

Ondas viajeras en ciencias químico-biológicas I: motivación y trabajos pioneros

FAUSTINO SÁNCHEZ GARDUÑO Y
LOURDES ESTEVA PERALTA

Un amplio rango de fenómenos en la naturaleza exhiben comportamientos ondulatorios que pueden observarse desde un nivel microscópico hasta escalas astronómicas, pasando, desde luego, por la escala humana, trátense o no de sistemas vivientes.

Ondas son los círculos concéntricos que produce una piedra al caer en un estanque y que se propagan a través de su superficie al transcurrir el tiempo y lo hacen conservando su forma. Ondas son también ese subir y bajar del nivel del mar durante el día (mareas), que son el resultado de las fuerzas de atracción gravitacional. Igualmente, ondas son el ir y venir

de las aguas marinas en las playas, que conocemos como olas y que las interacciones de océano-viento y de océano-litoral, hacen que aparezcan ante nuestra vista como formas más bien complicadas, pero que son, al fin y al cabo, ondas.

¿Quién no ha visto en las dunas del desierto esas pequeñas o grandes ondulaciones en ocasiones de formas caprichosas que aparecen a lo largo y a lo ancho de las superficies arenosas? La sola observación de las formas geométricas de esos cúmulos de arena nos recuerda a los correspondientes patrones espaciales producidos por el movimiento de un fluido "espeso"... así se ven las ondas de arena. Cuando los copos de nieve son semejantes a los gránulos arenosos, el viento forma con ellos ondas similares a las ondas de arena. (Véase la figura 1.)

Nuestro universo está compuesto por estrellas, planetas, satélites, asteroides, cometas, gases y polvos interestelares, etc., todos en constante movimiento, y las agrupaciones de éstos forman galaxias, las que, como un todo, cambian de posición... también se mueven; pero no lo hacen de cualquier forma. Algunas se trasladan de tal manera que sus elementos constituyentes siguen una disposición espacial reconocible: se trata de espirales que rotan; este comportamiento también es de tipo ondulatorio.

De la misma manera en sistemas químicos, fisiológicos y biológicos, hay múltiples ejemplos de fenómenos ondulatorios.

Algunas de las ondas más impresionantes que podemos encontrar en el mundo de la ciencia, son las que aparecen en química. La riqueza geométrica de los patrones observados en ellas, dependen de la concentración de los reactivos y catalizadores, de la temperatura, de la dimensión del espacio en el cual la reacción tiene lugar, etc.

Las ondas químicas unidimensionales se producen en sistemas en los que hay reacciones autocatalíticas. La reacción



Figura 1. Diferentes comportamientos ondulatorios en sistemas físicos (a) en el océano, (b) en el desierto.

puede iniciarse en una región particular, en la que inicialmente los reactivos se distribuyen homogéneamente. A medida que la reacción se efectúa y la concentración del catalizador se incrementa, éste se difunde a la solución adyacente y es ahí donde se inicia la reacción. Mientras esto sucede, el catalizador se difunde a la región contigua de la solución y así sucesivamente. Si la razón catalítica es suficientemente grande en comparación con la razón de difusión, se produce una onda química que se propaga a través de la solución. El anterior fenómeno puede observarse en la oxidación del ácido nítrico.

Los patrones ondulatorios que aparecen en la famosa reacción de *Belousov-Zhabotinsky*, en dos o tres dimensiones, han llamado la atención de muchos investigadores, aunque no tiene nada de particular, en cuanto a los reactivos que intervienen en ella. Una típica preparación consiste de sulfato de cesio, ácido malónico y bromato de potasio, todos ellos disueltos en ácido sulfúrico; por medio de este sistema químico se pueden apreciar varios tipos de comportamiento, dependiendo de las condiciones experimentales en las que se efectúe la reacción. En dos dimensiones el comporta-

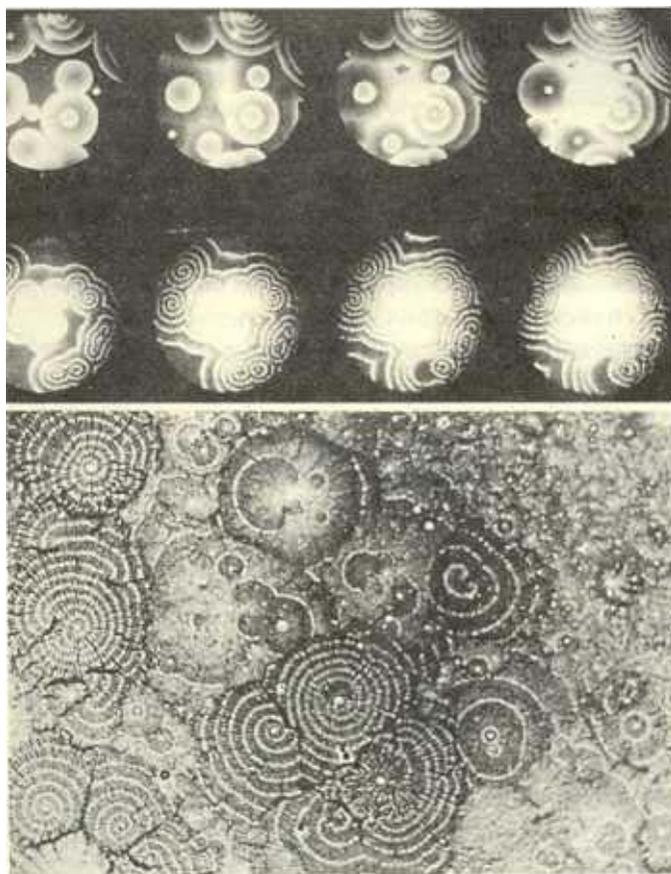


Figura 2. Ondas de tipo espiral en diferentes sistemas (a). Espirales rotando en la reacción de Belousov-Zhabotinsky, (b). Patrones en espiral en la agregación de *Dictyostelium discoideum*. Es sorprendente el parecido entre ambos patrones espaciales. Tomado de Murray¹⁰.

miento puede ser el de círculos de concentración, el de espirales simples rotando y el de espirales de concentración con varias ramas, también girando. Ondas similares a éstas se producen en el fenómeno de agregación quimotáctica por poblaciones de células de *Dictyostelium discoideum*, sobre una superficie de agar. (Figura 2).

La introducción a principios de este siglo de la ardilla gris *Scirus carolinensis* en varias zonas de la Gran Bretaña produjo, después de algunos años de coexistencia con la ardilla autóctona *Scirus vulgaris*, ondas de invasión de la ardilla introducida. El efecto que esto ha tenido es un desplazamiento constante de la ardilla roja *Scirus vulgaris* de regiones de Inglaterra, Gales y de las praderas de Escocia.

La propagación de algunas epidemias dentro de las poblaciones, también sigue patrones ondulatorios. Un ejemplo de ello es el de la rabia, epidemia que se ha estado propagando desde hace varias décadas entre poblaciones de zorras y que actualmente, aún está presente en Europa.

Los ejemplos de ondas que podemos encontrar tanto en química como en ciencias de la vida, es muy extensa y variada, y como ejemplo podrían citarse sólo algunos como: los impulsos eléctricos a través del axón de neuronas; las ondas de concentración de calcio en los huevecillos de algunos peces; las ondas en el miocardio, etc. Pero además de este tipo de variedad, las ondas también son muy variadas en cuanto a sus formas; así las hay: sinusoidales, circulares, espirales rotando, teniendo una o varias ramas, pulsos, frentes, etc. Ondas que se propagan lenta o rápidamente a través de espacios físicos de una, dos o tres dimensiones. Hay ondas visibles, pero también las hay invisibles, como lo son las ondas de radio y las sonoras.

Ya el lector podrá imaginar, que ante esta variedad de ondas, son muchos los problemas matemáticos que aparecen, como también son variados los enfoques que se han propuesto para poder describir estos fenómenos ondulatorios. Nosotros aquí vamos a intentar hacer la revisión de solo un tipo particular de ondas: las *ondas viajeras*, surgidas en distintos ámbitos dentro de las ciencias químico-biológicas.

A fin de no abrumar al lector por la cantidad de información, hemos decidido dividir en dos partes este trabajo. En la primera de ellas, que es la que el lector tiene ante sus ojos, se expone tanto el lenguaje y la notación necesarios, así como una revisión de los trabajos pioneros en el análisis de existencia de ondas viajeras para dos familias de ecuaciones de reacción-difusión. En la segunda parte¹³, que será publicada en el siguiente número de CIENCIAS exponemos, dos aplicaciones de las ondas viajeras, quizás de las más representativas; una en epidemiología y la otra en neurofisiología. También contendrá un resumen de los más recientes resultados obtenidos en relación a la existencia de ondas viajeras en ciertas familias de ecuaciones de reacción-difusión.

sión, así como una breve lista de los problemas de actualidad en el área.

1. Conceptos y notación necesarios

Un enfoque (el de los llamados modelos continuos) que ha sido usado con mucho éxito en la descripción de fenómenos ondulatorios en química, biología y fisiología, es el que utiliza las así llamadas ecuaciones de *reacción-difusión*. Trataremos de exponerlo de manera sucinta, diciendo que éstas describen la dinámica de la concentración de sustancias (densidades poblacionales) que reaccionan (interaccionan) y se difunden (dispersan) en el medio (hábitat), al transcurrir el tiempo. La parte difusiva de aquéllos en su versión más elemental, proviene de la *Ley de Fick*, según la cual:

“La cantidad de materia transportada en una dirección dada a través de una unidad de área transversal en una unidad de tiempo, esto es, el flujo \vec{J} , es proporcional al gradiente de la concentración de materia.”

Si denotamos por $u_i(\vec{r}, t)$ a la concentración del i -ésimo reactivo en el punto $\vec{r}=(x, y, z)$ al tiempo t , entonces la ley fickiana se escribe en términos matemáticos así:

$$\vec{J}_i(\vec{r}, t) = -D_i \nabla u_i \text{ para todo } (\vec{r}, t) \text{ en } \Omega \times \mathcal{R}^+ \quad (1)$$

donde D_i es una constante positiva llamada *difusividad* y $\nabla u_i = (\partial u_i / \partial x, \partial u_i / \partial y, \partial u_i / \partial z)$. La ecuación de difusión de Fick puede ser obtenida sustituyendo (1) en la *ecuación de continuidad o de balance* (véase el recuadro)

$$\partial u_i / \partial t = -\nabla \cdot \vec{J}_i(\vec{r}, t), \quad (2)$$

donde $\nabla \cdot \vec{J}_i = \partial \vec{J}_i / \partial x + \partial \vec{J}_i / \partial y + \partial \vec{J}_i / \partial z$, para darnos

$$\partial u_i / \partial t = D_i \nabla^2 u_i(\vec{r}, t)$$

Aquí hemos adoptado la notación

$$\nabla^2 u_i = \partial^2 u_i / \partial x^2 + \partial^2 u_i / \partial y^2 + \partial^2 u_i / \partial z^2. \quad (3)$$

En tanto, la parte reactiva o cinética (de interacción) está dada en términos que describen la cinética de las reacciones involucradas. Típicamente la *Ley de Acción de Masas*, misma que puede enunciarse así:

“Si una reacción química irreversible se efectúa a temperatura y presión constantes, entonces la velocidad de la reacción es directamente proporcional al producto algebraico de la concentración de los reactivos que intervienen.”



Foto: William Neill

En términos matemáticos, la Ley de Acción de Masas toma la forma

$$\partial u_i / \partial t = -k_i u_1 u_2 \dots u_n \quad (4)$$

donde k_i es una constante positiva, llamada *constante cinética*.

Si ambos fenómenos (reacción y difusión) ocurren simultáneamente en el sistema que se está describiendo, entonces la dinámica espacio-temporal de las sustancias reaccionantes, está dada por las ecuaciones de reacción-difusión:

$$\partial u_i / \partial t = D_i \nabla^2 u_i + f_i(u_1, u_2, \dots, u_n) \quad (5)$$

en las que hemos escrito en la parte reactiva a funciones f_i , que contienen como caso particular a aquéllas que provienen de la Ley de Acción de Masas (4).

Nótese que, incluso en (4) las funciones f_i no dependen linealmente de las concentraciones u_1, u_2, \dots, u_n . La característica de *no linealidad* de las ecuaciones de reacción-difusión (5) hace que, por regla general, la búsqueda de soluciones analíticas para ellas sea nada más que un buen deseo. Las aproximaciones numéricas, así como la determinación de propiedades cualitativas de las soluciones, juegan un papel fundamental en los análisis de casi cualquier sistema de reacción-difusión que describa algún sistema físico, en el sentido más amplio de la palabra.

Casos particulares (para formas específicas de las funciones f_i) de sistemas de reacción-difusión, aparecen en una amplia gama de áreas científicas. Las variables de estado (u_1, u_2, \dots, u_n) pueden tomar distintas interpretaciones. Por

DEDUCCIÓN DE LA ECUACIÓN DE CONTINUIDAD

Muchas de las ecuaciones diferenciales que aparecen en la literatura describiendo la distribución espacial de variables asociadas a distintos fenómenos físicos, están construidas sobre la base de ciertos principios de balance. La ecuación de conservación es una de ellas. Aquí, daremos una deducción informal de ella en un caso particular.

Haremos las siguientes suposiciones:

1. El movimiento de materia se lleva a cabo en un espacio uni-dimensional, por ejemplo, en un tubo delgado, como se muestra en la figura C.1. Denotemos por x a la distancia que hay a lo largo del tubo, a partir de una posición fija.
2. El área de la sección transversal del tubo es constante. Denotémosla por A .

Ahora sí, empecemos la anunciada deducción. Para esto, fijémonos en aquel tramo del tubo comprendido entre x , $x + k$, con $k > 0$. Denotemos por $u(x,t)$ a la concentración de partículas (masa en el punto x al tiempo t). Las unidades de u serán: número de partículas por unidad de volumen.

Sea V_k la parte del tubo comprendida entre x , $x + k$. El cambio en la concentración de partículas en V_k tiene dos fuentes:

- i) El flujo de partículas hacia el interior y hacia el exterior de V_k .
- ii) Los procesos que introducen nuevas partículas o bien que las degradan localmente. Ejemplos de estos procesos podrían ser reacciones químicas o bien nacimientos y muertes, si se habla de individuos de una población y no de partículas.

El número de partículas que se encuentran en V_k al tiempo t , que denotamos por $N_k(t)$, es igual a

$$N_k(t) = \int_x^{x+k} Au(s,t) ds$$

Sea $h > 0$ la duración de un lapso; entonces al tiempo $t+h$, el número de partículas $N_k(t)$ habrá cambiado, ya que algunas partículas habrán entrado, otras habrán salido y algunas más se habrán creado o destruido. Luego, el número de partículas $N_k(t+h)$ en V_k al tiempo $t+h$ será:

$$N_k(t+h) = N_k(t) + \left[\begin{array}{l} \text{el número de partículas que entran} \\ \text{a } V_k \text{ durante el intervalo de tiempo } h \end{array} \right] - \left[\begin{array}{l} \text{el número de partículas que salen de } V_k \\ \text{durante el intervalo de tiempo } h \end{array} \right] \pm \left[\begin{array}{l} \text{el número de partículas que se crean o se} \\ \text{destruyen durante el intervalo de tiempo } h \end{array} \right] \quad (1)$$

Definamos al flujo $J(x,t)$ de partículas en (x,t) como el número de partículas que cruzan una unidad de área, localizada en x en la dirección positiva por unidad de tiempo. Denotemos por $f(x,t,u)$ al número de partículas creadas o eliminadas por unidad de área y por unidad de tiempo en el punto x al tiempo t , cuando la concentración en ese punto es u . Usando esta notación, la expresión (c.1) se escribe en términos matemáticos de la siguiente forma:

$$\int_x^{x+k} Au(s,t+h) ds = \int_x^{x+k} Au(s,t) ds + AJ(x,t)h - AJ(x+k,t)h + h \int_x^{x+k} Af(s,t,u) ds \quad (2)$$

Usando la suposición 2 y reordenando, la ecuación anterior puede escribirse como

$$\int_x^{x+k} [u(s,t+h) - u(s,t)] ds = -[J(x+k,t) - J(x,t)]h \pm \int_x^{x+k} f(s,t,u) ds \quad (3)$$

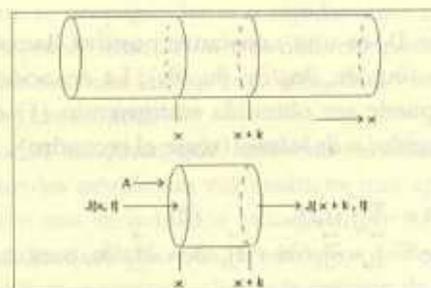


Figura C.1. Un tubo como modelo del espacio unidimensional.

Dividiendo ambos lados entre h y tomando el límite cuando $h \rightarrow 0$, obtenemos la forma integral de la ecuación de balance

$$\int_x^{x+k} \frac{\partial u}{\partial t}(s,t) ds = [J(x,t) - J(x+k,t)] \pm \int_x^{x+k} f(s,t,u) ds \quad (4)$$

Si suponemos más suavidad en las funciones u , f y J , por ejemplo, que tengan derivadas continuas con respecto a x , t , podemos llevar la ecuación (4) a la ecuación de balance de su forma diferencial. Para esto, usemos el Teorema del Valor Medio para integrales y re-escribamos (4) así

$$\frac{\partial u}{\partial t}(s_1,t)k = [J(x,t) - J(x+k,t)] \pm f(s_2,t,u)k \quad (5)$$

donde $x < s_1$, $s_2 < x + k$. Por último, dividamos la ecuación (5) entre k y tomemos el límite cuando $k \rightarrow 0$, para obtener la ecuación deseada

$$\frac{\partial u}{\partial t}(x,t) = -\frac{\partial J}{\partial x}(x,t) \pm f(x,t,u)$$

la que, dependiendo de las formas específicas del flujo J y la función f , podrá describir los más variados problemas, en distintos ámbitos de las ciencias naturales. La deducción que hemos hecho aquí, puede extenderse fácilmente cuando el espacio es de dimensiones mayores.



ejemplo: la frecuencia génica en una población que se dispersa, el potencial de membrana en modelos de conducción nerviosa, las densidades poblacionales de especies que se dispersan en medios heterogéneos; la concentración de células en modelos de crecimiento de tumores cancerosos, etc. Dentro de esta gama de aplicaciones de los sistemas (5), debemos mencionar el preponderante papel que éstas han jugado en la descripción de formación de patrones (morfogénesis) químicos y biológicos. En estos patrones se incluyen aspectos que van desde la coloración del pelaje de algunos mamíferos, hasta la forma y la coloración de las figuras geométricas que se observan en las conchas de algunos moluscos¹⁰.

El sistema, (5) junto con las condiciones iniciales $u_i(\vec{r}, 0) = u_i^0(\vec{r})$, para todo punto \vec{r} en el espacio físico Ω en el que se efectúe la reacción, donde las n funciones $u_i^0(\vec{r})$, son conocidas y las condiciones de frontera^a constituyen el problema matemático al que da origen la situación física que se pretenda describir.

Los siguientes son algunos de los problemas matemáticos asociados a sistemas de reacción-difusión que se han venido investigando en años recientes:

1. *Existencia y unicidad de soluciones.* Dar las condiciones bajo las cuales un problema con condiciones iniciales y de fron-

tera admite *solución clásica o fuerte*; es el problema planteado aquí. Sin embargo, frecuentemente sucede que tales problemas no tienen solución en este sentido, pero sí la tienen cumpliendo condiciones menos severas, por ejemplo, que en lugar de ser dos veces diferenciables, con respecto a la variable espacial, sean sólo continuas. Cuando esto ocurre, se dice que el problema tiene *solución débil*.

2. *Fenómenos de bifurcación.* Frecuentemente en este tipo de ecuaciones aparecen parámetros con interpretación química o biológica precisa. Al considerar el espacio de las soluciones, junto con el de los parámetros, resulta importante determinar la pareja (solución, parámetro), para la que se dan los cambios cualitativos en aquéllas. Este es el problema central aquí.

3. *Inestabilidad inducida por difusión.* Este fenómeno ocurre cuando un estado estacionario y homogéneo, cambia su comportamiento cualitativo al incorporar el término difusivo en las ecuaciones. *La inestabilidad de Turing*, que es un caso particular de lo anterior, ocurre cuando un estado estacionario y homogéneo es des-estabilizado por la difusión. Indagar las condiciones cuando esto ocurre, es el problema central en este caso.

4. *Estabilidad global.* Uno de los problemas a analizar aquí, es el de la influencia que tienen los términos difusivos en la estabilidad global de las soluciones homogéneas de (5). Precisemos. Supongamos que $\bar{u}_1, \dots, \bar{u}_n$ es un estado estacionario globalmente estable del sistema (5) con $D_i = 0$ para todo i . Las funciones $u_1(\vec{r}, t) \equiv \bar{u}_1, \dots, u_n(\vec{r}, t) \equiv \bar{u}_n$ constituyen una solución estacionaria y homogénea de (5). El problema es determinar si ésta es una solución globalmente estable de (5).

5. *Existencia de soluciones especiales.* Sobre este punto se abundará más adelante.

Algunos aspectos de estos problemas ya han sido analizados en la literatura científica que versa sobre estas cuestiones^{2,4}.

Para los fines del presente artículo es necesario precisar lo enunciado en el punto número 5 de la lista anterior. Así, se tiene que algunas veces el fenómeno a ser modelado "sugiere" la existencia de soluciones espacialmente heterogéneas, pero relativamente ordenadas. Tales situaciones aparecen, por ejemplo en la reacción de Belousov-Zhabotinsky¹⁰ y en el fenómeno de agregación quimotáctica de la amiba *Dictyostelium discoideum*¹⁰. En ambos casos, uno puede ver espirales rotando: de concentración de reactivos en el primer caso y de densidad de células en el segundo. Véase la figura 2.

En otras situaciones, uno puede observar soluciones que viajan en el espacio con perfil y velocidad constantes. Ejemplos de ello son: los pulsos de voltaje que viajan a lo largo de nervios, los frentes de invasión de especies, las ondas de propagación de epidemias, etc. Este tipo de soluciones reci-

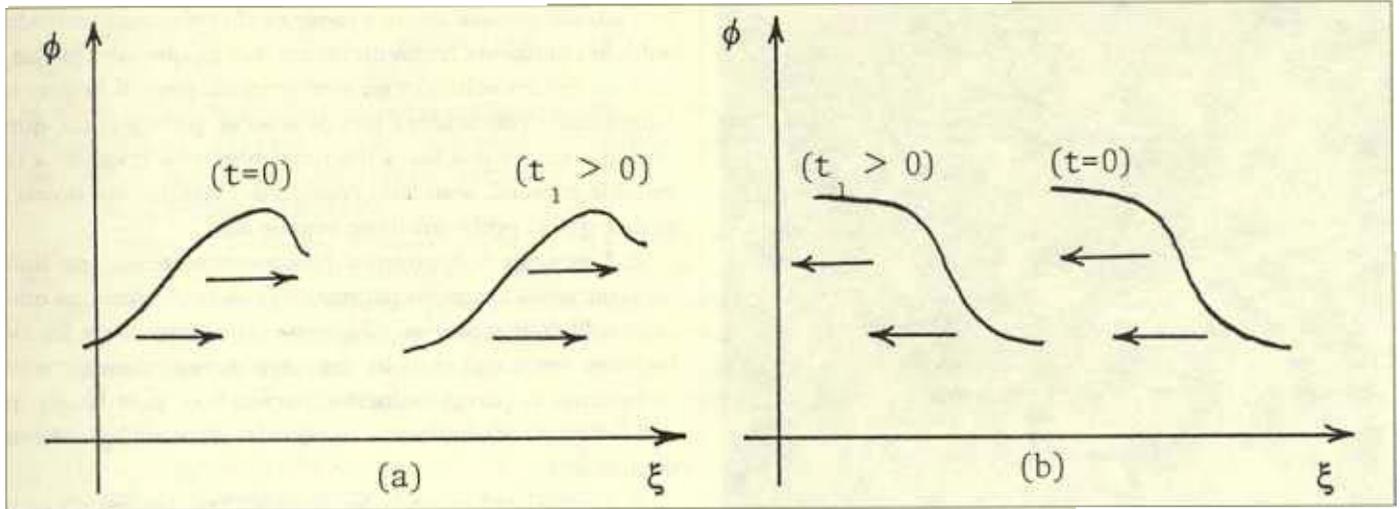


Figura 3. Características de las ondas viajeras: conservan su forma de transcurrir el tiempo y viajan a velocidad constante.

ben el nombre de ondas viajeras, cuya expresión matemática en el caso escalar (una sola ecuación) y en una dimensión, es:

$$u(x,t) = \phi(x-ct) \quad (6)$$

donde c es la velocidad de la onda. Dependiendo del signo de c , la onda viaja hacia la derecha (si $c > 0$) o hacia la izquierda (si $c < 0$). Véase la figura 3.

A su vez, dentro del tipo de ondas viajeras uni-dimensionales que se han reportado en la literatura, se encuentran las ilustradas en la figura 4.

En este trabajo haremos una revisión de la existencia de ondas viajeras para diferentes ecuaciones de reacción-difusión, surgidas en distintos ámbitos de las ciencias naturales; trataremos de hacerlo desde sus orígenes, hasta el enunciado de algunos problemas de actualidad en esta área científica.

2. Primeros análisis sobre la existencia de ondas viajeras

En la literatura sobre estas cuestiones, frecuentemente uno encuentra que los primeros análisis sobre la existencia de ondas viajeras están asociados al estadístico y biólogo teórico inglés R.A. Fisher⁵ y a los matemáticos rusos A. Kolmogorov, I. Petrovsky y N. Piskounov⁸. Sin negar la importancia de la contribución hecha por estos autores, ciertamente no fueron los primeros que aportaron algo al estudio de este tipo de fenómenos ondulatorios en las ciencias químico-biológicas. Hasta donde sabemos, el primero fue el científico alemán R. Luther⁹, quien, para estudiar la propagación de un impulso nervioso, hizo una analogía entre este fenómeno y la propagación de una onda química. Basándose en este símil, Luther obtuvo^b la fórmula $c = a \sqrt{\kappa D E}$, donde a es una constante, κ es la constante cinética de la reacción, D es

el coeficiente de difusión y E es una concentración, para la velocidad de propagación de la onda química (del impulso nervioso).

Una versión moderna, así como una discusión del trabajo de Luther, puede verse en el artículo de Showalter y Tyson¹⁴.

Justamente 31 años después del trabajo de Luther, en 1937, se publicaron el par de artículos mencionados al inicio de esta sección, los que actualmente se consideran clásicos en esta área. Ambos surgieron en el contexto de la genética de poblaciones; de hecho fueron escritos específicamente para describir la propagación de un gene ventajoso dentro de una población.

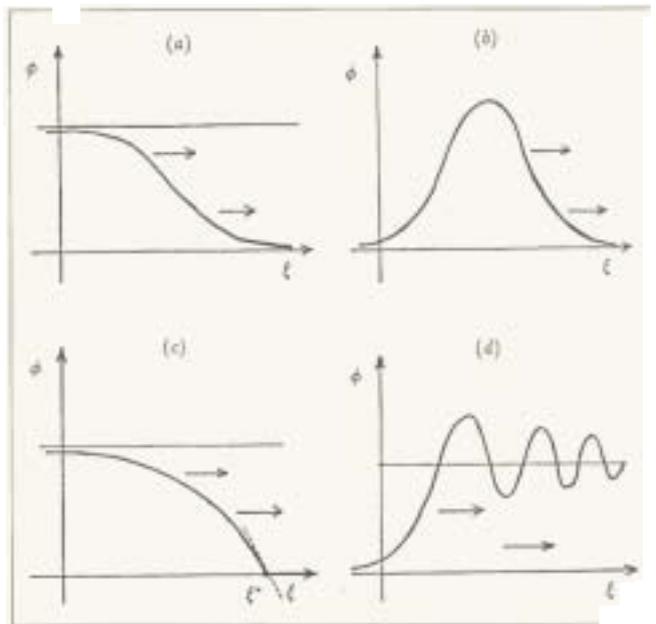


Figura 4. Diferentes tipos de ondas viajeras. (a) frente, (b) impulso, (c) sharp y (d) oscilatoria

Aunque los autores citados al inicio de esta sección no las establecen explícitamente, las siguientes son las premisas sobre la población y sobre el hábitat en las que se basa la ecuación por ellos analizada:

- P.1. La población es diploide, esto es, los individuos de ésta tienen dos juegos de cromosomas apareados. Un locus (es decir, un lugar específico en un cromosoma) puede ser ocupado por dos alelos que denotaremos por A y a . Un individuo hijo de padres con estos alelos, puede tener cualquiera de los tres genotipos: AA , aa y Aa . Los primeros dos son llamados homocigóticos y el tercero heterocigótico.
- P.2. La población se encuentra en equilibrio *Hardy-Weinber*, i.e., los apareamientos son al azar, no hay mutación y tampoco hay movimientos migratorios.
- P.3. La población crece en generaciones continuas traslapadas.
- P.4. La población es homogénea i.e., no se considera, algún tipo de estructura (de edad, por ejemplo).
- P.5. El hábitat es útil-dimensional e infinito.

Para la construcción del modelo, denotemos por $u(x,t)$ a la probabilidad de ocurrencia del alelo A en el punto x al tiempo t . La correspondiente para el alelo a resulta ser $1-u(x,t)$. En estos términos, la probabilidad de los genotipos AA , Aa y aa mencionados en P.1., resulta ser u^2 , $2u(1-u)$ y $(1-u)^2$, respectivamente.

Puede probarse^{1,2} que bajo estas premisas, u satisface la siguiente ecuación diferencial parcial de tipo reacción-difusión:

$$\partial u / \partial t = D \partial^2 u / \partial x^2 + u(1-u) [\rho - \tau - (2\rho - \sigma - \tau) u] \quad (7)$$

donde ρ , σ y τ son las adecuaciones de los genotipos AA , Aa y aa respectivamente. Dependiendo de la combinación de las distintas adecuaciones, Aronson y Weinberger¹ consideran los casos que se consignan en el Cuadro 1. Claramente cada uno de éstos corresponde a diferentes aspectos geométricos de la parte reactiva en la ecuación (7).

En esta clasificación general queda incluida (el caso I) la ecuación analizada por Fisher y por Kolmogorov *et al.*

En lo que resta de esta sección, nos restringiremos a revisar las principales líneas de trabajo de estos autores. Si el lector está interesado en revisar los detalles técnicos, puede consultar los artículos originales o bien versiones modernas que han sido publicadas. Dentro de éstas, figuran^{2,4}.

Fisher consideró la ecuación

$$\partial u / \partial t = D \partial^2 u / \partial x^2 + ru(1-u) \quad (8)$$

donde D es el coeficiente de difusión y r es la intensidad de selección en favor del gene mutante A .

Para determinar la velocidad de propagación de la onda de avance del gene A , el científico inglés usó el siguiente razonamiento.

Según sus propias palabras: "Si buscamos una solución de (8), representando una onda de forma estacionaria^c avanzado con velocidad c , debemos poner $\partial u / \partial t = -c \partial u / \partial x$, y obtener la ecuación diferencial (9) que involucra una sola variable independiente.

$$D d^2 u / dx^2 + c du / dx + ru(1-u) = 0". \quad (9)$$

A continuación, y debido a que en esta ecuación no aparece x

Caso	I	II	III	IV
Comparación de las Adecuaciones	$aa \leq Aa \leq AA$ $aa < AA$	$Aa < AA$ $Aa < aa$	$AA \leq Aa \leq aa$ $AA < aa$	$AA < Aa$ $aa < Aa$
Nombre	Heterocigótico intermedio	Heterocigótico inferior	Heterocigótico intermedio	Heterocigótico superior
Gráfica de la parte reactiva en la ecuación (7)				

Cuadro 1. Diferentes posibilidades para la parte reactiva en la ecuación (7). Cada una de éstas, amén del contexto genético en el que se han planteado, también describen otras situaciones de interés biológico. Véanse las siguientes páginas.

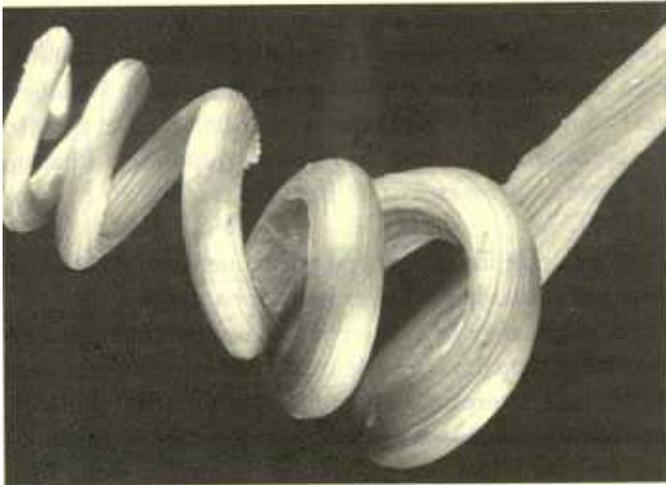


Foto: William Neill

explícitamente, Fisher introduce la variable S como $S(x) = S(u(x)) = -du/dx$, para reducir el orden de (9). Así se llega a la ecuación:

$$DS \, dS/du = cS + ru(1-u) = 0.$$

Enseguida, Fisher argumenta: "En el punto de inflexión $dS/du = 0$ y $cS = ru(1-u)$ Si S/u tiende a un límite k , cuando $u \rightarrow 0$, entonces k debe satisfacer la ecuación cuadrática^d

$$Dk^2 - ck + r = 0$$

la cual tiene raíces reales solamente si $c^2 \geq 4Dr$ ".

Nótese que si c satisface esta desigualdad, entonces el equilibrio $u(x) \equiv 0$ es localmente estable, siendo monótonamente decreciente la forma de acercarse a él.

Mediante otros argumentos de plausibilidad, Fisher con-

cluye que sólo para esos valores de c existe solución de forma estacionaria para la ecuación (8)⁵.

3. Análisis del retrato fase: el enfoque clásico

En el artículo de Kolmogorov *et al.*, se encuentra el primer tratamiento formal sobre el análisis de existencia de soluciones del tipo onda viajera para ecuaciones diferenciales parciales parabólicas. Las ideas centrales de la metodología introducida por estos autores aún continúa usándose en la actualidad. Kolmogorov *et al.*, consideran una ecuación de reacción-difusión que, por su generalidad, incluye a aquella que describe el caso I del cuadro 1. Esta es

$$\partial u / \partial t = D \partial^2 u / \partial x^2 + f(u) \quad (10)$$

donde D es una constante positiva y la función f es diferenciable en $[0,1]$ y satisface las condiciones:

$$f(0) = 0$$

$$2. f'(0) > 0, \quad f(1) < 0.$$

A la ecuación (10) siendo f como lo hemos indicado aquí, le llamaremos ecuación clásica de *Fisher-KPP*.

Previo al análisis formal, los autores dan el siguiente razonamiento de plausibilidad para determinar, tanto la forma de la onda de avance del gene ventajoso, como las condiciones a la frontera que ha de satisfacer la solución de (10) que describa la situación biológica. Supóngase que en el momento inicial (en $t = 0$) la probabilidad u del alelo A , $u(x,0) = u_0(x)$ es uno a la izquierda de un punto x_0 y cero a la derecha de x_0 . Esta situación puede interpretarse así: el alelo A domina en la región $x < x_0$ y está ausente en aquella

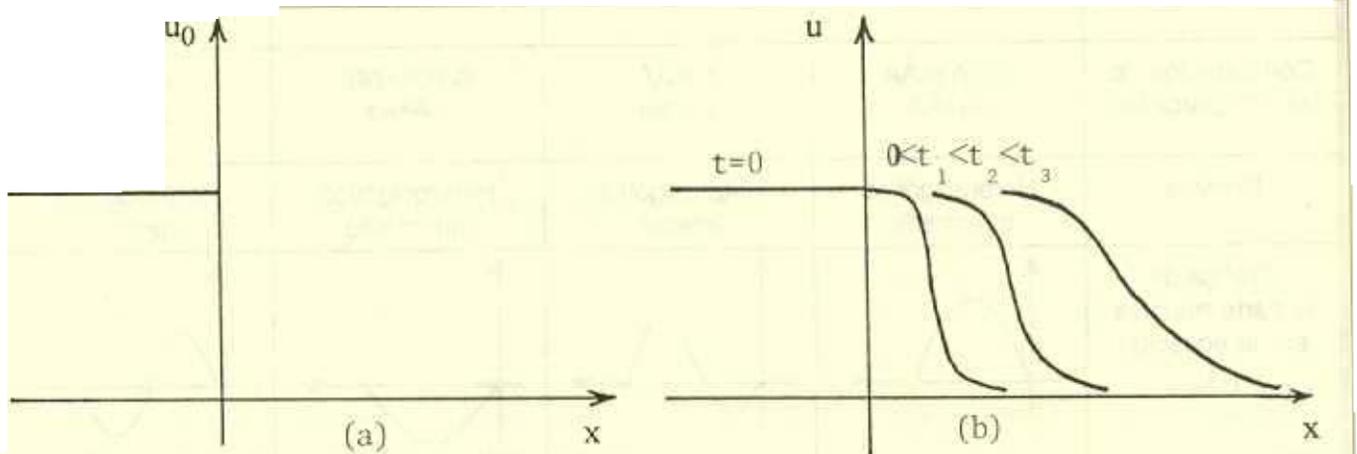


Figura 5. Comportamiento de la probabilidad u . (a) Probabilidad al tiempo $t = 0$. (b) A medida que el tiempo t aumenta, el gene ventajoso se establece en el hábitat

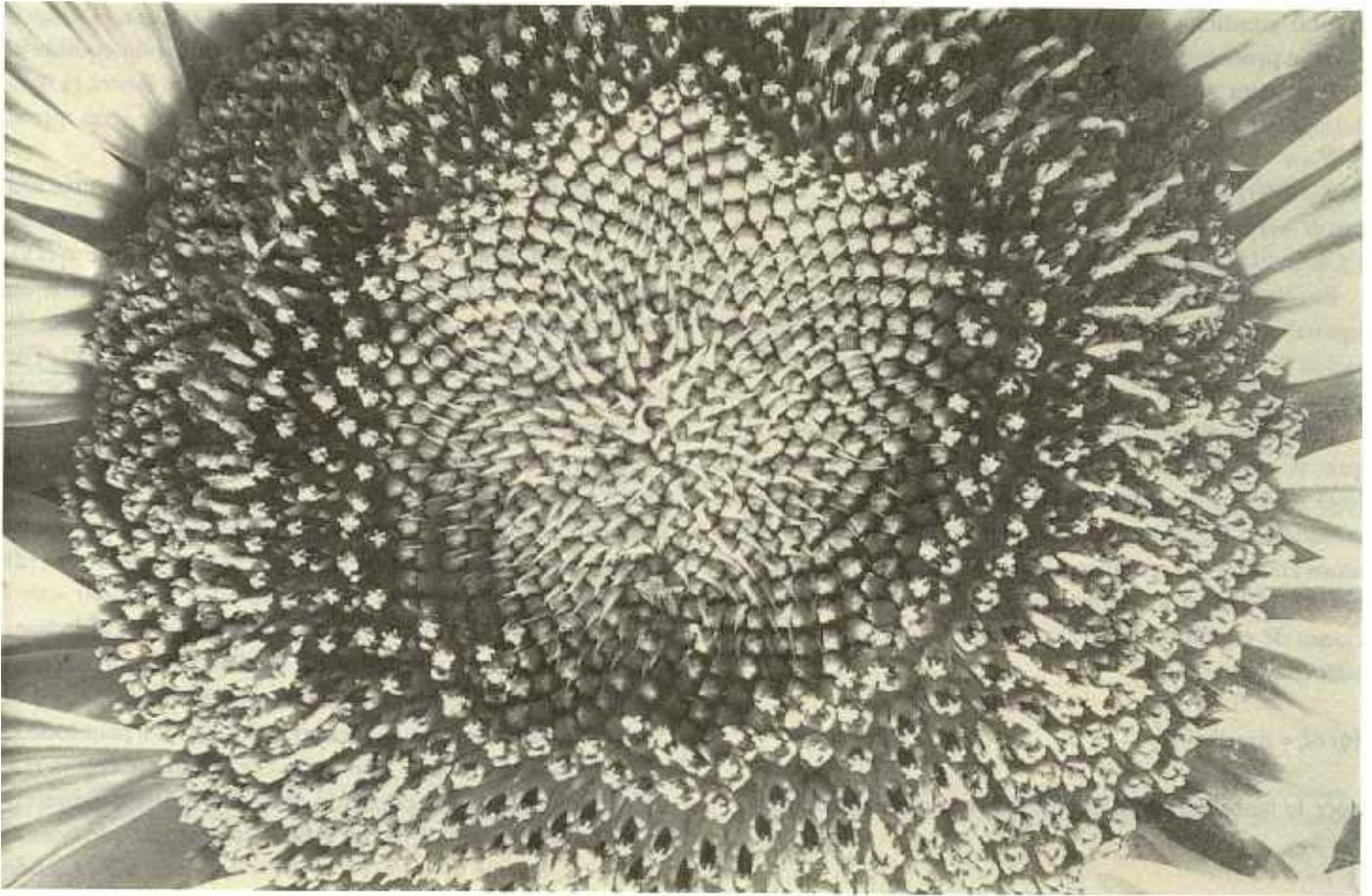


Foto: William Neill

región del hábitat para la que $x > x_0$. En términos matemáticos, lo anterior implica que en $t = 0$ la probabilidad de u está dada por

$$u(x,0) = u_0(x) = \begin{cases} 1, & \text{para } x < x_0 \\ 0, & \text{para } x > x_0 \end{cases} \quad (11)$$

En la figura 5(a) se puede observar lo expresado aquí. En ésta, hemos tomado por comodidad $x_0 = 0$.

Debido al carácter dominante del alelo A en la región $x < 0$, se esperaría que al transcurrir el tiempo se difundiera a la derecha de $x = 0$ y, eventualmente (después de transcurrido un tiempo suficientemente grande), se establezca para $x > 0$. Igualmente uno esperaría que la forma en que se diera este proceso difusivo fuera "suave", según lo ilustra la figura 5(b). De ésta se tienen los dos comportamientos asintóticos:

$$u \rightarrow 1 \text{ para } x \rightarrow -\infty \text{ y } u \rightarrow 0 \text{ para } x \rightarrow +\infty.$$

Determinar el perfil límite (para $t \rightarrow +\infty$) de esta onda de avance, así como la velocidad de movimiento (de izquierda a derecha) de aquélla, son dos de los problemas centrales aquí.

Dicho lo anterior, centrémonos en la línea de trabajo de los matemáticos rusos. Para ello enunciemos el siguiente problema:

Problema 1.(P.1). Investigar la existencia de soluciones del tipo onda viajera $u(x,t) = \phi(x-ct)$ para la ecuación (10), con condición inicial $u(x,0) = u_0(x)$ tal que $0 \leq u_0(x) \leq 1$ para toda x , cumpliendo las condiciones de frontera $\phi(-\infty) = 1$ y $\phi(+\infty) = 0$ y sea tal que $0 \leq \phi(\xi) \leq 1$ para todo $\xi = x-ct$.

La metodología introducida por Kolmogorov *et al.*, consiste en escribir la ecuación (10) como un sistema autónomo de ecuaciones diferenciales ordinarias y re-enunciar el problema P.1. en términos de determinar su retrato fase cuando los parámetros (en ellos se incluye la velocidad c) cambian. Precisemos. Supóngase que (10) tiene soluciones de la forma $u(x,t) = \phi(x-ct)$. Sustituyendo ϕ en (10) obtenemos una ecuación diferencial de 2º. orden y considerando las condiciones iniciales y de frontera en P.1., damos lugar al siguiente problema:

$$Dd^2\phi/d\xi^2 + cd\phi/d\xi + f(\phi)$$

$$\phi(-\infty) = 1, \phi'(+\infty) = 0; \phi(+\infty) = 0, \phi'(-\infty) = 0$$

$$\text{con } \phi'(\xi) < 0 \text{ y } 0 \leq \phi(\xi) \leq 1 \text{ para toda } \xi \text{ en el intervalo } (-\infty, +\infty).$$

Introduciendo la variable v como $d\phi/d\xi = v$, la ecuación diferencial de segundo orden puede ser escrita como un sistema autónomo de dos ecuaciones diferenciales, el que, junto

con las condiciones de frontera anteriores, conduce al siguiente problema:

Problema 2.(P.2). Investigar la existencia de soluciones del siguiente problema con condiciones de frontera.

$$\begin{cases} \phi' = v \\ v' = 1/D[-cv - f(\phi)] \end{cases} \quad (12)$$

con $\phi(-\infty) = 1, v(-\infty) = 0; \phi(+\infty) = 0, v(+\infty) = 0$
 $0 \leq \phi(\xi) \leq 1$ y $v(\xi) < 0$ para todo $\xi \in (-\infty, +\infty)$.

Puede demostrarse que los problemas P.1. y P.2 son equivalentes en el sentido de que la existencia de una solución a P.1 implica la existencia de una solución P.2 y viceversa⁴.

Dado que el sistema (12) no es lineal, no debe esperarse que se pueda determinar de inmediato la solución (ϕ, v) de (12), cumpliendo las condiciones de frontera expresadas en P.2. En vez de este enfoque cuantitativo, preferimos analizar el comportamiento cualitativo de las trayectorias de (12). Aquí, el primer paso es encontrar las soluciones de equilibrio de (12), es decir, aquellas que no cambian con ξ por lo que

$$d\phi/d\xi = dv/d\xi = 0$$

y por lo tanto satisfacen el par de ecuaciones algebraicas

$$\begin{cases} v = 0 \\ -cv - f(\phi) = 0 \end{cases}$$

Usando las condiciones impuestas a f se tiene que $P_0 = (0,0)$ y $P_1 = (1,0)$ son los únicos estados de equilibrio de (12). Debido a las condiciones de frontera en P.2. buscaríamos el juego de parámetros para el que existen trayectorias⁶ de (12) que conectan P_1 con P_0 y lo hagan de tal manera que $0 \leq \phi(\xi) \leq 1, v(\xi) < 0$ para toda $\xi \in (-\infty, +\infty)$.

Mediante técnicas cualitativas, se concluye que el *comportamiento local*, i.e., en vecindades de los puntos de equilibrio P_0 y P_1 , de las trayectorias de (12) es, según lo ilustra la figura 6(a), siempre que $0 < c < 2 [Df'(0)]^{1/2}$, mientras que si $c \geq 2 [Df'(0)]^{1/2}$, es el mostrado en la figura 6(b).

El siguiente paso en este análisis consiste en ir más allá del comportamiento local y completar el retrato fase de (12). La obtención del *comportamiento global* de las trayectorias de (12), requiere del uso de técnicas de análisis un tanto más finas, cuya exposición rebasa las pretensiones de este trabajo. El lector interesado puede consultar [2]. Por ahora baste decir que para cada c tal que $0 < c < 2 \sqrt{Df'(0)}$ el retrato fase es como se muestra en la figura 7(a). El correspondiente para cada c cumpliendo $c \geq 2 \sqrt{Df'(0)}$ es como en la figura 7(b).

Examinemos los retratos fase de la figura 7. En el primero de ellos (figura 7(a)), vemos que la trayectoria de (12) que "viene" de P_1 (esto es, tal que $\phi(-\infty) = 1$ y $v(-\infty) = 0$) y termina en P_0 (esto es, tal que $\phi(+\infty) = 0$ y $v(+\infty) = 0$) lo hace girando en espiral alrededor de P_0 . Este comportamiento implica que una de las condiciones que ha de cumplir ϕ es violada. A saber, aquella que expresa $0 \leq \phi(\xi) \leq 1$ para todo ξ . Por lo tanto este retrato fase no es el consistente con la realidad biológica que se pretende describir. Situación diferente se da en la Figura 7(b). En ésta, la trayectoria que "viene" de P_1 i.e., tal que $\phi(-\infty) = 1$ y $v(-\infty) = 0$, tiende a P_0 cuando $\xi \rightarrow +\infty$, es decir, $\phi(+\infty) = 0$ y $v(+\infty) = 0$, y para todo ξ ocurre que $0 \leq \phi(\xi) \leq 1$, siendo $\phi'(\xi) < 0$ para $-\infty < \xi < +\infty$.

De la discusión anterior tenemos la siguiente conclusión: para cada $c \geq 2 \sqrt{Df'(0)}$ el problema P.2. posee una solución. Equivalentemente: para cada $c \geq 2 \sqrt{Df'(0)}$ existe una trayectoria heteroclínica (véase la nota f), que conecta el punto P_1 con P_0 y $0 \leq \phi(\xi) \leq 1$. En virtud de la equivalencia entre P.1 y P.2., la conclusión anterior significa: para cada

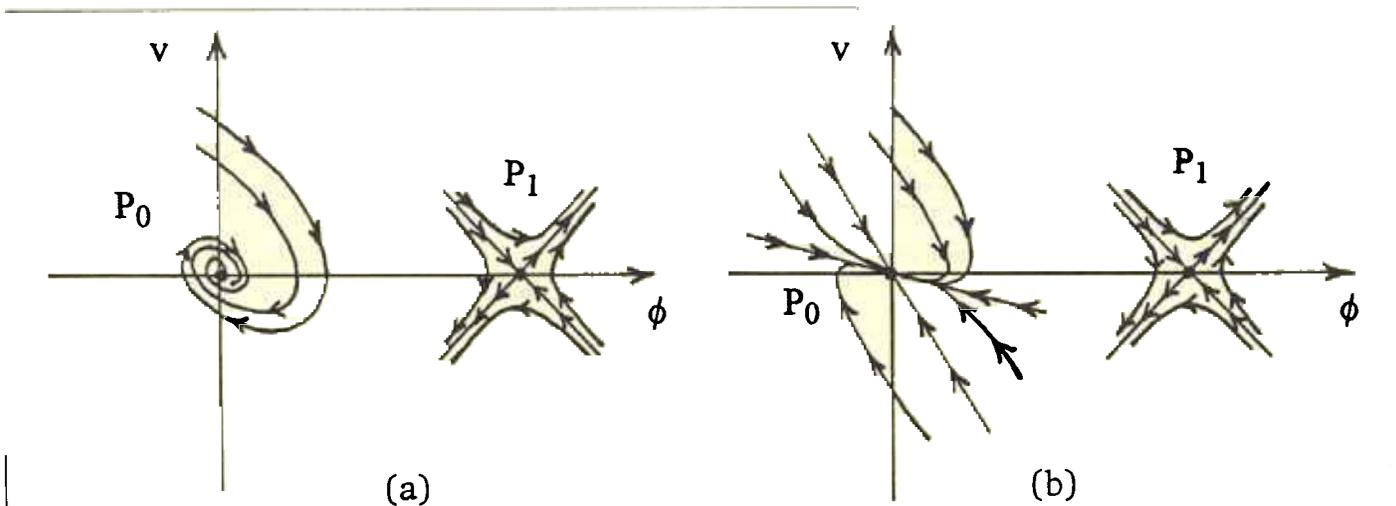


Figura 6. Comportamiento local de las trayectorias del sistema (12) para diferentes valores de c . a. Para $0 < c < 2[Df'(0)]^{1/2}$. b. Para $c \geq 2[Df'(0)]^{1/2}$.

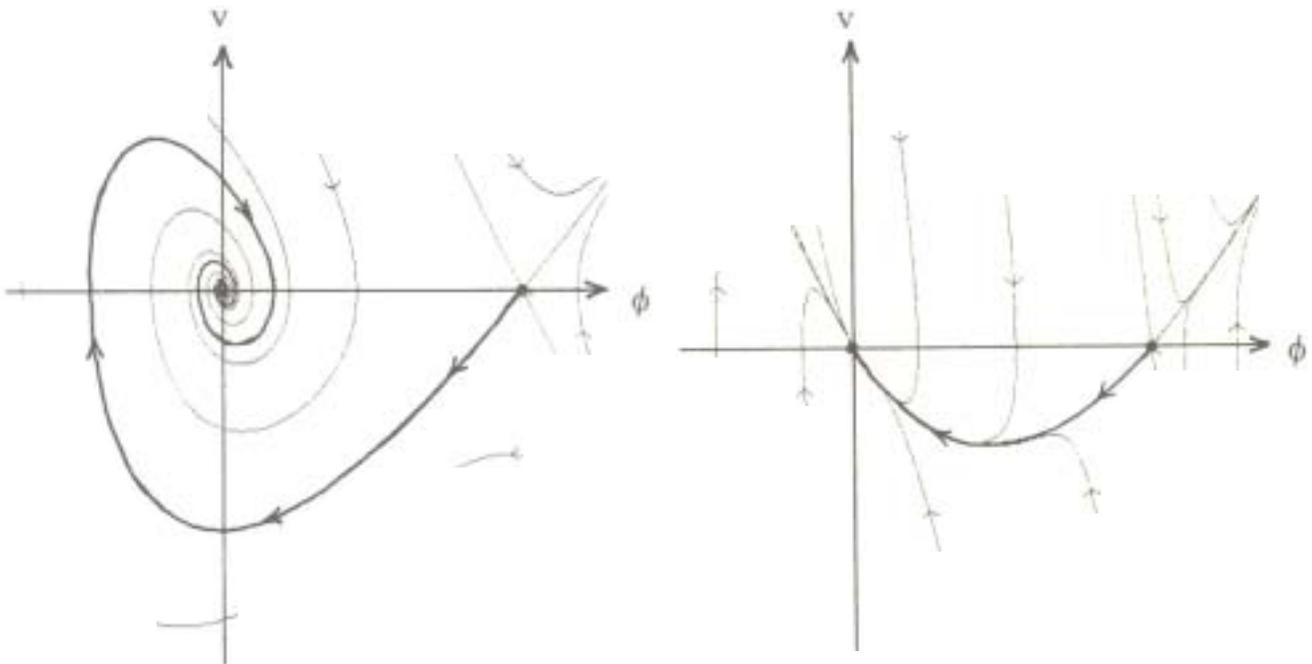


Figura 7. Retrato fase del sistema (12) para diferentes valores de c con $f(u) = u(1-u)$. (a) Para $0 < c < 2[Df'(0)]^{1/2}$. Este comportamiento no es consistente con el problema biológico. (b) Para $c \geq 2[Df'(0)]^{1/2}$. La trayectoria heteroclínica que va de P_1 y P_0 , da la onda de avance del gene ventajoso. Véase el texto.

$c \geq 2\sqrt{Df'(0)}$, la ecuación (10) posee una única solución del tipo onda viajera, cuyo perfil es de frente (véase la figura 4) y satisface las condiciones a la frontera $\phi(-\infty) = 1$ y $\phi(+\infty) = 0$.

En los últimos años se ha refinado la cota para la velocidad c , para la que la ecuación (10) admite soluciones del tipo onda viajera. De hecho, puede probarse⁴ que para cada $c \geq \bar{c}$ siendo \bar{c} tal que

$$2\sqrt{Df'(0)} \leq 2\sqrt{D \sup_{0 \leq \phi \leq 1} [f(\phi)/\phi]}$$

la ecuación (10) tiene por solución a una única onda viajera $u(x,t) = \phi(x-ct)$ que satisface las condiciones expresadas en P.1. Además de su resultado sobre existencia, Kolmogorov *et al.*, probaron (por cierto, de una forma nada trivial) que la solución de (10) con condición inicial (11), al transcurrir el tiempo se convierte en una onda viajera cuya velocidad es $c = 2\sqrt{Df'(0)}$.

4. Ondas viajeras en la ecuación de Nagumo

Aquí consideraremos brevemente el caso heterocigótico inferior del cuadro 1, en el que la parte reactiva f tiene tres raíces en el intervalo $[0,1]$. Típicamente un polinomio cúbico de la forma $f(u)=u(1-u)(u-\alpha)$ con $0 < \alpha < 1$, satisface las

propiedades cualitativas bosquejadas ahí. Cabe mencionar que, además de la interpretación genética anterior, una ecuación de reacción-difusión, con parte reactiva como la aquí mencionada, también surge en otros contextos. Desde el punto de vista de la ecología, esta ecuación puede ser vista como una que describe la difusión de una población que exhibe un *efecto Allee*. Esta es la situación en la que la razón neta de crecimiento de la población biológica es negativa, si su densidad cae por debajo de un cierto nivel de umbral (α).

Con parte reactiva como la citada en el párrafo anterior, la ecuación (10) es conocida como la *ecuación de Nagumo*, que aparece como una versión simplificada en modelos de conducción nerviosa. En este caso u es el potencial de membrana en el axón de una neurona y las raíces 0 , α y 1 de f son soluciones estacionarias y homogéneas de la ecuación (10), cuya interpretación fisiológica es la siguiente: $u(x,t) \equiv 0$ es el estado de reposo; $u(x,t) \equiv \alpha$ es el umbral que un estímulo puede exceder para excitar al nervio y $u(x,t) \equiv 1$ es el estado excitado.

Para mayores detalles sobre la deducción de los modelos generales de conducción nerviosa y del comportamiento ondulatorio asociado a ellos, pueden consultarse^{7, 11, 13}.

Los análisis sobre la existencia de ondas viajeras para la ecuación de Nagumo, fueron concluidos en la segunda

mitad de la década de los años 70. La variedad de soluciones del tipo onda viajera para tal ecuación es notablemente mayor que la observada para la ecuación de Fisher-KPP. Esto se debe a que el correspondiente sistema autónomo de ecuaciones diferenciales tiene tres puntos de equilibrio ($P_0 = (0,0)$, $P_\alpha = (\alpha,0)$ y $P_1 = (1,0)$) en lugar de dos como ocurre en el que está asociado a la ecuación clásica de Fisher-KPP. Como el lector imaginará, los análisis para probar la existencia de trayectorias, conectando pares de puntos de equilibrio (heteroclínicas) al variar la velocidad c , se vuelve un tanto más elaborado. No obstante ello, se ha probado^{3, 6} la existencia, para valores positivos de c , de los siguientes tipos de ondas viajeras para la ecuación de Nagumo: oscilatorias, frentes y frentes amortiguados. En la figura 8 se ilustran, tanto los retratos fase del sistema de ecuaciones diferenciales, como los perfiles de las ondas viajeras, asociadas a las distintas trayectorias heteroclínicas. Es de destacarse aquí la existencia de un único valor de la velocidad c para el que existe una onda viajera de tipo frente conectando los estados $u(x,t) \equiv 1$ y $u(x,t) \equiv 0$.

El problema de la convergencia hacia ondas viajeras de soluciones de la ecuación (10) siendo f como en esta sección, para ciertas funciones condición inicial, también ha sido ya completamente resuelto³. ●

Referencias

1. Aronson, D.G., and H.F. Weingberger, 1975, "Nonlinear diffusion in population, genetics and nerve pulse propagation", en: "Partial Differential Equations and Related Topics", *Lecture Notes in Mathematics* No. 466 pp. 5-49 (Ed. J. A. Goldstein).

2. Britton, N.F., 1986, *Reaction-Diffusion Equations and Their Applications to Biology*, Academic Press, New York.

3. Fife, P. C. and J.B. McLeod, 1977, "The Approach of Solutions of Nonlinear Diffusion Equations to Travelling Fronts Solutions", *Arch. Rat. Mech. Anal.*, 65, 335-361.

4. Fife, P.C., 1979, *Mathematical Aspects of Reacting and Diffusing Systems*, Springer Verlag, New York.

5. Fisher, P.C., 1979, "The Wave of Advance of Advantageous Genes". *Ann. Eugenics.*, 7, 353-369.

6. Hadeler, K.P., 1976, "Nonlinear Diffusion Equations In Biology", en: *Ordinary and Partial Differential Equations. Lecture Notes in Mathematics* 564, Springer Verlag.

7. Hastings, S.P., 1975, "Some Mathematical problems from neurobiology", *Am. Math. Monthly*, 82, 881-894.

8. Kolmogorov, A.M., I.Petrovsky and I. Piskounov, 1937, "Study of the diffusion equation with growth of the quantity of matter and its applications to biological problem", In: *Applicable Mathematics of Non-Physical Phenomena*. Ed. E. Oliveira Pinto and B.W. Conolly. Ellis Horwood Series Chichester. Mathematics and Its Applications, John Wiley and Sons. 1982.

9. Luther, R., 1906, en: "Räumliche Fortpflanzung Chemischer Reaktionen", *Z. für Elektrochemie und angew. Physikalische Chemie*, 12(32), (Existe traducción al inglés hecha por Arnold, R. Showalter, K and Tyson J.J.: Propagation of Chemical Reactions in Space. *J. Chem. Educ. Volume* 64. Number 9, September 1987).

10. Murray, J.D., 1989, "Mathematical Biology", *Biometrics Texts* 19, Berlin, Heidelberg New York London, Paris, Tokio. Springer-Verlag.

11. Rinzel J., 1978, "Integration and propagation of neuroelectric signals". *MAA Studies in Mathematics*, Vol. 15, Studies in Mathematical Biology, Part. I. Ed. S.A. Levin.

12. Rothe, F., 1980, "Asymptotic Behaviour of the Solutions of the Fisher Equation", In: *Lecture Notes in Biomathematics*, 38, Biological Growth and Spread. Eds. W. Jäger, J. Rost and P. Tautu. Springer Verlag.

13. Sánchez Garduño, F. y L. Esteva Peralta, "Ondas viajeras en Ciencias Químico Biológicas II: algunas aplicaciones y problemas actuales", Por aparecer en *ciencias*.

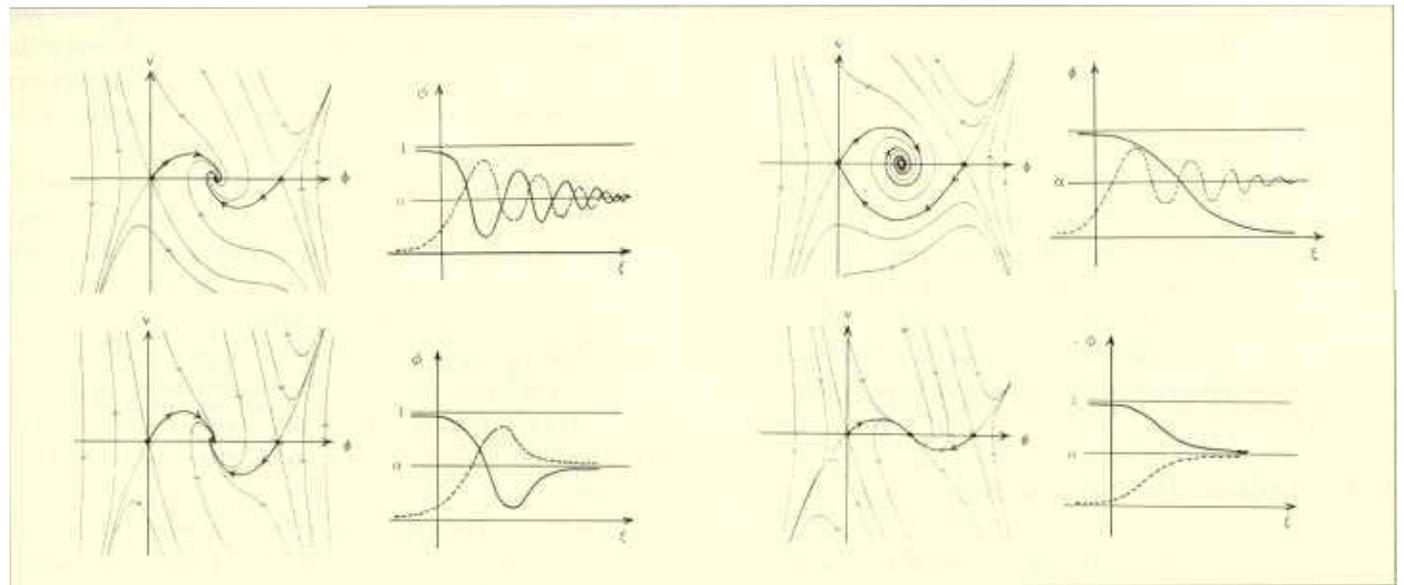


Figura 8. Comportamiento de tipo onda viajera de la ecuación clásica de Nagumo para diferentes valores de c . Aquí tomamos $f(u)=u(1-u)(u-\alpha)$ con $\alpha \in (0,1)$. Las figuras de la izquierda ilustran el retrato fase del correspondiente sistema autónomo, mientras que en las de la derecha se han bosquejado las respectivas soluciones del tipo onda viajera, que provienen de las distintas trayectorias heteroclínicas.



Foto: Mario Mutschlechner

14. Showalter, K., Tyson, J.J., 1987, "Luther's 1906 Discovery and Analysis of Chemical Waves", *J. Chem. Educ.* Volume 64, Number 9, September .

Notas

- a. Las condiciones de frontera pueden ser de tres tipos: i) Dirichlet, la cual da la concentración de los reactivos para todo tiempo en la frontera, $\partial\Omega$ de Ω , ii) Neumann, ésta da el flujo de los reactivos a través de la frontera del sitio en el que se lleva a cabo la reacción y iii) Robin, ésta es una combinación de ambas, la de Dirichlet y la de Neumann.
- b. Cuando Luther expuso su trabajo en 1906, dentro de los escuchas se encontraba el Professor G. Nerst, descubridor de la Tercera Ley de la Termodinámica, quien, entre otras cosas, preguntó: ¿quién dedujo esta fórmula? y ¿ha sido publicada ya? Las respuestas de Luther fueron: "yo mismo" y "no, pero es una consecuencia inmediata de la ecuación diferencial", respectivamente. Cuando el propio Nerst le preguntó el valor numérico de a , Luther replicó: "su valor es entre 2 y 10 y no tiene dimensiones" ⁸.
- c. La onda de forma estacionaria de Fisher corresponde a la onda viajera nuestra. En efecto, si abusamos de la notación y escribimos $u(x,t) = u(x-ct) = u(\xi)$, tenemos $\partial u / \partial t = du / d\xi \partial \xi / \partial t = -c du / d\xi$, y $\partial u / \partial x = du / d\xi \partial \xi / \partial x = du / d\xi$.

- Usando ambas expresiones se llega a la sustitución que propone Fisher.
- d. Realmente, además de suponer que $S/u \rightarrow k$ cuando $u \rightarrow 0$, Fisher hace la aproximación $dS/du \approx S/u$ cuando $u \rightarrow 0$, pues si tal es el caso, efectivamente k satisface la ecuación cuadrática mencionada en el texto.
- e. En virtud de que $u(x,t)$ es una función de probabilidad, debe satisfacer $0 \leq u(x,t) \leq 1$ para toda pareja (x,t) . Por otro lado, bajo las condiciones impuestas a la función f y a la condición inicial u , puede probarse⁴ que para cada u_0 existe una única solución u de (10) cumpliendo $0 \leq u(x,t) \leq 1$ para todo (x,t) . Por lo demás, en virtud de lo expresado al inicio de esta nota, son éstas las soluciones aceptables.
- f. A las trayectorias de un sistema de ecuaciones diferenciales que conectan pares de puntos de equilibrio, se les llama *heteroclinicas*. En caso de que se trate del mismo punto de equilibrio, a tal trayectoria se le llama *homoclinica*.
- g. Y por lo tanto, según la equivalencia entre P.1 y P.2., la existencia de ondas viajeras para (10). Las condiciones a la frontera que éstas satisfagan dependerá del tipo particular de conexión que se dé.

Faustino Sánchez Garduño y Lourdes Esteva Peralta: Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias, UNAM.