo que se explicaron en la sección anterior y que se muestran en la Fig. (2.2)b, donde a partir de condiciones iniciales similares con y sin auxina se observa al meristemo en estado INF o VEG cuando $FT < M_{FT}$. Por otra parte, cuando $FT > M_{FT}$ el meristemo se encuentra en el estado INF cuando $aux(0) = 0$ y FLO cuando $aux(0) = 10$. Por lo tanto, lo que esperamos es un modelo donde la transición floral (que el estado de los meristemos cambie de INF a FLO) ocurra en meristemos nuevos (con una auxina inicial alta, $aux(0) = 10$) a partir de que FT supera el umbral M_{FT} , y que los meristemos maduros (con una auxina inicial baja, $aux(0) = 0$) no tengan este cambio y mantengan su estado en INF incluso aunque FT supere el umbral.

Debido a esto, para identificar aquellas combinaciones de parámetros que logran generar los estados deseados en las condiciones adecuadas, se definieron un conjunto de condiciones que deberán satisfacer. Estas condiciones toman en consideración los dos resultados encontrados en el modelo: que el estado FLO siempre está presente, y que en el modelo SALT-FT siempre ocurrirá la transición de INF a FLO dado un FT lo suficientemente alto.

A continuación se definen las condiciones que las combinaciones de parámetros deben satisfacer donde, dependiendo del FT total que haya (FT_{Total}) y del valor inicial de auxina ($aux(0)$), se busca generar los siguientes estados s :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \text{si } FT_{Total} < m_{FT} & \implies s = \text{VEG}, \\ \text{si } m_{FT} \leq FT_{Total} < M_{FT}^+ \text{ y } aux(0) = 0 & \implies s = \text{INF}, \\ \text{si } m_{FT} \leq FT_{Total} < M_{FT} \text{ y } aux(0) = 10 & \implies s = \text{INF}, \\ \text{si } FT_{Total} \geq M_{FT} \text{ y } aux(0) = 10 & \implies s = \text{FLO} \end{array} \right. \quad (2.8)$$

donde $m_{FT}, M_{FT}, M_{FT}^+ \in \mathbb{R}$.

Recordemos que $FT_{Total} = FT_{Libre} + CFF$, donde CFF representa al complejo FT/FD. La primer condición de (2.8) busca que se mantenga un estado VEG cuando FT sea bajo, sin importar la edad del meristemo.

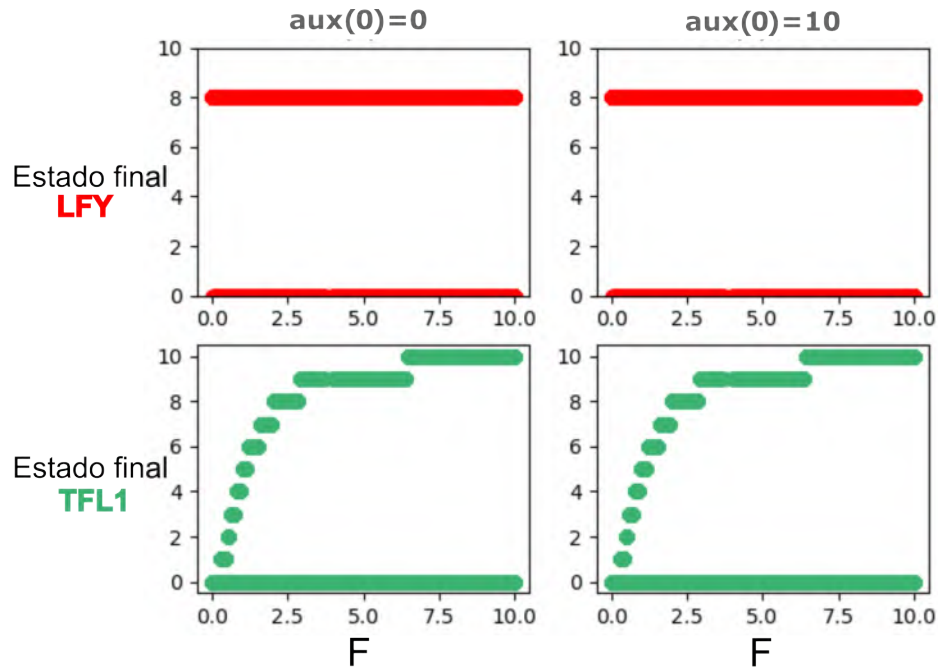


Figura 2.3: estados finales de LFY y $TFL1$ en modelo de Azpeitia y colaboradores (2021)[23]

Para valores de F del 0 al 10 en 100 pasos se recuperaron los estados finales obtenidos a partir de diferentes valores iniciales en los elementos de la red SALT. Esto se realizó para dos condiciones iniciales de auxina (0 y 10, en cada columna). Se muestran los resultados obtenidos para LFY y $TFL1$, con los que podemos observar que todo el tiempo existen dos estados en el modelo de Azpeitia y colaboradores: alto LFY con bajo $TFL1$ (correspondiente al estado FLO), y bajo LFY con alto $TFL1$ (correspondiente a INF).

	ka_{FF}	kd_{FF}	K_{DF}	$ka_{FF} + kd_{FF}$	ka_{TF}	kd_{TF}	K_{DT}	$ka_{TF} + kd_{TF}$
	100	100	1	200	100	0.001	0.00001	100.001
	100	100	1	200	10	0.01	0.001	10.01
	10	10	1	20	100	0.001	0.00001	100.001
	10	10	1	20	10	0.01	0.001	10.01
	1	1	1	2	100	0.001	0.00001	100.001
	1	1	1	2	10	0.01	0.001	10.01
promedio	37	37	1	74	55	0.0055	0.0001	55.0055

Cuadro 2.2: Combinaciones elegidas de parámetros de asociación y disociación.

Aquí se muestran aquellas combinaciones que cumplieron con las condiciones especificadas en (2.8), por lo que los resultados que generan son cercanos a los observados en la planta. En cada combinación se indican los valores de K_D para cada complejo, donde K_D indica la relación entre ka y kd : $K_{DF} = \frac{kd_{FF}}{ka_{FF}}$ y $K_{DT} = \frac{kd_{TF}}{ka_{TF}}$. También se indican los valores de la suma de ka y kd para cada complejo.

La tercera y cuarta condición de (2.8) buscan que en meristemos nuevos (donde $aux(0) = 10$) ocurra la transición floral (cambio de $s = \text{INF}$ a $s = \text{FLO}$) cuando FT_{Total} supere el umbral M_{FT} .

Por último, la segunda condición de (2.8) se definió considerando que en el modelo siempre ocurrirá la transición de INF a FLO dado un FT lo suficientemente alto. Puesto que esto no tiene sentido biológico (como se explicó previamente), se agregó esta condición para buscar las combinaciones de parámetros donde el umbral M_{FT}^+ sea lo más grande posible y de esta forma mantener lo más posible un estado $s = \text{INF}$ en meristemos maduros.

Para estas condiciones, el estado $s = s(X)$ se define por la función (2.6), la cual depende de los estados finales X .

Se buscaron combinaciones que cumplieran estas condiciones con un M_{FT}^+ lo más grande posible. Con las constantes $M_{FT}^+ = 1000$ y $M_{FT} = 5$ se obtuvieron 6 combinaciones de parámetros (Cuadro 2.2) que cumplen con todas las condiciones requeridas. Se eligió el valor promedio de estas combinaciones para los parámetros ka_{FF} , kd_{FF} , ka_{TF} , kd_{TF} .

Como se puede observar en el Cuadro 2.2, las 6 combinaciones que producen las expresiones observadas en la planta siempre cumplen con la desigualdad $K_{DF} > K_{DT}$, donde $K_{DF} = \frac{kd_{FF}}{ka_{FF}}$ y $K_{DT} = \frac{kd_{TF}}{ka_{TF}}$. Dado que las constantes K_D está relacionada con la afinidad entre ambos compuestos, este resultado muestra que para observar la transición floral, el modelo requiere que la afinidad de FD sea mayor por unirse a a TFL1 que a FT.

Además, se puede notar que en varias combinaciones, incluyendo el promedio, se cumple la desigualdad $ka_{FF} + kd_{FF} > ka_{TF} + kd_{TF}$, lo que significa que el proceso de asociación y disociación del dímero FT/FD debe ser más rápido que el del dímero TFL1/FD.

Una explicación detallada de estas dos desigualdades, además de una discusión sobre las implicaciones biológicas que esto conlleva, se discutirán en las secciones 4.1 y 4.2 del capítulo 4.

ka_{FF}	37
kd_{FF}	37
ka_{TF}	55
kd_{TF}	0.0055
k_{FA}	1
k_{TA}	1
k_{FL}	0.1
k_{TL}	0.01

Cuadro 2.3: Valores seleccionados manualmente para los nuevos parámetros

Los valores de los cuatro parámetros de los complejos son los promedios obtenidos de las mejores combinaciones encontradas.

Parámetros de Competencia Inhibitoria

Una vez definidos los parámetros de asociación y disociación de los complejos, se prosiguió a incluir en el sistema de ecuaciones a las dos regulaciones nuevas, FT/FD→LFY y TFL1/FD→SAX, y a representar las regulaciones de FT/FD y de TFL1/FD con la función de Competencia Inhibitoria. Para ello se incorporó la Competencia Inhibitoria a la ecuación de un gen a la vez, comenzando por $\frac{dA}{dt}$ (2.3b), siguiendo con $\frac{dL}{dt}$ (2.3a) y al final con $\frac{dS}{dt}$ (2.3c). En cada incorporación se exploraron los valores posibles para los dos nuevos parámetros que se agregan (k_{Fj} y k_{Tj} , donde j es el gen regulado), asignándoles valores dentro del conjunto $\{100, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001\}$ y buscando las combinaciones que cumplen las mismas cuatro condiciones (2.8) establecidas en la búsqueda de parámetros de los complejos.

En la ecuación de $AP1/CAL$, $\frac{dA}{dt}$, se encontraron tres combinaciones de k_{FA} y k_{TA} que satisfacen los criterios requeridos. Posteriormente, fijando a k_{FA} y k_{TA} en una de estas combinaciones ($k_{FA} = 1$, $k_{TA} = 1$), se repitió el mismo procedimiento con la ecuación de LFY , $\frac{dL}{dt}$, encontrando una combinación que cumple con las condiciones ($k_{FL} = 0.1$, $k_{TL} = 0.01$). Por último se intentó integrar la competencia inhibitoria en la ecuación de SAX , $\frac{dS}{dt}$, pero ninguna combinación de valores de k_{FS} y k_{TS} logra cumplir con las condiciones (2.8).

Por lo tanto, se incorporó la Competencia Inhibitoria únicamente a las ecuaciones de $AP1/CAL$ y LFY , mientras que la ecuación de SAX se mantuvo sin ella. Como resultado, no fue posible incluir en el sistema de ecuaciones la posible regulación de $TFL1$ sobre los genes SAX , al menos no mediante un mecanismo de Competencia Inhibitoria. Los valores elegidos para los ocho parámetros nuevos se encuentran en el Cuadro 2.3. Estos valores son con los que se trabajaron en el resto del proyecto.

2.6 Estados finales reflejan los estados del meristemo

Una vez definidos los ocho nuevos parámetros (con los valores del Cuadro 2.3), se resolvió numéricamente el sistema de ecuaciones (2.3) para obtener la evolución temporal

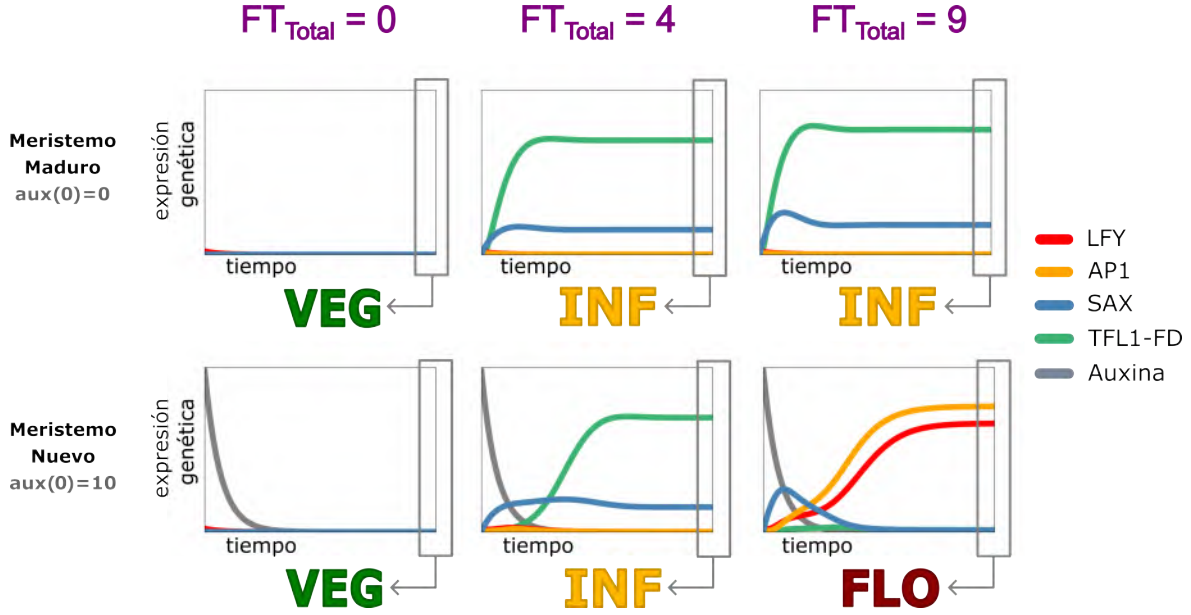


Figura 2.4: Expresión de los genes de SALT+FT a través del tiempo. Se observan simulaciones de SALT+FT para tres valores de FT total en las columnas (0, 4 y 9) y dos condiciones iniciales de auxina en las filas ($aux(0)=0$ representando un meristemo maduro y $aux(0)=10$ representando un meristemo nuevo). Dependiendo de las constantes de FT total y auxina inicial, el sistema puede alcanzar diferentes estados finales que representa al estado de dicho meristemo. El tiempo se encuentra en minutos, aquí se muestra un $t_{max} = 150$.

de cada variable (Fig. 2.4).

Los parámetros se definieron de tal forma que generan un máximo valor posible de 10 para todo elemento de la red SALT+FT. Este valor representa la máxima concentración posible de cada proteína en el meristemo. Aunque estas concentraciones podrían ser diferentes para cada proteína, no se cuenta con la información experimental que indique las concentraciones exactas. Es por ello que se decidió mantener el mismo máximo para todos los elementos.

Los estados finales (mostrados en la Fig. 2.5) se obtuvieron a partir de condiciones iniciales biológicamente consistentes con un meristemo joven que aún no ha experimentado la transición floral, en el que la expresión de todos los genes y complejos del modelo es inicialmente nula. La excepción a esto fueron $aux(0)$, $FT_{Total}(0)$ y $FD_{Total}(0)$, los cuales podían tener valores positivos representando la madurez del meristemo o la producción del florígeno FT.

Si comparamos las Figs. 2.4 y 2.5 con la Fig. 2.2 encontramos que el modelo de la red SALT+FT logra replicar el proceso de transición floral como se observa en *A. thaliana*.

2.7 Exploración de parámetros con *MCMC*

Para explorar posibles soluciones alternativas de los ocho parámetros ajustados manualmente, se empleó el método de Monte Carlo con Cadenas de Markov (*MCMC*)

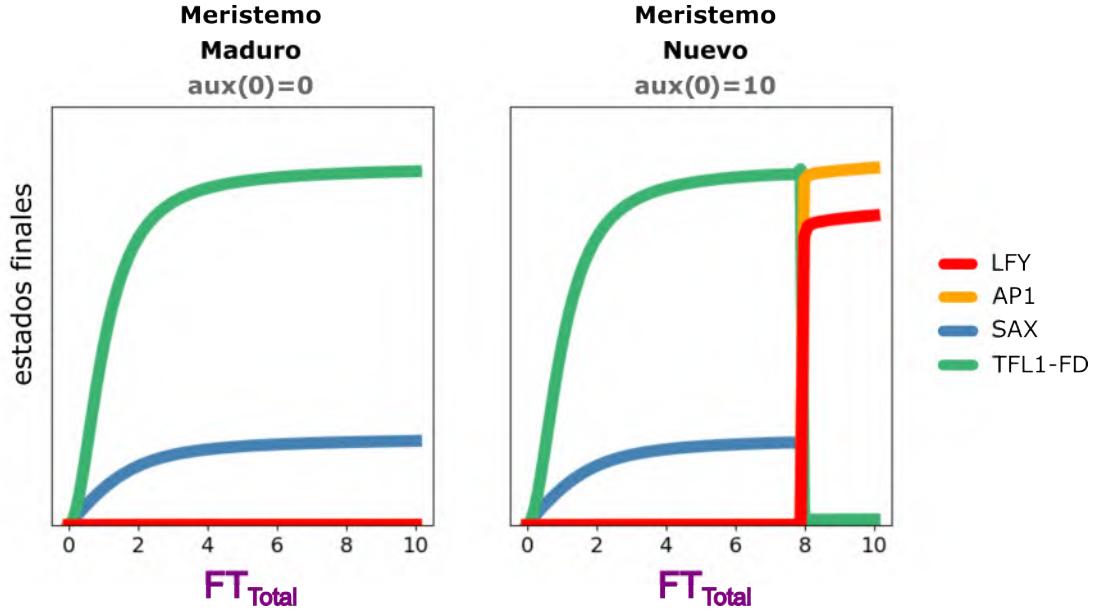


Figura 2.5: estados finales de SALT+FT para distintos valores de FT_{Total} .

Se observan los estados finales obtenidos para un FT_{Total} de 0 a 10 en 100 pasos, considerando la auxina inicial en 0 y 10. Nótese que, a partir de un umbral de $FT_{Total} = 8$ (en este trabajo lo hemos denotado M_{FT}), los meristemos nuevos adquieren el estado floral FLO (expresión alta de *LFY* y *AP1/CAL*). Además de la auxina, las condiciones iniciales del resto de los genes fueron siempre las mismas, con valores en 0 o cercanos a 0.

(ver Preliminares).

Se realizaron diez ejecuciones independientes de *MCMC*, aquí nombradas e_i donde $i \in [1, \dots, 10]$. Cada e_i consistió de 100 caminatas de 2000 pasos.

Sea $\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$ una distribución normal de media μ y varianza σ^2 . Para cada ejecución e_i se definirá el valor inicial v_j^0 de cada parámetro j de tal forma que $v_j^0 \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$, donde μ es el valor de j en el Cuadro 2.3 y $\sigma^2 = \mu/2$.

Cada ejecución e_i se repitió 8 veces, es decir, una repetición por cada parámetro. Para cada repetición de la ejecución e_i el valor inicial de los 10 parámetros se definió de la siguiente forma: Sean $j, j^* \in [ka_{FF}, kd_{FF}, ka_{TF}, kd_{TF}, k_{F,L}, k_{T,L}, k_{F,A}, k_{T,A}, k_{F,S}, k_{T,S}]$. Para la ejecución e_i se realizarán ocho repeticiones $e_i^{j^*}$. En cada repetición $e_i^{j^*}$ se modificará el valor del parámetro j^* de tal forma que $v_{j^*}^0 \sim \mathcal{N}(10\mu, \sigma^2 = 10\mu/2)$ donde μ es el valor de j^* en el Cuadro 2.3. El resto de los valores v_j^0 de todos los parámetros $j \neq j^*$ se mantendrán sin cambios en dicha repetición.

Para que quede más claro, veamos un ejemplo: supongamos que estamos en la ejecución e_1 y que ya se definieron los valores iniciales v_j^0 para todo parámetro j . Como en toda ejecución, se realizarán ocho repeticiones para la ejecución e_1 . La repetición $e_1^{ka_{FF}}$ tiene al parámetro ka_{FF} como el parámetro modificado j^* . El valor inicial de todos los parámetros $j \neq ka_{FF}$ será el definido en v_j^0 . Para el parámetro ka_{FF} se le asignará un valor inicial a partir de una distribución normal con media en 370; es decir, su valor definido manualmente (Cuadro 2.3) multiplicado por diez.

Al igual que en la búsqueda manual de parámetros, la función de verosimilitud se definió buscando generar los estados deseados en las condiciones adecuadas, siguiendo las

condiciones definidas en (2.8) y que se observan en la Fig. 2.2.

La exploración con métodos *MCMC* se implementó en *Python* con la paquetería *emcee* [64]. El código en *Python* donde se realizó este análisis se puede encontrar en el siguiente repositorio: <https://github.com/marianayuste/FT-en-Transicion-Floral.git>

Al correr el análisis se encontró que, de las 80 repeticiones realizadas, en 40 de ellas ninguna de sus caminatas generó cambios en los valores de los parámetros a lo largo de los pasos. Esto indica que no se estaban aceptando cambios durante la ejecución del algoritmo, lo cual no es un resultado deseado en un análisis de este tipo. Aún así, se decidió continuar con el análisis, trabajando con aquellas caminatas que sí mostraron modificaciones en los valores de sus parámetros a lo largo del tiempo. A continuación se describen los resultados obtenidos a partir de estas caminatas.

En el Cuadro 2.4 se comparan los valores iniciales y finales de cada parámetro, separando las caminatas en dos grupos: aquellas que comenzaron con un valor cercano al definido manualmente, y aquellas que comenzaron con un valor más alejado. Para cada grupo se reporta el promedio del valor inicial, el promedio del valor final, y el cociente entre ambos (“cociente final/inicial”). Se puede observar que, para la mayoría de los parámetros, ambos grupos mantienen un cociente cercano a 1, indicando que los valores finales tienden a mantenerse cerca de los iniciales. Esto muestra que las caminatas que comienzan cerca del valor definido manualmente para ese parámetro tienden a mantener valores similares al final de la simulación, mientras que las caminatas que comienzan lejos del valor manual tienden a permanecer lejos. La excepción a este comportamiento es el parámetro ka_{TF} .

Como se explicó previamente, los resultados que se muestran son de aquellas caminatas donde sí hubieron cambios en los valores de los parámetros con respecto a los valores iniciales. Ninguna de estas caminatas con cambios se originó a partir de alguna repetición donde se hubiera modificado el valor inicial del parámetro ka_{TF} . Esto es debido a que en el Cuadro 2.4 no hay registro de los valores de dicho parámetro en el grupo de caminatas que comenzaron con un valor alejado al definido manualmente. Por lo tanto, todas las caminatas con cambios en los valores de sus parámetros comenzaron con un valor cercano al definido manualmente para ka_{TF} , y por consiguiente todos los resultados mostrados aquí son a partir de caminatas que comenzaron con un valor cercano al definido manualmente para este parámetro. Más aún, estas caminatas mostraron una tendencia de terminar con un valor cercano a cero para ka_{TF} , como se observa en la fila de dicho parámetro en el Cuadro 2.4.

Además, tomando en cuenta los ocho parámetros, se recuperaron los valores asociados a la mayor verosimilitud obtenida en cada caminata, y se calcularon los estados finales de la red generados con dichos valores. Se encontró que en 16 caminatas estos estados finales son similares a los obtenidos con los parámetros definidos manualmente (ver Figura A1 en el Apéndice). Esto indica que estas 16 caminatas lograron encontrar combinaciones de parámetros, distintas a las manuales, que también permiten generar la transición floral. Estos valores se encuentran en el Cuadro A3 en el Apéndice.

En el Cuadro A3 también se indican los valores de K_D para cada complejo, donde K_D indica la relación entre ka y kd : $K_{D_F} = \frac{kd_{FF}}{ka_{FF}}$ y $K_{D_T} = \frac{kd_{TF}}{ka_{TF}}$. Se puede observar que las 16 caminatas cumplen con la desigualdad $K_{D_F} > K_{D_T}$, la misma que cumplen los valores definidos manualmente como se muestra en el Cuadro 2.2.

		Inicio cercano al manual			Inicio lejano al manual		
	Valor manual	Valor inicial promedio	Valor final promedio	Cociente final / inicial	Valor inicial promedio	Valor final promedio	Cociente final / inicial
ka_{FF}	37	35.0	31.3	0.89	303.2	506.0	1.66
kd_{FF}	37	29.6	26.4	0.89	387.6	405.6	1.04
ka_{TF}	55	12.3	0.5	0.04	-	-	-
kd_{TF}	0.005	0.005	0.006	1.2	0.03	0.032	1.06
$k_{F,A}$	1	0.93	1.08	1.15	5.71	7.47	1.30
$k_{T,A}$	1	0.78	0.82	1.05	4.79	4.50	0.94
$k_{F,L}$	0.1	0.08	0.08	1.0	0.56	0.69	1.23
$k_{T,L}$	0.01	0.008	0.01	1.25	0.076	0.074	0.97

Cuadro 2.4: Valores promedio iniciales y finales de las caminatas con cambios. Para cada uno de los parámetros modelados por *MCMC*. Los promedios se encuentran agrupados según su cercanía inicial al valor manual del Cuadro 2.3. Se indica además el cociente entre el valor final e inicial (final/inicial) para cada grupo.

Finalmente, el Cuadro A3 también contiene el valor de la suma de las tasas $ka + kd$ para cada complejo. En las 16 caminatas se cumple la desigualdad $ka_{FF} + kd_{FF} > ka_{TF} + kd_{TF}$, misma desigualdad que también cumplen varias de las combinaciones de parámetros definidas manualmente (como se explicó previamente y se muestra en el Cuadro 2.2).

Como se indicó previamente, el cumplimiento de estas dos desigualdades ($K_{D_F} > K_{D_T}$ y $ka_{FF} + kd_{FF} > ka_{TF} + kd_{TF}$), así como su implicación biológica, se discutirá en las secciones 4.1 y 4.2 del Capítulo 4.

2.8 Exploración de las desigualdades de parámetros, con y sin competencia

Como se ha explicado en las secciones anteriores, todos los parámetros encontrados, tanto manualmente como por *MCMC* cumplen la desigualdad $K_{D_F} > K_{D_T}$. Además, gran parte de los parámetros manuales, y todos los encontrados en *MCMC* cumplen con la desigualdad $ka_{FF} + kd_{FF} > ka_{TF} + kd_{TF}$ (ambos resultados se pueden observar en el Cuadro 2.2 y el Cuadro A3). Estas dos desigualdades reflejan las afinidades y velocidades, respectivamente, en la formación de los complejos FT/FD y TFL1/FD (la explicación a esto se puede encontrar en el Capítulo 4 en las secciones 4.1 y 4.2 Discusión). Debido a que ambas desigualdades aportan información biológica relevante, se realizaron análisis de la dinámica de la red cuando dichas desigualdades no se cumplen. Estos análisis se pueden observar en la Fig. 2.6, donde se muestra la expresión genética de los genes de la red SALT+FT a lo largo del tiempo, con diferentes valores iniciales de auxina y un valor de $FT_{Total} = 10$. En la gráfica a) de dicha figura se muestra la

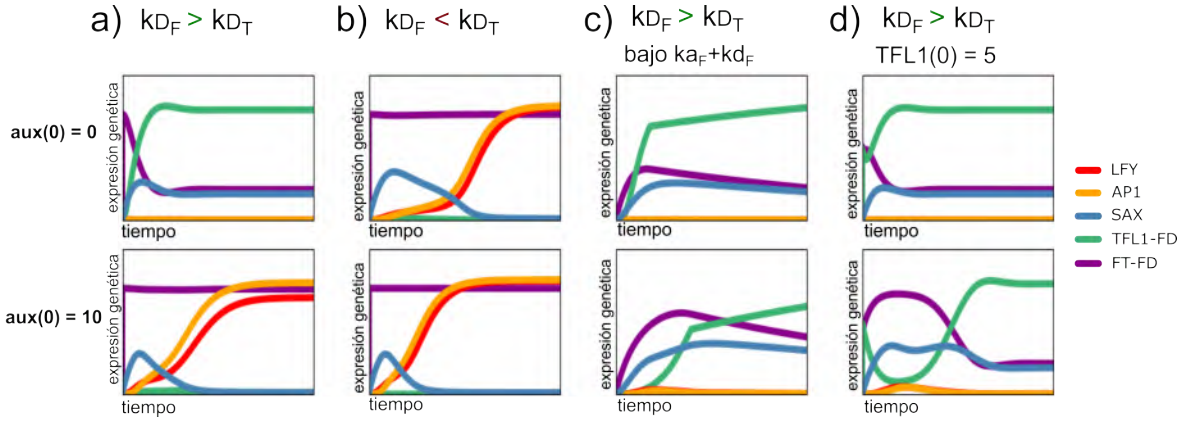


Figura 2.6: Expresión genética de los elementos de la red SALT+FT a lo largo del tiempo con diferentes estados finales o velocidades de los complejos FT/FD y TFL1/FD.

En todas las gráficas se observa la dinámica de la red SALT+FT cuando $FT_{Total} = 10$. a) Con el promedio de los parámetros encontrados manualmente (Cuadro 2.2), $ka_{FF} = 37, kd_{FF} = 37, ka_{TF} = 55, kd_{TF} = 0.0055$ generando $K_{D_F} = 1, K_{D_T} = 0.0001$, con los que se produce una correcta transición floral. b) Con $ka_{FF} = 37, kd_{FF} = 37, ka_{TF} = 0.055, kd_{TF} = 5.5$ generando $K_{D_F} = 1, K_{D_T} = 100$, produciendo flor en lugar de inflorescencia en $aux(0) = 0$. c) Con $ka_{FF} = 0.01, kd_{FF} = 0.01, ka_{TF} = 10000, kd_{TF} = 10$ generando $K_{D_F} = 1, K_{D_T} = 0.0001$ (mismos que en a)), produciendo inflorescencia en lugar de flor cuando $aux(0) = 10$. d) Con los mismos parámetros que en a) y con TFL1 inicial en 5, produciendo inflorescencia en lugar de flor en $aux(0) = 10$. El tiempo se encuentra en minutos, aquí se muestra un $t_{max} = 150$.

expresión genética generada por los parámetros del Cuadro 2.3, los cuales cumplen con ambas desigualdades $K_{D_F} > K_{D_T}$ y $ka_{FF} + kd_{FF} > ka_{TF} + kd_{TF}$. Con dichos valores de parámetros se logra generar una correcta transición floral. En contraste, la gráfica b) muestra los resultados generados cuando los valores de los parámetros no cumplen con la desigualdad $K_{D_F} > K_{D_T}$, impidiendo una correcta transición floral. La gráfica c) muestra los resultados generados por valores de los parámetros que no cumplen con la desigualdad $ka_{FF} + kd_{FF} > ka_{TF} + kd_{TF}$, impidiendo también una transición floral. Por último, la gráfica d) muestra los resultados generados cuando se mantienen los mismos parámetros del Cuadro 2.3, pero se inicia con un TFL1 mayor a cero, lo cual impide una correcta transición floral.

Una explicación detallada sobre lo que representan estas desigualdades, así como una discusión sobre las implicaciones biológicas de estos resultados, se dará en las secciones 4.1 y 4.2 del Capítulo 4.

Es importante resaltar que todos los resultados mostrados hasta el momento se han realizado con un $FD_{Total} = 10$, buscando simular una competencia entre FT y TFL1 por formar sus respectivos complejos (una explicación más detallada se encuentra en la sección 4.3 del Capítulo 4). Buscando entender la importancia de la competencia por FD entre FT y TFL1, se exploró el comportamiento de la red SALT+FT cuando no se cumplen las desigualdades $K_{D_F} > K_{D_T}$ y $ka_{FF} + kd_{FF} > ka_{TF} + kd_{TF}$, en un contexto con $FD_{Total} = 20$, es decir en un contexto sin competencia. Los resultados de esta exploración se pueden encontrar en la Fig. 2.7. De forma similar a la Fig. 2.6, se muestran diferentes gráficas donde se cumplen o no dichas desigualdades.

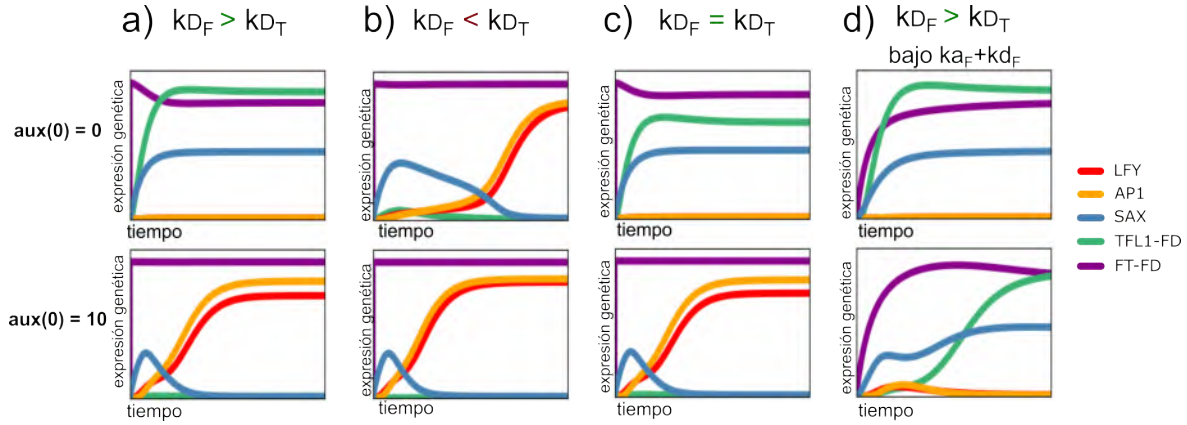


Figura 2.7: Dinámica en el tiempo de la red SALT+FT cuando no hay competencia por FD. En todas las gráficas se observa la dinámica de la red SALT+FT cuando $FT_{Total} = 10$ y cuando $FD_{Total} = 20$. a) Con el promedio de los parámetros encontrados manualmente (Cuadro 2.2), $ka_F = 37, kd_F = 37, ka_T = 55, kd_T = 0.0055$ generando $k_{DF} = 1, k_{DT} = 0.0001$, con los que se genera una correcta transición floral. b) Con $ka_F = 37, kd_F = 37, ka_T = 0.055, kd_T = 5.5$ generando $k_{DF} = 1, k_{DT} = 100$, produciendo flor en lugar de inflorescencia en $aux(0)=0$. c) Con $ka_F = 37, kd_F = 37, ka_T = 5.5, kd_T = 5.5$ generando $k_{DF} = 1, k_{DT} = 1$, produciendo una correcta transición floral. d) Con $ka_{FF} = 0.01, kd_{FF} = 0.01, ka_{TF} = 10000, kd_{TF} = 10$ generando $k_{DF} = 1, k_{DT} = 0.0001$ (igual que en a)) pero produciendo una correcta transición floral. El tiempo se encuentra en minutos, aquí se muestra un $t_{max} = 150$.

2.9 Expansión de la red: Incorporar la fosforilación de FD con CPK6

Hasta ahora la red SALT+FT supone que FT y TFL1 se unen a FD sin distinción alguna. Pero recientemente se ha encontrado que FT se une a FD sólo cuando éste está fosforilado (su proteína adquiere un grupo fosfato), mientras que TFL1 se une a FD sólo cuando éste no está fosforilado [38]. Esta fosforilación la llevan a cabo las quinasas *CPK6* y *CPK33* [42]. De acuerdo con la información de RNA-Seq en Zhu y colaboradores (2020) [41], la producción de *CPK6* aumenta cuando se induce *FT*, pero esto ocurre sólo en la presencia de *TFL1*, sugiriendo que *TFL1* promueve la producción de *CPK6*. Recopilando esta información se generó la red observada en la Fig. 2.8.

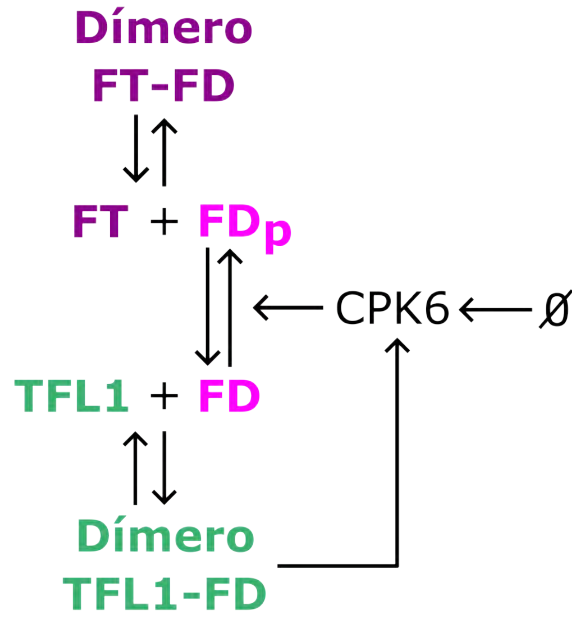


Figura 2.8: Gráfica de la red de fosforilación de FD. Las flechas representan transformaciones entre diferentes especies moleculares, las cuales se pueden deber a reacciones de asociación/disociación (para el caso de la formación de los complejos FT/FD_p y TFL1/FD), de fosforilación/desfosforilación (para el caso de FD) o de modificaciones enzimáticas (para el caso de la fosforilación de FD mediada por CPK6). La reacción de 0 a CPK6 representa una producción basal de CPK6 (aunque podría incluir también a *CPK33* cuya expresión no depende de ningún elemento de la red, pero está presente en el SAM [41]), que en este modelo no depende de ningún elemento de la red.

Para analizar la dinámica de SALT+FT incorporando la fosforilación de FD, primero se realizó un modelo simplificado conformado sólo por los genes de la Fig. 2.8. Este modelo será nombrado SALT+FT+fosforilación. Se generó el siguiente sistema de ecuaciones para dicho modelo:

$$\frac{dFT}{dt} = (kd_{FF}CFF - ka_{FF} FT FDp) \quad (2.9a)$$

$$\frac{dT}{dt} = (kd_{TF}CTF - ka_{TF} T FD) \quad (2.9b)$$

$$\frac{dCFF}{dt} = (ka_{FF} FT FDp - kd_{FF}CFF) \quad (2.9c)$$

$$\frac{dCTF}{dt} = (ka_{TF} T FD - kd_{TF}CTF) - \delta CTF \quad (2.9d)$$

$$\frac{dFD}{dt} = (kd_{TF}CTF - ka_{TF} T FD) - \left(FD \frac{C^n}{k_{CF}^n + C^n} \right) + (kDes FDp) + \delta CTF \quad (2.9e)$$

$$\frac{dFDp}{dt} = (kd_{FF}CFF - ka_{FF} FT FDp) + \left(FD \frac{C^n}{k_{CF}^n + C^n} \right) - (kDes FDp) \quad (2.9f)$$

$$\frac{dC}{dt} = \left(\frac{CTF^m}{k_{TC}^m + CTF^m} \right) - \delta C + k_0 \quad (2.9g)$$

donde FT , T , CFF y CTF representan lo mismo que en los sistemas de ecuaciones anteriores: la concentración al tiempo t de FT libre, TFL1 libre y de los complejos FT/FD (CFF) y TFL1/FD (CTF). En este nuevo sistema, FD representa la concentración de FD libre no fosforilado y FDp representa a FD libre fosforilado. Por último, C representa la concentración de CPK6.

Como se puede observar, el complejo TFL1/FD (2.9d) se forma con FD no fosforilado (FD), mientras que el complejo FT/FD (2.9c) se forma con FD fosforilado (FDp), tal como está reportado [38]. Por las mismas razones, ahora la concentración de FD (2.9e) depende de la asociación y disociación sólo del complejo TFL1/FD (CTF), mientras que la concentración de FDp (2.9f) depende de la asociación y disociación sólo del complejo FT/FD (CFF). Además, ambas variables FD y FDp dependen de la fosforilación de FD que se representa como una Ecuación de Hill (como en (2.1)), la cual depende de C y está multiplicando al FD libre que requiere para fosforilar. Por último, FD y FDp también son afectadas por la desfosforilación de FDp que se define únicamente por una tasa constante $kDes$. Se incluyó la degradación del complejo TFL1/FD (CTF) igual que en el sistema de ecuaciones de SALT+FT (2.3).

La ecuación de C (2.9g) se conforma por la regulación de activación de parte del complejo TFL1/FD (CTF), representada como una Ecuación de Hill (como en (2.1)), además de una degradación y una producción basal constante.

En este modelo los totales de $FT_{Total} = FT/FDp + FT$ y de $FD_{Total} = FD + FDp$ son constantes.

Los parámetros nuevos del modelo SALT+FT+fosforilación, y cuyos valores se requieren encontrar son:

- k_{CF} : constante de disociación de la proteína CPK6 (C) a la proteína FD
- k_{Des} : tasa de defosforilación de FDp
- m : Coeficiente de Hill para la producción de CPK6 (C)
- k_{TC} : constante de disociación del complejo TFL1/FD (CTF) al promotor de $CPK6$ (C)
- k_0 : producción basal de CPK6 (C)

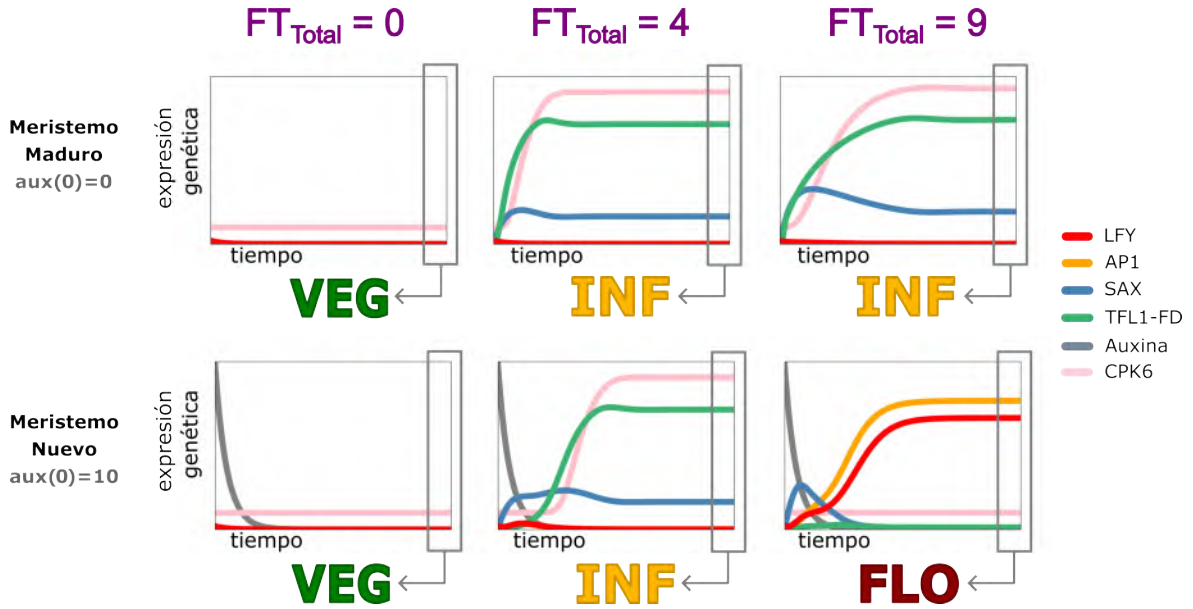


Figura 2.9: Expresión temporal de los genes de SALT+FT+fosforilación. Se muestran las mismas gráficas que en la Fig. 2.4, ahora con $CPK6$ y la fosforilación de FD . Al igual que en la red SALT+FT, a partir de cierto valor umbral de FT_{Total} se logra generar una transición de estado en los meristemos nuevos. El tiempo se encuentra en minutos, aquí se muestra un $t_{max} = 150$.

Se prosiguió a definir los valores de estos parámetros.

Primero se realizó una simulación del modelo SALT+FT (2.3) dejando a FDp y FD como constantes. Se mantuvieron los mismos valores de todos los parámetros que se encontraban en el modelo SALT+FT, incluyendo a aquellos definidos manualmente en la sección 2.4 del Capítulo 2. Con esta primera simulación se identificó que se requiere de un menor FD que FDp para lograr una correcta transición floral. Por ende, se

exploraron los valores de los parámetros nuevos del modelo SALT+FT+fosforilación seleccionando aquellos que generan un valor bajo de FD en comparación con el de FDp . En el Cuadro A.2 en el Apéndice se muestran los parámetros seleccionados. Usando dichos valores de parámetros, se incorporó exitosamente a CPK6 y la fosforilación de FD al modelo SALT+FT, obteniendo un modelo completo nombrado **SALT+FT+fosforilación** cuyo sistema de ecuaciones es el siguiente:

$$\frac{dL}{dt} = \frac{CFF}{k_{F,L} \left(1 + \frac{CTF}{k_{T,L}}\right) + CFF} \left(\frac{aux + aux_b}{aux + aux_b + k_{aux,L}} \cdot \frac{k_{L,L}^n}{k_{L,L}^n + L^n} \cdot \frac{S^n}{k_{S,L}^n + S^n} + \frac{A^n}{k_{A,L}^n + A^n} \right) - \delta L \quad (2.10a)$$

$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} = \frac{CFF}{k_{F,A} \left(1 + \frac{CTF}{k_{T,A}}\right) + CFF} & \left(\frac{L^n}{k_{L,A}^n + L^n} + \frac{S^n}{k_{S,A}^n + S^n} \right) \\ & + (kd_{SA} DSA - ka_{SA} S A) - \delta A \end{aligned} \quad (2.10b)$$

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} = \frac{k_{A,S}^n}{k_{A,S}^n + A^n} & \left(\frac{CFF}{k_{CFF,S} + CFF} + \frac{S^n}{k_{S,S}^n + S^n} \right) \\ & + (kd_{SA} DSA - ka_{SA} S A) - \delta S \end{aligned} \quad (2.10c)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} = & \left(\frac{S^n}{k_{S,T}^n + S^n} \cdot \frac{k_{R,T}}{k_{R,T} + R} \cdot \frac{k_{DSA,T}^n}{k_{DSA,T}^n + DSA^n} \right) + \frac{L^n}{k_{L,T}^n + L^n} \\ & + (kd_{TF} CTF - ka_{TF} T FD) - \delta T \end{aligned} \quad (2.10d)$$

$$\frac{dFT}{dt} = (kd_{FF} CFF - ka_{FF} FT FDp) \quad (2.10e)$$

$$\begin{aligned} \frac{dFD}{dt} = & (kd_{TF} CTF - ka_{TF} T FD) - \left(FD \frac{C^n}{k_{CF}^n + C^n} \right) \\ & + (kDes FDp) + \delta CTF \end{aligned} \quad (2.10f)$$

$$\frac{dFDp}{dt} = (kd_{FF} CFF - ka_{FF} FT FDp) + \left(FD \frac{C^n}{k_{CF}^n + C^n} \right) - (kDes FDp) \quad (2.10g)$$

$$\frac{d aux}{dt} = -\delta aux \quad (2.10h)$$

$$\frac{dR}{dt} = -\delta R \quad (2.10i)$$

$$\frac{dDSA}{dt} = (ka_{SA} S A - kd_{SA} DSA) - \delta DSA \quad (2.10j)$$

$$\frac{dCFF}{dt} = (ka_{FF} FT FDp - kd_{FF} CFF) \quad (2.10k)$$

$$\frac{dCTF}{dt} = (ka_{TF} T FD - kd_{TF} CTF) - \delta CTF \quad (2.10l)$$

$$\frac{dC}{dt} = \left(\frac{CTF^m}{k_{TC}^m + CTF^m} \right) - \delta C + k_0 \quad (2.10m)$$

Este modelo SALT+FT+fosforilación logra recuperar los patrones de expresión genética observados en planta (Fig. 2.9).

2.10 Simulación de mutantes

Para validar que el modelo del sistema de ecuaciones (2.10) logra reproducir las expresiones genéticas registradas en diferentes plantas mutantes, se realizaron simulaciones de mutaciones “knockout” (inactivaciones) de los genes *AP1/CAL*, *LFY* y *TFL1* (Fig. 2.10). Para cada simulación se igualó a cero la ecuación diferencial del gen en cuestión, el cual también comenzará desde un estado inicial igual a cero, y se obtuvieron los estados finales obtenidos con distintos valores de FT_{Total} y auxina inicial.

En las dobles mutantes *ap1 cal* (plantas con inactivación de los genes *AP1* y *CAL*) no se genera la retroalimentación positiva entre *AP1/CAL* y *LFY*, por lo que *TFL1* se comienza a expresar en los primordios florales. Como resultado, dichos primordios pierden su identidad floral y se convierten en meristemas de inflorescencia (pasan de un estado FLO a un estado INF) [18, 65, 23]. En el modelo, esto se traduce en que todos los estados finales obtenidos representarán un estado INF (alto *TFL1* y *SAX*, bajo *LFY* y *AP1/CAL*), incluso cuando se esté simulando un meristemo nuevo ($aux(0) = 10$) y altas cantidades de FT. Esto es efectivamente lo que se logra generar en el modelo SALT+FT+fosforilación (Fig. 2.10b). De forma similar, en las plantas con inactivación de *LFY* (mutantes *lfy*) hay una transformación de los primordios florales en meristemas de inflorescencia [66, 65]. En la red SALT+FT+fosforilación esto también se observa como una desaparición del estado FLO y su reemplazo por el estado INF (Fig. 2.10c). Finalmente, en mutantes *tfl1* se transforma la inflorescencia ramificada en una sola flor terminal [67, 62]. En el modelo actual, esto se interpreta como la aparición del

Cuadro 2.5: Comparación entre fenotipos experimentales y predicciones del modelo para mutantes de la red SALT+FT+fosforilación.

Mutante	Fenotipo experimental	Cambio en el sistema (2.10)	Resultado del modelo
<i>ap1 cal</i>	Pérdida identidad floral	$\frac{dA}{dt} = 0, A(0) = 0$	Sólo se produce INF
<i>lfy</i>	Pérdida identidad floral	$\frac{dL}{dt} = 0, L(0) = 0$	Sólo se produce INF
<i>tfl1</i>	Flor terminal	$\frac{dT}{dt} = 0, T(0) = 0$	FLO incluso con $aux(0)=0$ y bajo FT

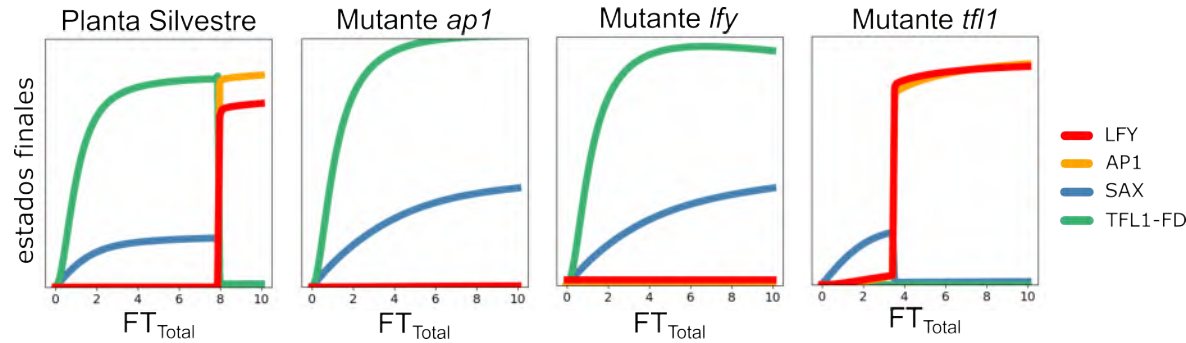


Figura 2.10: Simulaciones de mutantes en la red SALT+FT+fosforilación. Para cada simulación se observan los estados finales dependiendo del FT_{Total} . En todos los casos se muestran los resultados con $aux(0) = 10$ (simulando un meristemo nuevo).

estado FLO en meristemos maduros (con $aux(0) = 0$) y una expansión de la aparición del estado FLO incluso con menor FT en meristemos nuevos (con $aux(0) = 10$) (ésta última se observa en la Fig. 2.10d). Estos resultados se resumen en el Cuadro 2.5 Por lo tanto, en las tres simulaciones se obtuvieron resultados similares a los registrados experimentalmente para dichas mutantes.

Capítulo 3

Modelo Tridimensional

En el capítulo anterior se desarrolló un modelo dinámico de la expresión genética de los elementos de la red SALT+FT+fosforilación. Se demostró que dicho modelo logra replicar los patrones de expresión genética observados en el meristemo de la planta *Arabidopsis thaliana* durante la transición floral.

La inflorescencia de *A. thaliana* se conforma por varios meristemas, generando un racimo, es cual es un tipo de inflorescencia cuyas flores se desarrollan a lo largo de un eje principal sin ramificarse (en la Fig. 3.3 al final del capítulo se pueden observar fotografías que muestran la inflorescencia de *A. thaliana*). Aunque la red SALT+FT+fosforilación logra reproducir exitosamente los patrones de expresión genética (el genotipo de la planta), el modelo se podría extender para que también pueda simular el desarrollo completo de la inflorescencia (el fenotipo de la planta). Esto a su vez permitiría entender cómo es que perturbaciones con efectos similares a nivel molecular (por ejemplo, mutantes de pérdida de función de AP1 y LFY) pueden generar fenotipos diferentes. Es por esto que se incorporó la red genética SALT+FT+fosforilación en un modelo tridimensional que representa el desarrollo de una inflorescencia de *A. thaliana*. A partir de este acoplamiento se obtuvo un modelo multiescala que permite simular la transición floral.

Para el modelo tridimensional se decidió usar el formalismo de los L-systems [68, 69], sistemas de reescrituración que nos permiten simular la formación de estructuras ramificadas y cuyo funcionamiento se describe en la siguiente sección.

3.1 Alfabeto y reglas de producción del L-system

Un sistema L o L-system es un conjunto $G = V, \omega, R$ donde

- V , llamado el alfabeto, es un conjunto de letras
- ω , también llamada axioma o palabra inicial, es una cadena de elementos de V que definen el estado inicial del sistema
- R es un conjunto de reglas de producción que definen cómo las letras de V son reemplazadas

Los L-systems tienen una evolución que ocurre en pasos discretos de tiempo. En este caso, estos pasos de tiempo representan la edad de la planta a (por age), por lo que serán nombrados como Δa . Así, en cada tiempo a el sistema cuenta con una cadena o palabra compuesta por un conjunto de caracteres de V . Cuando $a = 0$ la cadena corresponde a ω . En el tiempo $a + \Delta a$ se reemplazan las letras de la palabra que se tenga al tiempo a siguiendo las reglas de producción R . La actualización de todas las letras de una palabra ocurrirá de forma simultánea.

Existen distintos tipos de L-systems [69]. En este modelo se realizó un L-system paramétrico determinista, donde cada letra del alfabeto V puede contar con un conjunto de parámetros o variables de estado que se usarán en la especificación de las reglas de producción R .

Para el modelo se definió el siguiente alfabeto:

$$V = \{L, I, F, M_i(X_i, T_i)\} \quad (3.1)$$

donde cada letra de V representa un tipo de órgano en la planta:

L es una hoja,

I es un entrenudo,

F es una flor,

M_i es un meristemo.

Dado que este es un L-system paramétrico, cada letra del alfabeto puede tener argumentos que definirán propiedades de cada una de ellas y su visualización. Por cuestiones prácticas, en este momento no se hablará de dichos argumentos. Más adelante se retomarán en la sección 3.4 del Capítulo 3. Los argumentos que sí se discutirán ahora son aquellos que componen a la letra M_i , debido a que definirán a las reglas de producción R .

La letra M_i carga consigo a los siguientes argumentos:

$$X_i = [LFY^{ss}, AP1^{ss}, SAX^{ss}, DSA^{ss}, TFL1^{ss}, aux^{ss}, eRep^{ss}, FD^{ss}, CFF^{ss}, CTF^{ss}, FT^{ss}]$$

que representa el estado final en el que se encuentra el sistema de ecuaciones de la red SALT+FT+fosforilación en ese meristemo M_i ,

$T_i \in \mathbb{N}$ que representa el tiempo (medido en pasos de tiempo Δa) transcurrido desde la última producción de un órgano por el meristemo M_i .

Las reglas de producción R del modelo son:

$$\begin{aligned} I &\rightarrow I \\ L &\rightarrow L \\ F &\rightarrow F \\ M_i(X_i, T_i) &\rightarrow \begin{cases} F & \text{si } s(X_i) = \text{FLO} \\ M_i(X_i, T_i + \Delta a) & \text{si } s(X_i) = \text{INF } y \ T_i < P \\ [IM_j(X_j, 0)]IM_i(X_i, 0) & \text{si } s(X_i) = \text{INF } y \ T_i \geq P \\ M_i(X_i, T_i + \Delta a) & \text{si } s(X_i) = \text{VEG } y \ T_i < P \\ [L]M_i(X_i, 0) & \text{si } s(X_i) = \text{VEG } y \ T_i \geq P \end{cases} \end{aligned} \quad (3.2)$$

donde la regla de producción que se use para M_i depende de P y $s(X_i)$. La interpretación biológica de cada regla de producción se explicará más adelante. La constante $P \in \mathbb{R}$ representa al Plastocrono (el intervalo de tiempo entre cada producción sucesiva de un órgano por un meristemo). Se sabe que en *A. thaliana* se produce un nuevo órgano cada 21.4 horas en promedio (en el Cuadro A4 del Apéndice se explica cómo se calculó este promedio y se enlistan las referencias), es decir que $P = 21.4$ horas. Para facilitar el análisis, el modelo se medirá en unidades de Plastocrono.

$s : X_i \rightarrow FLO, INF, VEG$ representa el estado del meristemo M_i , siguiendo la función (2.6) que para facilidad de lectura se indica a continuación:

$$s(X_i) = \begin{cases} FLO & \text{si } X_{i_{LFY}} \geq k_L \wedge X_{i_{AP1/CAL}} \geq k_A \\ INF & \text{si } (X_{i_{LFY}} < k_L \vee X_{i_{AP1/CAL}} < k_A) \wedge X_{i_{CTF}} \geq k_T \\ VEG & \text{si } (X_{i_{LFY}} < k_L \vee X_{i_{AP1/CAL}} < k_A) \wedge X_{i_{CTF}} < k_T \end{cases} \quad (3.3)$$

donde $k_L, k_A, k_T \in \mathbb{R}$ y $X_{i_{LFY}}, X_{i_{AP1}}$ y $X_{i_{CTF}}$ son los valores de dichos elementos en X_i . Se eligieron a estos elementos genéticos ya que son marcadores biológicos cuya expresión (o falta de) indica en qué estado se encuentra el meristemo [18, 70, 54].

Como se puede observar en (3.2), algunas reglas de producción contienen corchetes. Éstos se utilizan para encerrar partes de la palabra que se generarán como ramificaciones secundarias, donde las letras dentro de los corchetes se desarrollan en una rama distinta, separada del eje principal. Una vez que se cierra el corchete, la construcción de la palabra continúa desde el punto anterior en la rama principal. Con esto se logra representar estructuras ramificadas.

La palabra inicial del modelo es

$$\omega = M_0(X_0, T_0 = 0) \quad (3.4)$$

donde $X_0 = [LFY = 0, AP1 = 0, SAX = 0, DSA = 0, TFL1 = 0, aux = 0, eRep = 0, FD = 10, CFF = 0, CTF = 0, FT = 0]$, siguiendo la expresión genética observada en un meristemo joven en la planta. Todos los elementos genéticos inician en cero, con excepción de FD el cual ya se encuentra expresado en el meristemo desde antes de la transición floral [34, 71].

A partir de ω se seguirá la evolución del sistema a lo largo de un número definido de pasos de tiempo Δa . En el modelo se definieron los pasos $Da = 0.1 * P$, por lo que cada paso representa 2.14 horas en la edad de la planta. Esto es consistente con la medida de tiempo del sistema de ecuaciones diferenciales (2.10) del modelo de la RRG, donde se llega a los estados finales en minutos (como en Fig. 2.9).

La regla de producción de cada M_i depende de sus variables X_i y T_i , ya que éstas determinan cuál de las cinco reglas de producción se usará. Por este motivo, para cada paso de tiempo a lo primero que se hará será definir el valor de las variables X_i y T_i , para cada letra M_i al tiempo a . El valor de T_i al tiempo a se define por las reglas de producción R (3.2) al tiempo anterior $a - \Delta a$, o se define en w si $a = 0$. El valor de X_i se obtendrá resolviendo numéricamente el sistema de ecuaciones de la red SALT+FT+fosforilación (2.10) y recuperando los estados finales obtenidos. Las condiciones iniciales para dicho sistema de ecuaciones serán dadas por los valores X_i al tiempo anterior $a - \Delta a$, y el valor de entrada de FT_{Total} , el cual es el mismo para todas

las letras M al tiempo a . La función que determina el valor de FT_{Total} al tiempo a será explicada más adelante. Una vez definidos los valores de T_i y X_i , el siguiente paso será obtener el estado $s(X_i)$. Los umbrales k_L , k_A y k_T de (3.3) se establecieron manualmente de modo que en el modelo final se obtuvieran los comportamientos observados en planta. Estos valores son los mismos para todas las M y se mantienen constantes durante la ejecución del L-system.

Recordemos que cada paso de tiempo Δa corresponde a $0.1 * P$, es decir, a 2.14 horas de crecimiento de la planta. Debido a que los procesos moleculares (específicamente el tiempo en que la producción de proteínas llega a su equilibrio) se dan en tiempos más cortos [43], esto permite que en cada paso de tiempo se busque nuevamente el estado final de X_i .

Recapitulando, en cada paso de tiempo Δa del L-system ocurren cuatro actualizaciones en el siguiente orden:

1. Se resuelve numéricamente el sistema de EDOs de la red SALT+FT+fosforilación (definido en el sistema (2.10)) para cada letra M_i de la palabra al tiempo a , usando como condiciones iniciales los valores X_i obtenidos en el paso de tiempo anterior $a - \Delta a$,
2. Se define el estado s_i de cada letra M_i siguiendo (3.3), dependiendo de los estados finales X_i obtenidos en el paso 1,
3. Se calcula T_i a partir del valor definido en el tiempo $a - \Delta a$,
4. Se actualizan todas las letras de la palabra siguiendo las reglas de producción R en (3.2).

Explicación de cada regla de producción

Las reglas de producción de L , I y F indican que dichas letras se mantendrán iguales en cada paso de tiempo. Biológicamente esto significa que una hoja seguirá siendo una hoja, un internodo seguirá siendo un internodo y una flor seguirá siendo una flor. Por su parte, la regla de producción de cada meristemo M_i contiene varias opciones, representando las posibles producciones que puede tener un meristemo:

- F si $s(X_i) = FLO$
indica la transformación del meristemo M en una flor F
- $M_i(X_i, T_i + \Delta a)$ si $s(X_i) = INF$ o VEG y $T_i < P$
indica que, dado que el tiempo desde la última producción de órganos, T_i , aún no llega al Plastocrono P , entonces el meristemo se mantiene igual y únicamente se aumenta T_i
- $[M_j(X_j, 0)]IM_i(X_i, 0)$ si $s(X_i) = INF$ y $T_i \geq P$
Dado que T_i ya alcanzó al Plastocrono P , entonces es momento de producir un órgano. Como el estado de dicho meristemo es $s(X_i) = INF$, entonces el órgano que se producirá será una rama nueva. Esta rama se formará en un eje secundario

diferente al eje principal del meristemo parental, por lo que se representa entre corchetes. Dicha rama tendrá un nuevo meristemo M_j , el cual tendrá sus propias variables X_j y T_j . La determinación del valor de la variable X_j se explicará en la siguiente sección. Como es un meristemo recién formado tiene un tiempo $T_j = 0$. En el eje principal se mantendrá el meristemo M_i . Como dicho meristemo acaba de producir un órgano nuevo, entonces el valor de T_i volverá a estar en 0.

- $[L]M_i(X_i, 0)$ si $s(X_i) = VEG$ y $T_i \geq P$
indica que, dado que T_i ya alcanzó al Pastocrono P , entonces es momento de producir un órgano. Como el estado de dicho meristemo es $s(X_i) = VEG$, entonces el órgano nuevo que se producirá será una hoja L . Notemos que L se encuentra entre corchetes, representando que forma parte de un eje lateral diferente del eje principal en la que se encuentra M_i . En el eje principal se mantendrá el meristemo M_i . Como dicho meristemo acaba de producir un órgano nuevo, entonces el valor de T_i volverá a estar en 0.

3.2 Expresión genética en meristemos nuevos

Cada nuevo meristemo M_j , producido de un meristemo parental M_i , requiere una expresión genética inicial X_j . Esta expresión se definió de la siguiente forma:

$$X_j = [LFY_i, AP1_i, SAX_i, DSA_i, TFL1_i * 0.1, aux = 10, eRep = 10, \\ FD = FD_i + CFF_i + CTF_i, CFF = 0, CTF = 0, FT = FT_{Global}]$$

Para varios elementos de la red SALT+FT+fosforilación se mantuvo la suposición más parsimoniosa: que dichas expresiones fueran heredadas igual a como se encontraban en el M_i . Esto incluyó a los elementos LFY , $AP1$, SAX y DSA . También para FD se hereda su valor del meristemo parental M_i , donde recordemos que FD_i representa al FD libre (que no está formando un complejo), esto debido a que FD tiene una expresión tanto en el meristemo como en las etapas tempranas del primordio [71].

Los nuevos meristemos se forman en la zona periférica del meristemo parental, donde $TFL1$ muestra poca expresión [65]. Pero se sabe que la proteína $TFL1$ tiene difusión intercelular [16, 62], es decir que puede entrar y salir entre las células meristemáticas. Entonces, en el modelo se determinó que tuviera una herencia del 0.1 del total que tiene $TFL1$ en el meristemo parental. Nótese que esto se define para el $TFL1$ libre y no en complejo.

En la zona del meristemo donde se está formando un nuevo órgano es donde se presenta una acumulación localizada de auxina [72, 73], incluso si el nuevo órgano es un meristemo. De ahí que se hayan definido como 10 (es decir alto, considerando que este es el valor máximo que alcanzan las demás variables) los valores iniciales de auxina en un meristemo recién formado.

El $eRep$ representa una represión temprana de la expresión de $TFL1$ en el primordio [23], por lo que su expresión en un nuevo meristemo también tendrá una expresión inicial alta de 10.

Resultados experimentales han mostrado que las proteínas FT y $TFL1$ muestran difusión intercelular, pero los complejos con FD sólo se encuentran dentro del núcleo celular y no en el citoplasma [37]. Por lo tanto parece ser que la difusión ocurre en

solitario y no en complejo. Es por eso que los complejos CFF y CTF se irán a cero en cada nuevo meristemo del L-system. El total de cada complejo se le sumará a FD , para así seguir manteniendo un FD_{Total} constante.

Por último, el valor inicial de FT será igual al global, cuya función se definirá en la siguiente sección.

3.3 Constantes del sistema: FT y FD totales

Los valores de FT_{Total} y FD_{Total} son constantes en el sistema de ecuaciones (2.10) de la red SALT+FT+fosforilación. Además se cumple que:

$$FT_{Total} = FT + CFF \quad (3.5)$$

$$FD_{Total} = FD + CFF + CTF \quad (3.6)$$

donde FT representa al FT libre (sin estar en complejo) y FD representa al FD libre. Se determinó el valor $FD_{Total} = 10$ durante todos los pasos del L-system.

Aunque el valor de FT_{Total} también se considera constante durante el análisis numérico del sistema de ecuaciones de la red SALT+FT+fosforilación, dicha constante varía con cada paso de tiempo Δa del L-system. Esta variación representa el aumento en la producción de la proteína FT conforme aumenta la edad de la planta [74]. En el modelo, el aumento de FT_{Total} se simuló con la siguiente función sigmoideal:

$$FT_{Total}(a) = FT_{max} \frac{a^r}{k^r + a^r} \quad (3.7)$$

donde FT_{max} es el valor máximo al que llegará FT_{Total} , k representa el tiempo requerido para que FT_{Total} alcance la mitad de FT_{max} , r es la rigidez de la curva, a es el paso de tiempo en el que se encuentre el L-System, representando la edad de la planta.

En las simulaciones se definieron manualmente estos valores con las constantes $k = 8$, $r = 10$, $FT_{max} = 10$. Con estas constantes se obtiene la curva FT_{Total} de la Fig. 3.1.

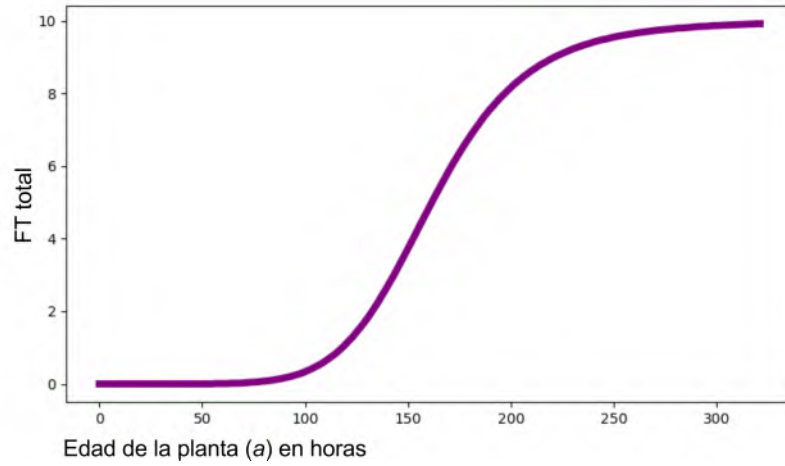
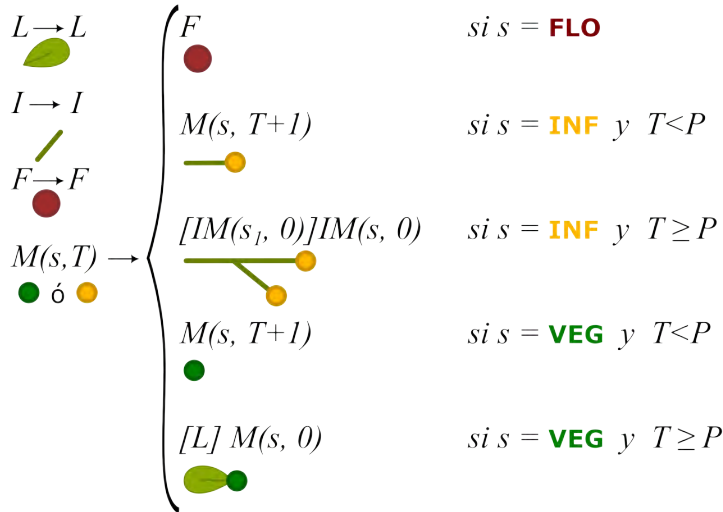


Figura 3.1: Actividad de FT_{Total} en el tiempo. El valor de FT_{Total} en el modelo L-System está definida por (3.7) y es dependiente del paso de tiempo del L-System. El tiempo del L-system representa la edad de la planta

3.4 Construcción en L-Py, Visualización y Resultados

Alfabeto: $\{ L, I, F, M(s, T) \}$

Reglas de producción:



Interpretación:

L = hoja

I = entrenudo

F = flor

$M(\text{INF}, T)$ = $M.$ de inflorescencia

$M(\text{VEG}, T)$ = $M.$ vegetativo

donde P es constante y $s = f(\text{estado final de la red})$

Figura 3.2: Representación visual de cada elemento (letra) del alfabeto V del L-system. En la caja del lado derecho se muestran las representaciones visuales de cada letra. A la izquierda se muestra cómo se representan las reglas de producción siguiendo dicha visualización.

La construcción y visualización del L-System se realizó usando el software *L-Py* [75] que permite construir dichos formalismos usando el lenguaje *Python*.

Las unidades de tiempo del modelo serán medidas en unidades de Plastocrono P (el cual vale 21.4 horas, que se explicó en la sección 3.1). Se definió a cada paso $\Delta a = 0.1$, por lo tanto cada paso dado en el modelo representa $0.1 * P = 2.14$ horas. Se corrió el modelo durante 140 pasos de tiempo Δa , es decir, durante 299.6 horas = 12.4 días de crecimiento de la planta.

Para poder tener una simulación tridimensional de una planta durante la transición floral, a cada letra del alfabeto $V = L, I, F, M(X, T)$ se le asignó una representación visual (Fig. 3.2).

Hasta ahora, sólo se han nombrado los parámetros de la letra M ya que éstos determinan las reglas de producción. Pero otras letras del alfabeto en este L-system también tienen parámetros, los cuales definirán su visualización. Por ejemplo, la letra I consiste de los parámetros $a_i \in \mathbb{R}$ y $o \in \mathbb{N}$, representando la edad de dicho internodo y el orden donde se encuentra en la planta, respectivamente. La letra I tiene una representación visual de un cilindro cuya altura está dada por la siguiente función sigmoidal:

$$h \frac{a_i^n}{k^n + a_i^n} \quad (3.8)$$

donde $k, n \in \mathbb{R}$ y donde h , que representa la altura máxima, está dada por $h = 3$ si $o = 0$, $h = 1.8$ de otra forma.

Se integraron en *L-Py* las reglas de producción del L-System junto con el sistema de EDOs de la red SALT+FT+fosforilación. El código se encuentra en el repositorio FT-en-Transicion-Floral (<https://github.com/marianayuste/FT-en-Transicion-Floral.git>)

En el desarrollo de *A. thaliana*, conforme va aumentando la edad de la planta ocurre un aumento en la producción de FT [74]. Una planta joven, después de germinar, se encuentra en un estado vegetativo, por lo que su único SAM está produciendo únicamente hojas en forma de roseta (fotografía en el recuadro A de la Fig. 3.3). En cuando se comienza a expresar *FT*, dicho SAM se transformará a un meristemo de inflorescencia. *A. thaliana* es una planta cuya floración (es decir, el cambio en el meristemo de un estado vegetativo a uno de inflorescencia) se ve inducida por diferentes vías, incluyendo la de vernalización (dependiente de la temperatura), de la duración del día (dependiente de la cantidad de luz), y la vía autónoma (dependiente de la edad de la planta) [26]. Si no se muestran cambios ambientales (es decir, si se mantiene a la planta en condiciones constantes de temperatura y de días de corta duración), entonces la planta florecerá por medio de la vía autónoma entre los 40 y 60 días después de la germinación [76]. Cuando el SAM se transforma a un meristemo de inflorescencia, éste comenzará a elongarse y producirá nuevas ramificaciones (fotografía del recuadro B en la Fig. 3.3) y posteriormente comenzará a producir flores. Al final, terminará con una inflorescencia de tipo racimo (fotografía del recuadro C en la Fig. 3.3).

Por lo tanto, se espera que un modelo que simule este desarrollo en *A. thaliana* pueda reflejar el cambio en los estados del meristemo en forma de la producción de hojas en roseta, ramas de inflorescencia o flores.

En la Figura 3.3 y el video *L_system_video.mov* en el repositorio FT-en-Transicion-

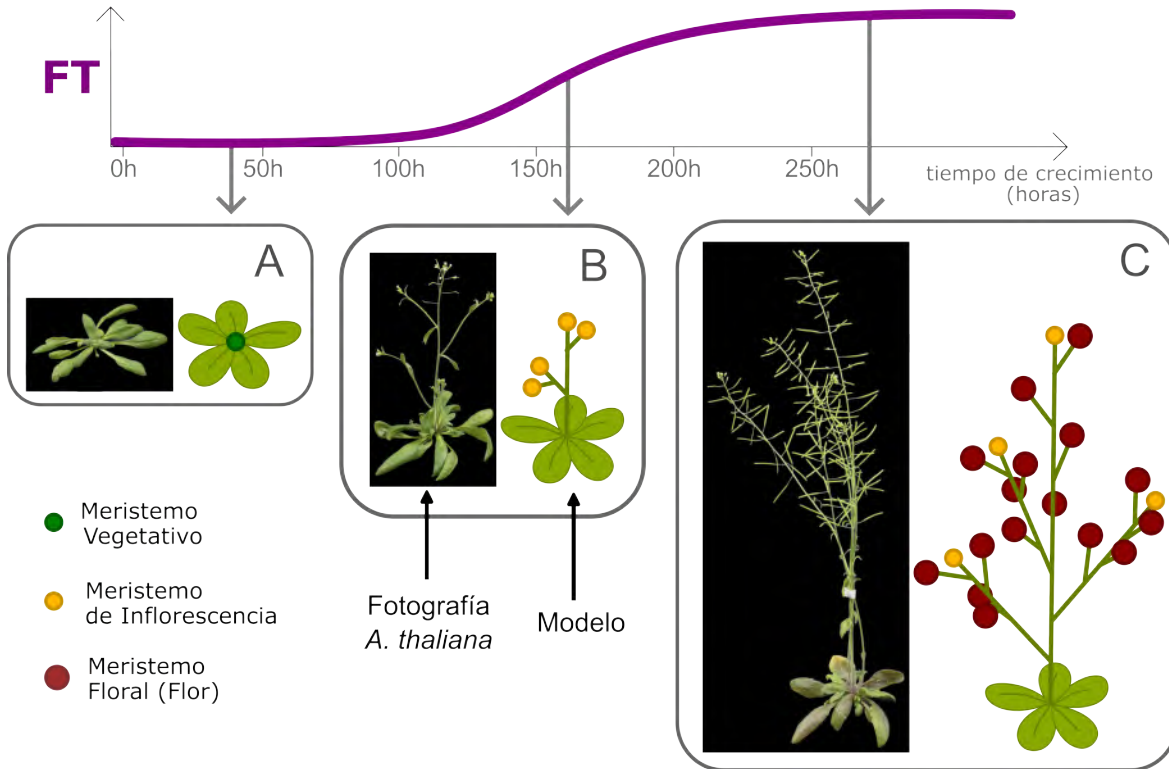


Figura 3.3: Modelo L-system simulando el desarrollo de *A. thaliana* durante la transición floral. Se muestran tres distintos momentos durante el desarrollo de la planta en el modelo. Como comparación, para cada momento se muestran fotografías de *A. thaliana* en edades de (A) 39, (B) 45 y (C) 59 días. El modelo reproduce lo que se observa en planta; cuando la proteína FT no está siendo producida (planta joven), el único meristemo de *A. thaliana* produce hojas. Mientras FT aumenta (en este caso junto a la edad de la planta), el meristemo apical transforma su estado de VEG a INF, y se produce una inflorescencia. Cuando FT supera cierto umbral, los nuevos meristemos formados producirán flores. Fotografías obtenidas de [77].

Floral se puede observar el modelo L-system del presente proyecto. En ambos casos se logra distinguir cómo el modelo reproduce satisfactoriamente el desarrollo y la arquitectura observada en una plantas silvestres de *A. thaliana*.

Capítulo 4

Discusión y Conclusiones

En el presente proyecto se generó un modelo matemático-computacional donde se pudo analizar el papel del florigeno en el meristemo durante la transición floral en la planta modelo *Arabidopsis thaliana*.

Para generar este modelo, se realizó:

- Una recopilación de la información experimental disponible hasta la fecha sobre los genes y sus interacciones responsables de la transición floral en *A. thaliana*.
- Se generó una RRG con los elementos moleculares clave para la transición floral, incluyendo a FT, FD y los complejos formados con FD, usando el modelo de Azpeitia *et al.* (2021) como base, además de la información experimental previamente recopilada.
- Se definió un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias para el análisis de la dinámica de la red genética generada.
- Se determinaron las constantes de dicho sistema de ecuaciones, buscando replicar las expresiones registradas en la planta silvestre de *A. thaliana* durante la transición floral.
- Se insertó el modelo dinámico de la RRG en un modelo tridimensional, donde se probó la funcionalidad de la red genética a nivel global en la planta.

El florigeno, esta molécula propuesta como la unión entre las señales de inducción floral y una respuesta genética en el meristemo, fue representado por la proteína FT. En este modelo se logró estudiar las interacciones que mantiene FT con otras moléculas en el meristemo para así lograr una correcta transición floral. Particularmente se analizó la competencia entre las proteínas FT y TFL1 por unirse a FD, y de esta forma regular los mismos genes de floración. Esto arrojó nuevas hipótesis al rededor de estas dinámicas, específicamente que FD tiene mayor afinidad por TFL1 que por FT, y que el complejo FT/FD se debe formar de forma más inmediata que el complejo TFL1/FD. Además, al tener incluida a la proteína FT como señal de floración, el modelo permite su utilización para análisis futuros, como aquellos donde se estudie el papel que tienen las señales

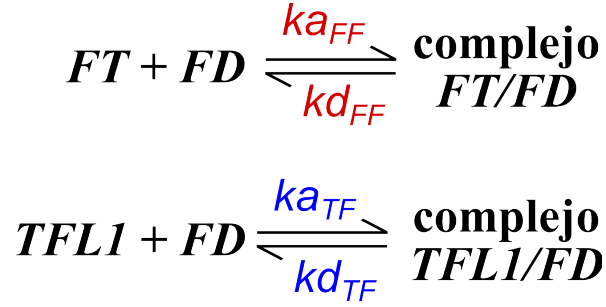


Figura 4.1: Formación de los complejos FT/FD y TFL1/FD.

FT se une a FD con una tasa ka_F para formar al complejo FT/FD, y dicho complejo se disocia con una tasa kd_F para formar a FT y FD. Lo mismo para la asociación y disociación del complejo TFL1/FD

inductoras de floración dentro de esta red genética, donde se podría incluir el modelo del presente trabajo en redes como las generadas por Simpson *et al.*, 2002[78] o Salazar *et al.*, 2009[79].

Éste modelo replicó exitosamente las expresiones genéticas registradas en *A. thaliana* durante la transición floral, además del desarrollo de la inflorescencia, tanto en plantas silvestres como en las mutantes *ap1*, *lfy* y *tfl1*.

En los dos capítulos anteriores se explicaron los métodos usados para generar el modelo, junto con los resultados obtenidos. En este capítulo se discutirán dichos resultados, con énfasis en sus implicaciones biológicas.

4.1 FD muestra mayor afinidad a TFL1 que a FT

Una parte importante de este trabajo consistió en entender la competencia entre la proteína FT (quien promueve un meristemo floral) y la proteína TFL1 (quien promueve un meristemo de inflorescencia) por unirse a FD y así regular a los mismos genes blanco en direcciones opuestas. Al incorporar a FT y FD a la RRG también se incluyeron a los complejos formados por la unión de FT con FD (complejo FT/FD) y la unión de TFL1 con FD (complejo TFL1/FD). La formación de ambos complejos depende de la tasa de asociación k_a y la tasa de disociación k_d de sus elementos (ver la sección 2.2 del Capítulo 2 y la Fig. 4.1). Cuando un complejo se encuentra en equilibrio, significa que la tasa en la que se asocian sus elementos es igual a la tasa en la que se disocian. Por lo tanto, siguiendo la Fig. 4.1 podemos notar que en equilibrio cada complejo sigue que:

$$ka_{FF} FT FD = kd_{FF} CFF \Rightarrow CFF_{ss} = \frac{FT FD}{K_{DF}} \quad (4.1)$$

$$ka_{TF} T FD = kd_{TF} CTF \Rightarrow CTF_{ss} = \frac{T FD}{K_{DT}} \quad (4.2)$$

donde T representa la concentración de *TFL1*, CFF y CTF representan la concentración de los complejos FT/FD y TFL1/FD, respectivamente. Mientras que CFF_{ss} y CTF_{ss} son dichos complejos en equilibrio. Finalmente, $K_{DF} = \frac{kd_{FF}}{ka_{FF}}$ y $K_{DT} = \frac{kd_{TF}}{ka_{TF}}$ son

las llamadas constantes de disociación.

En la búsqueda manual de los cuatro parámetros ka_{FF} , kd_{FF} , ka_{TF} , kd_{TF} se encontró que las 6 combinaciones que producen las expresiones observadas en la planta siempre cumplen con la desigualdad

$$K_{D_F} > K_{D_T}$$

como se observa en la Fig. 2.6a. Este resultado se puede encontrar en el Cuadro 2.1 de la sección 2.4 del Capítulo 2. Como se explicó en la sección 2.6 del Capítulo 2, con un análisis de *MCMC* se encontraron otras 16 combinaciones de parámetros, distintas a los encontrados manualmente, que también logran recuperar las expresiones observadas en la planta y cuyos valores se encuentran en el Cuadro A3 del Apéndice. Estas 16 combinaciones también cumplen la desigualdad $K_{D_F} > K_{D_T}$. La exploración del comportamiento de la red cuando no se cumple dicha desigualdad se encuentra en la sección 2.7 del Capítulo 2. Si modificamos los parámetros ka_{FF} , kd_{FF} , ka_{TF} , kd_{TF} de tal forma que se cumpla la desigualdad contraria, como se observa en la Figura 2.6b donde $K_{D_F} < K_{D_T}$, podemos notar que no se genera una correcta transición floral.

Para entender qué implicaciones biológicas tiene la desigualdad $K_{D_F} > K_{D_T}$, podemos pensar en la constante de disociación K_D en términos de la afinidad entre las variables del complejo. Usemos de ejemplo al complejo FT/FD (CFF en las ecuaciones): Siendo $FT_{Total} = FT + CFF$, cuando la mitad de FT_{Total} se encuentra en el complejo y por lo tanto $FT = CFF$, entonces de la Ec. (4.1) obtenemos que esto ocurre cuando $K_{D_F} = FD$. Esto significa que la concentración necesaria de FD que se requiere para que la mitad de FT se encuentre en complejo con FD depende de K_{D_F} . Cuando K_{D_F} es alto se requiere de una alta concentración de FD para ocupar la mitad de FT; es decir que FT y FD tienen baja afinidad. Cuando K_{D_F} es bajo, FT y FD tienen alta afinidad y se requiere una menor concentración de FD para que la mitad de FT esté formando un complejo con FD. Por lo tanto, la desigualdad $K_{D_F} > K_{D_T}$ indica que la proteína de FD tiene una mayor afinidad hacia la proteína de TFL1 que hacia la proteína de FT. Esta proposición la respaldan todos los parámetros encontrados, tanto en la búsqueda manual sistematizada, como en aquellos generados por un análisis *MCMC*.

Conocer la afinidad entre las proteínas que forman un complejo proteico es de gran importancia, ya que la función biológica de una proteína está definida por sus interacciones en la célula [80]. En particular, en el estudio de organismos sésiles como las plantas, es crucial conocer estos valores ya que las interacciones proteína-proteína son esenciales para las respuestas a cambios ambientales o en la percepción de señales de desarrollo (tanto extrínsecas como intrínsecas) [81]. En específico, la afinidad entre FD con TFL1 o FT es un valor del cual depende el camino que se tomará en las células meristemáticas, ya sea la producción de una flor o el mantenimiento de un estado indeterminado. Es por eso que cambios en los valores de afinidad de estas dos interacciones proteína-proteína pueden generar cambios importantes en el fenotipo de las plantas, en particular en el tiempo de floración y en el desarrollo y arquitectura final de su inflorescencia. Conocerlos nos puede ayudar a predecir cómo se comportaría una planta frente a cambios ambientales.

Existen numerosos métodos experimentales para determinar la afinidad entre dos moléculas [80]. Algunos, como la filtración en gel, la ultracentrifugación o la diálisis en equi-

librio son métodos directos que miden las concentraciones de proteínas libres y en complejos, y se pueden usar para medir la unión de interacciones proteína-proteína [80]. Por otro lado, existen métodos indirectos como las técnicas de absorbancia, resonancia o espectroscopía de fluorescencia, que suponen las concentraciones a partir de señales observadas [80].

A pesar de los numerosos métodos que existen, medir la afinidad entre dos proteínas no es tarea sencilla. Esto se debe a que son múltiples factores los que gobiernan estas interacciones [80, 82]. Durante una búsqueda en la literatura, no se encontró ningún resultado experimental que permitiera confirmar o refutar el resultado del modelo, probablemente debido a las dificultades de medir las afinidades entre proteínas.

Sin embargo, cabe resaltar que los resultados del modelo no hablan directamente del valor de las afinidades entre FD y FT o entre FD y TFL1. Más bien hablan de la especificidad, entendiéndola como la diferencia entre las afinidades de dos complejos protéicos. Medir la especificidad es una tarea más asequible debido a que ésta mide las diferencias relativas entre dos interacciones, como se muestra en [82]. Mientras que las afinidades pueden verse altamente alteradas por las condiciones experimentales, es probable que dichos factores afecten de forma similar a las dos interacciones proteína-proteína y por lo tanto no sea necesario tomarlos en cuenta. Medir la especificidad de dos interacciones, como las de los dos complejos FT/FD y TFL1/FD, es posible usando técnicas que cuantifican la concentración protéica con resolución espacial, como la espectrometría de masas [82].

	Sin Competencia ($FD_{Total} = 20$)	Con Competencia ($FD_{Total} = 10$)
Restricciones en K_D	$K_{D_F} \geq K_{D_T}$	$K_{D_F} > K_{D_T}$
Restricciones en velocidades	Sin restricción	Complejo FT/FD se forma más rápido que TFL1/FD

Cuadro 4.1: Restricciones de K_D y velocidades de formación de los complejos FT/FD y TFL1/FD, dependiendo de si hay o no competencia por FD. Estas conclusiones se discuten en las secciones 4.1, 4.2 y 4.3

4.2 Para reproducir la transición floral se requiere que la dinámica de asociación y disociación del complejo FT/FD sea más rápida que la del complejo TFL1/FD

Además de definir la constante de disociación K_D , las tasas de asociación ka y disociación kd de un complejo determinan el tiempo en que éste alcanza su punto de equilibrio: mientras que la tasa de asociación ka determina qué tan rápido se forma dicho complejo a partir de sus dos compuestos (ka se encuentra en unidades de tiempo por concentración), la tasa de disociación kd determina qué tan rápido se separa el complejo en los dos compuestos (kd se encuentra en unidades de tiempo) (Fig. 4.1).

Por lo tanto, si se aumentan ambas tasas ka y kd se hará que dicho complejo llegue más rápido a su punto de equilibrio. Por el contrario, si se disminuyen ambas ka y kd , de tal forma que no cambie la constante de disociación K_D , se llegará al mismo punto de equilibrio pero de forma más lenta.

Como se comentó en la sección 2.4 del Capítulo 2, en varios de los parámetros definidos manualmente (Cuadro 2.1), se cumple que

$$ka_{FF} + kd_{FF} > ka_{TF} + kd_{TF}$$

Además, esta misma desigualdad también se cumple en todos los parámetros encontrados usando *MCMC* (Cuadro A3), como se muestra en la sección 2.6 del Capítulo 2. El que la suma de las tasas del complejo FT/FD sean mayores a las del complejo TFL1/FD indica que el complejo FT/FD se forma más rápido que el complejo TFL1/FD. La exploración del comportamiento de la red cuando no se cumplen estas velocidades se encuentra en la sección 2.7 del Capítulo 2.

En la Fig. 2.6a, donde se usa el promedio de los parámetros definidos manualmente, también se cumple que $ka_{FF} + kd_{FF} > ka_{TF} + kd_{TF}$ y por lo tanto la formación del complejo FT/FD es más rápida que la del complejo TFL1/FD. Al multiplicar estos valores de parámetros por diferentes órdenes de magnitud se obtiene la Fig. 2.6c, donde el cambio en los valores se hizo de tal forma que se mantienen los mismos valores de K_{DF} y K_{DT} (iguales a los de la Fig. 2.6a), pero ahora se cumple la desigualdad contraria $ka_{FF} + kd_{FF} < ka_{TF} + kd_{TF}$. Por lo tanto, en la Fig. 2.6c se mantiene que TFL1 tiene mayor afinidad por FD (igual que en el valor de todos los parámetros encontrados, como en la Fig. 2.6a), pero FT/FD se forma más lentamente que TFL1/FD (contrario al valor de la mayoría de los parámetros encontrados, incluyendo los de la Fig. 2.6a). Como se observa en la Fig. 2.6c, aunque se mantenga que TFL1 tiene mayor afinidad por FD, si FT/FD se forma más lentamente que TFL1/FD, entonces no se logra una transición floral.

En la Fig. 2.6c el cambio en la velocidad de formación de FT/FD se logra gracias a un valor total de $ka_{FF} + kd_{FF}$ lo suficientemente grande, de tal forma que ocurra una desigualdad donde $ka_{FF} + kd_{FF} > ka_{TF} + kd_{TF}$. Como ya se dijo, esta desigualdad se cumple en varios de los parámetros encontrados a mano (Cuadro 2.1) y en todos los parámetros encontrados usando *MCMC* (Cuadro A3). Pero incluso cuando la desigualdad $ka_{FF} + kd_{FF} > ka_{TF} + kd_{TF}$ no se cumple (como en algunas combinaciones de el Cuadro 2.1), se puede obtener que la velocidad de formación de FT/FD sea mayor a la de TFL1/FD. En las combinaciones donde eso ocurre, es posible que se deba a que TFL1 se debe formar desde cero para después poder unirse a FD en el complejo, mientras que el total de FT, al ser un input en la RRG, ya se encuentra formado y disponible para unirse a FD en complejo. Esta propuesta está respaldada por la Fig. 2.6d, donde se mantienen los mismos parámetros encontrados a mano (donde se cumple que FD tiene mayor afinidad por TFL1, y la formación de FT/FD es más rápida) pero se incorpora un TFL1 inicial mayor a cero. Con esta condición inicial no se logra una transición floral, debido a que el complejo TFL1 está disponible desde el inicio, permitiendo que TFL1/FD se forme igual o más rápido que FT/FD. Por lo tanto, el modelo sugiere que se requiere que la velocidad de formación del complejo FT/FD sea mayor a la del complejo TFL1/FD para una correcta transición floral.

4.3 Requisitos sin competencia

Hasta ahora, todos los resultados discutidos se han obtenido usando un $FD_{Total} = 10$. En la red SALT+FT+fosforilación el valor máximo posible para cualquier variable también es de 10, incluyendo el valor máximo de FT, TFL1 y sus complejos con FD. Esto implica que, si la cantidad total de FD disponible es de 10, entonces éste alcanza únicamente para formar el complejo FT/FD o el complejo TFL1/FD en su nivel máximo, pero no habrá forma de que ambos alcancen un máximo (y realicen sus regulaciones correspondientes) de manera simultánea. Por lo tanto, fijar $FD_{Total} = 10$ genera una competencia entre FT y TFL1 por la formación de sus complejos y poder realizar sus regulaciones respectivas.

Para analizar cómo se comportan las hipótesis previamente presentadas cuando **no** hay competencia, se analizó la red dejando a $FD_{Total} = 20$ (dicho análisis se encuentra en la sección 2.7 del Capítulo 2). Este valor genera la posibilidad de la formación de ambos complejos, FT/FD y TFL1/FD, hasta su valor máximo posible, sin necesidad de competir entre FT y TFL1 por la unión con FD para ello. Es decir, al asumir un $FD_{Total} = 20$ quitamos la competencia entre FT y TFL1. Con estos análisis se encontró que, incluso sin una competencia por FD, se sigue requiriendo que FD tenga una mayor afinidad hacia TFL1 que hacia FT para una correcta transición floral (Fig. 2.7a y b). Pero en este caso la desigualdad no necesita ser estricta, dado que cuando $k_{DF} = k_{DT}$ también se obtiene una correcta transición floral (Fig. 2.7c). Por el contrario, el requisito de una mayor velocidad de formación de FT/FD en comparación con TFL1/FD no parece ser necesario cuando $FD=20$ (Fig. 2.7d). Por lo tanto, cuando no hay competencia por FD no hay una restricción hacia la velocidad de formación de los complejos FT/FD y TFL1/FD.

4.4 Parámetros de CPK6

Hasta ahora se han nombrado dos propuestas biológicas del modelo: que FD tiene mayor afinidad por TFL1 que por FT (requerimiento que depende de la cantidad de FD disponible), pero que el complejo FT/FD se forma más rápido que el complejo TFL1/FD. Estos resultados aún no contemplan la fosforilación de FD y cómo ésta afecta la formación de los complejos de la red.

Se ha observado que FD únicamente se une a FT, y forman el complejo FT/FD, cuando FD se encuentra fosforilado (FDp). Mientras que la unión de FD con TFL1 para formar el complejo TFL1/FD ocurre únicamente cuando FD se encuentra no fosforilado [38]. Estudios experimentales han encontrado que las moléculas detrás de la fosforilación de FD son las quinasas CPK6 y CPK33 [42]. Curiosamente, explorando en la literatura disponible, se encontró información de RNA-Seq que sugiere que TFL1 promueve la expresión de CPK6 [41]. Si esto fuera cierto implicaría que TFL1 promueve la fosforilación de FD indirectamente. Es decir, promovería la disminución en la concentración de FD no fosforilado, el cual es necesario para formar el complejo TFL1/FD. En otras palabras, TFL1 estaría inhibiendo así su propia actividad.

Para explorar si el modelo de la red SALT+FT permite incorporar la fosforilación de

FD por medio de una quinasas, además de la posible regulación desde TFL1 hacia dicha quinasas, se incorporó a CPK6 y a FD fosforilado (FDp) y no fosforilado (FD) en la red SALT+FT, formando una red nombrada SALT+FT+fosforilación, cuyo sistema de ecuaciones se encuentra en la ecuación (2.10). La determinación de las nuevas ecuaciones diferenciales, así como la definición de los nuevos parámetros, se explica en la sección 2.8 del Capítulo 2. Como se explica en dicha sección, el análisis del sistema de ecuaciones (2.10) de esta red encontró que necesariamente se requiere que haya una menor cantidad de FD que de FDp para que el modelo logre una correcta transición floral. Buscando esto, se encontró que existe una combinación de valores en los parámetros nuevos que logra recuperar los patrones de expresión genética observados en planta, más aún no se ha explorado el espacio de valores en dichos parámetros que podrían lograrlo.

Juntando las propuestas biológicas discutidas en las secciones anteriores, con el resultado de un modelo que incorpora exitosamente la fosforilación de FD por parte de la quinasas CPK6, se pueden hacer ciertas suposiciones.

El modelo SALT+FT sugiere que FT/FD se debe formar más rápido que TFL1/FD (debido a la desigualdad $ka_{FF} + kd_{FF} > ka_{TF} + kd_{TF}$) para lograr una correcta transición floral. Para que esto sea posible, tendría que haber cierta cantidad de FD ya fosforilado (FDp) disponible en el meristemo, listo para unirse a las proteínas de FT que vayan llegando. Esta propuesta es coherente con observaciones experimentales donde se ha visto que las expresiones tanto de CPK6 [42] como de FD [34, 39] ya se encuentran activas en las células meristemáticas desde antes de la transición floral. Esto sugiere que ya hay fosforilación de FD, y por lo tanto FD fosforilado (FDp), desde antes de la llegada de FT al meristemo. Es posible que el requisito de una mayor velocidad de FT/FD en el modelo SALT+FT ya no sea necesario en el modelo SALT+FT+fosforilación, y que en su lugar exista el requisito de tener una mayor cantidad de FDp que de FD y esto permita una mayor velocidad de formación del compuesto FT/FD.

Por otro lado, es posible que la velocidad de formación de TFL1/FD esté relacionada con su activación hacia CPK6. TFL1, al promover la actividad de CPK6, promueve también la fosforilación de FD y por lo tanto genera una menor cantidad de FD no fosforilado, el cual es el que se requiere para formar al complejo TFL1/FD. Por lo tanto, es posible que el requisito de una menor velocidad de formación de TFL1/FD en el modelo SALT+FT ya no sea necesario en el modelo SALT+FT+fosforilación. En su lugar, al inhibir la formación del complejo debido a que reduce la cantidad de FD no fosforilado disponible, entonces TFL1 podría reducir la velocidad de formación de TFL1/FD.

Posiblemente, una vez analizando el espacio de parámetros en la red SALT+FT+ fosforilación, se descubra que el requisito de una mayor velocidad de formación de FT/FD se siga cumpliendo, pero por medio de restricciones en los parámetros detrás de la fosforilación y desfosforilación de FD, ya no por restricciones en los parámetros de formación de los complejos FT/FD y TFL1/FD ($ka_{FF}, kd_{FF}, ka_{TF}, kd_{TF}$).

4.5 El modelo no respalda la inhibición de *TFL1* hacia los genes SAX

Durante el proceso de búsqueda en la literatura se encontraron evidencias de una posible inhibición de *TFL1* hacia los genes SAX: algunos resultados sugieren una inhibición de *TFL1* a *SOC1* [41], mientras otros una activación de *TFL1* a *XAL2* [21]. Dado que las evidencias sugieren regulaciones contrarias, aunado a que ambas se sustentan únicamente por cambios en la expresión de los genes, se analizó el efecto de incluir o no la regulación de *TFL1* hacia SAX en la red y así concluir si el modelo sustenta o no su existencia.

Dado que *TFL1* es considerada una proteína inhibitoria [83], su posible regulación hacia SAX se tomó como una inhibición. Al igual que las demás regulaciones atribuidas a *TFL1*, ésta se incorporó al modelo a través del complejo *TFL1*/*FD*, ya que todas las regulaciones de *TFL1* se realizan de esta forma [54, 41]. Además, ésta regulación también es realizada por *FT* (a través del complejo *FT*/*FD*) pero con el signo contrario. Por ello, la regulación se incorporó como una Competencia Inhibitoria, siguiendo el mismo procedimiento usado para las demás regulaciones de *FT* y *TFL1* (como se explica en la sección 2.2 del Capítulo 2). En todas las regulaciones de Competencia Inhibitoria en el modelo fue necesario definir dos nuevos parámetros, en el caso específico de la regulación de *TFL1* y *FT* hacia SAX estos parámetros fueron $k_{F,S}$ y $k_{T,S}$. Como se explicó en el Capítulo 2, no se encontró ninguna combinación de valores de estos dos parámetros que permitiera una correcta transición floral.

Por lo tanto, no fue posible incluir a la regulación de *TFL1* hacia SAX en forma de Competencia Inhibitoria junto con *FT* y *FD*, que fue como se incluyeron el resto de regulaciones de *TFL1* en el modelo. Debido a esto, el modelo de la red SALT+*FT* no respalda la regulación de *TFL1* hacia los genes SAX.

Este resultado no es tan sorprendente debido a la naturaleza del elemento SAX dentro de la red. SAX agrupa a los genes *SOC1*, *AGL24* y *XAL2*, los cuales, aunque cumplen funciones similares en el contexto de la red SALT+*FT*, son regulados de manera independiente e incluso se regulan entre sí [20, 21]. Debido a esto, existe la posibilidad de que haya un mecanismo intermedio que genere la regulación que no se logró incorporar de forma directa.

En términos de modelación hay que considerar que al incorporar la regulación de *TFL1* hacia SAX mediante un mecanismo de Competencia Inhibitoria, la activación de *FT* hacia SAX dejó de entrar como un término aditivo independiente (como ocurría cuando se sumaba a la autoactivación de SAX) y pasó a formar parte de la ecuación de Competencia Inhibitoria que multiplica al término completo de producción en la ecuación de $\frac{dS}{dt}$. Esta modificación en la estructura de la ecuación implica que la acción de *FT* ya no aumenta directamente la producción de SAX, sino que ahora regula su producción total. Como consecuencia, el valor máximo de producción de SAX se ve alterado, lo cual podría tener repercusiones importantes sobre la dinámica de la red SALT+*FT*.

El presente trabajo se concentró en entender el papel de *FT* en el meristemo durante la transición floral, por lo que no se profundizó en las regulaciones de los genes agrupados dentro de SAX, los cuales podrían incluso conformar una RRG propia. Aún así, valdría

la pena continuar explorando el papel de estos genes dentro de la red SALT+FT, analizando de forma separada cómo *SOC1*, *AGL24* y *XAL2* influyen en las células meristemáticas específicamente durante la transición floral.

4.6 Robustez de parámetros

Como se describió en las secciones anteriores, se logró definir manualmente un conjunto de valores para los ocho parámetros incorporados al modelo que permiten generar puntos de equilibrio que representan las expresiones genéticas observadas durante la transición floral en *A. thaliana*. Para analizar si estos valores son robustos frente a variaciones, y si existen otras combinaciones posibles de parámetros que también produzcan los resultados deseados, se realizó un análisis utilizando el método de Monte Carlo con Cadenas de Markov (*MCMC*).

En relación con la robustez, el *MCMC* permitió analizar si las caminatas que parten de valores cercanos a los definidos manualmente tienden a mantenerse cerca o a alejarse de estos, bajo la condición de seguir generando los puntos de equilibrio deseados. Se observó que las caminatas que inician cerca del valor manual tienden a conservar valores similares al final de la simulación, mientras que aquellas que parten de valores lejanos suelen permanecer alejadas (ver Cuadro 2.3 en la sección 2.6 del Capítulo 2). Estos resultados sugieren que los valores manuales poseen un cierto umbral de robustez donde pequeños cambios que los mantengan dentro de dicho umbral no los alejan significativamente, pero este umbral no es lo suficientemente amplio como para atraer valores iniciales más alejados hacia la solución manual. Aunque parece haber una estabilidad local en los valores encontrados manualmente, no hay una tendencia global hacia ellos. Esto nos lleva a la existencia de un espacio de múltiples soluciones posibles. El análisis de *MCMC* confirmó que sí existen múltiples soluciones exitosas dentro del espacio de parámetros, es decir, combinaciones distintas a las definidas manualmente que también son capaces de satisfacer las condiciones pedidas para el modelo.

A simple vista este resultado sugiere que el modelo no depende completamente de estos parámetros. Pero al analizar las soluciones encontradas se descubrió que todas ellas cumplen con las desigualdades observadas en los valores manuales, donde $k_{DF} > k_{DT}$ y $ka_F + kd_F > ka_T + kd_T$. Por lo tanto, todos cumplen con los requisitos de mayor afinidad de FD hacia TFL1 que hacia FT, y de mayor velocidad de formación del complejo FT/FD comparado con TFL1/FD. Esto refuerza las hipótesis moleculares que sugiere el modelo sobre la competencia entre FT y TFL1 durante la transición floral.

Dentro de las combinaciones de parámetros encontradas que satisfacen los puntos de equilibrio buscados, resaltaron los valores del parámetro ka_{TF} , que mostró una tendencia a valores cercanos a cero en prácticamente todas las caminatas del *MCMC*, sin importar su valor inicial. Esto podría estar relacionado con las desigualdades comentadas arriba, ya que un bajo ka_{TF} promovería que se cumpliera $k_{DF} > k_{DT}$, donde $k_{DT} = \frac{kd_{TF}}{ka_{TF}}$, y $ka_{FF} + kd_{FF} > ka_{TF} + kd_{TF}$. Habría que realizar más análisis para entender por qué fue específicamente este parámetro el que siempre mostró una tendencia y no los otros tres que también afectan la formación de los complejos.

Durante la implementación del *MCMC* se detectó una baja frecuencia de variaciones

exitosas en las caminatas. Sólo un pequeño porcentaje de las repeticiones mostró cambios en los valores de los parámetros, y dentro de estas, la mayoría de las caminatas conservaron los valores iniciales sin ninguna modificación. Es claro que esto se debe a una mala configuración del algoritmo, en particular a problemas en la definición de la función de verosimilitud. En futuras implementaciones será necesario analizar de dónde vino el error y corregirlo para permitir una buena exploración del espacio de parámetros.

4.7 Limitaciones del modelo y perspectivas a futuro

Como todo modelo matemático, el presente trabajo es una representación de la realidad, basado en la información disponible actualmente sobre el fenómeno de interés. Por lo tanto, para poder tener una buena interpretación de sus resultados e identificar su alcance, es importante reconocer sus limitaciones.

En principio, la exploración del espacio de parámetros realizada hasta el momento fue limitada. Un análisis más exhaustivo permitiría determinar si las desigualdades identificadas (y que sugieren interpretaciones biológicas como una mayor afinidad de FD hacia TFL1 que hacia FT) son estrictamente necesarias para generar los puntos de equilibrio deseados, o si existen regiones del espacio paramétrico que no cumplen con dichos requisitos pero permiten una transición floral. Dicho análisis se buscará realizar en un trabajo futuro del proyecto. Estos análisis también podrían ayudar a entender por qué el parámetro ka_{TF} mostró una tendencia constante hacia valores bajos, mientras que otros parámetros con funciones similares no lo hicieron.

Otra limitación importante del modelo es que no distingue entre los genes *SOC1*, *AGL24* y *XAL2*, y en su lugar los representa en un solo nodo nombrado SAX. En futuras versiones del modelo se podría explorar el papel específico que desempeña cada uno de estos genes durante la transición floral.

Para futuros análisis, sería conveniente analizar más a fondo los parámetros relacionados con la fosforilación de FD y la incorporación de *CPK6* a la red. Esto permitiría explorar si los requisitos encontrados de afinidad y velocidad de formación de los complejos con FD siguen siendo indispensables para lograr los estados deseados del meristemo, o si dichos requisitos pierden relevancia tras la inclusión de la fosforilación de FD. Incluso si las diferencias de afinidad y velocidad de formación entre los complejos siguen siendo necesarias, los parámetros limitantes podrían ser ahora los relacionados con la fosforilación de FD por parte de *CPK6* y no los directamente asociados a FT y TFL1.

Finalmente, al incorporar explícitamente la señal de FT como entrada al sistema, se abre la posibilidad de modelar distintas formas de activación de este gen. En este modelo, la única señal que determinaba la producción de FT era la edad de la planta, pero sería valioso integrar otras señales intrínsecas, como la cantidad de nutrientes en la planta, o integrar señales extrínsecas como la luz o la temperatura en la que se encuentra. Esta extensión del modelo permitiría explorar la regulación de la transición floral desde perspectivas ecológicas y evolutivas.

4.8 Conclusiones

En este trabajo se desarrolló exitosamente un modelo matemático-computacional que analiza el papel del florígeno FT en la regulación genética detrás del proceso de transición floral.

Para lograrlo, se integraron a los genes *FT* y *FD*, así como los complejos FT/FD y TFL1/FD, junto con sus regulaciones, a la red genética de la transición floral en *A. thaliana* de Azpeitia y colaboradores (2021) [23]. Con esto se formó la red SALT+FT. Se generó un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias para representar la dinámica de SALT+FT. Dicho sistema logra recuperar los patrones de expresión observados experimentalmente durante la transición floral, tanto en plantas silvestres como en mutantes de *A. thaliana*.

Al analizar los valores de los parámetros que permiten que el sistema de ecuaciones logre recuperar estos patrones de expresión, se establecieron dos hipótesis:

- FD tiene mayor afinidad por TFL1 que por FT.
Esta hipótesis surge a partir del requisito de cumplir la desigualdad $k_{DF} > k_{DT}$ en la red SALT+FT para obtener una correcta transición floral.
- El complejo FT/FD se debe formar más rápido que el complejo TFL1/FD.
Surge a partir de que el valor de $ka_{FF} + kd_{FF}$ es mayor al de $ka_{TF} + kd_{TF}$ en la mayoría de los parámetros encontrados.

Estos dos son resultados significativos del modelo que valdría la pena seguir explorando e incluso confirmar experimentalmente.

Durante la búsqueda de valores de parámetros se encontró un espacio de múltiples combinaciones que logran recuperar las expresiones genéticas observadas en la planta. Todas ellas coinciden con las dos hipótesis mencionadas previamente.

El modelo no sustentó la regulación de TFL1 sobre SAX, lo cual sugiere que dicha interacción podría ser indirecta o inexistente, aunque valdría la pena realizar un análisis más amplio sobre el papel que tiene cada uno de los genes SAX por separado durante la transición floral.

Se integró exitosamente la fosforilación de FD al modelo SALT+FT, generando una red SALT+FT+fosforilación. Se logró encontrar una combinación de parámetros para el nuevo sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que genera los patrones de expresión observados en plantas silvestres y mutantes de *A. thaliana* durante la transición floral.

Finalmente, la red SALT+FT fue incorporada exitosamente dentro de un modelo tridimensional usando el formalismo de los L-Systems, lo que permitió simular el desarrollo de la inflorescencia durante la transición floral. Este modelo multiescala permite validar a la red SALT+FT+fosforilación como un modelo que logra recuperar la dinámica global de la planta durante la transición floral.

Capítulo 5

Preliminares

Gráfica de una RRG

La red SALT+FT es una Red de Regulación Genética (RRG). Las RRG pueden ser descritas como multigráficas dirigidas.

La *gráfica de una RRG*, denotada como

$$G = (X, E^+, E^-) \quad (5.1)$$

es una multigráfica dirigida de orden m donde $X = (x_1, \dots, x_m)$ es el conjunto no vacío de vértices y $E^+, E^- \subseteq (x_i, x_j) \in V \times V$ son los conjuntos de pares ordenados de elementos de X denominados aristas.

Los m vértices de la gráfica de una RRG representan a las m moléculas de dicha RRG, mientras que las aristas representan a las regulaciones entre dichas moléculas.

Las aristas se dividen en dos tipos:

- Aristas positivas: $\{(x_i, x_j) | x_i, x_j \in X \text{ y } (x_i, x_j) \in E^+\}$ representadas por flechas estándar ($\rightarrow$)
- Aristas negativas: $\{(x_i, x_j) | x_i, x_j \in X \text{ y } (x_i, x_j) \in E^-\}$ representadas por flechas rectas ($\dashv$)

Sean $x_i, x_j \in X$, $(x_i, x_j) \in E^+$ (la arista (x_i, x_j) existe y es positiva) si y sólo si la molécula x_i genera una regulación positiva (o de activación) hacia x_j .

De la misma forma, $(x_i, x_j) \in E^-$ (la arista (x_i, x_j) existe y es negativa) si y sólo si la molécula x_i genera una regulación negativa (o de inhibición) hacia x_j .

Nótese que, bajo esta definición, pueden existir aristas $(x_i, x_j) \in E$ donde $i = j$.

Al ser una gráfica dirigida tenemos que $(x_i, x_j) \neq (x_j, x_i)$.

Dinámica de una RRG

La dinámica de una RRG puede ser representada por medio de un sistema de m ecuaciones diferenciales de primer orden denotado como

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = F_i(X) - \delta_i x_i, \quad i = 1, \dots, m \quad (5.2)$$

donde $X = [x_1(t), x_2(t), \dots, x_m(t)]$ representa las concentraciones de las m moléculas del sistema biológico al tiempo t y $F_1, F_2, \dots, F_m$ el cambio a lo largo del tiempo de dichas concentraciones. δ_i es la tasa de degradación de la molécula x_i .

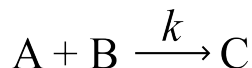
El sistema de ecuaciones que representa la dinámica de la red SALT+FT se encuentra definido en el capítulo 2, sección 2.2.

Las funciones F_i expresan cómo x_i depende de las concentraciones de las otras moléculas de la red, siguiendo la Ley de Acción de Masas. Dicha dependencia está dada por regulaciones positivas y negativas, las cuales se representan con Ecuaciones de Hill, cuya definición se dará después.

Ley de Acción de Masas

Esta ley sostiene que la velocidad de una reacción química es proporcional al producto de las concentraciones de los reactivos (Ingalls, 2013).

Veamos un ejemplo con la siguiente reacción:



donde las moléculas A y B se unen con una tasa k para formar a una molécula C. Siguiendo la ley de acción de masas, la tasa de producción de C está dada por la siguiente ecuación:

$$\frac{dC}{dt} = k * A * B \quad (5.3)$$

Para ser válida, la ley de acción de masas depende de las siguientes dos suposiciones:

- Homogeneidad espacial: El volumen donde ocurre la reacción está bien incorporado. Esto significa que los reactivos se distribuyen por igual en todo el volumen. Por ende, la velocidad de cada reacción es independiente de la posición en el espacio.
- Hipótesis del continuo: Debido a que hay un gran número de moléculas que realizan la reacción química, entonces podemos describir la abundancia molecular mediante una concentración continua (en lugar de medirlas con un valor discreto).

Ecuación de Hill

Usando la ley de acción de masas se puede llegar a múltiples ecuaciones para modelar reacciones químicas, como la famosa Michaelis-Menten, cuya generalización es la Ecuación de Hill. Veamos cómo se llega a estas ecuaciones: Una *Ecuación de Hill* tiene la forma

$$\frac{dx_j(t)}{dt} = V_j \frac{x_i(t)^n}{k_{i,j}^n + x_i(t)^n} \quad (5.4)$$

para regulaciones positivas y

$$\frac{dx_j(t)}{dt} = V_j \frac{k_{i,j}^n}{k_{i,j}^n + x_i(t)^n} \quad (5.5)$$

para regulaciones negativas hacia una molécula x_j .

Aquí, $x_i(t)$ representa la concentración de la molécula reguladora x_i al tiempo t .

$V_j \in \mathbb{R}$ es la velocidad máxima de producción de la molécula x_j . Se alcanza a valores altos del regulador x_i pues, biológicamente hablando, cuando x_i tiene una alta concentración entonces es más probable que se una al gen x_j . En este trabajo, se mantuvo a $V_j = 1$ para todas las regulaciones Ecuaciones de Hill del modelo.

$k_{i,j} \in \mathbb{R}$ es la constante de disociación o afinidad de unión de la proteína x_i al promotor del gen x_j . En términos biológicos, esta constante define la concentración de x_i necesaria para activar de manera significativa la expresión de x_j en la célula. Obsérvese que, cuando $x_i^n = k_{i,j}^n$, ambas ecuaciones se encuentran en la mitad de la velocidad máxima de producción del gen x_j (es decir en $V_j/2$).

Finalmente, $n \in \mathbb{R}$ es el Coeficiente de Hill, que representa el número de proteínas x_i que se requieren para unirse al promotor de x_j . Se puede observar que para un $n = 1$ se obtiene la ecuación Michaelis-Menten.

Nótese que, dados $x_i, x_j \in X$, F_j contiene a la ecuación de Hill positiva (3) si y sólo si existe $(x_i, x_j) \in E^+$. De la misma forma, F_j contiene a la ecuación de Hill negativa (4) si y sólo si existe $(x_i, x_j) \in E^-$.

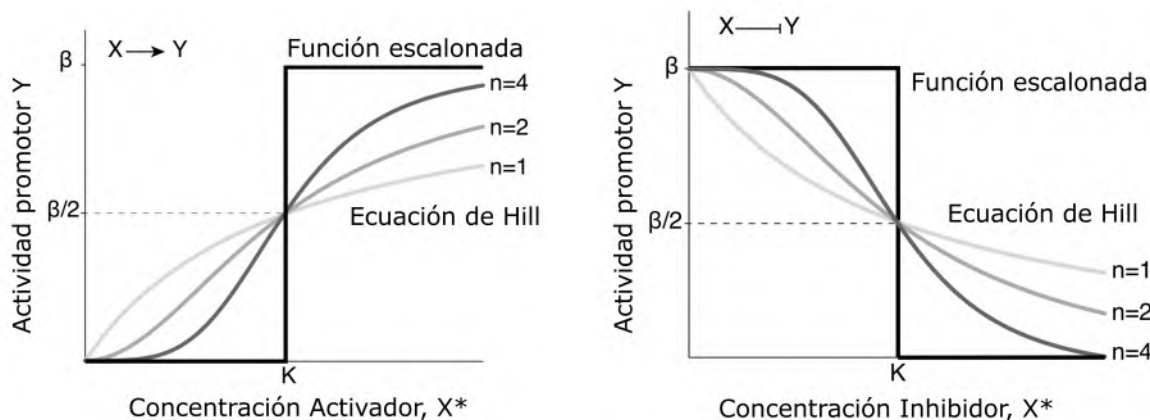
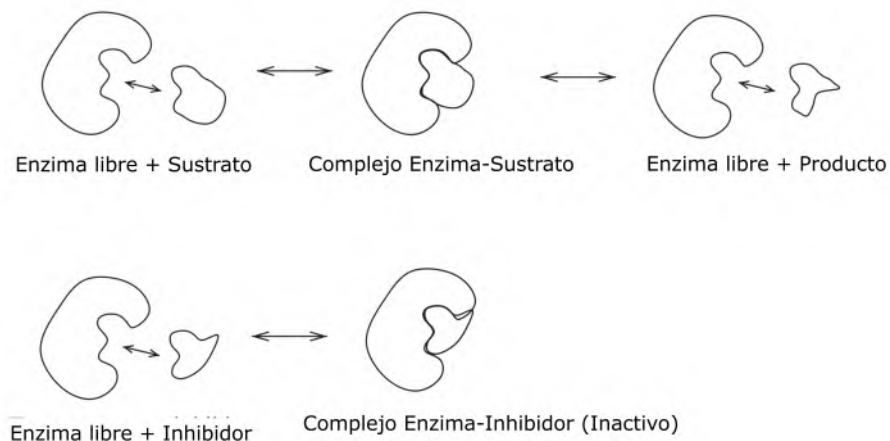


Figura 5.1: Ecuaciones de Hill.

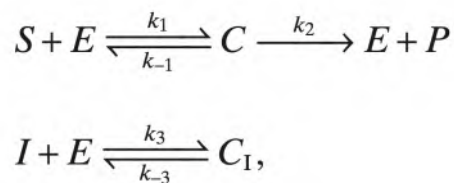
Gráficas de una Ecuación de Hill de activación (derecha) e inhibición (izquierda) de parte de una molécula reguladora X hacia una molécula blanco Y. En cada gráfica se muestran tres ejemplos con diferentes valores para el Coeficiente de Hill n . Imágenes recuperadas de [43].

Competencia inhibitoria

Existen casos de regulación molecular donde dos moléculas, una activadora y otra inhibidora, regulan un mismo sustrato al unirse al mismo sitio de unión. A continuación se muestra el caso cuando el sustrato a regular es una enzima (imagen tomada de [43]):



El esquema de reacción de este sistema se ve de esta forma:



Donde S representa al sustrato que será convertido en el producto P al unirse a la enzima E . Cuando sustrato S y enzima E se encuentran unidos forman al complejo C , el cual transformará a S en P . I representa al inhibidor de la enzima E , el cual se une al mismo sitio de unión de E y juntos forman al complejo C_I . Usando Ley de Acción de Masas se llega a las ecuaciones de producción de C y C_I :

$$\frac{dC(t)}{dt} = k_1 S(t) E(t) - k_{-1} C(t) - k_2 C(t) \quad (5.6)$$

$$\frac{d}{dt} C_I(t) = k_3 E(t) I(t) - k_{-3} C_I \quad (5.7)$$

Usando una aproximación llamada cuasi estado estacionario (Quasi Steady State Approximation en inglés) y suponiendo que el total de enzima E se encuentra ya sea libre, en forma de C o en forma de C_I (es decir que $E_T = E + C + C_I$) se obtiene que:

$$C(t) = \frac{E_T S(t)}{I(t) \frac{K_M}{K_i} + S(t) + K_M} \quad (5.8)$$

donde $K_M = (k_{-1} + k_2)/k_1$ y $K_i = k_{-3}/k_3$
Siendo que $\frac{d}{dt} P = k_2 C$, de (8) obtenemos que

$$\frac{d}{dt} P = V \frac{S(t)}{K_M(1 + I(t)/K_i) + S(t)} \quad (5.9)$$

donde $V = k_2 E_T$ es la velocidad máxima de producción de P , la cual se mantuvo siempre en 1 en este trabajo (al igual que las velocidades máximas V en las ecuaciones de Hill).

K_M es la constante de disociación entre S y E (nos indica la afinidad entre ambos). Al igual que en una Ecuación de Hill, cuando $S(t) = K_M$, y en un contexto donde no hay inhibidor I , entonces la ecuación se encuentra a la mitad de la velocidad máxima de producción de P , $\frac{d}{dt} P = V/2$.

Por otro lado, K_i es la constante de disociación entre E e I , mientras mayor sea su valor menor será la actividad de inhibición de I hacia E .

MCMC

Los métodos de Monte Carlo con Cadenas de Markov, o *MCMC* por sus siglas en inglés, son una clase de algoritmos utilizados para aproximar distribuciones de probabilidad. Un método *MCMC* consiste en construir una cadena de Markov cuya distribución estacionaria es la distribución f que se busca simular (Robert & Casella, 2004).

A diferencia de otros métodos como el muestreo por rechazo, donde las muestras aceptadas son independientes entre sí, los métodos *MCMC* generan una secuencia de estados dependientes, $\{x(t)\}$, donde cada nuevo estado $x(t)$ depende del anterior $x(t-1)$ (MacKay, 2003). Con el tiempo, esta secuencia converge hacia la distribución deseada f , permitiendo explorar su estructura y estimar propiedades estadísticas que podrían ser difíciles de obtener por métodos analíticos.

Bibliografía

- [1] Steven E. Clark. “Cell signalling at the shoot meristem”. en. En: *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2.4 (abr. de 2001), págs. 276-284. ISSN: 1471-0072, 1471-0080. DOI: [10.1038/35067079](https://doi.org/10.1038/35067079). URL: <https://www.nature.com/articles/35067079> (visitado 28-05-2025).
- [2] *Young buds of Arabidopsis thaliana*. Nikon Small World Photomicrography Competition. Photograph by Dr. Nathanaël Prunet, California Institute of Technology (Caltech). 2015. URL: <https://www.nikonsmallworld.com/galleries/2015-photomicrography-competition/young-buds-of-arabidopsis> (visitado 15-09-2025).
- [3] Lisa A. Urry et al. *Campbell biology*. Twelfth ed. New York, NY: Pearson, 2020. ISBN: 978-0-13-598804-6.
- [4] Chan Man Ha, Ji Hyung Jun y Jennifer C. Fletcher. “Shoot Apical Meristem Form and Function”. en. En: *Current Topics in Developmental Biology*. Vol. 91. Elsevier, 2010, págs. 103-140. ISBN: 978-0-12-380910-0. DOI: [10.1016/S0070-2153\(10\)91004-1](https://doi.org/10.1016/S0070-2153(10)91004-1). URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0070215310910041> (visitado 30-04-2024).
- [5] Hirokazu Tsukaya. “Meristems”. en. En: *Atlas of Plant Cell Structure*. Ed. por Tetsuko Noguchi et al. Tokyo: Springer Japan, 2014, págs. 187-202. ISBN: 978-4-431-54940-6 978-4-431-54941-3. DOI: [10.1007/978-4-431-54941-3_9](https://doi.org/10.1007/978-4-431-54941-3_9). URL: http://link.springer.com/10.1007/978-4-431-54941-3_9 (visitado 13-06-2024).
- [6] Martin Hodson y J. A. Bryant. *Functional biology of plants*. UK: John Wiley & Sons, 2012. ISBN: 978-0-470-69940-9.
- [7] Hicham Chahtane et al. “Flower Development in Arabidopsis”. En: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 2686 (2023). Publisher: NLM (Medline), págs. 3-38. ISSN: 19406029. DOI: [10.1007/978-1-0716-3299-4_1](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3299-4_1).
- [8] Francis Crick. “Central Dogma of Molecular Biology”. en. En: (1970).
- [9] Bruce Alberts. *Molecular biology of the cell*. Seventh edition. New York: W. W. Norton & Company, 2022. ISBN: 978-0-393-88482-1.
- [10] Gerald Karp. *Biología celular y molecular: conceptos y experimentos*. spa. Trad. por Juan Palacios Martínez. 3a ed. OCLC: 1097730573. México: McGraw-Hill : Interamericana, 2009. ISBN: 978-970-10-6925-7.

- [11] Zhi Wei Norman Teo et al. “New insights into the regulation of inflorescence architecture”. en. En: *Trends in Plant Science* 19.3 (mar. de 2014), págs. 158-165. ISSN: 13601385. DOI: [10.1016/j.tplants.2013.11.001](https://doi.org/10.1016/j.tplants.2013.11.001). URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1360138513002525> (visitado 15-11-2023).
- [12] Claire Périlleux et al. “Turning Meristems into Fortresses”. en. En: *Trends in Plant Science* 24.5 (mayo de 2019), págs. 431-442. ISSN: 13601385. DOI: [10.1016/j.tplants.2019.02.004](https://doi.org/10.1016/j.tplants.2019.02.004). URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1360138519300317> (visitado 13-11-2023).
- [13] Bennett Thomson y Frank Wellmer. *Molecular regulation of flower development*. Vol. 131. Publication Title: Current Topics in Developmental Biology ISSN: 00702153. Elsevier Inc., 2019. ISBN: 978-0-12-809804-2. DOI: [10.1016/bs.ctdb.2018.11.007](https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2018.11.007). URL: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.ctdb.2018.11.007>.
- [14] Cara M. Winter et al. “Transcriptional programs regulated by both LEAFY and APETALA1 at the time of flower formation”. En: *Physiologia Plantarum* 155.1 (2015), págs. 55-73. ISSN: 13993054. DOI: [10.1111/pp1.12357](https://doi.org/10.1111/pp1.12357).
- [15] M. Alejandra Mandel et al. “Molecular characterization of the Arabidopsis floral homeotic gene APETALA1”. En: *Nature* 360.6401 (nov. de 1992), págs. 273-277. ISSN: 0028-0836, 1476-4687. DOI: [10.1038/360273a0](https://doi.org/10.1038/360273a0). URL: <https://www.nature.com/articles/360273a0> (visitado 15-09-2025).
- [16] Lucio Conti y Desmond Bradley. “TERMINAL FLOWER1 Is a Mobile Signal Controlling Arabidopsis Architecture”. en. En: *The Plant Cell* 19.3 (2007), págs. 767-778. URL: <http://www.jstor.org/stable/20076974>.
- [17] Lu Liu et al. “Regulation by FLOWERING LOCUS T and TERMINAL FLOWER 1 in Flowering Time and Plant Architecture”. en. En: *Small Structures* 2.4 (abr. de 2021), pág. 2000125. ISSN: 2688-4062, 2688-4062. DOI: [10.1002/ssstr.202000125](https://doi.org/10.1002/ssstr.202000125). URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ssstr.202000125> (visitado 13-11-2023).
- [18] John L. Bowman et al. “Control of flower development in *Arabidopsis thaliana* by *APETALA1* and interacting genes”. en. En: *Development* 119.3 (nov. de 1993), págs. 721-743. ISSN: 0950-1991, 1477-9129. DOI: [10.1242/dev.119.3.721](https://doi.org/10.1242/dev.119.3.721). URL: <https://journals.biologists.com/dev/article/119/3/721/37971/Control-of-flower-development-in-Arabidopsis> (visitado 03-12-2024).
- [19] Alice Pajoro et al. “The (r)evolution of gene regulatory networks controlling Arabidopsis plant reproduction: A two-decade history”. En: *Journal of Experimental Botany* 65.17 (2014), págs. 4731-4745. ISSN: 14602431. DOI: [10.1093/jxb/eru233](https://doi.org/10.1093/jxb/eru233).
- [20] Chang Liu et al. “Direct interaction of *AGL24* and *SOC1* integrates flowering signals in *Arabidopsis*”. en. En: *Development* 135.8 (abr. de 2008), págs. 1481-1491. ISSN: 1477-9129, 0950-1991. DOI: [10.1242/dev.020255](https://doi.org/10.1242/dev.020255). URL: <https://journals.biologists.com/dev/article/135/8/1481/64967/Direct-interaction-of-AGL24-and-SOC1-integrates> (visitado 25-06-2025).

- [21] Rigoberto V. Pérez-Ruiz et al. “XAANTAL2 (AGL14) is an important component of the complex gene regulatory network that underlies arabidopsis shoot apical meristem transitions”. En: *Molecular Plant* 8.5 (2015), págs. 796-813. ISSN: 17529867. DOI: [10.1016/j.molp.2015.01.017](https://doi.org/10.1016/j.molp.2015.01.017).
- [22] Nobutoshi Yamaguchi. “LEAFY, a Pioneer Transcription Factor in Plants: A Mini-Review”. En: *Frontiers in Plant Science* 12 (July 2021), págs. 1-9. ISSN: 1664462X. DOI: [10.3389/fpls.2021.701406](https://doi.org/10.3389/fpls.2021.701406).
- [23] Eugenio Azpeitia et al. “Cauliflower fractal forms arise from perturbations of floral gene networks”. En: *Science (New York, N. Y.)* 373.6551 (2021), págs. 192-197. ISSN: 1095-9203. DOI: [10.1126/science.abg5999](https://doi.org/10.1126/science.abg5999). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34244409>.
- [24] Stella Quiroz et al. “Beyond the Genetic Pathways, Flowering Regulation Complexity in Arabidopsis thaliana”. en. En: *International Journal of Molecular Sciences* 22.11 (mayo de 2021), pág. 5716. ISSN: 1422-0067. DOI: [10.3390/ijms22115716](https://doi.org/10.3390/ijms22115716). URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/11/5716> (visitado 04-03-2024).
- [25] Shazia Rehman, Saraj Bahadur y Wei Xia. “An overview of floral regulatory genes in annual and perennial plants”. en. En: *Gene* 885 (nov. de 2023), pág. 147699. ISSN: 03781119. DOI: [10.1016/j.gene.2023.147699](https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147699). URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378111923005401> (visitado 04-03-2024).
- [26] Jihyun Moon et al. “Analysis of flowering pathway integrators in Arabidopsis”. En: *Plant and Cell Physiology* 46.2 (2005), págs. 292-299. ISSN: 00320781. DOI: [10.1093/pcp/pci024](https://doi.org/10.1093/pcp/pci024).
- [27] David Posé, Levi Yant y Markus Schmid. “The end of innocence: flowering networks explode in complexity”. en. En: *Current Opinion in Plant Biology* 15.1 (feb. de 2012), págs. 45-50. ISSN: 13695266. DOI: [10.1016/j.pbi.2011.09.002](https://doi.org/10.1016/j.pbi.2011.09.002). URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369526611001440> (visitado 04-03-2024).
- [28] Hailong An et al. “CONSTANS acts in the phloem to regulate a systemic signal that induces photoperiodic flowering of Arabidopsis”. en. En: *Development* 131.15 (ago. de 2004), págs. 3615-3626. ISSN: 1477-9129, 0950-1991. DOI: [10.1242/dev.01231](https://doi.org/10.1242/dev.01231). URL: <https://journals.biologists.com/dev/article/131/15/3615/42501/CONSTANS-acts-in-the-phloem-to-regulate-a-systemic> (visitado 12-01-2024).
- [29] Scott D. Michaels et al. “Integration of flowering signals in Winter-annual Arabidopsis”. En: *Plant Physiology* 137.1 (2005), págs. 149-156. ISSN: 00320889. DOI: [10.1104/pp.104.052811](https://doi.org/10.1104/pp.104.052811).
- [30] Tao Huang et al. “The mRNA of the Arabidopsis Gene FT Moves from Leaf to Shoot Apex and Induces Flowering”. en. En: *Science* 309.5741 (sep. de 2005), págs. 1694-1696. ISSN: 0036-8075, 1095-9203. DOI: [10.1126/science.1117768](https://doi.org/10.1126/science.1117768). URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1117768> (visitado 12-01-2024).

- [31] Jan A.D. Zeevaart. “Florigen Coming of Age after 70 Years”. en. En: *The Plant Cell* 18.8 (ago. de 2006), págs. 1783-1789. ISSN: 1040-4651, 1532-298X. DOI: [10.1105/tpc.106.043513](https://doi.org/10.1105/tpc.106.043513). URL: <https://academic.oup.com/plcell/article/18/8/1783-1789/6115260> (visitado 12-01-2024).
- [32] Laurent Corbesier et al. “FT Protein Movement Contributes to Long-Distance Signaling in Floral Induction of *Arabidopsis*”. en. En: *Science* 316.5827 (mayo de 2007), págs. 1030-1033. ISSN: 0036-8075, 1095-9203. DOI: [10.1126/science.1141752](https://doi.org/10.1126/science.1141752). URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1141752> (visitado 07-11-2023).
- [33] Antonis Giakountis y George Coupland. “Phloem transport of flowering signals”. en. En: *Current Opinion in Plant Biology* 11.6 (dic. de 2008), págs. 687-694. ISSN: 13695266. DOI: [10.1016/j.pbi.2008.10.003](https://doi.org/10.1016/j.pbi.2008.10.003). URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369526608001702> (visitado 13-11-2023).
- [34] Philip A. Wigge et al. “Integration of spatial and temporal information during floral induction in *Arabidopsis*”. En: *Science* 309.5737 (2005), págs. 1056-1059. ISSN: 00368075. DOI: [10.1126/science.1114358](https://doi.org/10.1126/science.1114358).
- [35] Soo-Cheul Yoo et al. “Phloem long-distance delivery of FLOWERING LOCUS T (FT) to the apex”. en. En: *The Plant Journal* 75.3 (ago. de 2013), págs. 456-468. ISSN: 0960-7412, 1365-313X. DOI: [10.1111/tpj.12213](https://doi.org/10.1111/tpj.12213). URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tpj.12213> (visitado 13-11-2023).
- [36] Yang Zhu et al. “NaKR1 regulates long-distance movement of FLOWERING LOCUS T in *Arabidopsis*”. en. En: *Nature Plants* 2.6 (mayo de 2016), pág. 16075. ISSN: 2055-0278. DOI: [10.1038/nplants.2016.75](https://doi.org/10.1038/nplants.2016.75). URL: <https://www.nature.com/articles/nplants201675> (visitado 15-11-2023).
- [37] Shigeru Hanano y Koji Goto. “*Arabidopsis* TERMINAL FLOWER1 Is Involved in the Regulation of Flowering Time and Inflorescence Development through Transcriptional Repression”. en. En: *The Plant Cell* 23.9 (sep. de 2011), págs. 3172-3184. ISSN: 1532-298X, 1040-4651. DOI: [10.1105/tpc.111.088641](https://doi.org/10.1105/tpc.111.088641). URL: <https://academic.oup.com/plcell/article/23/9/3172/6097598> (visitado 13-11-2023).
- [38] Silvio Collani et al. “FT modulates genome-wide DNA-binding of the bZIP transcription factor FD”. En: *Plant Physiology* 180.1 (2019), págs. 367-380. ISSN: 15322548. DOI: [10.1104/pp.18.01505](https://doi.org/10.1104/pp.18.01505).
- [39] Mitsutomo Abe et al. “Transient activity of the florigen complex during the floral transition in *Arabidopsis thaliana*”. En: *Development (Cambridge)* 146.7 (2019). ISSN: 14779129. DOI: [10.1242/dev.171504](https://doi.org/10.1242/dev.171504).
- [40] Tatiana Souza Moraes, Marcelo Carnier Dornelas y Adriana Pinheiro Martinelli. “FT/TFL1: Calibrating Plant Architecture”. en. En: *Frontiers in Plant Science* 10 (feb. de 2019), pág. 97. ISSN: 1664-462X. DOI: [10.3389/fpls.2019.00097](https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00097). URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpls.2019.00097/full> (visitado 15-11-2023).

- [41] Yang Zhu et al. “TERMINAL FLOWER 1-FD complex target genes and competition with FLOWERING LOCUS T”. En: *Nature Communications* 11.1 (2020). Publisher: Springer US. ISSN: 20411723. DOI: [10.1038/s41467-020-18782-1](https://doi.org/10.1038/s41467-020-18782-1). URL: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-18782-1>.
- [42] Nozomi Kawamoto et al. “Calcium-dependent protein kinases responsible for the phosphorylation of a bZIP transcription factor FD crucial for the florigen complex formation”. en. En: *Scientific Reports* 5.1 (feb. de 2015), pág. 8341. ISSN: 2045-2322. DOI: [10.1038/srep08341](https://doi.org/10.1038/srep08341). URL: <https://www.nature.com/articles/srep08341> (visitado 23-07-2024).
- [43] Uri Alon. *An introduction to systems biology: design principles of biological circuits*. Second edition. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2020. ISBN: 978-1-4398-3717-7 978-1-138-49011-6.
- [44] C. La Rota et al. “A Data-Driven Integrative Model of Sepal Primordium Polarity in Arabidopsis”. En: *The Plant Cell* 23.12 (2011). ISBN: 1532-298X (Electronic)\r1040-4651 (Linking), págs. 4318-4333. ISSN: 1040-4651. DOI: [10.1105/tpc.111.092619](https://doi.org/10.1105/tpc.111.092619). URL: <http://www.plantcell.org/cgi/doi/10.1105/tpc.111.092619>.
- [45] Brian P. Ingalls. *Mathematical modeling in systems biology: an introduction*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press, 2013. 408 págs. ISBN: 978-0-262-01888-3 978-0-262-54582-2.
- [46] Elizabeth Spencer Allman y John A. Rhodes. *Mathematical models in biology: an introduction*. eng. OCLC: 57418525. New York: Cambridge University Press, 2004. ISBN: 978-0-511-07846-0.
- [47] Réka Albert y Juilee Thakar. “Boolean modeling: A logic-based dynamic approach for understanding signaling and regulatory networks and for making useful predictions”. En: *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine* 6.5 (2014). ISBN: 1111111111, págs. 353-369. ISSN: 1939005X. DOI: [10.1002/wsbm.1273](https://doi.org/10.1002/wsbm.1273).
- [48] Ilya Korsunsky et al. “Systems Biology of Cancer: A Challenging Expedition for Clinical and Quantitative Biologists”. en. En: *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2 (ago. de 2014). ISSN: 2296-4185. DOI: [10.3389/fbioe.2014.00027](https://doi.org/10.3389/fbioe.2014.00027). URL: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fbioe.2014.00027/abstract> (visitado 27-02-2024).
- [49] Elisa Domínguez-Hüttinger et al. “Mathematical modeling of atopic dermatitis reveals “double-switch” mechanisms underlying 4 common disease phenotypes”. En: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 139.6 (2017), 1861-1872.e7. ISSN: 10976825. DOI: [10.1016/j.jaci.2016.10.026](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.026).
- [50] Regina Padmanabhan et al. “A review of mathematical model-based scenario analysis and interventions for COVID-19”. en. En: *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 209 (sep. de 2021), pág. 106301. ISSN: 01692607. DOI: [10.1016/j.cmpb.2021.106301](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106301). URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169260721003758> (visitado 22-04-2024).

- [51] Gürol M. Süel et al. “An excitable gene regulatory circuit induces transient cellular differentiation”. En: *Nature* 440.7083 (2006). arXiv: Figures, S., 2010. Supplementary information. *Nature*, 1(c), pp.1–7. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/artic> ISBN: 0028-0836, págs. 545-550. ISSN: 14764687. DOI: [10.1038/nature04588](https://doi.org/10.1038/nature04588).
- [52] Carlos Espinosa-Soto, P Padilla-Longoria y Elena R. Alvarez-Buylla. “A gene regulatory network model for cell-fate determination during Arabidopsis thaliana flower development that is robust and recovers experimental gene expression profiles”. En: *Plant Cell* 16.11 (2004). ISBN: 1040-4651, págs. 2923-2939. ISSN: 1040-4651. DOI: [10.1105/tpc.104.021725.2](https://doi.org/10.1105/tpc.104.021725.2).
- [53] Przemyslaw Prusinkiewicz et al. “Evolution and Development of Inflorescence Architectures”. En: *Science* 316 (2007), págs. 1452-1456. URL: <https://www.science.org>.
- [54] Katja E. Jaeger et al. “Interlocking feedback loops govern the dynamic behavior of the floral transition in Arabidopsis”. En: *Plant Cell* 25.3 (2013), págs. 820-833. ISSN: 1532298X. DOI: [10.1105/tpc.113.109355](https://doi.org/10.1105/tpc.113.109355).
- [55] Felipe Leal Valentim et al. “A Quantitative and Dynamic Model of the Arabidopsis Flowering Time Gene Regulatory Network”. en. En: *PLOS ONE* 10.2 (feb. de 2015). Ed. por Hector Candela, e0116973. ISSN: 1932-6203. DOI: [10.1371/journal.pone.0116973](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116973). URL: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0116973> (visitado 23-04-2024).
- [56] Assieh Saadatpour y Réka Albert. “A comparative study of qualitative and quantitative dynamic models of biological regulatory networks”. en. En: *EPJ Nonlinear Biomedical Physics* 4.1 (dic. de 2016), pág. 5. ISSN: 2195-0008. DOI: [10.1140/epjnbp/s40366-016-0031-y](https://doi.org/10.1140/epjnbp/s40366-016-0031-y). URL: <http://epjnonlinearbiomedphys.springeropen.com/articles/10.1140/epjnbp/s40366-016-0031-y> (visitado 03-07-2025).
- [57] Arttu Jolma et al. “DNA-dependent formation of transcription factor pairs alters their binding specificity”. en. En: *Nature* 527.7578 (nov. de 2015), págs. 384-388. ISSN: 0028-0836, 1476-4687. DOI: [10.1038/nature15518](https://doi.org/10.1038/nature15518). URL: <https://www.nature.com/articles/nature15518> (visitado 28-08-2024).
- [58] Clark J. Nelson y A. Harvey Millar. “Protein turnover in plant biology”. en. En: *Nature Plants* 1.3 (mar. de 2015), pág. 15017. ISSN: 2055-0278. DOI: [10.1038/nplants.2015.17](https://doi.org/10.1038/nplants.2015.17). URL: <https://www.nature.com/articles/nplants201517> (visitado 03-12-2024).
- [59] Brandon H. Toyama y Martin W. Hetzer. “Protein homeostasis: live long, won’t prosper”. en. En: *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 14.1 (ene. de 2013), págs. 55-61. ISSN: 1471-0072, 1471-0080. DOI: [10.1038/nrm3496](https://doi.org/10.1038/nrm3496). URL: <https://www.nature.com/articles/nrm3496> (visitado 15-08-2024).

- [60] Archana Belle et al. “Quantification of protein half-lives in the budding yeast proteome”. En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103.35 (29 de ago. de 2006), págs. 13004-13009. ISSN: 0027-8424, 1091-6490. DOI: [10.1073/pnas.0605420103](https://doi.org/10.1073/pnas.0605420103). URL: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0605420103> (visitado 15-01-2026).
- [61] Francis J. Murray y Kenneth S. Miller. *Existence theorems for ordinary differential equations*. first edition. New York: New York University Press, 1954.
- [62] Daniela Goretti et al. “TERMINAL FLOWER1 functions as a mobile transcriptional cofactor in the shoot apical meristem”. En: *Plant Physiology* 182.4 (2020). ISBN: 0000000299, págs. 2081-2095. ISSN: 15322548. DOI: [10.1104/pp.19.00867](https://doi.org/10.1104/pp.19.00867).
- [63] Ying Wang y Yuling Jiao. “Auxin and above-ground meristems”. en. En: *Journal of Experimental Botany* 69.2 (ene. de 2018), págs. 147-154. ISSN: 0022-0957, 1460-2431. DOI: [10.1093/jxb/erx299](https://doi.org/10.1093/jxb/erx299). URL: <http://academic.oup.com/jxb/article/69/2/147/4110370> (visitado 03-07-2025).
- [64] Daniel Foreman-Mackey et al. “emcee : The MCMC Hammer”. En: *Publications of the Astronomical Society of the Pacific* 125.925 (mar. de 2013). arXiv: 1202.3665 Publisher: IOP Publishing, págs. 306-312. ISSN: 00046280. DOI: [10.1086/670067](https://doi.org/10.1086/670067).
- [65] R. Benlloch et al. “Floral Initiation and Inflorescence Architecture: A Comparative View”. en. En: *Annals of Botany* 100.3 (ago. de 2007), págs. 659-676. ISSN: 0305-7364, 1095-8290. DOI: [10.1093/aob/mcm146](https://doi.org/10.1093/aob/mcm146). URL: <https://academic.oup.com/aob/article-lookup/doi/10.1093/aob/mcm146> (visitado 26-10-2023).
- [66] Detlef Weigel et al. “LEAFY controls floral meristem identity in Arabidopsis”. En: *Cell* 69.5 (1992), págs. 843-859. ISSN: 00928674. DOI: [10.1016/0092-8674\(92\)90295-N](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90295-N).
- [67] Susan Shannon y Ry Meeks-Wagner. “A Mutation in the Arabidopsis TFL1 Gene Affects Inflorescence Meristem Development”. en. En: *The Plant Cell* 3 (1991), págs. 877-892.
- [68] Aristid Lindenmayer. “Mathematical models for cellular interactions in development I. Filaments with one-sided inputs”. en. En: *Journal of Theoretical Biology* 18.3 (mar. de 1968), págs. 280-299. ISSN: 00225193. DOI: [10.1016/0022-5193\(68\)90079-9](https://doi.org/10.1016/0022-5193(68)90079-9). URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022519368900799> (visitado 12-08-2025).
- [69] Przemyslaw Prusinkiewicz y Aristid Lindenmayer. *The Algorithmic Beauty of Plants*. Ed. por Przemyslaw Prusinkiewicz. The Virtual Laboratory. New York, NY: Springer New York, 1990. ISBN: 978-0-387-94676-4 978-1-4613-8476-2. DOI: [10.1007/978-1-4613-8476-2](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-8476-2). URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4613-8476-2> (visitado 29-11-2023).
- [70] Desmond Bradley et al. “Inflorescence Commitment and Architecture in Arabidopsis”. en. En: *Science* 275.5296 (ene. de 1997), págs. 80-83. ISSN: 0036-8075, 1095-9203. DOI: [10.1126/science.275.5296.80](https://doi.org/10.1126/science.275.5296.80). URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.275.5296.80> (visitado 26-10-2023).

- [71] Maida Romera-Branchat et al. “Functional Divergence of the Arabidopsis Florigen-Interacting bZIP Transcription Factors FD and FDP”. En: *Cell Reports* 31.9 (jun. de 2020), pág. 107717. ISSN: 22111247. DOI: [10.1016/j.celrep.2020.107717](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107717). URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221112472030694X>.
- [72] Eva Benková et al. “Local, Efflux-Dependent Auxin Gradients as a Common Module for Plant Organ Formation”. en. En: *Cell* 115.5 (nov. de 2003), págs. 591-602. ISSN: 00928674. DOI: [10.1016/S0092-8674\(03\)00924-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00924-3). URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867403009243> (visitado 10-04-2025).
- [73] Didier Reinhardt et al. “Regulation of phyllotaxis by polar auxin transport”. en. En: *Nature* 426.6964 (nov. de 2003), págs. 255-260. ISSN: 0028-0836, 1476-4687. DOI: [10.1038/nature02081](https://doi.org/10.1038/nature02081). URL: <https://www.nature.com/articles/nature02081> (visitado 03-12-2024).
- [74] Bailong Zhang et al. “Arabidopsis TOE proteins convey a photoperiodic signal to antagonize CONSTANS and regulate flowering time”. en. En: *Genes & Development* 29.9 (mayo de 2015), págs. 975-987. ISSN: 0890-9369, 1549-5477. DOI: [10.1101/gad.251520.114](https://doi.org/10.1101/gad.251520.114). URL: <http://genesdev.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/gad.251520.114> (visitado 15-04-2025).
- [75] Frédéric Boudon et al. “L-Py: An L-System Simulation Framework for Modeling Plant Architecture Development Based on a Dynamic Language”. en. En: *Frontiers in Plant Science* 3 (2012). ISSN: 1664-462X. DOI: [10.3389/fpls.2012.00076](https://doi.org/10.3389/fpls.2012.00076). URL: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpls.2012.00076/abstract> (visitado 29-11-2023).
- [76] Janne Lempe et al. “Diversity of Flowering Responses in Wild Arabidopsis thaliana Strains”. en. En: *PLoS Genetics* 1.1 (jul. de 2005). Ed. por John Doebley, e6. ISSN: 1553-7404. DOI: [10.1371/journal.pgen.0010006](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0010006). URL: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.0010006> (visitado 28-08-2025).
- [77] Ute Krämer. “Planting molecular functions in an ecological context with Arabidopsis thaliana”. en. En: *eLife* 4 (mar. de 2015), e06100. ISSN: 2050-084X. DOI: [10.7554/eLife.06100](https://doi.org/10.7554/eLife.06100). URL: <https://elifesciences.org/articles/06100> (visitado 21-05-2025).
- [78] Gordon G. Simpson y Caroline Dean. “Arabidopsis , the Rosetta Stone of Flowering Time?” en. En: *Science* 296.5566 (abr. de 2002), págs. 285-289. ISSN: 0036-8075, 1095-9203. DOI: [10.1126/science.296.5566.285](https://doi.org/10.1126/science.296.5566.285). URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.296.5566.285> (visitado 28-08-2025).
- [79] José Domingo Salazar et al. “Prediction of Photoperiodic Regulators from Quantitative Gene Circuit Models”. en. En: *Cell* 139.6 (dic. de 2009), págs. 1170-1179. ISSN: 00928674. DOI: [10.1016/j.cell.2009.11.029](https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.029). URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867409014871> (visitado 28-08-2025).

- [80] Panagiotis L. Kastitis y Alexandre M. J. J. Bonvin. “On the binding affinity of macromolecular interactions: daring to ask why proteins interact”. En: *Journal of The Royal Society Interface* 10.79 (6 de feb. de 2013), pág. 20120835. ISSN: 1742-5689, 1742-5662. DOI: [10.1098/rsif.2012.0835](https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsif.2012.0835). URL: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsif.2012.0835> (visitado 16-09-2025).
- [81] Alvaro Furones Cuadrado y Daniël Van Damme. “Unlocking protein–protein interactions in plants: a comprehensive review of established and emerging techniques”. En: *Journal of Experimental Botany* 75.17 (11 de sep. de 2024). Ed. por Martin Janda, págs. 5220-5236. ISSN: 0022-0957, 1460-2431. DOI: [10.1093/jxb/erae088](https://academic.oup.com/jxb/article/75/17/5220/7618758). URL: <https://academic.oup.com/jxb/article/75/17/5220/7618758> (visitado 17-09-2025).
- [82] Ylva Ivarsson y Per Jemth. “Affinity and specificity of motif-based protein–protein interactions”. En: *Current Opinion in Structural Biology* 54 (feb. de 2019), págs. 26-33. ISSN: 0959440X. DOI: [10.1016/j.sbi.2018.09.009](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959440X18301155). URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959440X18301155> (visitado 16-09-2025).
- [83] Singh Kushwah Neetu, Ahmad Israr y Ali Sajad. “Characterization of promoter of Terminal Flower1 (TFL1) gene of Arabidopsis”. En: *Article in Research Journal of Biotechnology* 9.3 (2014). URL: <http://www.bar.utoronto.ca/efp/cgi-bin/efpWeb.cgi>.

Capítulo 6

Apéndice

6.1 Análisis matemático de los puntos de equilibrio

Usando la reescritura vectorial del sistema, como se encuentra en (2.4), y definiendo la función $G(X) = F(X) - DX$. El punto

$$X_i^* = (L^*, A^*, S^*, T^*, FT^*, FD^*, aux^*, R^*, DSA^*, CFF^*, CTF^*)$$

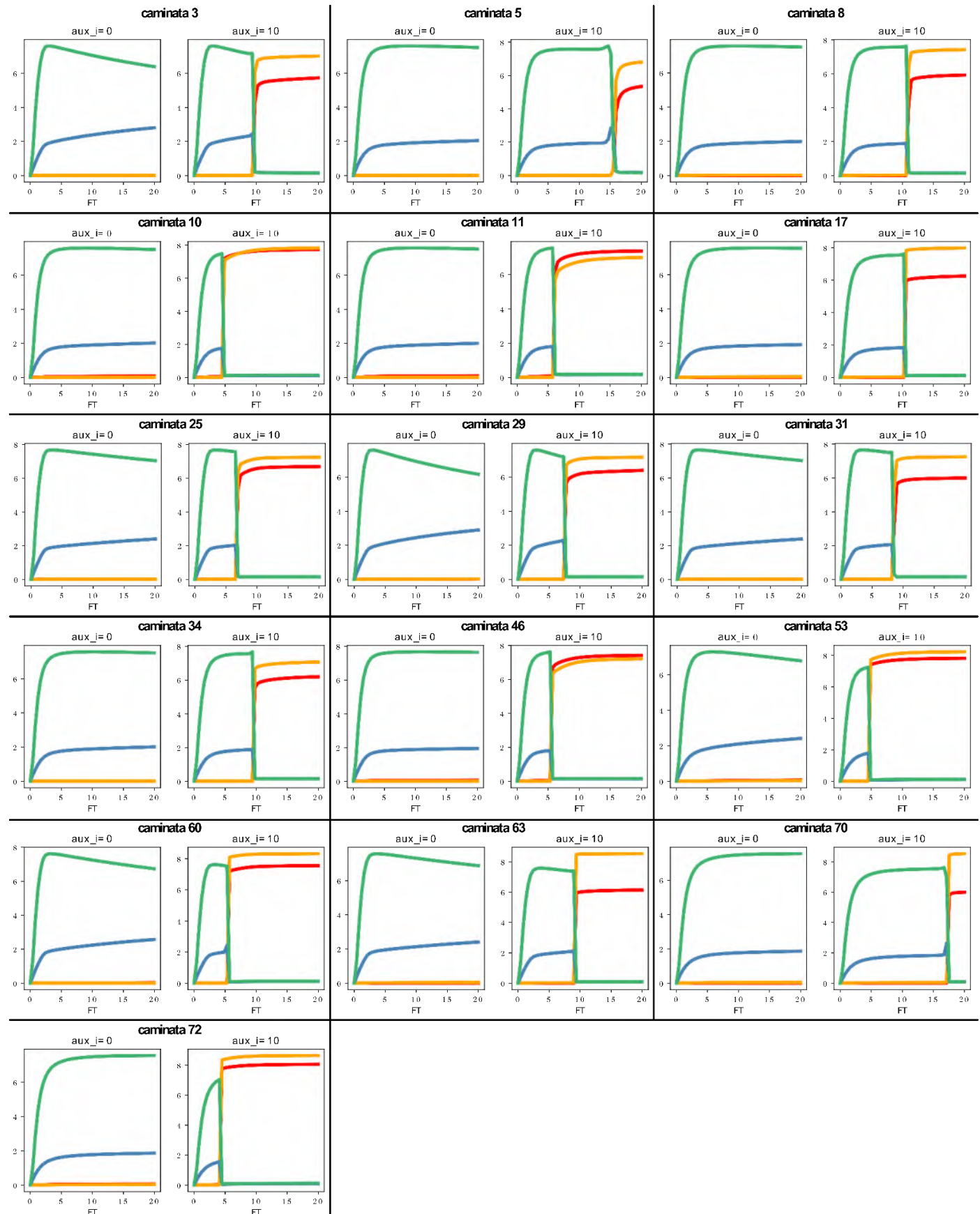
es un punto de equilibrio para el sistema (2.4), si y sólo si $G(X_i) = 0$ para todo t . Los estados finales en el análisis del modelo se obtuvieron a partir de un análisis numérico. Para confirmar que los estados finales encontrados sean efectivamente puntos de equilibrio se eligió un estado X_i para cada grupo Vegetativo, Inflorescencia y Floral (Cuadro 6.1). Al evaluar el sistema (2.3) en cada X_i , todas las funciones se igualaron a cero, confirmando que efectivamente estos son puntos de equilibrio.

Grupo	L*	A*	S*	T*	FT*	FD*	aux*	R*	DSA*	CFF*	CTF*
VEG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INF	0	0	1.5	0	1.2	1.3	0	0	0	1.7	6.9
FLO	6.6	7.6	0.1	0	2.7	2.6	0	0	0.7	7.2	0.1

Cuadro 6.1: Estados finales seleccionados para representar cada grupo.

Figura A1. Puntos de equilibrio obtenidos con los valores de parámetros encontrados en 16 caminatas del análisis de MCMC.

Se observa cómo cada una de estas 16 combinaciones de parámetros logra generar los puntos de equilibrio requeridos para una correcta transición floral. Los valores de los parámetros en cada caminata se encuentran en la tabla A3.



Cuadro A.1. Regulaciones de la red SALT+FT

Regulador	Tipo de regulación	Notas	Referencias
Regulaciones hacia AP1/CAL			
LFY	Activación		Pajoro et al., 2014, Winter et al., 2011, Goslin et al., 2017
SAX	Activación		Pérez-Ruiz et al., 2015
TFL1	Inhibición	En complejo con FD (TFL1-FD) por Competencia Inhibitoria	Goretti et al., 2020, Zhu et al., 2020
FT	Activación	En complejo con FD (FT-FD) por Competencia Inhibitoria	Wigge et al., 2005, Collani et al., 2019, Zhu et al., 2020
Regulaciones hacia LFY			
auxina	Activación		Li et al., 2013
LFY	Inhibición		Li et al., 2013, Winter et al., 2015
SAX	Activación		Pérez-Ruiz et al., 2015
AP1	Activación		Kauffman et al., 2010, Pajoro et al., 2014, Winter et al., 2015
TFL1	Inhibición	En complejo con FD (TFL1-FD) por Competencia Inhibitoria	Goretti et al., 2020, Zhu et al., 2020
FT	Activación	En complejo con FD (FT-FD) por Competencia Inhibitoria	Zhu et al., 2020
Regulaciones hacia SAX			
AP1	Inhibición		Kaufmann et al., 2010, Pajoro et al., 2014, Pérez-Ruiz et al., 2015
FT	Activación	En complejo con FD (FT-FD)	Collani et al., 2019, Zhu et al., 2020, Li et al., 2021
SAX	Activación		Pajoro et al., 2014, Pérez-Ruiz et al., 2015
TFL1	Inhibición	Se intentó incorporar en complejo con FD (TFL1-FD) por Competencia Inhibitoria, pero no se logró	Zhu et al., 2020; Pérez-Ruiz et al., 2015
Regulaciones hacia TFL1			
SAX	Activación		Pérez-Ruiz et al., 2015, Azpeitia et al., 2021
eRep	Inhibición	Representa una represión temprana que ocurre al iniciar un nuevo primordio	Liu et al., 2013
DSA	Inhibición	DSA es el dímero SAX-AP1	Kaufmann et al., 2010, Liu et al., 2013, Pajoro et al., 2014, Goslin et al., 2017
LFY	Activación		Goslin et al., 2017, Goretti et al., 2020

Cuadro A.2. Valores de los parámetros de la red SALT+FT

Se incluyen los parámetros en la red SALT+FT+CPK6 al integrar la fosforilación hacia FD.

Parámetro	Valor
$k_{L,A}$	1
$k_{T,A}$	1
$k_{F,A}$	50
$k_{S,A}$	15
$k_{A,S}$	4
$k_{F,S}$	10
$k_{S,S}$	20
$k_{S,T}$	1
$k_{L,T}$	100
$k_{D,T}$	1
$k_{R,T}$	0.1
$k_{S,L}$	6
$k_{A,L}$	4
$k_{L,L}$	100
$k_{T,L}$	5
$k_{aux,L}$	1
$ka_{S,A}$	0.1
$kd_{S,A}$	0.01
δ	0.1
n	2
kaF	37
kdF	37
kaT	55
kdT	0.0055
kFA	1

Parámetro	Valor
kTA	1
kFL	0.1
kTL	0.01
kCF	0.1
kDes	0.1
kTC	5
m	4
k0C	0.1
k (de ec. (3.7) y (3.8))	8
r (de ec. (3.7) y (3.8))	10

Cuadro A3. Valores de los parámetros de las combinaciones con mayor verosimilitud que logran generar una correcta transición floral, obtenidos en un análisis de MCMC.

Se muestran 16 combinaciones de parámetros que generan las expresiones observadas en la planta durante la transición floral. Las dos últimas columnas muestran los valores de las dos constantes de disociación de los complejos FT-FD y TFL1-FD. Los puntos de equilibrio generados con estas mismas combinaciones se observan en la Figura A1.

caminata	ka_FF	kd_FF	ka_TF	kd_TF	kFA	kTA	kFL	kTL	kD_F = kd_FF / ka_FF	kD_T = kd_TF / ka_TF	ka_F+kd_F	ka_T+kd_T
3	437	25	20	0.003	1	0.419	0.089	0.004	0.06	0.0002	462	20.003
5	42	25	20	0.03	1	0.419	0.089	0.004	0.6	0.0015	67	20.03
8	42	25	20	0.003	1	5	0.089	0.004	0.6	0.0002	67	20.003
10	50	26	20	0.006	1	0.875	0.116	0.13	0.52	0.0003	76	20.006
11	42	25	20	0.003	1	0.419	0.089	0.133	0.6	0.0002	67	20.003
17	39	32	25	0.005	0.949	11	0.222	0.011	0.82	0.0002	71	25.005
25	599	34	50	0.005	1	0.717	0.127	0.015	0.06	0.0001	633	50.005
29	545	27	21	0.016	1	1	0.06	0.005	0.05	0.0008	572	21.016
31	468	30	43	0.005	1	0.941	0.188	0.011	0.06	0.0001	498	43.005
34	40	27	21	0.037	1	1	0.06	0.005	0.68	0.0018	67	21.037
46	78	34	50	0.005	1	0.717	0.127	0.126	0.44	0.0001	112	50.005
53	16	12	4	0.04	0.755	1	0.038	0.016	0.75	0.01	28	4.04
60	834	60	26	0.01	0.513	0.274	0.01	0.002	0.07	0.0004	894	26.01
63	338	35	24	0.008	0.416	1	0.086	0.003	0.1	0.0003	373	24.008
70	24	35	24	0.008	0.416	9	0.086	0.003	1.46	0.0003	59	24.008
72	24	35	24	0.008	0.416	1	0.086	0.095	1.46	0.0003	59	24.008
original	37	37	55	0.0055	1	1	0.1	0.01	1	0.0001	74	55.0055

Cuadro A4. Diferentes registros del plastocrono de *Arabidopsis thaliana*.

Plastocrono registrado (en horas)	Referencia	Notas
12.4	Crone & Lord, 1993	12.4 ± 2.4 hr ($P < 0.05$) calculado como el número promedio de plastocronos entre las primeras siete flores de la inflorescencia. Dato obtenido de Crone, 1992; W. Crone, K. J. Eckard, y E. M. Lord, sin publicar)
35.8	Wang <i>et al.</i> , 2008	Calculado a partir del registro de la tasa de iniciación foliar: 0.67 ± 0.033 hojas/día. En ecotipo Columbia (Col-0), cultivadas a 23°C en días cortos (8 hrs luz/16 hrs oscuridad)
22.16	Boyes <i>et al.</i> , 2001	Calculado a partir de la tasa de iniciación foliar: 1.083333333 hojas/día (calculado a partir de la Tabla 2, datos de Principal Growth Stage 1). En ecotipo Columbia (Col-0), cultivadas bajo condiciones ambientales estándar usando 16 horas de luz.
10.66	Besnart <i>et al.</i> , 2014	Registro de producción de hojas. En ecotipo Columbia (Col-0).
27.9	Mündermann <i>et al.</i> , 2005	Tiempo promedio transcurrido entre producción de hojas. El ecotipo Landsberg erecta, cultivadas bajo condiciones de luz continua a 25°C
29.1	Mündermann <i>et al.</i> , 2005	Intervalo entre la última hoja y la primera flor. El ecotipo Landsberg erecta, cultivadas bajo condiciones de luz continua a 25°C
12	Mündermann <i>et al.</i> , 2005	Tiempo promedio transcurrido entre flores. El ecotipo Landsberg erecta, cultivadas bajo condiciones de luz continua a 25°C
Promedio: 21.4 horas		

Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



A quien corresponda,

Por este medio, quien abajo firma, bajo protesta de decir verdad, declara lo siguiente:

- Que presenta para revisión de originalidad el manuscrito cuyos detalles se especifican abajo.
- Que todas las fuentes consultadas para la elaboración del manuscrito están debidamente identificadas dentro del cuerpo del texto, e incluidas en la lista de referencias.
- Que, en caso de haber usado un sistema de inteligencia artificial, en cualquier etapa del desarrollo de su trabajo, lo ha especificado en la tabla que se encuentra en este documento.
- Que conoce la normativa de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en particular los Incisos IX y XII del artículo 85, y los artículos 88 y 101 del Estatuto Universitario de la UMSNH, además del transitorio tercero del Reglamento General para los Estudios de Posgrado de la UMSNH.

Datos del manuscrito que se presenta a revisión		
Programa educativo	Maestría del Posgrado Conjunto de Ciencias Matemáticas UMSNH-UNAM	
Título del trabajo	Modelo Matemático-Computacional del papel del Florígeno durante la Transición Floral en <i>Arabidopsis thaliana</i>	
	Nombre	Correo electrónico
Autor/es	Mariana Yuste Ramírez	
Director	Eugenio Martín Azpeitia Espinosa	eazpeitia@matmor.unam.mx
Codirector	-	-
Coordinador del programa	Elmar Wagner	elmar.wagner@umich.mx

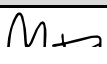
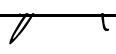
Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Asistencia en la redacción	no	

Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Traducción al español	no	
Traducción a otra lengua	no	
Revisión y corrección de estilo	no	
Análisis de datos	no	
Búsqueda y organización de información	no	
Formateo de las referencias bibliográficas	no	
Generación de contenido multimedia	no	
Otro	no	

Datos del solicitante	
Nombre y firma	Mariana Yuste Ramírez 
Lugar y fecha	México, 9 de diciembre de 2025 

Mariana Yuste Ramírez

Modelo Matemático-Computacional del papel del Florígeno durante la Transición Floral en Arabidopsis thaliana.pdf

 Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::3117:538699000

Fecha de entrega

9 dic 2025, 1:40 p.m. GMT-6

Fecha de descarga

9 dic 2025, 1:48 p.m. GMT-6

Nombre del archivo

Modelo Matemático-Computacional del papel del Florígeno durante la Transición Floral en Arabi....pdf

Tamaño del archivo

14.2 MB

83 páginas

29.719 palabras

145.093 caracteres

6% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Texto citado
- Texto mencionado
- Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

Fuentes principales

- 6%  Fuentes de Internet
- 3%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alerta de integridad para revisión

-  **Caracteres reemplazados**
310 caracteres sospechosos en N.º de páginas
Las letras son intercambiadas por caracteres similares de otro alfabeto.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.