

TRABAJO FINAL DE LICENCIATURA EN FISICA

# Modelado de la Evolución del Sistema Olfativo

---

**Horacio A. Mors**

Director: Gustavo J. Sibona

Facultad de Matemática, Astronomía y Física  
Universidad Nacional de Córdoba  
17 de Marzo de 2010

*A mis padres, Horacio y Mónica  
y a mis hermanos: Felipe, Verónica, Germán y Agustín.*



# ¡¡¡¡GRACIAS!!!!

A aquellos profesores que además de su calidad académica supieron brindarme todo su apoyo y calidez en lo personal en distintas etapas de mi carrera, especialmente a Lucía Arena, Aldo Brunetti, Carlos Budde, Sergio Canas, María Eugenia Gabach y Raúl Mainardi y muy especialmente a Néstor Veglio y Francisco Tamarit por tantos consejos y el cariño que sólo un amigo puede darte.

Al grupo de las reuniones de los martes por ayudarme a recuperar el gusto y el entusiasmo por la física especialmente a Carlos Condat e Iván Berdakin por todo su entusiasmo y su ayuda.

A Gustavo Sibona, mi director, por incentivar siempre a seguir adelante, por confiar siempre en mi capacidad, por el entusiasmo y las ganas en todo momento, por los fines de semana sacrificados en charlas sobre esta investigación, por la compañía también en los momentos más duros, por formar parte de ese grupo de los martes y ser el principal responsable de que yo haya recuperado el gusto por la física.

A Cristina y María José por tanta calidez y apoyo en todo momento.

A mis amigos por estar siempre de una forma u otra en los momentos más lindos y también en los momentos más duros: Ariel, Claudio, Egle, Fernando, Laura, Lila, Lucas, Pablo, Marianela y Willy.

A Marcelo Arce por no abandonarme ni un solo instante y ser el amigo que estuvo siempre a mi lado en los momentos más difíciles de mi vida.

A mi tío Alberto por tanto cariño y estar siempre al lado de mi familia en los momentos más duros.

¡A vos Ely por ponerle perfume a mi vida!

¡A vos papá por cuidarme en esas noches de fiebre de mi infancia!

¡A vos mamá por todo tu cariño y apoyo de siempre y en todo momento!

Y principalmente a mis hermanos: Felipe, Verónica, Germán y Agustín por ser mis eternos compañeros en esta vida y formar una parte tan importante de ella. Por ser el aire que respiro y me da fuerzas día a día. ¡Los quiero mucho!

A todos ellos, ¡MUCHAS GRACIAS!



# Resumen

A partir de un modelo evolutivo para el sistema visual desarrollado por Geisler [44] y un modelo de repertorios de receptores biológicos desarrollado por Lancet [41], desarrollamos un modelo evolutivo para el sistema olfativo, aplicable a un repertorio de muchos receptores. Utilizando este modelo, diseñamos un algoritmo que nos permitiera hacer simulaciones y construimos un programa en lenguaje C++ con el cual se realizaron diversas simulaciones a partir de las cuales se pudo ver que el modelo converge a los resultados esperados, tanto para sistemas olfativos formados por un repertorio con un único tipo de receptor como para sistemas olfativos formados por un repertorio formado por muchos tipos de receptores. También se pudo observar que cuando hay más tipos de presas que tipos de receptores, al depredador le conviene tener su sistema olfativo regulado de forma tal que detecte medianamente bien muchos olores en vez de tener un sistema olfativo que detecte muy bien el olor de un único tipo de presa y muy mal los olores de las otras presas.

**Palabras Claves:**

Modelado, Sistema Olfativo, Evolución, Receptores Biológicos, Dinámica Poblacional.

**Clasificación:**

87.10.Mn Stochastic modeling  
87.19.It Sensory systems: visual, auditory, tactile, taste, and olfaction  
87.23.Kg Dynamics of evolution



---

# Índice general

|   |           |
|---|-----------|
| Agradecimientos .....   | III       |
| Resumen .....   | V         |
| Índice general.....   | VII       |
| Índice de figuras .....   | IX        |
| <b>1. Modelo Biológico .....</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1 Organización anatómica .....  | 2         |
| 1.1.1 La neurona sensorial .....  | 2         |
| 1.1.2 Camino central .....  | 2         |
| 1.1.3 Receptores olfativos en vertebrados y mamíferos .....   | 3         |
| 1.1.4 Receptores olfativos en invertebrados.....  | 4         |
| 1.2 Transducción de señales.....  | 5         |
| 1.3 Curvas de ajuste en las células sensoriales primarias.....  | 7         |
| 1.4 Codificación de otras características del estímulo olfativo.....  | 9         |
| 1.5 Las feromonas y el sistema vomeronasal .....  | 10        |
| <b>2. Modelo de Receptores .....</b>  | <b>13</b> |
| 2.1 Modelo de Lancet.....   | 17        |
| 2.1.1 Distribuciones de afinidad .....  | 17        |
| 2.1.2 Posible universalidad de la distribución de afinidades media .....  | 17        |
| 2.1.3 Modelos probabilísticos para complementariedad molecular y un modelo para la<br>distribución de afinidad $\Psi$ ..... | 18        |
| 2.1.4 Medición experimental de $\Psi$ .....   | 25        |
| 2.1.5 Tamaño del repertorio y receptor de afinidad máxima .....   | 26        |
| 2.1.6 Prediciendo el tamaño del repertorio de receptores olfativos.....   | 27        |
| 2.1.7 Implicancias para la codificación olfativa: .....   | 28        |
| <b>3. Modelos Evolutivos .....</b>  | <b>29</b> |
| 3.1 Teoría del observador ideal para sensación y percepción .....   | 30        |
| 3.2 Funcionalismo probabilístico y la estadística de medio ambientes naturales .....  | 31        |



|   |           |
|---|-----------|
| 3.3 Observadores ideales y la estadística de entornos naturales .....                         | 32        |
| 3.4 Máximo fitness de observadores ideales .....  | 33        |
| 3.5 Selección natural bayesiana .....   | 34        |
| 3.5.1 Probabilidad a priori .....   | 36        |
| 3.5.2 Probabilidad del estímulo .....   | 37        |
| 3.5.3 Alelos .....  | 37        |
| 3.5.4 Probabilidad de respuesta .....   | 38        |
| 3.5.5 Factor de crecimiento .....   | 38        |
| 3.5.6 Mutación y reproducción sexual .....  | 39        |
| 3.5.7 Condiciones iniciales .....   | 40        |
| 3.6 Ejemplo de simulación de selección natural Bayesiana: Polimorfismo transitorio .....      | 40        |
| 3.6.1 Probabilidad a priori .....   | 41        |
| 3.6.2 Probabilidad del estímulo .....   | 44        |
| 3.6.3 Probabilidad de respuesta .....   | 45        |
| 3.6.4 Factor de crecimiento .....   | 48        |
| 3.6.5 Mutación .....  | 48        |
| 3.6.6 Parámetros .....  | 49        |
| 3.6.7 Resultados .....  | 49        |
| <b>4. Modelo Propuesto de Evolución del Sistema Olfativo e Identificación de Olores .....</b> | <b>53</b> |
| 4.1 El modelo .....   | 54        |
| 4.2 Preparando la simulación .....  | 63        |
| 4.3 Resultados de las simulaciones .....  | 66        |
| 4.4 Conclusiones .....  | 75        |
| 4.5 Propuestas para el futuro .....   | 75        |
| Referencias .....   | 77        |
| Apéndice .....  | 80        |
| Código utilizado en las simulaciones .....  | 80        |

---

## Índice de figuras

|  |    |
|--|----|
| 1.1 Anatomía funcional y estructura del sistema olfativo temprano.....   | 3  |
| 1.2 Transducción sensorial.....  | 5  |
| 1.3 Esquema de colores y formas para el reconocimiento de olores .....   | 8  |
| 2.1 Esquema de colores y formas para el reconocimiento de olores aplicado al modelo de Lancet.....   | 14 |
| 2.2 Representación simbólica del modelo probabilístico propuesto por Lancet para complementariedad molecular.....  | 19 |
| 2.3 Forma funcional de $\psi$ y su representación discreta como gráfico de barras, graficada en función Log (K) en escala lineal .....   | 24 |
| 2.4 Forma funcional de $\psi$ , representada en una escala vertical logarítmica.....   | 25 |
| 2.5 Mediciones experimentales de diálisis de equilibrio realizadas por Lancet para inmunoglobulina bovina normal utilizando iodovanilina como ligando.....   | 26 |
| 3.1 Entorno hipotético utilizado en el modelo evolutivo de Geisler consistente de una especie depredadora móvil y una especie presa estática .....   | 41 |
| 3.2 Estímulos, características de la superficie y respuestas de la superficie para la presa utilizados en el modelo evolutivo de Geisler.....  | 44 |
| 3.3 Estímulo, sensibilidad del receptor, y activación del receptor para el depredador utilizados en el modelo evolutivo de Geisler.....  | 45 |
| 3.4 Ejemplo para el repertorio sensorial de un depredador y su estímulo. ....  | 46 |
| 3.5 Proceso de decisión y probabilidad de respuesta para el depredador.....  | 47 |
| 3.6 Resultados de la simulación de polimorfismo transitorio realizada por Geisler.....   | 51 |
| 4.1 Curvas propuestas en nuestro modelo cuando el olor de la presa está presente y cuando no lo está y ubicación del criterio de decisión.....   | 61 |
| 4.2 Presentación de un caso especial: Cuando el pico de la gaussiana correspondiente a una situación en que la presa se encuentra en el rango de detección del depredador queda a la izquierda del pico de la gaussiana correspondiente a la situación en que la presa no se encuentra en el rango de detección del depredador ..... | 62 |
| 4.3 Presentación de otro caso especial: Cuando la gaussiana correspondiente a una situación en que la presa se encuentre en el rango de detección del depredador queda debajo de la gaussiana correspondiente a la situación en que la presa no se encuentre en el rango del depredador en todo el intervalo [0,B].....              | 62 |

|  |    |
|--|----|
| 4.4 Presentación de los resultados obtenidos en una simulación de un sistema con un único tipo de presa y donde el sistema olfativo de los depredadores posee un repertorio formado por único tipo de receptor. La simulación que se muestra en esta figura se realizó utilizando $B=5$ , $S=4$ y número máximo permitido de depredadores=100..... | 67 |
| 4.5 Gráfica donde se explica el motivo de la limitación del modelo para los primeros ciclos de la simulación que se presenta en algunos, puesta de manifiesto en el ejemplo mostrado en la Fig.4.4.....  | 68 |
| 4.6 Presentación de los resultados obtenidos en una simulación de un sistema con un único tipo de presa y donde el sistema olfativo de los depredadores posee un repertorio formado por único tipo de receptor utilizando $B=3$ , $S=8$ y número máximo permitido de depredadores=100.....   | 69 |
| 4.7 Presentación de los resultados obtenidos en una simulación de un sistema con un único tipo de presa y donde el sistema olfativo de los depredadores posee un repertorio formado por dos tipos de receptores. Para esta simulación se utilizó $B=5$ , $S=4$ y número máximo permitido de depredadores=100 .....                                 | 71 |
| 4.8 Presentación de los resultados obtenidos en una simulación de un sistema con dos tipos de presas y donde el sistema olfativo de los depredadores posee un repertorio formado por dos tipos de receptores. Para esta simulación se utilizó $B=3$ , $S=8$ y número máximo permitido de depredadores=100.....                                     | 72 |
| 4.9 Presentación de los resultados obtenidos en una simulación de una sistema con cuatro tipos de presas y donde el sistema olfativo de los depredadores posee un repertorio formado por dos tipos de receptores. Para esta simulación se utilizó $B=3$ , $S=8$ y número máximo permitido de depredadores=100 .....                                | 73 |
| 4.10 Ejemplo donde se muestra cómo varía el número de poblaciones existentes a medida que transcurre la simulación.....  | 74 |

---

## Modelo Biológico

A menudo se considera a la nariz humana como un lujo, pero para el resto del mundo animal, desde las bacterias hasta los mamíferos, detectar químicos en el ambiente es crítico para su supervivencia. Un indicativo de la importancia del sistema olfativo es la proporción significativa —alrededor del 4%— de los genomas de la mayoría de los eucariontes superiores que están consagrados a la codificación de las proteínas del olor. Además, un interés creciente en la detección de diversos compuestos a niveles unimoleculares ha hecho del sistema olfativo un sistema importante para el modelado biológico.

Es notable la sensibilidad y el rango del sistema olfativo, que le permite a un organismo detectar y discriminar entre miles de pequeñas masas moleculares, en su mayoría compuestos orgánicos, a las cuales llamamos comúnmente olores. Hay moléculas alifáticas y aromáticas con distintas estructuras de carbonos y diversos grupos funcionales representadas en el repertorio olfativo, incluyendo aldehídos, ésteres, cetonas, alcoholes, alquenos, ácidos carboxílicos, aminos, iminas, tioles, halogenuros, nitrilos, sulfuros y éteres. Este extraordinario sistema detector de químicos, desarrollado en eones de tiempo evolutivo, ha recibido una atención considerable en la última década, revelando mecanismos de percepción y detección comunes a otras áreas del cerebro, pero desarrolladas hasta un nivel de sofisticación inusual.

¿Cómo maneja el sistema olfativo esta sofisticada tarea discriminatoria? Las bases para entenderlo surgieron con la identificación en la nariz de una larga familia de receptores asociados o acoplados a proteínas G (GPCRs por sus siglas en inglés *G-protein-coupled receptors*) [1].

Entre los eucariontes superiores, desde las moscas hasta los mamíferos, hay una sorprendente convergencia evolutiva hacia una organización conservada de los caminos que siguen las señales en el sistema olfativo. En la mayoría de los animales se han desarrollado dos sistemas olfativos. El sistema olfativo común o principal es el sensor del ambiente. Es el sentido primario usado por los animales para encontrar comida, detectar depredadores y presas y marcar territorio. Es notable por su amplitud y poder discriminatorio. Al igual que el sistema inmunológico, es un sistema abierto construido en base a la condición de que no es posible predecir, *a priori*, con

que moléculas se puede cruzar. Por lo tanto, es necesario mantener un indeterminado, pero no por eso menos preciso, “arreglo” sensorial.

Se ha desarrollado un segundo sistema olfativo (o sistema olfativo accesorio), para la tarea específica de encontrar pareja receptiva —una tarea de complejidad tal que la evolución ha reconocido la necesidad de que tenga un sistema dedicado e independiente para tal fin. Conocido como el sistema vomeronasal, se especializa en reconocer señales olfativas específicas de la especie, producidas por un sexo y percibidas por el otro, y que contienen información no sólo sobre la ubicación sino también sobre el estado reproductivo y la disponibilidad. Además de su rol en el comportamiento sexual, es importante en influenciar otros comportamientos sociales tales como territorialidad, agresión y lactancia.

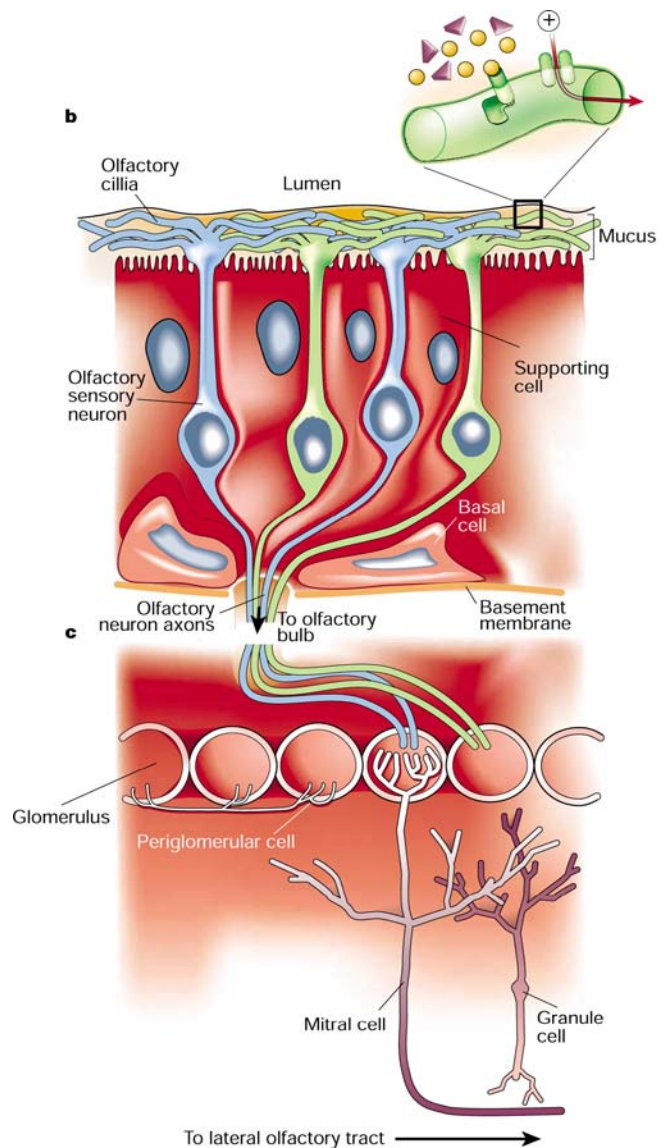
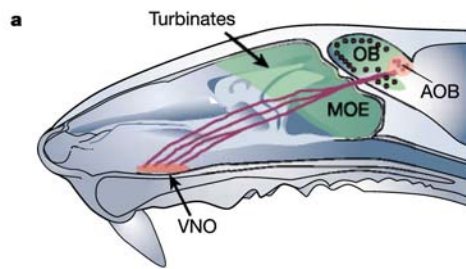
## 1.1 Organización anatómica

### 1.1.1 La neurona sensorial

En los vertebrados, las neuronas sensoriales olfativas (OSNs por sus siglas en inglés *olfactory sensory neurons*), son las células encargadas de la detección de olores (Fig. 1.1b). Hay entre 6 y 10 millones de ellas formando un neuroepitelio que alinea una serie de afloramientos cartilagosos, llamados cornetes, en la parte superior de la cavidad nasal de los mamíferos. La función de los cornetes es aumentar la superficie del epitelio y en general toda la estructura de la cavidad nasal está optimizada para exponer la mayor superficie posible de neuronas sensoriales a un flujo de estímulos calentado, humedecido y tal vez también concentrado al inhalar. Otros vertebrados, no pertenecientes al grupo de los mamíferos, también tienen estructuras especializadas similares conteniendo OSNs. Las OSNs son neuronas bipolares con una dendrita simple que llega hasta la superficie del tejido y termina en una protuberancia con forma de nudo desde la cual proyecta entre 20 y 30 cilios muy finos. Estos cilios, los cuales en realidad yacen en la fina capa de mucosa que cubre al tejido, son los encargados de la transducción sensorial y un axón delgado del polo próximo de la célula se proyecta directamente a una región del cerebro conocida como bulbo olfativo (Fig. 1.1a, c). Los invertebrados, en particular los artrópodos, usan un esquema similar en el cual neuronas polarizadas se especializan en detección química en un extremo y en envío de señales en el otro.

### 1.1.2 Camino central

Las OSNs envían sus axones a una región del cerebro anterior conocida como bulbo olfativo. Estudios genético-moleculares recientes usando ratones transgénicos han mostrado que todas las neuronas que expresan un receptor particular, sin importar en donde estén en la lámina epitelial, convergen a un solo ‘blanco’ en el bulbo olfativo [2]. Estos blancos son los glomérulos, conglomerados esféricos de



**Figura 1.1:** Anatomía funcional y estructura del sistema olfativo temprano.

a) Vista sagital de la cabeza de una ratona. El epitelio olfativo principal (MOE) está resaltado de color verde. Las células del MOE envían sus axones ramificados a objetivos en el bulbo olfativo (OB), conocidos como glomérulos (mostrados en c). El órgano vomerosal (VNO) se muestra en rojo, y los objetivos de los axones de las VSN son glomérulos ubicados en el bulbo olfativo accesorio (AOB).

b) El neuroepitelio olfativo es un tejido relativamente sencillo compuesto por sólo tres tipos de células: neuronas sensoriales olfativas (OSNs, el único tipo celular neuronal), células de apoyo o sostén (un tipo de célula glial, que posee microvellosidades en su superficie apical), y una población de células madre, conocidas como células basales, de las cuales se generan nuevas OSNs.

c) Cableado del sistema olfativo temprano. Cada OSN expresa sólo uno de los ~1.000 genes OR y los axones de todas las células que expresan ese receptor particular convergen a uno o pocos glomérulos en el OB. Los casi 2.000 glomérulos en el OB de la ratona son nudos esféricos de neuropilo, que tienen entre 50 y 100µm de diámetro y contienen los axones entrantes de las OSNs y las dendritas apicales de la neurona principal de entrada-salida del OB: la célula mitral. Los axones de las células mitrales que salen del OB, se proyectan a estructuras superiores del cerebro como la corteza piriforme, el hipocampo y la amígdala.

neurópilos que tienen entre 50 y 100µm de diámetro y consisten en los axones entrantes de las OSNs y dendritas de la principal célula de proyección en el bulbo, llamada célula mitral (Fig. 1.1 c). No vamos a analizar el complejo cableado del bulbo olfativo, pero simplificando podemos decir que las células mitrales reciben información integrada de las OSNs, y sus axones a su vez la proyectan a varias regiones del cerebro superior. En uno de los casos más extremos de convergencia del sistema nervioso, varios miles de axones de OSN hacen sinapsis con las dendritas de tan solo 5 a 25 células mitrales en cada glomérulo.

### 1.1.3 Receptores olfativos en vertebrados y mamíferos

El descubrimiento y la publicación a principios de los '90 de la familia de receptores olfativos de los mamíferos [3] produjo un resultado previsto y otro sorprendente. El esperado fue que los receptores olfativos (ORs por sus siglas en inglés

*olfactory receptors* u *odor receptors*) son GPCRs similares a los que se conocen como importantes en neurotransmisión, fotorrecepción (la rodopsina es un GPCR) y muchos otros procesos celulares. El resultado no anticipado fue el asombroso descubrimiento de que hay como 1.000 genes para ORs en el genoma de los mamíferos, convirtiéndolo por lejos en la mayor familia de GPCRs, y probablemente la mayor familia genética de todo el genoma. Los peces y los anfibios poseen alrededor de 100 ORs, los gusanos alrededor de 1000 ORs, los roedores alrededor de 1200 ORs, etc. Dentro del genoma humano hay un 60% de genes OR que parecen ser pseudogenes [4].

Los receptores olfativos de los vertebrados comparten muchas características con otros GPCRs, incluyendo una región codificadora que carece de intrones, una estructura que predice siete dominios  $\alpha$ -helicoidales que abarcan la membrana, conectados mediante bucles intracelulares y extracelulares de longitud variable, y numerosas secuencias cortas conservadas. Por otro lado hay ciertas características específicas de los ORs, tales como un segundo bucle extracelular inusualmente largo, un par extra de cisteínas conservadas en ese bucle, y otras secuencias cortas.

#### 1.1.4 Receptores olfativos en invertebrados

Al revés de lo que es habitual, los estudios moleculares en mamíferos, han precedido a menudo a aquellos en invertebrados.

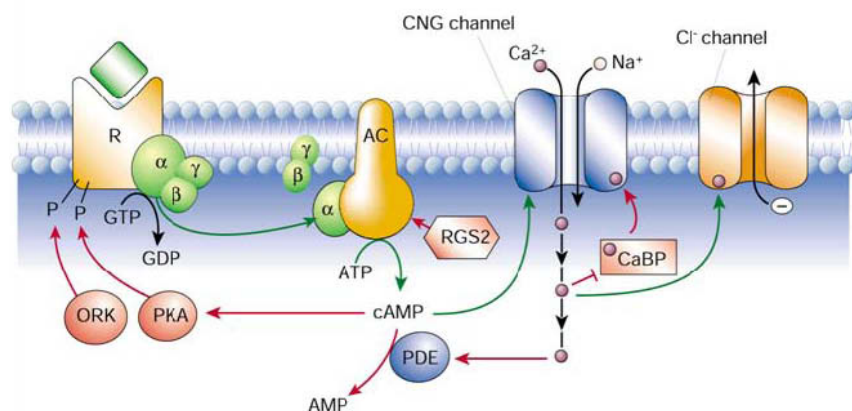
El descubrimiento de la familia de receptores olfativos de la *Drosophila* (DOR) fue un avance muy importante de fines de los '90 [5,6]. Estos receptores son por lo menos 60 en la mosca adulta, con receptores quimiosensoriales adicionales en la larva. No tienen ninguna homología con los ORs de los vertebrados, y de hecho tienen muy poca similitud los unos con los otros. Su clasificación como una familia se basa en una región medianamente conservada en el dominio de la séptima transmembrana y su expresión común en los tejidos olfativos. Comparten con los ORs de los vertebrados, el desafortunado atributo de que ningún DOR ha sido emparejado definitivamente con un ligando cognado. De todos modos, parece que el sistema de la *Drosophila* está organizado como los sistemas de los vertebrados, con cada neurona sensorial expresando solo un único OR (con una curiosa excepción, un único receptor que también está expresado en casi todas las OSN), y todas las células que expresan el mismo receptor contactando un único glomérulo en el lóbulo antenal (una estructura análoga al bulbo olfativo).

Debido a que la mosca es estructuralmente más sencilla, es posible estudiar la sensibilidad a los olores a través de una antena, y se encuentra que hay patrones de sensibilidad que sugieren un estricto control sobre el modo en que están expresados los receptores. Debido a su similitud con el sistema de los vertebrados, su repertorio de receptores numéricamente más simple, y su trazabilidad genética, el sistema olfativo de la *Drosophila* puede ser muy útil para investigar asuntos fundamentales para la regulación de genes, a donde apuntan los axones y la codificación del estímulo. Además no debe pasarse por alto el valor potencial de utilizar el olfato de insectos como parte de una estrategia para control de plagas. Tomando a la mosca como modelo, la identificación de receptores en insectos que tienen un rol prominente en la

agricultura y en la salud pública pueden llevar al descubrimiento de repelentes y atrayentes que pueden alterar el comportamiento de estos insectos, sin los efectos secundarios desagradables de los insecticidas neurotóxicos.

## 1.2 Transducción de señales

Una vez que el receptor se ha unido a una molécula odorante, se inicia una cascada de eventos que transforma la energía química de la unión (energía química de ligadura) en una señal neuronal (es decir, un cambio en el potencial de la membrana de la OSN). Aunque en invertebrados este proceso no está todavía del todo claro, si se lo comprende bien en mamíferos y otros vertebrados (Fig. 1.2).



**Figura 1.2:** Transducción sensorial. Dentro de los cilios de las OSNs una cascada de actividad enzimática transduce la unión de una molécula odorante y un receptor en una señal eléctrica que puede ser transmitida al cerebro. Esta es una vía clásica de transducción de nucleótidos cíclicos en el que todas las proteínas involucradas han sido identificadas, clonadas, expresadas y caracterizadas. Además, muchas de ellas han sido suprimidas genéticamente en cepas de ratones, haciendo de ésta una de las vías de segundo mensajero en el cerebro más investigadas y mejor comprendidas. AC= adenilil ciclasa; CNG channel=canal nucleótido cíclico de acceso controlado; PDE= fosfodiesterasa; PKA=proteína quinasa A; ORK=quinasa del receptor olfativo; RGS=regulador de proteínas G (pero en este caso actúa en la AC); CaBP=proteína calmodulina-ligante. Las flechas verdes indican las vías de estimulación y las rojas las inhibitorias (feedback).

El complejo receptor-ligando unido activa una proteína G (un subtipo olfativo específico,  $G_{olf}$ ), el cual a su vez activa una adenilil ciclasa (ACIII). La ciclasa convierte la abundante molécula intracelular ATP en AMP cíclica, una molécula que tiene numerosas funciones de señalización en células. En el caso de las OSNs la cAMP se une a la cara intracelular de un canal iónico (un canal nucleótido cíclico —CNG por sus siglas en inglés *cyclic nucleotide-gated*— estrechamente relacionado al que se encuentra en fotorreceptores), permitiéndole conducir cationes tales como  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$ . Las OSNs inactivas normalmente mantienen un voltaje en reposo en su membrana plasmática de aproximadamente  $-65$  mV (el interior con respecto al exterior). Cuando el canal CNG se abre, la afluencia de iones de  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$  provoca que el interior de la célula se vuelva menos negativo. Si hay suficientes canales abiertos durante un tiempo suficientemente largo como para lograr que el potencial en la membrana se vuelva aproximadamente  $20$  mV menos negativo, la célula alcanza su umbral y genera un



potencial de acción. El potencial de acción se propaga entonces a lo largo del axón, el cual atraviesa un hueso delgado conocido como lámina cribosa, penetrando en el cerebro anterior donde hace sinapsis en el bulbo olfativo con neuronas de segundo orden.

La cascada de enzimas de estos segundos mensajeros proporciona amplificación e integración de los eventos de unión con un olor. Un receptor de la membrana activado por la unión con un olor puede a su vez activar decenas de proteínas G, cada una de las cuales activará una molécula ciclasa capaz de producir alrededor de mil moléculas de cAMP por segundo. Se necesitan tres moléculas cAMP para abrir un canal, pero cientos de miles de iones pueden cruzar la membrana a través de un solo canal abierto. Parece que una sola molécula odorante puede producir una corriente eléctrica medible en una OSN (aunque probablemente no un evento perceptible en el cerebro) y apenas unos pocos canales abriéndose juntos pueden transmitir la corriente suficiente para inducir la generación de un potencial de acción [7, 8].

Anexado a este camino hay otro mecanismo de amplificación en las OSNs, que es de alguna manera único. Los iones de calcio que entran a través del canal CNG son capaces de activar otro canal iónico que es permeable a los iones de cloruro cargados negativamente. Los canales neuronales  $\text{Cl}^-$  normalmente median en las respuestas inhibitorias, ya que los iones  $\text{Cl}^-$  tienden a estar distribuidos de manera tal que entran a la célula a través de un canal abierto. Pero las OSNs mantienen una concentración intracelular de  $\text{Cl}^-$  inusualmente alta (presumiblemente por la acción de una bomba de membrana) tal que hay un eflujo de  $\text{Cl}^-$  cuando estos canales son activados. Sobre la membrana queda una carga neta positiva que posteriormente despolariza la célula, agregando así magnitud a la respuesta excitatoria. Esta es una adaptación evolutiva interesante al hecho de que los cilios olfativos residen en la mucosa, fuera de lo que es el cuerpo en sí, y donde las concentraciones de iones no están tan bien reguladas como lo están en los compartimentos intersticiales normales. De este modo la OSN mantiene su batería de  $\text{Cl}^-$  propia, para el caso que el gradiente de  $\text{Na}^+$  en la mucosa sea insuficiente para mantener una corriente umbral, y la usa para aumentar la respuesta.

Que los iones de calcio entren a través de los canales CNG es también importante como respuesta adaptativa a través de un camino de retroalimentación negativa que involucra al canal iónico. Como el calcio intracelular aumenta durante la respuesta al olor, este actúa sobre el canal (probablemente con calmodulina) para disminuir la sensibilidad al cAMP, requiriendo así un estímulo odorífico más fuerte que produzca suficiente cAMP como para abrir el canal. Esto significa que las células son particularmente sensibles a pequeños cambios en la concentración, pero sin adaptación para volver a establecer la ganancia serían capaces de responder solo en un rango dinámico limitado. Este es solo uno de varios mecanismos que usan las OSNs para ajustar su sensibilidad. Otros incluyen un regulador de señalización de proteínas G (RGS por sus siglas en inglés *regulator of G-protein signalling*) que aparentemente

actúa sobre la adenilil ciclasa para disminuir su actividad [9], y una quinasa que fosforila receptores activados enviándolos a un estado insensibilizado [10, 11].

La transducción y generación de señales en invertebrados se comprende muchos menos, posiblemente debido a que no hay un único sistema en funcionamiento. En langostas, una vía de lípidos que involucra inositol fosfato parece ser la dominante [12], y en la *Drosophila* y la polilla, hay también una evidencia fuerte de inositol-1,4,5-trifosfato (Ins(1,4,5)P<sub>3</sub>) como segundo mensajero [13]. La dificultad en estos sistemas es que la meta final de la cascada, el análogo al canal CNG en vertebrados, todavía no ha sido identificada. En contraste con los vertebrados, los invertebrados muestran tanto respuesta excitatoria como inhibitoria a olores, por lo que es probable que tengan múltiples vías de transducción [14, 15].

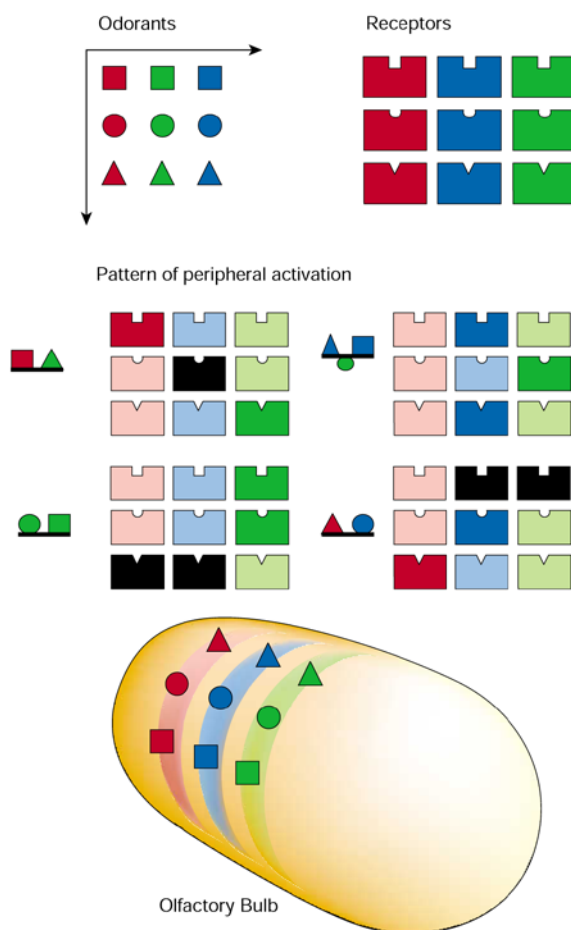
### 1.3 Curvas de ajuste en las células sensoriales primarias

Una forma clásica de describir y clasificar las neuronas sensoriales primarias utiliza el concepto de "curva de ajuste" —para relacionar la calidad del estímulo con la respuesta. Para fotorreceptores esto sería un gráfico que muestre el intervalo de longitudes de onda de la luz para las cuales se activan, y para los receptores auditivos sería una representación similar de la frecuencia. Pero para OSNs esta es una tarea algo más difícil, ya que los olores varían en múltiples dimensiones. Para entender las normas de codificación de estímulo olfativo es útil intentar definir un "rango molecular receptivo" [16] para OSNs.

Se han hecho varios enfoques de este problema (Fig. 1.3). Lo que queda claro es que la mayoría de los receptores, sino es que todos, pueden ser activados por múltiples olores, y a la inversa, la mayoría de los olores son capaces de activar más de un tipo de receptor. Pero esta amplia estrategia combinatoria sólo recalca la importancia de comprender cuan ampliamente sintonizado puede estar un OR particular. Estudios fisiológicos limitados de células individuales han producido datos contradictorios, probablemente debido a que hay un rango de perfiles de sintonización que va de específico a amplio, y a que los experimentos fisiológicos en general, utilizan conjuntos necesariamente limitados de olores [17]. La manera estándar de caracterizar el rango molecular de un receptor es a través de un enfoque de química medicinal, que busca definir un farmacóforo, es decir, los determinantes moleculares que son comunes a un conjunto de agonistas o antagonistas para un dado receptor.

Mediante este enfoque, Araneda *et al.* [18] fueron capaces de proporcionar dicha caracterización en la rata para al menos un OR particular. Después de analizar un grupo amplio de compuestos fueron capaces de determinar tres características químicas fundamentales comunes a los agonistas de este receptor, y también determinaron que un compuesto relacionado estructuralmente podría servir como un

antagonista, reduciendo la respuesta a un agonista conocido. Esto indica que la farmacología estándar de hecho podría ser aplicada con provecho en el análisis de los receptores de olores, aunque para 1.000 ORs puede ser una tarea más adecuada para la industria que para los laboratorios académicos. También podría indicar que pueden encontrarse o sintetizarse bloqueadores para olores desagradables específicos.



**Figura 1.3:** Aunque hay unos 1 000 ORs, detectar una enorme cantidad de olores requiere una estrategia combinatoria. La mayoría de las moléculas de olor son reconocidas por más de un receptor (tal vez por docenas) y la mayoría de los receptores reconocen varios olores, probablemente relacionados por propiedades químicas. El esquema de la figura representa un modelo sobre el cual hay consenso actualmente. Existen numerosas características moleculares, dos de las cuales están representadas aquí por color y forma. Los receptores son capaces de reconocer diferentes características de las moléculas, y un olor particular, también puede consistir en un cierto número de estos "epitopes" que poseen algunas de estas características. Así pues, el reconocimiento de una molécula odorante depende de que receptores se activan y en qué medida, representado aquí mediante el tono del color (negro representa que no coinciden ni el color ni la forma y por lo tanto no hay activación). Se representan cuatro olores con el arreglo específico de receptores que cada uno de ellos activará. Notemos que hay mejores receptores (por ejemplo, el cuadrado rojo), pero también a otros receptores que son capaces de reconocer alguna característica de la molécula (por ejemplo, cualquier cuadrado) y participará en la discriminación de ese olor. En el bulbo olfativo, parece que hay amplias zonas sensibles a diferentes características (por ejemplo, al grupo funcional o a la longitud de la molécula).

Una estrategia alternativa sería tomar imágenes intrínsecas del bulbo olfativo, basándose en que todas las OSNs que expresan un receptor particular convergen a un único glomérulo. Tomando ventaja de esta característica, varios grupos [19-21] han usado tales tipos de imágenes del bulbo olfativo de roedores vivos [22]. Estos experimentos confirman que un dado olor activa un conjunto de glomérulos (es decir, OSNs, y por lo tanto ORs) y que diferentes olores activan patrones superpuestos pero no idénticos de glomérulos (receptores). Un caso particularmente notable que involucra enantiómeros (compuestos de composición molecular idéntica que difieren solo en la disposición tridimensional de sus átomos) que pueden ser objeto de discriminación conductual para las ratas, muestra que el patrón de actividad glomerular inducido por cualquiera de los estereoisómeros difiere en apenas un solo glomérulo [23]. Tales estudios sugieren que los receptores que reconocen olores

similares tienden a dirigirse a la misma área general del bulbo olfativo, aunque en la actualidad esto es apenas un postulado ya que muy pocos olores han sido testeados y solo ~20% del bulbo puede ser visualizado con este método.

## 1.4 Codificación de otras características del estímulo olfativo

Los umbrales olfativos medidos conductualmente en animales, o psicofísicamente en los seres humanos, suelen ser menores de lo que se ve para una sola célula. Puede haber dos causas subyacentes para esto. Una es la convergencia en la capa glomerular descrita anteriormente, que le permite a cada célula mitral muestrear una gran población de neuronas primarias sintonizadas de la misma manera, y que envían mensajes aún más débiles hacia el cerebro. Pero hay también una causa celular para esta discrepancia. La sensibilidad es usualmente medida psicofísicamente como un nivel umbral de estímulo para el cual ocurre una respuesta con mayor frecuencia que la que ocurriría por casualidad. A nivel celular, la sensibilidad es medida como el punto medio, de una curva dosis-respuesta; es decir, la concentración de olor que produce una respuesta “mitad del máximo”. Para juntar estas dos medidas es útil darse cuenta que las OSNs no pueden en realidad medir concentración, lo que es más bien una abstracción, sino que funcionan como contadores moleculares, haciendo el recuento de cada interacción entre una molécula odorante y un receptor. Una medida del estímulo que represente mejor esta noción sería el flujo, o concentración para cada instante de tiempo. Con la introducción de una dimensión temporal la importancia de un segundo mensajero como integrador, y también como amplificador, se vuelve más clara. El sistema de segundo mensajero permita a la OSN sumar o integrar muchas uniones individuales sobre algún período de tiempo (el cual se ha medido en ~1 s en salamandras, y probablemente sea más corto en mamíferos).

¿Cuál es la importancia de esto? Para muchos olores las curvas de dosis-respuesta para células solas tienen valores de punto medio relativamente elevados — en el rango que va de 10 a 100 $\mu$ M. Parece alto en comparación con otros GPCRs, en particular para receptores neurotransmisores, pero la tarea del OR es distinta de la del receptor de serotonina. Los ORs están sintonizados ampliamente para ser capaces de reconocer un cierto número de moléculas relacionadas pero no idénticas; esto es lo que le da al sistema su tremendo rango. Pero receptores con un rango de detección amplio no pueden también tener afinidades altas. Contando moléculas e integrando sobre tiempos relativamente largos, las OSNs son capaces de generar una respuesta incluso para uniones de baja probabilidad entre receptores y olores. En efecto el sistema pierde afinidad a cambio de un rango receptivo más amplio, pero recupera al menos algo de la sensibilidad perdida renunciando a la resolución temporal e integrando sobre tiempos largos. Parece un intercambio justo ya que el sistema olfativo necesita rara vez actuar rápidamente, como si puede ocurrir por ejemplo con

el sistema visual o el auditivo.

¿Cuántos olores podemos detectar? La literatura está repleta de números que van desde ~2.000 a más de 100.000. Teóricamente, basados en las posibles combinaciones de 1.000 receptores, podrían ser miles de millones. De hecho, la pregunta probablemente no sea relevante, al igual que tiene poco sentido preguntar cuántos colores o tonos podemos ver. Perfumistas, cocineros, *sumilleres* o animales altamente entrenados aparentemente son capaces de discriminar más olores que el resto de nosotros, pero esto no se debe a una diferencia inherente en equipamiento. La química física tal vez sea el principal factor limitante en la detección ya que los olores químicos deben poseer una cierta volatilidad, solubilidad y estabilidad para actuar sobre el tejido sensorial nasal.

Otra cuestión que aún no se ha resuelto está referida a los efectos de la intensidad en la codificación olfativa. A menudo se remarca que algunos olores cambian su calidad percibida en función de la intensidad del estímulo. Por ejemplo, los tios, que huelen insoportablemente horribles en altas concentraciones, tienen un dulce aroma cítrico en concentraciones más bajas. Pero esto es mucho menos notable que el hecho de que la mayoría de los olores mantienen una calidad constante para variaciones de concentración de varios órdenes de magnitud. Por ejemplo, el acetato de amilo, una sustancia de agradable olor frutal, puede ser fácilmente identificado en concentraciones de 0,1 $\mu$ M a 10mM. Al monitorear la actividad en el bulbo olfativo, es evidente que cuando la concentración de un olor aumenta, son reclutados glomérulos adicionales en el patrón de actividad, lo que sugiere que se activan nuevos receptores cuando la concentración aumenta [20]. Cómo es que la percepción se mantiene constante cuando nuevos receptores son reclutados es algo que todavía no está claro. Una posibilidad es que puede haber una clase de receptores de sintonía amplia y baja afinidad que son simplemente detectores de intensidad. Es decir, que son activados por un gran número de sustancias, pero sólo a altas concentraciones, de modo que su introducción en el patrón de actividad indica sólo una concentración mayor de cualquier olor que esté indicando el resto del patrón.

## 1.5 Las feromonas y el sistema vomeronasal

Como dijimos anteriormente, en muchos mamíferos, existe un sistema olfativo accesorio separado del epitelio olfativo principal (MOE por sus siglas en inglés *main olfactory epithelium*), que se encuentra ubicado en un órgano con forma de cigarro (el órgano vomeronasal o VNO por sus siglas en inglés *vomeronasal organ*). El VNO ha sido relacionado con la acción de las feromonas, que son moléculas producidas y emitidas por otros miembros de la misma especie. Las feromonas están asociadas al apareamiento, la lactancia, el cortejo y otros comportamientos y se cree que interactúan, a través del VNO, con el sistema endocrino.

Han sido identificadas dos familias de GPCRs en el VNO, que no tienen ninguna relación con la familia de ORs, y que se expresan de manera diferenciada en dos poblaciones separadas de neuronas sensoriales vomeronasales (VSNs por sus siglas en inglés *vomeronasal sensory neurons*) [24-27]. Las que se sitúan en la porción más apical del epitelio expresan el tipo  $G_i$  de la proteína G, mientras que las que se sitúan en la parte basal son  $G_o$  positivo [28]. Aunque no hay pruebas de que estas proteínas G estén implicadas en la transducción sensorial, las dos familias de receptores se distribuyen en coincidencia exacta con ellas [27-29]. Así, las neuronas  $G_i$ -positivo expresan receptores de la familia V1R, mientras que los receptores V2R se expresan en las células de  $G_o$ -positivo. Los receptores V1R son unos 150 y son del mismo tipo general de GPCR que los ORs (es decir, que tienen un región N-terminal corta). Los V2Rs por otra parte son similares a los receptores metabotrópicos de glutamato en que tienen una región extracelular N-terminal larga, la cual se cree está involucrada en la unión de ligandos. Se calcula que hay unos 150 V2Rs en roedores, agrupados en varias sub-familias [30, 31].

La organización del sistema vomeronasal es algo diferente a la del MOE ya que al menos algunas VSNs pueden expresar más de un receptor [32]. Las VSNs proyectan sus axones hacia una región caudal del bulbo olfativo, conocido como bulbo olfativo accesorio (AOB por sus siglas en inglés *accessory olfactory bulb*; Fig. 1.1a), pero los axones de las VSN no convergen en un solo glomérulo como en el bulbo principal [33, 34]. En el AOB, las neuronas sensoriales que expresan el mismo V1R convergen al mismo glomérulo, pero hasta entre 10 y 30 glomérulos reciben información de un mismo receptor (en comparación con entre 1 y 3 en el bulbo principal). Con la excepción de un pseudogen, ninguno de los VR parece estar expresado de manera diferenciada en machos o hembras [25, 27], lo que indica que las respuestas sexualmente divergentes a las feromonas son el resultado de funciones cerebrales superiores, y que ambos sexos puedan detectar todas las feromonas. De hecho, puede ser importante para una hembra saber que hay otra hembra receptiva en la zona, a pesar de que su respuesta será muy diferente de la de un macho cercano.

A diferencia del MOE, las respuestas de las VSNs a las feromonas se han observado para concentraciones tan bajas como 0,1nM, e incluso a altas concentraciones las VSNs parecen seguir siendo altamente específicas para determinados compuestos [35]. Esto sugiere que estas vías de alta afinidad no utilizan un mecanismo combinatorio para la codificación sensorial.

¿Son los seres humanos sensibles a las feromonas? El VNO en los seres humanos es vestigial, desapareciendo antes de nacer. En el genoma humano, todos los supuestos miembros de la familia VR son pseudogenes, con una excepción. Un solo gen V1R se encontró intacto y se recuperó ADN complementario para este gen de 11 individuos con diferentes antecedentes étnicos. No se conoce ningún ligando para este receptor ni se sabe donde se expresa. Hay varios estudios de comportamiento que implican feromonas en la regulación de comportamientos endocrino-dependientes, tales como la menstruación, pero el sitio de acción preciso es desconocido.

Debido a las diferencias entre el sistema olfativo principal y el sistema olfativo vomeronasal, el modelo que desarrollamos en este trabajo es aplicable en principio sólo al sistema olfativo principal.

---

## Modelo de Receptores

El procedimiento mediante el cual los receptores olfativos se unen a una molécula odorante es un caso particular de reconocimiento molecular. El reconocimiento molecular forma parte de casi todos los procesos biológicos y se debe al establecimiento de múltiples interacciones no covalentes entre superficies complementarias de las moléculas interactuantes. En estas interacciones, reactivos que difieren sólo en su estereoisomería son transformados en productos que se diferencian también sólo en su estereoisomería y por eso recibe el nombre de reconocimiento estereoespecífico. (Los estereoisómeros son moléculas formadas por los mismos átomos pero con diferente disposición espacial y, por lo tanto, diferentes propiedades).

Como acabamos de mencionar, los tipos de interacciones entre el receptor y el ligando son no covalentes. Este tipo de interacciones entre moléculas son mucho más débiles que los enlaces covalentes (~50 kJoules frente a ~500 kJoules) lo cual hace que se puedan formar o deshacer más fácilmente.

Los tipos de enlaces no covalentes se pueden clasificar en cuatro grandes grupos:

- Interacciones electrostáticas (entre grupos cargados y iones)
- Fuerzas intermoleculares de Van der Waals (entre moléculas neutras)
- Enlace o puente hidrógeno
- Interacciones hidrofóbicas

Tanto las interacciones electrostáticas como las fuerzas de Van der Waals son de naturaleza puramente electrostática (es decir atracción o repulsión de cargas eléctricas). La diferencia radica en que en el caso de las fuerzas de Van der Waals participan moléculas neutras, interaccionando o con otras moléculas neutras o con iones.

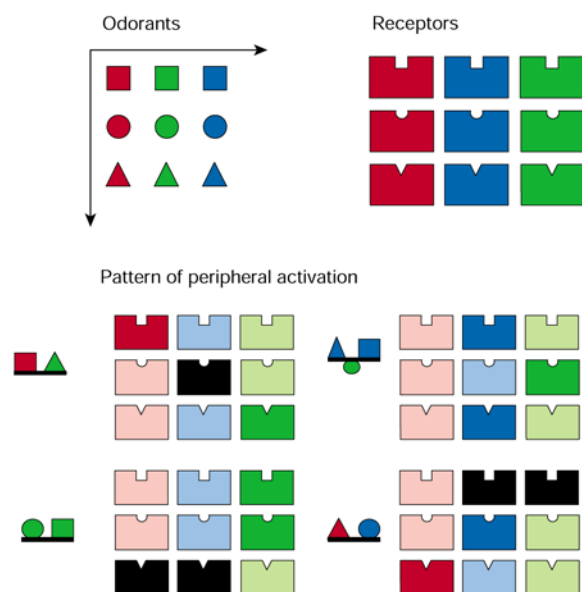


El enlace de hidrógeno o puente de hidrógeno tiene también naturaleza electrostática, pero presenta simultáneamente un cierto carácter covalente, mientras que las interacciones hidrofóbicas son características de aquellas moléculas que no pueden interaccionar con el agua.

En general, no va a haber una única interacción no covalente, sino que son varias las que determinan la unión específica (puentes hidrógenos, ligaduras iónicas, hidrofóbicas y de Van der Waals) y dependiendo de la cantidad y el tipo de ligaduras que haya, el complejo receptor-ligando formado será más o menos estable. Cabe recalcar que sólo algunas uniones son lo suficientemente estables y permanecen unidas una fracción de tiempo suficiente como para producir una respuesta biológica.

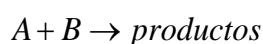
Podemos esquematizar lo anterior mediante el siguiente ejemplo (Figura 2.1): Supongamos que nuestros receptores y nuestros ligandos (en este caso olores) tienen alguna característica estérica o geométrica que puede estar en tres estados posibles: triángulo, cuadrado o círculo. Si el receptor tiene una cierta “forma” será un cuadrado, si tiene otra será un círculo, etc. y el ligando su forma complementaria. Además tanto los receptores como los ligandos tienen 3 colores posibles representando alguna característica particular importante para alguna ligadura específica, como por ejemplo si es positivo, negativo o neutro. Supongamos que una molécula odorante que posee ciertas características entra al sistema olfativo. A algunos receptores se ligará fuertemente (forma complementaria y mismo color), a otros se ligará más débilmente provocando sólo una activación parcial del receptor y a otros será imposible que se ligue. Obviamente distintos olores provocarán patrones de activación distintos.

**Figura 2.1:** Existen numerosas características moleculares, 2 de las cuales están representadas aquí por color y forma. En este ejemplo, cada una de esas características puede asumir 3 valores distintos. Cada receptor se activará completamente cuando coincida el color y su forma sea complementaria a la del olor al cual se está ligando, se activará parcialmente cuando se cumpla sólo alguna de esas dos condiciones y no se activará si no se cumple ninguna. Así pues, el reconocimiento de una molécula odorante depende de que receptores se activan y en qué medida. En esta figura se representan cuatro olores compuestos con el arreglo específico de receptores que cada uno de ellos activará. Notemos que hay mejores receptores (por ejemplo, el cuadrado rojo para el 1er. compuesto), pero también hay otros receptores que son capaces de reconocer alguna característica de la molécula (por ejemplo, cualquier cuadrado también para el caso del 1er. compuesto) y participará en la discriminación de ese olor. Por lo general un olor arbitrario será reconocido por diferentes miembros del repertorio con distinta afinidad.



A menudo, el reconocimiento molecular, es el producto final de un largo proceso evolutivo, en el cual el receptor se adapta para ligarse específicamente a un ligando particular. Sin embargo, en el caso de los receptores olfativos, un organismo puede encontrar numerosas moléculas odorantes (ligandos) para las cuales ningún receptor específico y único ha evolucionado. El reconocimiento de estos diversos ligandos es posible debido a la evolución de un amplio y variado repertorio de receptores. Un ligando arbitrario será reconocido por diferentes miembros del repertorio con diferente afinidad  $K$  (también llamada constante de asociación o constante de equilibrio), pero ¿qué es la afinidad?

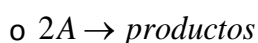
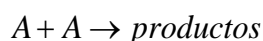
Supongamos que tenemos la siguiente reacción elemental bimolecular, que incluye moléculas  $A$  y  $B$ :



La velocidad de formación del producto depende de la frecuencia con que choquen  $A$  y  $B$ , lo que a su vez depende de las concentraciones de  $A$  y  $B$ . Entonces la velocidad a la que se forma el producto puede expresarse como

$$\text{velocidad} = k[A][B]$$

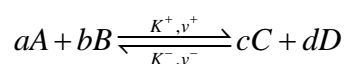
De manera similar, para una reacción elemental bimolecular entre dos moléculas iguales:



la velocidad se convierte en:

$$\text{velocidad} = k[A]^2$$

Más en general, supongamos la siguiente reacción reversible:



donde  $a$ ,  $b$ ,  $c$  y  $d$  son los coeficientes estequiométricos de las especies relativas  $A$ ,  $B$ ,  $C$  y  $D$ . La mayoría de las reacciones químicas son reversibles al menos en cierto grado y eso es lo que representa la flecha doble en la ecuación anterior. Al inicio de un proceso reversible, la reacción procede hacia la formación de productos y tan pronto como se forman algunas moléculas de producto, comienza el proceso inverso, es decir que estas moléculas reaccionan y forman moléculas de reactivo. En este caso, las velocidades de formación del producto y del reactivo respectivamente serán:

$$v^+ = K^+ [A]^a [B]^b$$

$$v^- = K^- [C]^c [D]^d$$

El equilibrio químico se alcanza cuando las velocidades de las reacciones directa e inversa se igualan y las concentraciones de los reactivos y productos permanecen constantes, es decir que el proceso está en equilibrio dinámico.

Por lo tanto cuando el proceso está en equilibrio:

$$v^+ = v^- \Rightarrow K^+ [A]^a [B]^b = K^- [C]^c [D]^d$$

y definimos la afinidad o constante de equilibrio como:

$$K = \frac{K^+}{K^-} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$$

donde podemos ver que el numerador se obtiene multiplicando las concentraciones de equilibrio de los productos, c/u de los cuales está elevada a una potencia igual a su coeficiente estequiométrico en la ecuación balanceada y el denominador se obtiene aplicando este mismo procedimiento para las concentraciones de equilibrio de los reactivos. Notemos que aunque las concentraciones pueden variar, el valor de K para una reacción dada permanece constante, siempre y cuando la reacción esté en equilibrio y la temperatura no cambie [36].

En el caso del sistema olfativo, los reactivos serían un olor y un receptor, y el producto sería el complejo receptor-ligando.

En general, podemos definir una función distribución de afinidades para cualquier ligando vs. todos los miembros del repertorio y sólo los receptores de alta afinidad de esta distribución serán capaces de exceder un umbral funcional definido y tomarán parte en una respuesta biológica. Obviamente, la forma funcional de los miembros del repertorio será diferente para los diferentes ligandos. La habilidad para responder a cualquier configuración química encontrada con una afinidad suficientemente alta probablemente depende del tamaño del repertorio de receptores. Intuitivamente, un repertorio mayor permitirá respuestas a más ligandos y con una afinidad y una especificidad mayores.

Lancet [37] desarrolló un modelo probabilístico para reconocimiento molecular en repertorios de receptores biológicos en general como pueden ser los del sistema olfativo o los del sistema inmunológico. Este modelo presenta una descripción cuantitativa de las distribuciones de afinidad para un repertorio de receptores lo que permite, entre otras cosas, establecer una relación entre el tamaño de los repertorios y la afinidad de los receptores.

## 2.1 Modelo de Lancet

### 2.1.1 Distribuciones de afinidad

Definimos un repertorio  $\vec{R}$  de receptores formado por  $N$  tipos distintos de receptores  $(R_1, R_2, \dots, R_N)$ . Tal repertorio puede ser una familia de diferentes receptores de olores (ORs) en el neuroepitelio olfativo. Un ligando arbitrario  $H$  se une al receptor no covalentemente, mediante una reacción gobernada por la Ec. (2.1),



donde  $R_i H$  es el complejo receptor ligando y  $K_i$  es la afinidad del receptor  $i$ -ésimo del repertorio hacia el ligando,

$$K_i = \frac{[R_i H]}{[R_i][H]}$$

Notemos que cada reacción  $R_i H$  va a tener una afinidad dada y que la doble flecha en la Ec. (2.1), indica que la reacción es reversible.

Sólo los receptores de alta afinidad van a ser capaces de exceder un umbral funcional definido y tomar parte en una respuesta biológica. Intuitivamente, un repertorio mayor va a permitir respuestas a más ligandos y con una afinidad y una especificidad mayores.

Luego, podemos definir un vector afinidad  $\vec{K} = (K_1, K_2, \dots, K_N)$ , donde  $K_i$  es la constante de equilibrio asociada a la interacción entre el ligando y el receptor  $i$ -ésimo del repertorio. Obviamente  $\vec{K}$  va a ser diferente para distintos ligandos.

Además, definimos  $\psi_H$  como la distribución de afinidades para el ligando  $H$  hacia todos los tipos diferentes de receptores en el repertorio, es decir como una distribución de probabilidad que denota la fracción, del número total de tipos de receptores, con una afinidad con  $H$  entre  $K$  y  $K+dK$ .

### 2.1.2 Posible universalidad de la distribución de afinidades media

Algunos repertorios de receptores biológicos, pueden haber evolucionado de modo tal que para cada configuración química habrá, en promedio, al menos un receptor que muestre una afinidad funcionalmente significativa. Sin embargo, para ligandos individuales elegidos individualmente al azar, tal repertorio puede mostrar

diferentes distribuciones de afinidad  $\psi_H$ . Definimos  $\Psi$  como un promedio (después de normalizar) de todas esas distribuciones de afinidad individuales. Dos importantes preguntas abiertas son

- i) para un dado repertorio de receptores, que tanto se aparta  $\psi$  de  $\Psi$  para diferentes ligandos, y
- ii) ¿cuál es la relación entre los valores de  $\Psi$  para diferentes repertorios de receptores, tales como inmunoglobulinas, células T, y receptores olfativos? Lancet supone que para diferentes sistemas  $\Psi$  posiblemente tenga la misma forma funcional con diferentes valores numéricos para los parámetros, dejándolo sujeto a una posterior verificación experimental. Esto probablemente sea verdad a pesar de la gran diferencia de la naturaleza de receptores y sus ligandos epítopes en los diferentes sistemas.

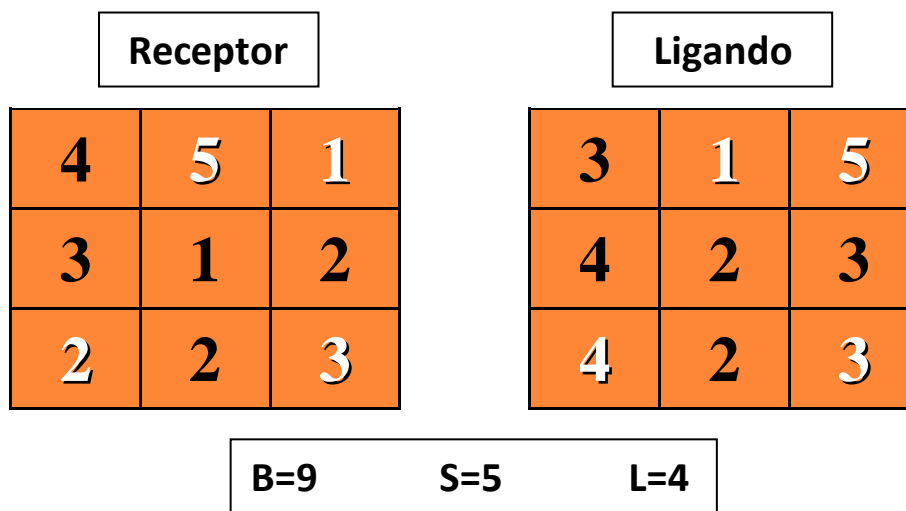
¿Cómo sería la forma de  $\Psi$ ? Burnet [38] brindó la siguiente descripción cualitativa para la distribución de afinidades de un antígeno determinante arbitrario hacia moléculas de inmunoglobulina en un plasma de mamífero estándar: "... la mayoría de las moléculas mostrará una afinidad de absorbencia mínima... mientras que sólo un patrón ocasional mostrará una alta afinidad. La rareza de inmunoglobulinas de alta afinidad se debe a razones precisamente similares a que cuatro ases salgan en un mano de póker". Lancet explora un modelo fenomenológico, partiendo de argumentos probabilísticos análogos.

### 2.1.3 Modelos probabilísticos para complementariedad molecular y un modelo para la distribución de afinidad $\Psi$

El modelo propuesto por Lancet, es una descripción simplificada de interacciones no covalentes, las cuales gobiernan el reconocimiento entre moléculas biológicas. Para obtener una descripción cuantitativa de  $\Psi$ , es necesario relacionar la complementariedad con la energía libre de ligadura.

Modelos previos consideraban cada sitio de ligadura en el receptor o en el ligando como un punto en un "espacio de las formas" B-dimensional. Cada forma estaba representada por B coordenadas, caracterizando el tamaño y la ubicación de bultos y surcos, como así también cargas, etc., y una complementariedad general se definía en términos de la distancia en el espacio de las formas. El modelo de Lancet, relaciona cada subsitio dentro del sitio de ligadura del receptor, capaz de una interacción elemental con su contraparte en el ligando, con una coordenada en un espacio de las formas B-dimensional. Por ejemplo una coordenada relacionada con una posible interacción puente hidrogeno, otra coordenada para una posible interacción ion-dipolo, otra referida a sus características geométricas, etc.

A su vez, cada una de las  $B$  coordenadas, asume un valor simbolizando la posible configuración del subsitio. Tal configuración puede incluir el tipo de interacción elemental potencial (ej. donante de hidrogeno) como así también atributos “geométricos”. La Fig. 2.2 muestra un gráfico intuitivo para  $B=9$ , donde los 9 subsitios están acomodados por conveniencia en una matriz cuadrada  $3 \times 3$ . Definimos la variabilidad del subsitio,  $S$ , como el número de posibles configuraciones diferentes del subsitio. En la Fig. 2.2,  $S$  tiene un valor de 5 —i.e., cada subsitio está simbolizado por un número natural entre 1 y 5.



**Figura 2.2:** Representación simbólica del modelo probabilístico propuesto por Lancet para complementariedad molecular. Hay  $B$  subsitios y cada uno está representado por un número (la configuración del subsitio) entre 1 y  $S$  (la variabilidad del subsitio). Las  $L$  interacciones exitosas, dadas cuando la suma de las configuraciones de los subsitios correspondientes del receptor y el olor es igual a  $S+1$ , están representadas por los números de color blanco.

Además, pensando que en el reconocimiento molecular, las interacciones son complementarias, (es decir, el olor más “cóncavo” enganchará mejor en el receptor más “convexo”, el más negativo en el más positivo, el más susceptible a donar un hidrógeno con el más susceptible a recibirlo, etc.) podemos pensar que se ligan más fuertemente los que tienen un valor menor de  $S$  con los que tienen un valor mayor, en vez de pensar, como hacíamos en el ejemplo anterior que los que mejor se ligan son los que tienen el mismo valor de  $S$ . Esto es lo que hace Lancet aunque para todos los fines prácticos es lo mismo pensar una cosa o la otra. En este ejemplo con  $B=9$  y  $S=5$  hemos marcado en blanco las coordenadas que se ligan más fuertemente y que en este caso son 4.

La fortaleza de la interacción se puede calcular entonces como la suma de las contribuciones a la energía libre de los diferentes subsitios.

Algunas de las suposiciones simplificadoras, incorporadas en el presente modelo, son:

- i) B es igual para todos los receptores y ligandos —receptores mayores (o ligandos mayores) se tratan como que tienen múltiples superficies de reconocimiento, cada una de tamaño B.
- ii) La posibilidad de “deslizamiento” mutuo de las contrapartes que se están ligando no es tenida en cuenta.
- iii) Los subsitios se suponen independientes y su disposición completamente aleatoria —i.e., el repertorio de receptores no está “predispuesto” hacia un ligando o configuración particular del subsitio. Ejemplos de desviaciones de esto incluyen la eliminación de células inmunes auto-reactivas o una posible tendencia del repertorio olfativo hacia odorantes abundantes en el ambiente.

Definimos además una “tabla de comparación” en la forma de una matriz A de tamaño  $S \times S$ , cuyo elemento  $a_{jk}$  es la contribución elemental a la energía libre si el receptor tiene una configuración de subsitio de tipo j y el ligando tiene una configuración de subsitio de tipo k.

Además, asumiendo que las contribuciones a la energía libre son aditivas, el valor de  $\Delta G$ , la energía libre de ligadura promedio está dada por

$$\Delta G = -\sum_{i=1}^B g_i \quad (2.2)$$

donde  $g_i$  es la contribución a la energía libre que surge de la complementariedad local en el subsitio i, y que podemos calcular a partir de la matriz A. Por simplicidad, exploramos aquí las propiedades de un submodelo en el cual:

- la energía por interacción elemental es  $a_{jk} = \alpha$  si  $j+k=S+1$  y sino  $a_{jk}=0$ . Es decir que cada configuración de un subsitio en el receptor va a interactuar sólo con la configuración que la complementa, del subsitio correspondiente en el ligando. En otras palabras, que la suma de j y k sea igual a un número constante  $S+1$ , representa, por ejemplo, complementariedad de cargas, geométrica o que uno es donante y otro receptor en un puente hidrógeno.
- Las interacciones de todos los subsitios son de igual energía y sin cooperatividad.
- Sólo interacciones elementales positivas están permitidas, es decir aquellas que contribuyen con una energía libre de ligadura favorable, o sea, negativa.

De todos modos, si quisiéramos, se podrían explorar las consecuencias de reglas de interacción más complicadas, con procedimientos similares a los aquí descriptos.

Para calcular  $\Delta G$ , es necesario conocer el número  $L$  de interacciones elementales exitosas formadas de las  $B$  posibles. Basados en las suposiciones anteriores, la probabilidad de tener una interacción elemental exitosa en cualquiera de los subsitios es  $1/S$ . Por lo tanto, la probabilidad,  $P(L)$ , de que el par receptor-ligando tenga exactamente  $L$  "coincidencias" está dada por la distribución binomial [39]:

$$P(L) = \frac{B!}{L!(B-L)!} \left(\frac{1}{S}\right)^L \left(1 - \frac{1}{S}\right)^{B-L} \equiv \text{Binom}(1/S, B, L) \quad (2.3)$$

de parámetros  $1/S$  y  $B$  y variable  $L$  con  $L = 0, 1, \dots, B$ .

Usando la Ec. (2.2) para un dado par receptor-ligando, con  $g_i = \alpha$  para todas las  $L$  interacciones positivas, uno obtiene:

$$\Delta G = -\alpha L \quad (2.4)$$

con lo cual, sólo nos falta encontrar una relación entre el número de interacciones exitosas y la afinidad para obtener el modelo de distribución de afinidades buscado.

Para hacer eso primero repasemos un poco de Termodinámica. Recordemos que en un sistema abierto, podíamos definir la energía interna del sistema como:

$$U = Q + W + \sum_i \mu_i n_i$$

donde  $Q$  es la cantidad de calor absorbido por el sistema,  $W$  el trabajo realizado sobre el sistema, y el último termino representa los potenciales químicos  $\mu_i$  multiplicados por el número de moles de cada una de las sustancias del sistema.

Además podemos definir la entalpía como:

$$H = U + PV$$

donde  $P$  y  $V$  son la presión y el volumen del sistema respectivamente y definir la energía libre de Gibbs como:

$$G = H - TS$$

donde  $T$  representa la temperatura absoluta del sistema y  $S$  su entropía.



Por otro lado, la segunda ley de la termodinámica nos dice que la entropía del universo aumenta en un proceso espontáneo y se mantiene constante en un proceso que se encuentra en equilibrio, es decir,

$$\Delta S_{UNIV} = \Delta S_{SIST} + \Delta S_{ALRED} \geq 0$$

Si en algún proceso encuentro que  $\Delta S_{UNIV}$  es negativo, eso significa que el proceso no es espontáneo. Debido a que el universo está constituido por el sistema y su entorno, el cambio de entropía del universo en cualquier proceso es la suma de los cambios de entropía del sistema y de sus alrededores.

Además, usando las definiciones que acabamos de ver de  $U$ ,  $H$  y  $G$ , es fácil demostrar que  $\Delta S_{UNIV} \geq 0$  implica:

$$\Delta G_{SIST} \leq 0$$

donde de nuevo el igual vale para procesos en equilibrio.

Además de la expresión de la energía libre de Gibbs que acabamos de ver, es muy fácil deducir que a temperatura y presión constantes:

$$dG = \sum_i \mu_i dn_i$$

Si además consideramos una reacción con coeficientes estequiométricos  $\nu_i$ , cuando la reacción avanza un cierto diferencial  $d\xi$  las cantidades de reactivos y productos cambian en  $dn_i = \nu_i d\xi$  con lo cual el cambio infinitesimal resultante en la energía de Gibbs a  $T$  y  $P$  constantes es  $dG = \left( \sum_i \mu_i \nu_i \right) d\xi$  y entonces la variación de energía libre de Gibbs en ese proceso reversible será:

$$\Delta_r G = \left( \frac{\partial G}{\partial \xi} \right)_{T,P} = \sum_i \nu_i \mu_i \quad (2.5)$$

Por otro lado, se sabe que podemos escribir el potencial químico de la forma:

$$\mu_i = \mu_i^0 + R_g T \ln(x_i)$$

donde  $\mu_i^0$  es el potencial químico estándar de la sustancia  $i$ , es decir el potencial químico de la sustancia "pura" (gas puro o líquido puro) a una presión de 1atm [40],  $x_i$  es la fracción molar del componente  $i$  (es decir la cantidad moles de componente  $i$

dividido la cantidad total de moles),  $R_g$  es la constante de los gases y  $T$  la temperatura absoluta a la que se encuentra la sustancia.

Reemplazando en la expresión (2.5) obtenemos:

$$\Delta_r G = \sum_i \nu_i \mu_i^0 + R_g T \ln \left( \prod_i x_i^{\nu_i} \right) = \Delta_r G^0 + R_g T \ln \tilde{K} \quad (2.6)$$

donde  $\Delta_r G^0$  es la energía libre estándar de formación del compuesto, o lo que es lo mismo el cambio de energía libre cuando se sintetiza un mol del compuesto a partir de sus elementos los cuales se encuentran en estado estándar: a una presión de 1atm y una temperatura de 25°C y  $\tilde{K} = R_g T \ln \left( \prod_i x_i^{\nu_i} \right)$

Pero en un proceso en equilibrio la variación de la energía libre de Gibbs del proceso es igual a cero y  $\tilde{K}$  pasa a ser la afinidad que habíamos definido anteriormente, con lo cual podemos despejar de la ecuación (2.6) la energía libre de Gibbs de formación en función de la afinidad,

$$\Delta G^0 = -R_g T \ln(K)$$

o la afinidad en términos de la energía libre de Gibbs de formación del producto,

$$K = e^{\frac{\Delta G^0}{R_g T}} \quad (2.7)$$

Pero recordemos que la energía libre de Gibbs de formación del compuesto receptor-ligando estaba dada por la ecuación (2.4) con lo que, de acuerdo a la relación (2.7) entre la energía libre de formación y la afinidad nos queda la relación:

$$K = e^{\frac{\alpha L}{R_g T}} \quad (2.8)$$

o

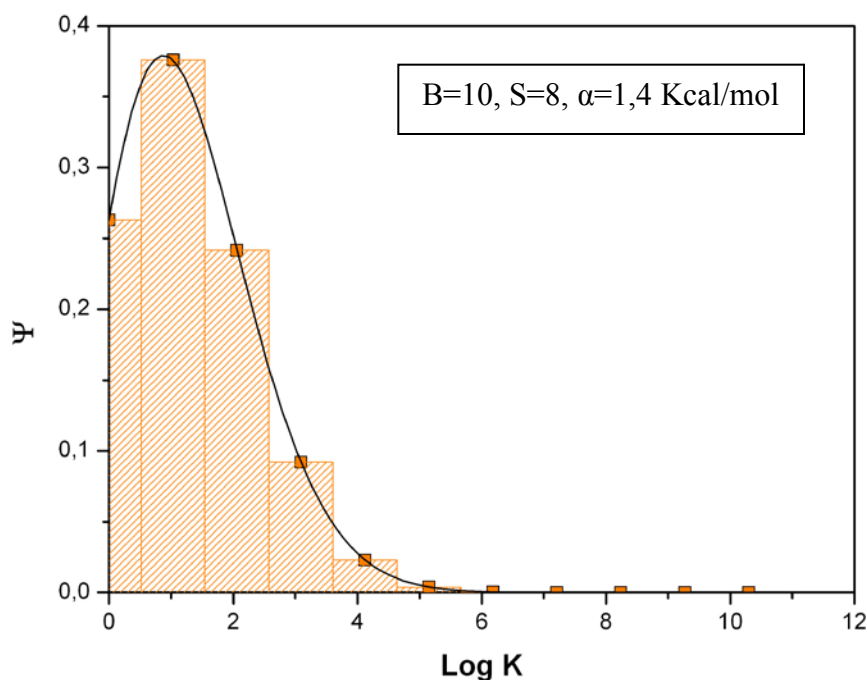
$$L = \frac{2.3 R_g T}{\alpha} \log(K) \quad (2.9)$$

entre la afinidad y el número de interacciones exitosas entre el receptor y el ligando en el subsitio de ligadura.

Por último, utilizando (2.9) en la distribución binomial (2.3) obtenemos la distribución de probabilidad [37]:

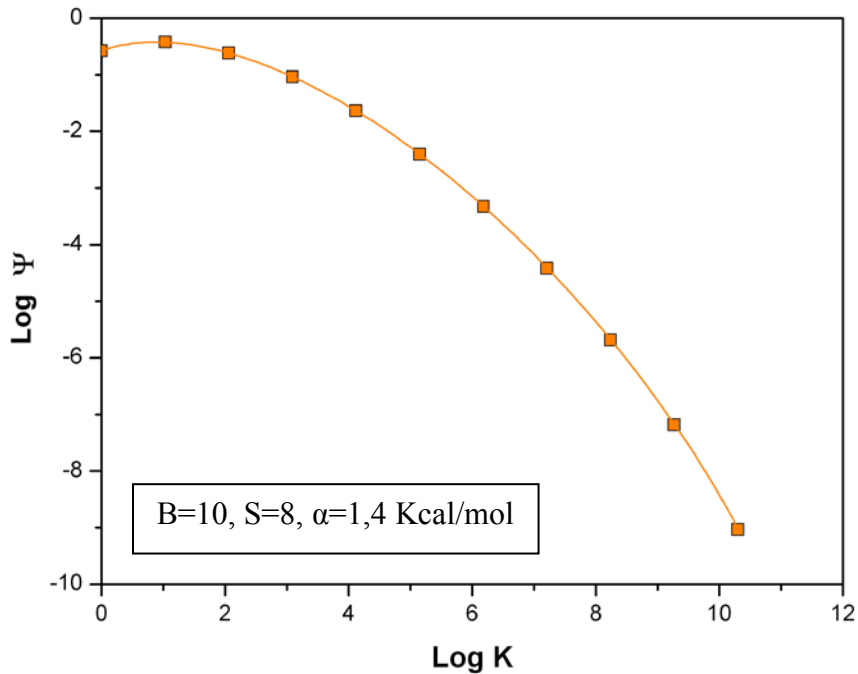
$$\Psi(K) \equiv Binom\left(1/S, B, \left(2.3 R_g T / \alpha\right) \log(K)\right) \quad (2.10)$$

donde  $K$  asume valores discretos, y  $K \geq 1$  ya que  $L \geq 0$ . Esta descripción de  $\Psi(K)$  debe ser tratada como un modelo fenomenológico, con una forma funcional dada pero con tres parámetros libres — $B$ ,  $S$  y  $\alpha$ . Graficando la función  $\Psi(K)$  en función del  $\log(K)$  para valores discretos (los que corresponden a valores de  $L = 0, 1, 2, \dots, B$ ) obtenemos el gráfico con su representación de barras que podemos observar en la Fig 2.3 y si extrapolamos el modelo, usando la misma función  $\Psi(K)$  para cualquier valor de  $K$  obtenemos la forma funcional que también puede observarse en la misma Fig. 2.3. Cabe destacar que esta forma funcional es similar a la propuesta por Burnet, donde valores de alta afinidad tienen baja probabilidad, y valores con una muy baja afinidad también tienen una probabilidad decreciente.



**Figura 2.3:** Forma funcional de  $\Psi$  y su representación discreta como gráfico de barras, graficada en función  $\log(K)$  en escala lineal. Los parámetros de  $B$ ,  $S$  y  $\alpha$  utilizados para hacer el gráfico, son valores experimentales (Fig. 2.5) redondeados.

Para que podamos ver mejor el gráfico en todo su rango, nos conviene graficar  $\log(\Psi(K))$  vs.  $\log(K)$ , el cual en su versión discreta nos muestra los puntos que podemos ver en la Fig. 2.4 y haciendo una extrapolación continua obtenemos la forma funcional que se observa en la misma figura.



**Figura 2.4:** Forma funcional de  $\Psi$ , representada en una escala vertical logarítmica, utilizando para los parámetros  $B$ ,  $S$  y  $\alpha$  los mismo valores experimentales redondeados utilizados en la Fig. 2.3

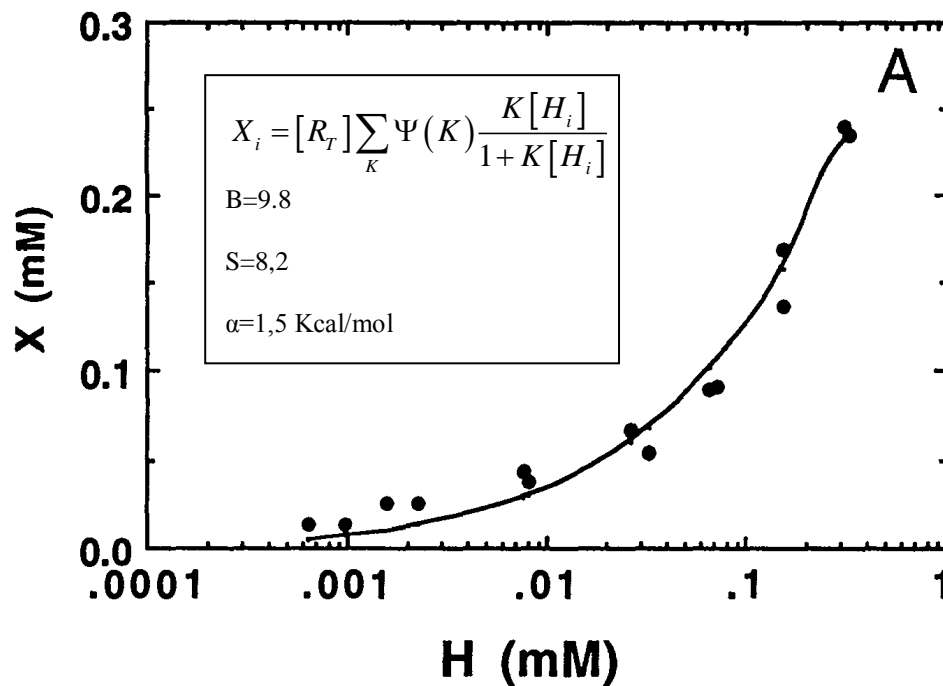
Notemos que en la Fig. 2.4 se pueden apreciar, mejor de lo que puede hacerse en la Fig. 2.3, los valores  $\Psi(K)$  para valores de  $\log(K)$  mayores a 5.

### 2.1.4 Medición experimental de $\Psi$

La validez de los argumentos anteriores está sujeta a verificación experimental. Para medir  $\Psi$  experimentalmente, uno debe en principio obtener datos de ligadura independientes para cada receptor en un amplio repertorio —una tarea bastante ardua. Hay, sin embargo una manera más simple: como las preparaciones de anticuerpos para un animal no inmunizado contiene un número muy grande de diferentes inmunoglobulinas, medir la curva de ligadura para un ligando arbitrario para tal preparado puede brindarnos información del valor de  $\Psi$  en un experimento.

Para testear esta noción, Lancet [37] midió la curva de ligadura entre un preparado de suero bovino de inmunoglobulinas como receptores y iodovanilina (que es un odorante y un homólogo estructural a los haptenos inmunológicos) como ligando. Se usó diálisis de equilibrio para medir las concentraciones molares del ligando libre,  $H$ , y del complejo receptor-ligando,  $X$ . Con los datos obtenidos y conociendo la concentración total de inmunoglobulina antes de mezclarla con la iodovanilina, se ajustó una curva teórica (obtenida del modelo presentado), mediante

cuadrados mínimos no lineales, obteniéndose valores  $B=9.8$ ,  $S=8.2$  y  $\alpha=1.5$  para los parámetros (Fig. 2.5).



**Figura 2.5:** Mediciones experimentales de diálisis de equilibrio realizadas por Lancet [37] para inmunoglobulina bovina normal utilizando iodovanilina como ligando.  $H$  denota la concentración molar de ligando libre y  $X$  la concentración molar del complejo receptor-ligando. Se ajustó una curva teórica obteniéndose los valores mostrados para  $B$ ,  $S$  y  $\alpha$ . El ajuste se realizó aplicando cuadrados mínimos no lineales. La función minimizada fue la suma de los cuadrados de la diferencia entre los valores de  $X_i$  medidos y los obtenidos utilizando la ecuación teórica expresada en la figura.

El formalismo derivado aquí es simétrico y puede describir igual de bien la relación entre un receptor y un repertorio grande de ligandos.

### 2.1.5 Tamaño del repertorio y receptor de afinidad máxima

Otra cosa que puede predecir el modelo o que podemos usar para verificar sus alcances es qué tan grande debe ser un repertorio para asegurar una representación apropiada de receptores que tengan como mínimo una afinidad  $K$  hacia cualquier ligando arbitrario. El presente modelo considera repertorios de tamaño máximo  $S^B$  ( $8^{10}$ , o  $\approx 10^9$  receptores para los valores ajustados de  $B$  y  $S$ ), pero no habría problema con eso porque en la realidad, los repertorios biológicos serían considerablemente más pequeños. El tamaño de estos repertorios en relación a la afinidad mínima requerida, puede ser calculado como sigue. La función de probabilidad discreta de que entre  $N$  tipos de receptores haya  $n_K$  con una afinidad  $K$  hacia un ligando arbitrario es en sí misma una distribución binomial,

$$P(n_K) \equiv \text{Binom}(\Psi(K), N, n_K), \quad n_K = 0, \dots, N$$

El promedio de esta distribución es  $\Psi(K).N$ . Si pedimos que en promedio un tipo de receptor ( $n_k=1$ ) tenga una afinidad  $K=K_{\max}$ , entonces el número de tipos de receptores será:

$$N \approx 1/\Psi(K_{\max}) \quad (2.11)$$

Por lo tanto, en promedio,  $K_{\max}$  será la afinidad máxima representada en un repertorio de tamaño  $N$  [39].

Podemos entonces calcular [37], por ejemplo, que para la función distribución  $\Psi$ , la probabilidad de una afinidad de  $10^{7\pm 0.5} \text{ M}^{-1}$  es  $\approx 3 \times 10^{-5}$ . En otras palabras, en un repertorio aleatorio de  $\sim 30,000$  receptores habrá, en promedio, un receptor con una afinidad de  $10^7 \text{ M}^{-1}$  hacia un ligando arbitrario. Esta inferencia sería cierta para una amplia variedad de ligandos, siempre que cumplan con ciertas restricciones en cuanto a tamaño molecular y naturaleza química.

También a partir de la forma funcional de  $\Psi$  presentada se puede calcular [37] un valor de  $K_{\max}$  para el sistema inmune. En un repertorio de inmunoglobulina de  $N=10^7$ , se obtiene un valor aproximado de  $K_{\max}=10^{8.5} \text{ M}^{-1}$ , que no es tan distinto del valor conocido afinidad de alto rango de anticuerpos policlonales, y un análisis similar puede aplicarse a un repertorio de receptores células T.

### 2.1.6 Prediciendo el tamaño del repertorio de receptores olfativos

Asumiendo universalidad, la misma función  $\Psi$  nos permite estimar el tamaño del repertorio de receptores del sistema olfativo. La afinidad máxima de tales receptores para un odorante genérico ha sido estimada previamente que está en el rango del  $10^5 \text{ M}^{-1}$  debido a restricciones cinéticas [41]. Este valor es inferior que el que esperaríamos basándonos en el umbral olfativo, típicamente  $10^{-9\pm 1} \text{ M}$  en humanos [42]. Esta aparente discrepancia puede explicarse considerando la variedad de mecanismos de amplificación que operan en el recorrido olfativo. Usando las estimaciones anteriores para la afinidad de receptores olfativos y la Ec. (2.11), se obtiene un repertorio de receptores olfativos  $N_{\text{olf}}$  de entre 300 y 1000 tipos de receptores, lo cual es bastante similar a valores experimentales encontrados para distintos mamíferos [43] y por lo tanto parece sugerir que el tamaño actual del repertorio olfativo en mamíferos fue determinado evolutivamente, por lo menos en parte, a través de establecer una cierta afinidad mínima hacia ligandos xenobióticos inesperados.

### 2.1.7 Implicancias para la codificación olfativa:

La activación de múltiples receptores por un odorante se supone importante para la codificación olfativa, ya que provee al sistema nervioso central de patrones de actividad con alto contenido de información. En el modelo que acabamos de presentar, en un repertorio de tamaño  $N$ , el receptor de mayor afinidad estará acompañado por  $N \cdot \Psi(K')$  receptores con una afinidad menor  $K'$ , lo cual concuerda con la activación de múltiples tipos de receptores debida a un solo odorante. Puede calcularse (usando el valor de  $\Psi$  correspondiente a la afinidad máxima del sistema olfativo que vimos anteriormente y  $N=300$ ) que cuando el receptor de máxima afinidad para un dado odorante está saturado al 90%, 12 receptores más (1/25) están al menos 10% saturados; y que cuando el receptor de afinidad máxima está saturado un 99%, 120 receptores adicionales (más de 1/3) están por encima del umbral del 10% [37].

En contraste, para un repertorio del sistema inmune de  $10^7$  receptores, las reactividades cruzadas al 90% y 99% de saturación del receptor de mayor afinidad son meramente 1/18000 y 1/1500 respectivamente [37].

Es decir que el presente modelo es consistente con la noción de que a concentraciones muy bajas de odorante, alrededor del umbral de detección, sólo un tipo de receptor se activaría mientras que para concentraciones mayores, por encima o en el umbral de identificación, receptores adicionales se reclutarían, lo que contribuiría a la calidad en la percepción del olor.

Debe enfatizarse que la descripción anterior podría no aplicarse a feromonas, las cuales son reconocidas probablemente por tipos de receptores de alta afinidad, afinados a través de años de evolución para unirse a ligandos bien definidos.

---

## Modelos Evolutivos

La evolución de una especie ocurre como resultado de interacciones entre su ambiente y su genoma. Por lo tanto, lograr una descripción rigurosa de la evolución depende tanto de la comprensión de las propiedades del ambiente como de entender las propiedades del ácido nucleico y la química de proteínas. Aunque muchas leyes de la naturaleza están útilmente descritas en términos deterministas, la complejidad de la evolución a menudo requiere una descripción tanto del medio ambiente como de la genética en términos estadístico/probabilísticos. La investigación en las áreas de genética de poblaciones y de ecología teórica ha hecho hincapié en la genética y su relación con la selección natural. Sin embargo, recientes avances en la medición de regularidades estadísticas de los entornos naturales, especialmente en el área de sistemas perceptuales, plantean la posibilidad de desarrollar teorías evolutivas más completas mediante la combinación de descripciones estadísticas precisas del medio ambiente con descripciones estadísticas precisas de la genética.

Geisler et al. [44] mostraron que una forma limitada de la teoría Bayesiana de decisión estadística proporciona un marco adecuado para explorar el vínculo formal entre las estadísticas del medio ambiente y el genoma evolutivo. El marco consta de dos componentes. Una es un observador Bayesiano ideal con una función de utilidad adecuada para la selección natural. La otra es una formulación Bayesiana de la selección natural que divide claramente a la selección natural en varios factores que se midan por separado y luego se combinen para caracterizar al proceso en su conjunto. En la formulación Bayesiana, cada alelo-vector (es decir, cada vector de alelos o lo que es lo mismo cada instancia de un polimorfismo) de cada una de las especies en consideración está representado por una ecuación fundamental, que describe cómo el número de organismos portadores de ese alelo-vector al tiempo  $t+1$  están relacionado con:

- (i) El número de organismos portadores de ese alelo al tiempo  $t$ ;
- (ii) la probabilidad de un estado del entorno (o medio ambiente) al tiempo  $t$ ;
- (iii) la posibilidad de un estímulo dado el estado del entorno;
- (iv) la probabilidad de una respuesta dado el estímulo; y
- (v) las tasas de nacimiento y muerte dados la respuesta y el estado del medio ambiente.

El proceso de selección natural está representado por la iteración en paralelo de estas ecuaciones fundamentales, a lo largo del tiempo, mientras se actualizan los



alelo-vectores utilizando distribuciones de probabilidad adecuadas para la mutación y la recombinación sexual.

### 3.1 Teoría del observador ideal para sensación y percepción

La teoría del observador ideal usa los conceptos de la teoría Bayesiana de decisión estadística para determinar el rendimiento óptimo en una tarea, dadas las propiedades físicas del estímulo. Los organismos generalmente no realizan ninguna tarea de manera óptima, y por lo tanto el objetivo de la teoría del observador ideal a menudo no es modelar el desempeño del organismo en sí, sino proporcionar una medida precisa de la información disponible de los estímulos para llevar a cabo la tarea, proporcionar una teoría computacional de cómo realizar la tarea, y para servir como punto de referencia adecuado contra el cual comparar el desempeño del organismo.

Para ilustrar la lógica de la teoría del observador ideal, consideremos una tarea de categorización simple donde hay  $n$  posibles categorías de estímulos,  $c_1, c_2, \dots, c_n$ , y la tarea del observador es identificar correctamente la categoría, dado que llega al órgano sensorial un estímulo particular  $\bar{S}$ . Si hay un ruido substancial en el estímulo o una superposición de categorías, entonces la tarea será inherentemente probabilística, porque los errores son inevitables. Como uno podría intuir, el clasificador ideal logra un rendimiento óptimo calculando la probabilidad de cada categoría, dado el estímulo, y eligiendo luego la categoría más probable. En otras palabras, la regla de decisión óptima es:

$$\text{Si } p(c_i | \bar{S}) > p(c_j | \bar{S}) \text{ para todo } j \neq i, \text{ entonces elegir } c_i.$$

Estas probabilidades condicionales son calculadas a menudo usando el teorema de Bayes:

$$p(c_i | \bar{S}) = \frac{p(\bar{S} | c_i) p(c_i)}{p(\bar{S})},$$

donde  $p(c_i | \bar{S})$  es la probabilidad a posteriori,  $p(\bar{S} | c_i)$  es la probabilidad de que se dé el estímulo  $\bar{S}$  dada la categoría  $c_i$  y  $p(c_i)$  la probabilidad a priori. La probabilidad del denominador,  $p(\bar{S})$ , es una constante de normalización que es igual para todas las categorías y por lo tanto no juega ningún papel en la regla de decisión óptima. Más aún, la regla de decisión óptima queda completamente determinada por las probabilidades de tener el estímulo, dada cada categoría y las probabilidades a priori:

$$p(\bar{S}) = \sum_{j=1}^n p(\bar{S} | c_j) p(c_j)$$

Usando el teorema de Bayes, la regla de decisión óptima se transforma en:

$$\text{Si } p(\bar{S} | c_i) p(c_i) > p(\bar{S} | c_j) p(c_j), \text{ para todo } j \neq i, \text{ entonces elegir } c_i. \quad (3.1)$$

En otras palabras, el teorema de Bayes implica que se puede categorizar de forma óptima un estímulo determinado si se conoce la probabilidad de las diferentes categorías (las probabilidades a priori), y la probabilidad del estímulo dada cada una de las categorías posibles.

En investigación sobre percepción, las probabilidades a priori y las probabilidades de los estímulos generalmente están bajo control experimental y por lo tanto se pueden calcular directamente a partir del diseño experimental y de las propiedades físicas irreducibles del ruido de los estímulos.

Si el objetivo es maximizar la utilidad media, entonces la regla de decisión óptima se transforma en:

$$\text{Si } u(c_i | \bar{S}) > u(c_j | \bar{S}) \text{ para todo } j \neq i, \text{ entonces elegir } c_i.$$

donde la utilidad media asociada con elegir  $c_i$  está dada por:

$$u(c_i | \bar{S}) = \frac{1}{p(\bar{S})} \sum_{k=1}^n u(c_i, c_k) p(\bar{S} | c_k) p(c_k) \quad (3.2)$$

En esta ecuación,  $u(c_i, c_k)$  es la función utilidad, que especifica el beneficio o la pérdida asociada a elegir la categoría  $i$  cuando la respuesta correcta es la categoría  $k$ . Los términos restantes en la ecuación especifican la probabilidad de la categoría  $k$ , dado que el estímulo es  $\bar{S}$ . (Una vez más, puede ignorarse el valor de  $p(\bar{S})$  porque no tiene efecto sobre la decisión.)

Tengamos en cuenta que si la utilidad es 1 para una clasificación correcta y 0 si no, entonces esta regla de decisión se reduce a maximizar la precisión.

## 3.2 Funcionalismo probabilístico y la estadística de medio ambientes naturales

Los organismos evolucionan para realizar muchas tareas diferentes, y por lo tanto, puede haber compromisos en el diseño que lleven a no poder lograr el

desempeño ideal en una tarea determinada. Además, hay límites para la gama de materiales que los organismos pueden sintetizar y explotar, y límites sobre las posibles estructuras de las moléculas orgánicas. Más aún, los sistemas perceptuales están diseñados mediante selección natural, y por lo tanto la medida adecuada de la utilidad es el “fitness” (tasas de natalidad y mortalidad), lo que puede llevar a predicciones de observador ideal que sean diferentes de aquellas obtenidas usando otras funciones utilidad.

Las propiedades estadísticas del medio ambiente pueden influenciar en el diseño de sistemas perceptuales ya sea de una manera rígida genéticamente programada (una adaptación fija) que sea independiente del estado del medio ambiente específico durante el transcurso de la vida del organismo o de una forma más flexible (una adaptación facultativa) que dependa del estado específico del medio ambiente durante el transcurso de la vida del organismo. Las adaptaciones facultativas incluyen, por ejemplo, todos los mecanismos de aprendizaje y plasticidad neural. La diferencia entre una adaptación fija y una facultativa está ilustrada claramente en el ejemplo descrito por Williams [45] sobre el grosor de la piel: los humanos tenemos una adaptación fija de piel gruesa en regiones tales como la planta de los pies y una adaptación facultativa que nos permite aumentar el grosor de la piel como respuesta a la fricción (es decir la formación de callos).

Es importante tener en mente que tanto las adaptaciones fijas como las facultativas son resultado de la selección natural [45].

### **3.3 Observadores ideales y la estadística de entornos naturales**

El desarrollo de la teoría de información [46] inspiró la hipótesis de que pueden haber evolucionado sistemas perceptuales que codifiquen —o puedan aprender a codificar— estímulos del medio ambiente natural de una manera óptimamente eficiente [47,48]. Un código óptimamente eficiente es el que representa tanta información entrante (sensorial) como sea posible, dadas ciertas limitaciones asumidas (por ejemplo, un número fijo de neuronas con un rango dinámico fijo). La codificación es una tarea con objetivos bien definidos, y por lo tanto, la teoría de codificación óptima puede considerarse como una forma particular de la teoría del observador ideal. La codificación óptimamente eficiente en cualquier situación dada depende fuertemente de las propiedades estadísticas particulares (es decir, las distribuciones de probabilidad relevantes) del estímulo a codificar. Así, es posible probar la hipótesis de codificación eficiente mediante la medición de las propiedades de las respuestas de las neuronas de un sistema perceptual y comparando estas propiedades con el código óptimo esperado dadas las medidas estadísticas de los estímulos naturales relevantes.

Además de los numerosos estudios de las tareas de codificación, ha habido varios estudios recientes de las tareas de clasificación. Desde hace tiempo se sabe que

en los primates tricromáticos (incluyendo a los humanos) las funciones de sensibilidad espectral de los conos M (verde), y los conos L (rojo) se superponen fuertemente. Esto parece limitar la discriminación del color en la región de longitudes de onda más largas del espectro. Sin embargo, estudios estadísticos recientes de imágenes naturales han mostrado que la ubicación de las funciones de sensibilidad espectral M y L en función de la longitud de onda puede ser de hecho casi óptima para la detección de ‘objetivos’ importantes en el follaje de fondo.

### 3.4 Máximo fitness de observadores ideales

Los sistemas perceptuales evolucionan por selección natural, y por lo tanto, los observadores ideales biológicamente apropiados son aquellos para los cuales la medida de utilidad es el fitness (tasas de natalidad y mortalidad). En concreto, la selección natural elige los genes que maximizan el número de los organismos que portan esos genes. Podemos representar el fitness como una función factor de crecimiento  $\gamma(\vec{r}, \vec{\omega})$ . Mientras mayor sea el factor de crecimiento, mayor será el aumento del número de organismos portadores de un dado gen. Obviamente, el factor de crecimiento es función de la respuesta  $\vec{r}$  del organismo a cada estado particular del entorno  $\vec{\omega}$ . Así, dado un estímulo determinado  $\vec{S}$ , el fitness máximo de un observador ideal suministrará una respuesta  $\vec{r}_{opt}(\vec{S})$  que maximice el factor de crecimiento promediado sobre todos los posibles estados del entorno. En otras palabras, el observador ideal brindará la respuesta que maximice la cantidad

$$\gamma(\vec{r} | \vec{S}) = \sum_{\omega} \gamma(\vec{r} | \vec{\omega}) p(\vec{S} | \vec{\omega}) p(\vec{\omega}). \quad (3.3)$$

Esta ecuación es idéntica a la fórmula Bayesiana estándar (Ec. (3.2)), excepto que la función utilidad es la función factor de crecimiento, y hemos eliminado el término  $p(\vec{S})$  porque (como mencionamos anteriormente) no tiene efecto sobre la respuesta óptima. Notemos que  $\vec{r}$  es un vector que puede contener cualquier número discreto o continuo de elementos, y por lo tanto la ecuación (3.3) es la apropiada para una amplia gama de tareas incluyendo categorización, estimación, y codificación. Como en otras aplicaciones de análisis de un observador ideal, se pueden incorporar restricciones fisiológicas y anatómicas al observador ideal de máximo fitness, y por lo tanto, determinar la respuesta óptima, dadas esas restricciones.

Considerar la teoría del observador ideal desde el punto de vista de máximo fitness inmediatamente nos lleva a varias conclusiones. En primer lugar, para determinar al observador ideal adecuado es necesario medir (o conocer) la función factor de crecimiento. En segundo lugar, es obvio que el observador ideal variará para diferentes organismos dependiendo de su función factor de crecimiento. En particular, el diseño para una percepción óptima dependerá de las tasas de natalidad y

mortalidad nominales del organismo, como así también de las consecuencias de las diferentes respuestas y de los estados del entorno para esas tasas. En tercer lugar, la selección natural puede producir cambios en las tasas nominales de natalidad y mortalidad (por ejemplo, a través de cambios en los mecanismos de reproducción y crianza), y por lo tanto, el observador ideal podría cambiar, dependiendo de los genes (alelos) encargados de controlar las tasas nominales de natalidad y mortalidad.

A pesar de que el máximo fitness de un observador ideal se basa en una función utilidad definida por selección natural, hay muchas razones para suponer que la selección natural a menudo fallará en su intento de lograr alcanzar un rendimiento ideal. No obstante, el máximo fitness de un observador ideal tiene un papel importante que desempeñar brindando una teoría computacional adecuada para tareas naturales, y proporcionando una referencia apropiada contra la cual evaluar tanto el desempeño del organismo como el proceso de selección natural. Por ejemplo, el máximo fitness de un observador ideal permite determinar cuán estrechamente la selección natural se aproxima al rendimiento óptimo. Además, como veremos, el máximo fitness de un observador ideal es muy útil para interpretar y validar las simulaciones de un proceso de selección natural.

### **3.5 Selección natural bayesiana**

Como indicamos anteriormente, a veces hay una estrecha correspondencia entre la estadística de los entornos naturales y el diseño de sistemas perceptuales, ya que el rendimiento de un sistema perceptual se aproxima al de un observador ideal informado o limitado por las estadísticas ambientales relevantes. Sin embargo, incluso para tareas naturales habrá muchas situaciones en las que un sistema perceptual esté muy lejos del ideal. Algunas de las razones las mencionamos anteriormente: los organismos evolucionan para realizar muchas tareas diferentes llevando inevitablemente a compromisos en el diseño que se traducen en un rendimiento en algunas tareas que no es el ideal; existen limitaciones sobre la posible estructura de las moléculas orgánicas; y la función utilidad asumida puede no coincidir con la función utilidad intrínseca del organismo (fitness). Además, incluso sin estos factores, por lo general no se debería esperar una evolución hasta alcanzar el rendimiento ideal debido a las limitaciones inherentes al proceso de selección natural. Por definición, un observador ideal se obtiene considerando todo el espacio de las posibles soluciones para una tarea y escogiendo la mejor de acuerdo a su función utilidad.

La selección natural, por otra parte, no mira todo el panorama de posibilidades para luego escoger la mejor. En vez de eso, siempre debe moverse en pequeños pasos, donde cada uno de ellos produzca un aumento en el fitness. Es decir, no puede producir una disminución temporal del fitness para luego alcanzar un punto más alto en el panorama de las posibles soluciones. En jerga matemática, podemos decir que la selección natural generalmente crea un sistema perceptual que corresponde a un máximo local en el espacio de las posibles soluciones, en lugar del sistema ideal que correspondería al máximo global. Además, el tamaño pequeño de los pasos en un

proceso de selección natural también implica que habrá una demora en el tiempo que tarda en alcanzar el máximo local.

La selección natural incluye una compleja interacción entre el medio ambiente, el comportamiento y la reproducción. A un dado tiempo  $t$ , hay una cierta distribución de probabilidad a priori sobre los estados posibles del entorno  $\vec{\omega}$ . Dado un estado particular del entorno, el organismo responderá de alguna manera, lo que puede incluir una respuesta pasiva, como por ejemplo reflejar la luz. Esta respuesta  $\vec{r}$  es, en general, probabilística y está determinada por un vector de alelos  $\vec{a}$  correspondientes al organismo, aunque debemos tener en cuenta que la respuesta puede reflejar tanto adaptaciones fijas como facultativas. La respuesta suministrada por el organismo en un entorno particular, tendrá consecuencias para la supervivencia y la reproducción. Si el factor de crecimiento  $\gamma$  —uno más la tasa de natalidad menos la tasa de mortalidad— es mayor a uno, entonces el número de organismos que contienen ese conjunto de alelos, en promedio, aumentará. Sin embargo, el éxito para un conjunto de alelos (un factor de crecimiento mayor a uno) tiene un inevitable, y eventualmente poderoso, efecto de retroalimentación sobre el entorno. Específicamente, un crecimiento en el número de organismos que contienen cualquier conjunto dado de alelos, puede continuar sólo durante un cierto tiempo. Eventualmente, debe aproximarse a un equilibrio con el entorno (es decir, el factor de crecimiento debe converger a uno o a un número menor a uno). En consecuencia, la distribución de probabilidad a priori sobre los estados posibles del entorno debe cambiar con el tiempo.

Esta descripción de la selección natural se traduce directamente en la fórmula Bayesiana siguiente:

$$O_a(t+1) = O_a(t) \sum_{\vec{\omega}} p_a(\vec{\omega}, t) \sum_{\vec{r}} \gamma_a(\vec{r}, \vec{\omega}) p_a(\vec{r} | \vec{\omega}) \quad (3.4)$$

En esta ecuación  $O_a(t+1)$  representa el número medio de organismos de una especie dada que se espera al tiempo  $t+1$  portando un vector particular de alelos  $\vec{a}$ , y  $O_a(t)$  representa el número de organismos a tiempo  $t$ . Los demás términos a la derecha de la ecuación dan el factor de crecimiento total promedio para un individuo con un vector de alelos  $\vec{a}$ . Este promedio total se obtiene sumando factores de crecimiento específicos sobre todos los estados posibles del entorno y sobre todas las respuestas posibles del organismo. Específicamente,  $p_a(\vec{\omega}, t)$  es la distribución de probabilidad a priori sobre los posibles estados del entorno parametrizada por  $t$ ,  $p_a(\vec{r} | \vec{\omega})$  es la distribución de probabilidad sobre las posibles respuestas del organismo ante un estado dado del entorno, y  $\gamma_a(\vec{r}, \vec{\omega})$  es el factor de crecimiento (función utilidad) asociado a cada respuesta posible en cada estado posible del entorno.

Para representar explícitamente las propiedades estadísticas de los estímulos que llegan al organismo, podemos expandir el último término de la derecha de la

ecuación (3.4) utilizando la definición de probabilidad condicional, quedándonos de la forma:

$$O_a(t+1) = O_a(t) \sum_{\vec{\omega}} p_a(\vec{\omega}, t) \sum_{\vec{r}} \gamma_a(\vec{r}, \vec{\omega}) \sum_{\vec{s}} p_a(\vec{r} | \vec{s}) p_a(\vec{s} | \vec{\omega}) \quad (3.5)$$

Llamaremos a esta ecuación, la ecuación fundamental para un proceso de selección natural Bayesiano.

La ecuación fundamental describe un proceso de selección natural para un alelo-vector particular de una especie determinada. Así, la descripción completa de un proceso de selección natural requiere una ecuación fundamental para cada alelo-vector de cada una de las especies que estamos considerando, con todas las ecuaciones iterando en paralelo en el tiempo. A este nivel general de descripción, no hemos especificado la unidad de tiempo; dependiendo del caso, ésta podría oscilar desde unidades de tiempo que correspondan a pequeñas fracciones de la vida media del organismo hasta unidades de tiempo equivalentes a muchas vidas medias del mismo. También, es importante señalar que los factores relevantes (componentes) que definen el vector entorno  $\vec{\omega}$ , el vector estímulo  $\vec{s}$ , y el vector respuesta  $\vec{r}$  serán en general diferentes para cada especie.

En el marco Bayesiano, el fitness es el valor de la expresión a la derecha de  $O_a(t)$  en la ecuación (3.5), es decir, el factor de crecimiento promediado sobre todos los estados posibles del entorno, todos los posibles estímulos, y todas las respuestas posibles. Concretamente, la ecuación fundamental describe el número de organismos que portan un alelo-vector en particular, independientemente de las líneas de descendencia. Por ejemplo, el fitness puede incluir las tasas de natalidad y mortalidad de colaterales, como así también las de los descendientes directos.

Es importante destacar que cada componente de la ecuación fundamental es sumamente complejo. Consideremos cada uno de ellos a la vez.

### 3.5.1 Probabilidad a priori

La distribución de probabilidad a priori especifica la probabilidad de los estados posibles del entorno que son relevantes para la evolución de la especie que estamos considerando. El estado del entorno es descrito por un vector,  $\vec{\omega} = (\omega_1, \omega_2, \dots)$ , que podría representar cualquier factor ambiental relevante, ya sea externo o interno del organismo. El vector entorno podría representar estados categóricos del ambiente externo, tales como si un depredador o presa está cerca, si el depredador o presa cercana está en movimiento, o el tipo de follaje o el sonido de fondo. También podría representar estados más continuos del entorno externo, tales como la localización tridimensional de un depredador o presa cercana, niveles locales de iluminación, dirección de la fuente de luz principal, temperatura, o la intensidad y dirección del viento. Del mismo modo, el vector entorno podría representar estados internos tales como el sexo o la edad del organismo.

En la práctica puede llegar a ser posible simplificar el análisis Bayesiano separando la distribución de probabilidad a priori en aquellos factores que varían durante el transcurso de la evolución ( $\vec{\omega}_\tau$ ) de aquellos que no lo hacen ( $\vec{\omega}_\nu$ ):

$$p_a^-(\vec{\omega}, t) = p_a^-(\vec{\omega}_\tau | \vec{\omega}_\nu, t) p(\vec{\omega}_\nu) \quad (3.6)$$

Factores que pueden variar durante el curso de la evolución podrían ser, por ejemplo, la distribución espacial de depredadores y presas, el camuflaje de los depredadores y de sus presas, o la distribución etaria de los depredadores y de las presas; factores con menos probabilidades de variar en la escala temporal evolutiva podrían ser la distribución del follaje de fondo, el sonido de fondo, la temperatura o el nivel de luz.

En general, la identificación de los factores medioambientales relevantes y la medición de sus distribuciones de probabilidad a priori es una tarea difícil.

### 3.5.2 Probabilidad del estímulo

La probabilidad de estímulos,  $p_a^-(\vec{s} | \vec{\omega})$ , especifica la probabilidad de cada posible estímulo que llega hasta el organismo, para un estado dado del entorno. El estímulo, así como el estado del entorno, está descrito por un vector,  $\vec{s} = (s_1, s_2, \dots)$ , que puede representar cualquier tipo de información sensorial. Para estímulos visuales, la descripción más general es intensidad de la luz como función del espacio, del tiempo y de la longitud de onda; para estímulos auditivos, es la presión sonora como función del tiempo y la frecuencia; para estímulos olfativos, es la concentración como función del tiempo y del tipo de moléculas; y así.

El estímulo puede referirse a eventos que se producen instantáneamente o a eventos que ocurren en algún período de tiempo.

### 3.5.3 Alelos

Los alelos que porta un organismo están representados por una lista o vector  $\vec{a} = (a_1, a_2, \dots)$ . Este vector puede representar un único alelo, cualquier conjunto de ellos, o inclusive todo el genoma. Entre los organismos de una especie dada, hay generalmente variaciones (es decir, polimorfismos) en el alelo-vector particular, para el mismo conjunto dado de genes. Para indicar un alelo-vector en particular y una especie en particular podemos usar subíndices  $j$  y  $k$ , respectivamente. De este modo, la notación general para un conjunto de alelos es  $\vec{a}_{jk} = (a_{1jk}, a_{2jk}, \dots)$ . El número total de organismos que portan un conjunto de alelos a tiempo  $t$  está dado por  $O_{a_{jk}}^-(t)$ . El número total de organismos de una dada especie es la suma sobre todos los alelo-vectores,



$$O_k(t) = \sum_{j=1}^{n_k} O_{a_{jk}}(t), \quad (3.7)$$

donde  $n_k$  es el número de alelo-vectores para la especie  $k$ .

En la práctica, se establece una ecuación fundamental para cada alelo-vector relevante dentro de cada especie que estemos considerando (es decir, una ecuación para cada  $\vec{a}_{jk}$ , y todas esas ecuaciones son evaluadas e iteradas en paralelo. Para evaluar las ecuaciones es necesario especificar un conjunto inicial de genes, los alelo-vectores de partida para dichos genes, y el número inicial de organismos portadores de cada alelo-vector. Notemos también que cuando  $O_{a_{jk}}(t)$  se hace cero, el alelo-vector  $\vec{a}_{jk}$  se extingue, y que cuando  $O_k(t)$  se hace cero significa que la especie  $k$  se extinguió.

### 3.5.4 Probabilidad de respuesta

La probabilidad de respuesta  $p_a(\vec{r}|\vec{s})$ , especifica la probabilidad de cada posible respuesta de un organismo, dado el conjunto de alelos de ese organismo y el estímulo que le llega. El contacto de un organismo con el medio ambiente externo se produce completamente mediante estímulos próximos al organismo, por lo que la respuesta no depende directamente del valor del vector entorno  $\vec{\omega}$ .

La respuesta se describe mediante una lista o vector,  $\vec{r} = (r_1, r_2, \dots)$ , que puede representar tanto respuestas fijas como adaptativas. El número de respuestas posibles es por supuesto enorme.

Al igual que con los estímulos, hay pocas limitaciones sobre que podría constituir una respuesta. La respuesta podría referirse a eventos que se producen instantáneamente, o a eventos que ocurren durante un tiempo igual al tiempo de vida del organismo. Los únicos eventos excluidos son los cambios evolutivos en la especie debidos a selección natural.

### 3.5.5 Factor de crecimiento

El factor de crecimiento es uno más la tasa de natalidad media menos la tasa de mortalidad media:

$$\gamma_a(\vec{r}, \vec{\omega}) = 1 + \beta_a(\vec{r}, \vec{\omega}) - \chi_a(\vec{r}, \vec{\omega}) \quad (3.8)$$

Tanto la tasa de natalidad como la de mortalidad dependen de la respuesta ( $\vec{r}$ ) obtenida dentro de un estado existente del entorno ( $\vec{\omega}$ ) y posiblemente del conjunto

de alelos que estemos considerando ( $\vec{a}$ ). Permitimos dependencia de los alelos porque los alelos pueden afectar los mecanismos internos de reproducción y envejecimiento.

Los genetistas de poblaciones suelen utilizar un índice de crecimiento basado en tasas de natalidad y mortalidad dependientes de la edad. Por un lado, tal índice puede ser fácilmente incorporado a la ecuación (3.8) permitiendo que el estado del entorno ( $\vec{\omega}$ ) incluya la distribución de edades de la población. Por otro lado, si los ciclos de vida individuales son muy asincrónicos (como suele ser el caso), entonces la precisión de la ecuación fundamental se mejora poco con esta complejidad añadida. Concretamente, dada una gran población de organismos portadores de un alelo-vector determinado, el factor de crecimiento medio (promediado sobre la duración de vida media del organismo) será constante, aunque la eficiencia reproductiva y la mortalidad varíen a lo largo de la vida de los organismos estudiados.

El factor de crecimiento corresponde a la función utilidad de la teoría estadística Bayesiana.

Como mencionamos anteriormente, el número de organismos a tiempo  $t+1$  es un número aleatorio y puede obtenerse tomando muestras de distribuciones de probabilidad apropiadas. Para describir este proceso probabilístico, sustituimos la ecuación (3.8) en la ecuación fundamental y obtenemos:

$$O_a^-(t+1) = O_a^-(t) + B_a^-(t+1) - D_a^-(t+1) \quad (3.9)$$

donde  $B_a^-(t+1)$  es el número medio de nacimientos y  $D_a^-(t+1)$  es el número medio de muertes en el  $t$ -ésimo paso de tiempo,

$$B_a^-(t+1) = O_a^-(t) \sum_{\vec{\omega}} p_a^-(\vec{\omega}, t) \sum_{\vec{r}} \beta_a^-(\vec{r}, \vec{\omega}) \sum_{\vec{s}} p_a^-(\vec{r} | \vec{s}) p_a^-(\vec{s} | \vec{\omega}), \quad (3.10)$$

$$D_a^-(t+1) = O_a^-(t) \sum_{\vec{\omega}} p_a^-(\vec{\omega}, t) \sum_{\vec{r}} \chi_a^-(\vec{r}, \vec{\omega}) \sum_{\vec{s}} p_a^-(\vec{r} | \vec{s}) p_a^-(\vec{s} | \vec{\omega}). \quad (3.11)$$

Notemos también que cuando el valor de  $O_a^-(t+1)$  se hace cero, significa que el alelo-vector se ha extinguido y su ecuación fundamental desaparece.

### 3.5.6 Mutación y reproducción sexual

Para que el proceso de selección natural se lleve a cabo debe haber mecanismos para cambiar, reorganizar, activar, desactivar o intercambiar alelos. La mutación y la reproducción sexual son los mecanismos primarios.

Mutaciones relevantes son aquellas que afectan a las células reproductivas, y por lo tanto, el número medio de mutaciones es proporcional al número de nacimientos:

$$M_a^-(t+1) = m_a^- B_a^-(t+1) \quad (3.12)$$

donde  $m_a^-$  es una constante de proporcionalidad (la tasa de mutación) que puede depender del alelo-vector particular. Para cada mutación individual se creará un nuevo alelo-vector  $\vec{a}'$ . La estructura de este nuevo alelo-vector también será probabilística y estará descrita mediante otra distribución de muestreo  $p_a^-(\vec{a}')$ . En general, las diferentes mutaciones posibles no son igualmente probables. La más probable sería una mutación de un solo nucleótido en sólo uno de los alelos. Más aún, la probabilidad de mutación probablemente variará entre alelos de un alelo-vector y también entre sitios de un alelo dado. Por cada nuevo alelo, le restamos 1 a  $O_a^-(t+1)$  y le sumamos 1 a  $O_a^-(t+1)$ . Obviamente, cuando se crea un nuevo alelo-vector, este se representa con una nueva ecuación fundamental. Para describir los efectos de la mutación, se deben especificar las tasas de mutación y la distribución de muestreo de los alelos.

Para caracterizar la recombinación sexual es necesario representar explícitamente la estructura diploide del genoma. Así pues, cada alelo-vector es una lista de pares de alelos, considerando un par para cada ubicación de genes. Al igual que la mutación, la recombinación sexual está directamente vinculada al número de nacimientos. La mitad de los alelos de cada progenitor se combinan en la descendencia. Son posibles diferentes descripciones más o menos sofisticadas de este proceso. Una versión simple es elegir para cada nacimiento asociado al alelo-vector  $\vec{a}$ , otro alelo-vector  $\vec{\hat{a}}$  para la pareja, donde el alelo-vector de la pareja es elegido aleatoriamente de una distribución de probabilidad  $p_a^-(\vec{\hat{a}} | \vec{\omega})$  que puede depender del alelo-vector  $\vec{a}$  y del estado actual del entorno. El alelo-vector de un descendiente  $\vec{a}'$  se obtiene seleccionando al azar para cada ubicación de genes un alelo de  $\vec{a}$  y uno de  $\vec{\hat{a}}$ .

### 3.5.7 Condiciones iniciales

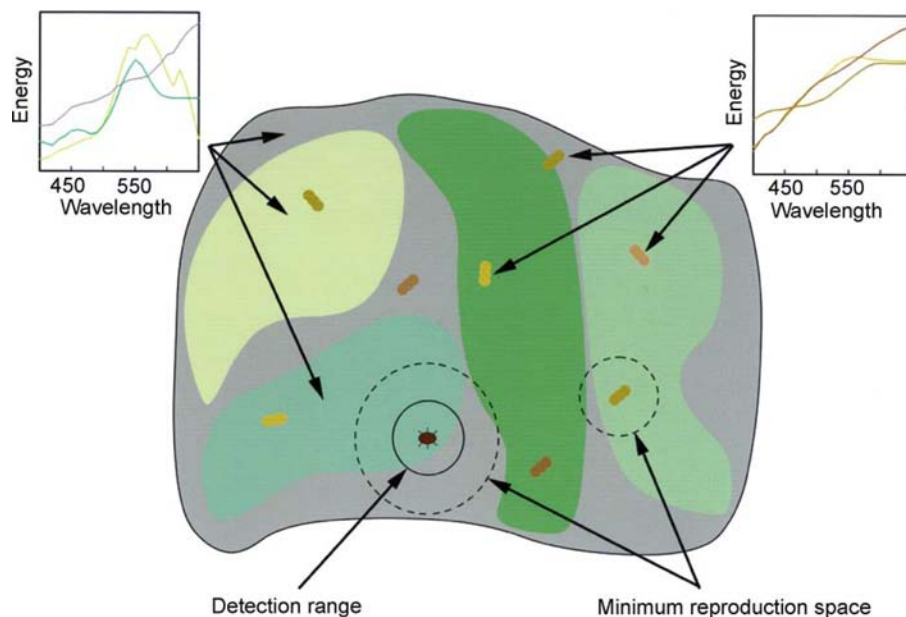
A fin de evaluar las ecuaciones de una selección natural Bayesiana, se deben especificar los puntos de partida (condiciones iniciales) para cada uno de los términos de las ecuaciones y no hay una receta general para hacerlo.

## 3.6 Ejemplo de simulación de selección natural Bayesiana: Polimorfismo transitorio

En este ejemplo, consideraremos transiciones evolutivas en las que múltiples alelo-vectores de una población son eventualmente reemplazados por un único alelo-vector o un grupo de alelo-vectores casi equivalentes. Esta situación podría darse, por

ejemplo, cuando una especie polimórfica se muda a un nuevo entorno que favorece a sólo un alelo-vector. Suponemos que el entorno contiene sólo dos especies interactuantes, donde la especie 2 (presa) es un organismo pasivo, como una planta, y la especie 1 (depredador) es un organismo activo, que se mueve por el entorno en busca de la especie 2 (Fig. 3.1). Suponemos también que la especie 2 no evoluciona o lo hace en una escala de tiempo larga en comparación a la especie 1. Suponemos además que no hay polimorfismo significativo en la especie 2, por lo que  $\vec{a}_{12} = (a_{12})$  representa un único alelo-vector (de longitud uno) que determina el estímulo de la especie 2 que es relevante para que la especie 1 pueda detectarla. En este caso hay sólo una ecuación fundamental para la especie 2.

Se supone que la especie 1 evoluciona rápidamente en relación a la especie 2 y que tiene algún grado de polimorfismo inicial en los genes relevantes para detectar a la especie 1 y generar una respuesta. Este polimorfismo se representa mediante un conjunto de alelo-vectores diferentes,  $\vec{a}_{11}, \vec{a}_{21}, \vec{a}_{31}, \dots$  y hay una ecuación fundamental para cada uno de estos alelo-vectores.



**Figura 3.1:** Un entorno hipotético consistente de una especie depredadora móvil (el organismo de 6 patas) y una especie presa estática (los organismos con forma de cigarro). Los recuadros ilustran espectros cromáticos ilustrativos del fondo y de la superficie de las presas. Los círculos punteados indican espacios mínimos de reproducción, que determinan el número máximo de depredadores y presas que el ambiente puede soportar en las mejores circunstancias (considerando cada especie por separado). El círculo sólido representa el rango de detección efectivo del sistema sensorial del depredador.

### 3.6.1 Probabilidad a priori

Suponemos que hay dos estados generales del entorno que son importantes para la supervivencia y la reproducción de la especie 2:

- (i) si la especie 2 está dentro del rango de posible detección de algún individuo de la especie 1 y,
- (ii) si la especie 2 tiene la oportunidad de reproducirse.

En consecuencia, el vector entorno para la especie 2 es bidimensional,  $\vec{\omega}_2 = (\omega_{12}, \omega_{22})$ . La primera dimensión puede adquirir  $n_2+1$  valores posibles: que no esté dentro del rango de detección de la especie 1 ( $\omega_{12} = 0$ ), o que esté dentro del rango de detección de un individuo de la especie 1 con el alelo-vector  $\vec{a}_{j1}$  ( $\omega_{12} = j$ ). La segunda dimensión puede tomar dos valores posibles: tener espacio para reproducirse ( $\omega_{22} = 1$ ), o no tenerlo ( $\omega_{22} = 0$ ).

Del mismo modo, suponemos que los mismos dos estados generales del entorno son importantes para la supervivencia y la reproducción de la especie 1:

- (i) si dentro del rango de detección de la especie 1 hay algún individuo de la especie 2 y
- (ii) si la especie 1 tiene la oportunidad de reproducirse.

Con estas suposiciones, el vector entorno para la especie 1 es también bidimensional,  $\vec{\omega}_1 = (\omega_{11}, \omega_{21})$ .

Notemos que para ambas especies, suponemos que las probabilidades a priori no dependen del valor del alelo-vector.

Suponiendo que la probabilidad de estar dentro del rango de detección es independiente de tener espacio para reproducirse, la distribución de probabilidad a priori para los diferentes estados del entorno es el producto de las distribuciones de probabilidad para las dos componentes:

$$p_a^-(\omega_1, t) = p(\omega_{11}, t) p(\omega_{21}, t),$$

$$p_a^-(\omega_2, t) = p(\omega_{12}, t) p(\omega_{22}, t).$$

En primer lugar, consideremos la probabilidad de tener espacio para reproducirse. Incluso bajo las mejores circunstancias, una especie puede alcanzar sólo una cierta densidad máxima permitida debido al espacio disponible y a las propiedades de la especie. En la Figura 3.1, el círculo de puntos alrededor de cada especie indica la cantidad mínima de espacio necesario (el espacio de reproducción) para cada individuo de esa especie. La división entre el área total disponible y cada una de estas áreas determina el número máximo de organismos para cada especie,  $o_{\max_1}$  y  $o_{\max_2}$ . Asumimos que la probabilidad de no tener espacio para reproducirse es igual a la fracción del espacio total ocupado al tiempo  $t$ , que es la fracción del máximo número posible de organismos:

$$p(\omega_{21} = 0, t) = \frac{O_1(t)}{o_{\max_1}}, \quad (3.13)$$

$$p(\omega_{22} = 0, t) = \frac{O_2(t)}{o_{\max_2}}. \quad (3.14)$$

Si la especie 2 alcanzara su máxima densidad, entonces la probabilidad de que un dado individuo de la especie 1 esté dentro del rango para detectar a cualquier individuo de la especie 2 llegaría a su máximo. Si llamamos  $p_{range_2}$  a esta probabilidad máxima, entonces la probabilidad de que un individuo de la especie 1 esté dentro del rango para detectar a un individuo de la especie 2 al tiempo  $t$  es

$$p(\omega_{11} = 1, t) = p_{range_2} \frac{O_{a_{12}}(t)}{o_{\max_2}}, \quad (3.15)$$

y la probabilidad de no estar dentro del rango de detección,  $p(\omega_{11} = 0, t)$ , es uno menos la probabilidad de estar dentro del rango.

Inversamente, si la especie 1 alcanzara su densidad máxima, entonces la probabilidad de que un dado individuo de la especie 2 esté dentro del rango de posible detección de cualquier individuo de la especie 1 también alcanzará su máximo. Si llamamos  $p_{range_1}$  a esta probabilidad máxima, entonces la probabilidad de que un individuo de la especie 2 esté dentro del rango de un individuo de la especie 1 con alelo-vector  $\vec{a}_{j1}$  al tiempo  $t$  es

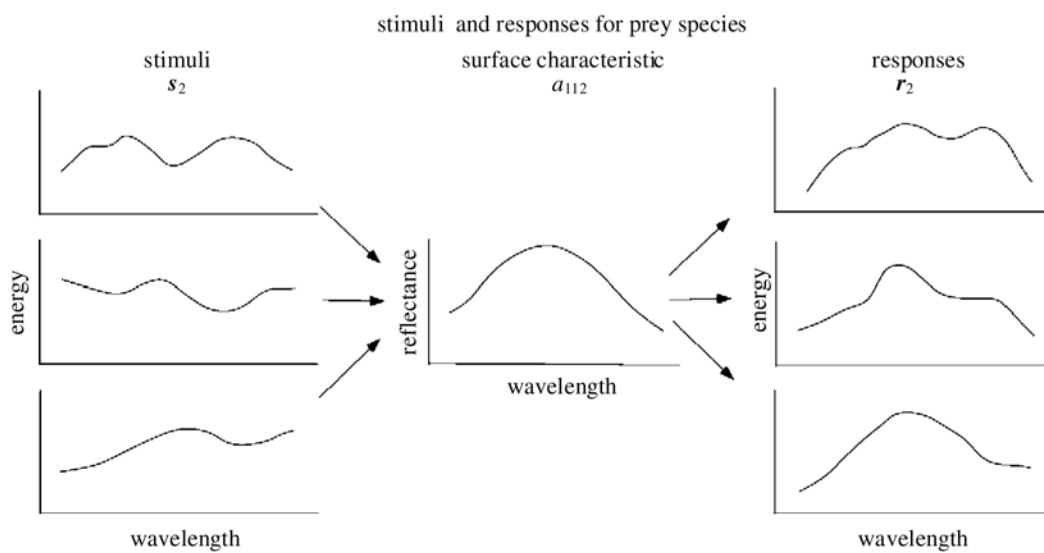
$$p(\omega_{12} = j, t) = p_{range_1} \frac{O_{\vec{a}_{j1}}(t)}{o_{\max_1}}, \quad (3.16)$$

y la probabilidad de no estar dentro del rango,  $p(\omega_{12} = 0, t)$ , es uno menos la suma de todas las probabilidad de estar dentro del rango.

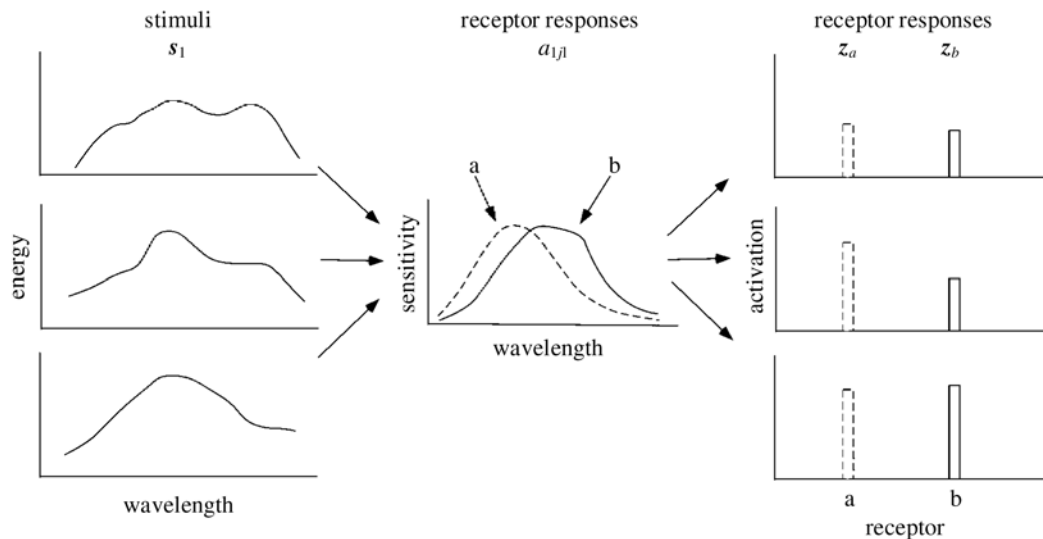
En primer lugar, estas fórmulas suponen implícitamente que la probabilidad de que dos o más individuos de la especie 1 estén dentro del rango de un mismo individuo de la especie 2 es despreciable. Esta hipótesis es válida si  $p_{range_1}$  es suficientemente pequeño. En segundo lugar, puede parecer a partir de las ecuaciones (3.13) a (3.16) que la distribución de probabilidad a priori está definida por cuatro parámetros:  $o_{\max_1}$ ,  $o_{\max_2}$ ,  $p_{range_1}$  y  $p_{range_2}$ . Sin embargo, hay en realidad sólo tres parámetros independientes a causa de restricciones que se desprenden de considerar la Figura 3.1; con lo cual,  $p_{range_2}$  queda completamente determinado a partir de los otros tres parámetros.

### 3.6.2 Probabilidad del estímulo

Para especificar la probabilidad del estímulo se deben identificar cuáles son las dimensiones relevantes del mismo. Asumimos que las dimensiones del estímulo para las dos especies consisten en una distribución de energía (ver los paneles de la izquierda en las Figuras 3.2 y 3.3). El estímulo puede ser, por ejemplo, el espectro de longitudes de onda de la luz que llega al organismo. Debido a variaciones en el entorno habrá variaciones en la distribución de energía. Se muestran tres ejemplos en el sector izquierdo de las Figuras 3.2 y 3.3. En este ejemplo general, no hacemos suposiciones particulares sobre la forma de las distribuciones de probabilidad del estímulo. Sin embargo, en general, la forma exacta de estas distribuciones serán críticas para algunas aplicaciones específicas.



**Figura 3.2:** Estímulos, características de la superficie y respuestas de la superficie para la presa. Los estímulos para las presas son distribuciones de energía a lo largo de alguna dimensión arbitraria de longitud de onda; las posibles distribuciones de energía y sus probabilidades están descritas por una distribución de probabilidades del estímulo. Las características de la superficie describen como la superficie del organismo responde al estímulo; a pesar de que eso está determinado por algún alelo  $a_{112}$ , puede haber variaciones aleatorias de un individuo a otro. Las respuestas de la superficie son también distribuciones de energía que dependen tanto del estímulo como de las características de la superficie (por ejemplo el producto de esas dos funciones). Las posibles respuestas de las superficies y sus probabilidades están descritas por una distribución de probabilidades de respuesta, que depende del estímulo y del alelo.



**Figura 3.3:** Estímulo, sensibilidad del receptor, y activación del receptor para el depredador. El estímulo para el depredador son distribuciones de energía a lo largo de alguna dimensión arbitraria de longitudes de onda; las posibles distribuciones de energía y sus probabilidades están descritas por una distribución de probabilidades del estímulo. Hay dos receptores, un receptor fijo **a** que no evoluciona (curva punteada), y un receptor variable **b** que evoluciona (curva sólida); la sensibilidad del receptor **b** está determinada por el alelo polimórfico  $a_{1j1}$ . El nivel de activación de cada tipo de receptor es una función del estímulo particular y de la sensibilidad del receptor (por ejemplo la integral del producto de las dos funciones).

### 3.6.3 Probabilidad de respuesta

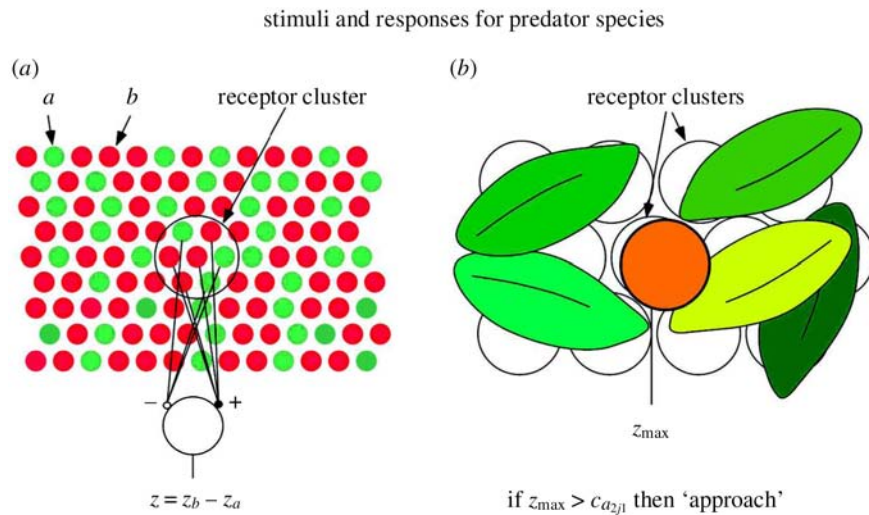
Para especificar la probabilidad de respuesta debemos identificar las propiedades relevantes del organismo y la forma en que dependen de los estímulos y del alelo-vector. Para la especie 2, la propiedad relevante son las características de la superficie del organismo, por ejemplo, su función espectral de reflectancia.

Para la especie 1, las propiedades relevantes del organismo son las características de los receptores, la forma de integración de la respuesta de los receptores, y la forma del proceso de decisión del comportamiento. Suponemos que hay dos receptores, un receptor fijo **a**, y un receptor variable **b**. La función sensibilidad del receptor fijo se muestra como la curva de puntos en el panel central de la Figura 3.3, y la del receptor variable como la curva sólida. La función sensibilidad para el receptor **b** está controlada por el primer alelo de un alelo-vector  $\vec{a}_{j1} = (a_{1j1}, a_{2j1})$ . El nivel de activación de cada receptor es una cantidad escalar, como por ejemplo la integral del producto de las distribuciones de energía de los estímulos o la de la función sensibilidad del receptor. Así, la activación del receptor puede describirse mediante un vector de dos valores  $(z_a, z_b)$ , como se muestra en el panel derecho de la Figura 3.3.

Como se muestra en la Figura 3.4a, suponemos que  $z_a$  y  $z_b$  representan la respuesta combinada (por ejemplo, sumada) de las dos clases de receptores dentro de un clúster. Por simplicidad, asumimos que  $z_a$  y  $z_b$  se combinan entonces en una sola



respuesta,  $z$  (por ejemplo, su diferencia), la cual representa la información de un clúster.



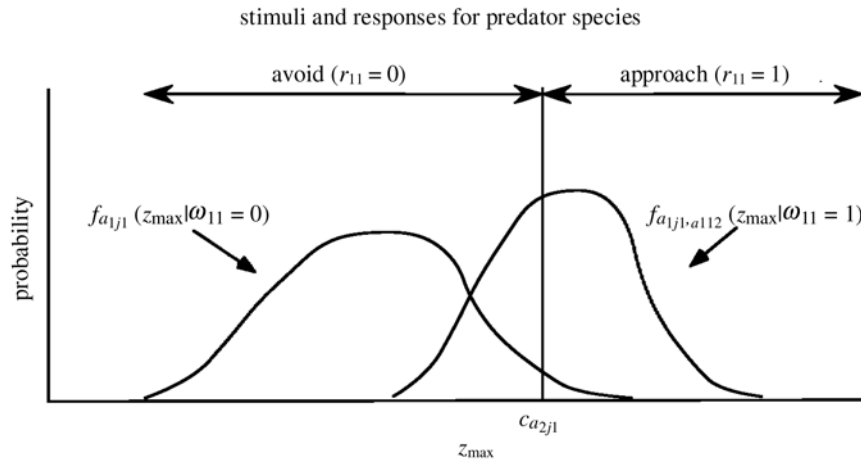
**Figura 3.4:** Ejemplo para el repertorio sensorial de un depredador y su estímulo. (a) Las salidas del receptor son procesadas en clusters (uno de los cuales está encerrado en un círculo) que pueden consistir en desde un único receptor a un repertorio completo de receptores. Dentro de cada cluster, las actividades de los receptores  $a$  son combinadas en una señal  $z_a$  y las de los receptores  $b$  en una señal  $z_b$ ; estas dos señales se combinan (por ej. se restan) para obtener la respuesta  $z$  del cluster. El máximo entre las respuestas  $z$  de todos los clusters es un valor  $z_{max}$ . El depredador se aproxima a una presa potencial si el valor  $z_{max}$  excede algún criterio determinado por el alelo polimórfico  $a_{2j1}$ . (b) Un ejemplo es un cluster de fotorreceptores y estímulos provenientes solamente del follaje de fondo o del follaje de fondo más una presa (como en la ilustración). Si los receptores  $b$  están bien adaptados para percibir la presa y los  $a$  el follaje de fondo, entonces  $z_{max}$  puede ocurrir en el cluster estimulado por la presa. Notemos que valores altos de  $z_{max}$  pueden ocurrir por azar incluso cuando no hay presa.

Por un lado, si un grupo de receptores recibe un estímulo desde la superficie de la especie 2, entonces el estímulo será una muestra de la respuesta de la superficie de la especie 2 (por ejemplo, una de las funciones de la izquierda en la Figura 3.2). Por otro lado, si un grupo de receptores está recibiendo un estímulo del fondo de su entorno, entonces el estímulo será una muestra de una de las posibles superficies del fondo. Por lo tanto, habrá diferentes distribuciones de probabilidad para  $z$  dependiendo si el grupo de receptores está recibiendo un estímulo desde la superficie de la especie 2 o del fondo. Cuando ningún individuo de la especie 2 esté dentro del rango de detección ( $\omega_{11} = 0$ ), entonces todos los grupos de receptores recibirán un estímulo desde el fondo. Cuando algún individuo de la especie 2 esté dentro del rango de detección ( $\omega_{11} = 1$ ), entonces algunos de los grupos de receptores recibirán un estímulo desde la superficie de la especie 2 y el resto recibirá un estímulo del fondo.

Suponemos dos posibles respuestas conductuales de la especie 1, representadas por un vector respuesta de longitud uno,  $\vec{r}_1 = (r_{11})$ : 'acercarse' ( $r_{11} = 1$ ) o 'evitar' ( $r_{11} = 0$ ). El proceso de decisión de la conducta a seguir se supone que es un criterio de umbral del valor de  $z$  para cada grupo de receptores. Si el máximo de todos los  $z$ 's ( $z_{max}$ ) excede este criterio, entonces la especie 1 se acerca a un objeto dentro de su rango; de lo contrario, evita a todos los objetos dentro de su rango y se

traslada a otra ubicación. Suponemos que el valor del criterio de decisión está controlado por la segunda componente del alelo-vector  $\vec{a}_{j1} = (a_{1j1}, a_{2j1})$

Como se muestra en la Figura 3.5, el comportamiento de la especie 1 queda caracterizado, en última instancia, por dos funciones de probabilidad,  $f_{a_{1j1}}(z_{\max} | \omega_{11} = 0)$  y  $f_{a_{1j1}, a_{112}}(z_{\max} | \omega_{11} = 1)$ , y un criterio de decisión,  $c_{a_{2j1}}$ .



**Figura 3.5:** Proceso de decisión y probabilidad de respuesta para el depredador. Se asume que el depredador tiene dos respuestas posibles: acercarse y evitar. La respuesta es acercarse si el máximo de las respuestas del cluster,  $z_{\max}$ , supera un cierto valor,  $c_{a_{2j1}}$ , al cual llamaremos criterio de decisión y que está determinado por el alelo polimórfico  $a_{2j1}$ . Cuando el estado del entorno es tal que no hay presas presentes, entonces la función de probabilidad para  $z_{\max}$  depende sólo del alelo que controla los receptores del depredador. Cuando el estado del ambiente es tal que una presa está presente, entonces la función de probabilidad para  $z_{\max}$  depende del alelo que controla los receptores del depredador y del alelo que controla las características de la superficie de la presa. Para cada estado del entorno, la probabilidad de una respuesta 'acercarse' es el área bajo la correspondiente función de probabilidad a la derecha del criterio de decisión, y la probabilidad de una respuesta 'evitar' es el área a la izquierda del criterio de decisión.

De la Figura 3.5 se deduce que la probabilidad de una respuesta 'evitar', dado que ningún individuo de la especie 2 está dentro del rango (un rechazo correcto),  $p_{a_{j1}}^-(r_{11} = 0 | \omega_{11} = 0)$ , es el área bajo la función de la izquierda a la izquierda del criterio de decisión. La probabilidad de una respuesta 'acercarse' dado que no hay ningún individuo de la especie 2 dentro del rango (una falsa alarma),  $p_{a_{j1}}^-(r_{11} = 1 | \omega_{11} = 0)$ , es el área bajo la función de la izquierda a la derecha del criterio de decisión. La probabilidad de una respuesta 'evitar' dado que hay algún individuo de la especie 2 dentro del rango (una omisión),  $p_{a_{j1}}^-(r_{11} = 0 | \omega_{11} = 1)$ , es el área bajo la función de la derecha, a la izquierda del criterio de decisión. Finalmente, la probabilidad de una respuesta 'acercarse' dado que algún individuo de la especie 2 se encuentra dentro del rango (un acierto),  $p_{a_{j1}}^-(r_{11} = 1 | \omega_{11} = 1)$ , es el área bajo la función de la derecha a la derecha del criterio de decisión. Estas cuatro probabilidades describen el comportamiento de la especie 1 dado cualquier estado del entorno y serían, en la ecuación fundamental (Eq. (3.5)) todos los valores posibles de

$$\sum_{s_1} p_{a_{j1}}(\vec{r}_1 | \vec{s}_1) p(\vec{s}_1 | \vec{\omega}_1).$$

En una aplicación concreta, las dos distribuciones de probabilidad de la Figura 3.5 estarían determinadas mediante cálculos estadísticos de las características de la superficie del fondo y de la especie 2, y por suposiciones apropiadas sobre las funciones sensibilidad de los receptores y los circuitos sensoriales de la especie 1. En nuestro ejemplo genérico simplemente se tomaron las dos funciones probabilísticas como funciones de densidad normales (gaussianas de norma=1) de igual varianza, cuyos valores medios están desplazados de una manera intuitivamente adecuada a los cambios en los alelos de las dos especies.

### 3.6.4 Factor de crecimiento

Para definir el factor de crecimiento de una manera específica, se debe describir la forma en que depende del estado del entorno y de la respuesta del organismo. Primero consideremos a la especie 2. Si la especie 1 no está dentro del rango que le permita detectar a la especie 2, entonces el factor de crecimiento medio para la especie 2 será algún valor nominal definido por una tasa de mortalidad fija,  $\chi_2$ , y una tasa de natalidad,  $\beta_2$ . Si la especie 1 está dentro del rango y produce una respuesta 'acercarse', entonces los individuos de la especie 2 se mueren y no producen nacimientos en ese paso temporal. Si la especie 1 está dentro del rango pero produce una respuesta 'evitar', entonces las tasas de mortalidad y natalidad para la especie 2 son sus valores nominales.

Luego consideremos a la especie 1. Suponiendo que para reproducirse requiera haber consumido individuos de la especie 2, la tasa de natalidad se supone cero a menos que haya 'aciertos'. Cuando hay un acierto la tasa de natalidad tiene el valor  $\beta_{1h}$ . La tasa de mortalidad será en general diferente para cada combinación distinta del estado del ambiente y de la respuesta; por lo cual permitimos diferentes tasas de mortalidad para 'aciertos' ( $\chi_{1h}$ ), 'rechazos correctos' ( $\chi_{1cr}$ ), 'omisiones' ( $\chi_{1m}$ ) y 'falsas alarmas' ( $\chi_{1fa}$ ). (En este ejemplo en particular, se supuso que las tasas de mortalidad para rechazos correctos y omisiones eran iguales.)

### 3.6.5 Mutación

En este ejemplo se supuso que solo puede haber mutaciones en la especie 1, y que la reproducción es asexual. Asumimos además que la tasa de mutación es la misma para todos los alelos de la especie 1. En esta simulación genérica, los alelo-vectores son hipotéticos y están representados por un valor en alguna dimensión (por ejemplo la ubicación variable del pico de la función sensibilidad del receptor o la ubicación del criterio de decisión). Cuando sucede una mutación, el valor del nuevo alelo se obtiene mediante un muestreo uniforme de un pequeño rango en torno al valor del alelo antes de que ocurriera la mutación ( $\pm 10\%$  del rango posible para ese

alelo). De este modo, cada mutación es un cambio fenotípico (es decir, no hay mutaciones 'silenciosas').

### 3.6.6 Parámetros

El primer conjunto de parámetros se refiere a los alelo-vectores. Concretamente, debemos seleccionar el número inicial de alelo-vectores ( $n_1$ ) para la especie 1, y los valores de esos vectores ( $\vec{a}_{j1}$ ). En la simulación de este ejemplo, cada componente del vector representa una característica fenotípica específica del organismo. La primera componente ( $a_{1j1}$ ) representa la ubicación de la función sensibilidad del receptor variable. La segunda componente ( $a_{2j1}$ ) representa la ubicación del criterio de decisión.

El segundo conjunto de parámetros se refiere a la cantidad de organismos. Hay que especificar el número de organismos portadores de cada alelo-vector al comienzo de la simulación ( $t = 0$ ) para la especie 1 ( $O_{a_{j1}}(0)$ ) y para la especie 2 ( $O_{a_{j2}}(0)$ ). También se debe especificar el número máximo de organismos de la especie 1 ( $o_{\max_1}$ ) y de la especie 2 ( $o_{\max_2}$ ) que pueden existir en el entorno.

El tercer conjunto de parámetros se refiere a las tasas de crecimiento. Debemos especificar las tasas de natalidad y mortalidad para la especie activa 1 ( $\beta_{1h}, \chi_{1h}, \chi_{1fa}, \chi_{1m}, \chi_{1cr}$ ) y para la especie pasiva 2 ( $\beta_2, \chi_2$ ).

El cuarto conjunto de parámetros se refiere a la mutación. Debemos especificar la tasa de mutación para la especie 1 ( $m_1$ ) y el rango de mutaciones posibles para cada componente del alelo-vector ( $\Delta_{a_{11}}, \Delta_{a_{21}}$ ). Suponemos que la tasa de mutación es muy pequeña y que las mutaciones ocurren de manera independiente para cada alelo.

El parámetro final es la probabilidad máxima de que un dado individuo de la especie 2 esté dentro del rango de detección de cualquier individuo de la especie 1 ( $P_{range_1}$ ).

### 3.6.7 Resultados

Utilizando el modelo evolutivo descripto, Geisler et al. realizaron simulaciones [44] de selección natural Bayesiana para el caso de un polimorfismo transitorio. Se supuso que la especie 1 tenía un sistema sensorial de dos receptores, donde la ubicación de uno de los receptores a lo largo del eje del estímulo y la ubicación del criterio de decisión podían evolucionar libremente. También se asumió que los individuos dentro de cada especie competían por el espacio para reproducirse. En la Figura 3.1 se puede ver un esquema del entorno supuesto.

La especie 2 se supuso que tenía características fijas para su superficie que no evolucionaban.

El algoritmo computacional utilizado fue el siguiente:

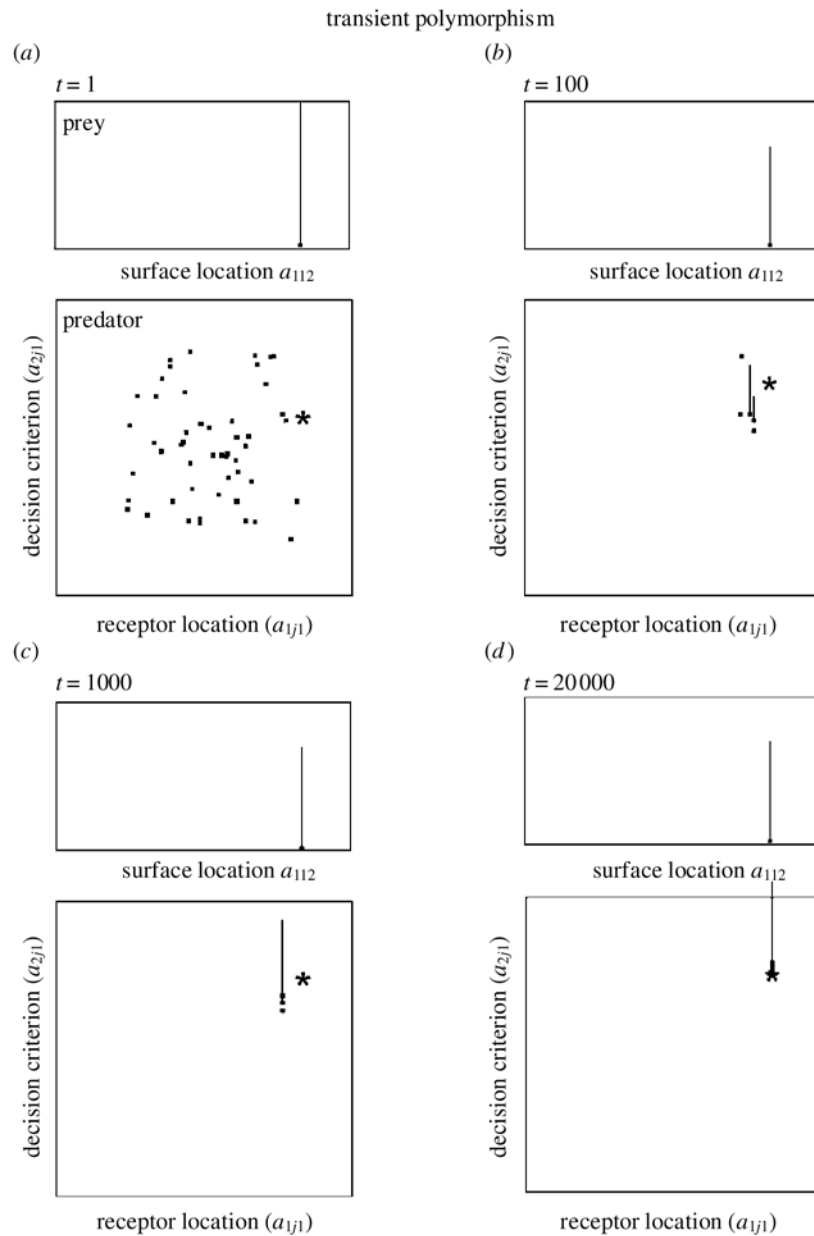
- (i) Fijar las condiciones iniciales; crear una ecuación fundamental para cada alelo-vector de cada especie; fijar  $t = 0$ .
- (ii) Evaluar la ecuación fundamental para cada alelo-vector para determinar el número esperado de nacimientos y muertes al tiempo  $t + 1$ .
- (iii) Tomar una muestra aleatoria de una distribución de probabilidad de Poisson para cada alelo-vector para obtener el número de nacimientos y de una distribución de probabilidad binomial para obtener el número de muertes.
- (iv) Tomar una muestra aleatoria del número de nacimientos para cada alelo-vector para obtener el número de mutaciones; tomar una muestra aleatoria del rango de mutaciones para cada mutación para obtener un nuevo alelo-vector; para cada alelo nuevo agregar una nueva ecuación fundamental.
- (v) Actualizar el número de organismos para cada alelo-vector; eliminar las ecuaciones fundamentales de los alelo-vectores que no sean portados por ningún organismo.
- (vi) Fijar  $t = t + 1$ ; volver al paso (ii).

Para cada simulación, se calculó también el fitness máximo de un observador ideal de la especie 1, suponiendo que todas las propiedades del organismo están fijas, salvo la ubicación del receptor variable y la ubicación del criterio de decisión. En otras palabras, se determinó la ubicación del receptor variable y del criterio de decisión que maximizara el fitness (factor de crecimiento medio). El máximo fitness del observador ideal es útil para interpretar los resultados de las simulaciones y proporciona un criterio de control sobre su validez. Es importante señalar que el máximo fitness de un observador ideal suele cambiar durante el transcurso de la evolución debido a los cambios en las distribuciones de probabilidad a priori.

En la Figura 3.6 se muestran resultados representativos de los obtenidos mediante la simulación de polimorfismo transitorio. La Figura 3.6a muestra los estados de la especie 1 (panel inferior) y de la especie 2 (panel superior) después de un paso de la simulación, la Figura 3.6d muestra el estado asintótico (equilibrio), y las Figuras 3.6 b y c muestran los pasos intermedios. Cada pequeño cuadrado en los gráficos indica un alelo-vector particular, y la longitud de la línea vertical unida al cuadrado indica el número relativo de organismos que portan ese alelo-vector. Para la especie 1 (depredadores), el eje horizontal representa la ubicación de la función sensibilidad del receptor variable, y el eje vertical representa la ubicación del criterio de decisión. Para la especie 2 (presa), el eje horizontal representa la ubicación de las características de la superficie. Las estrellas indican el alelo-vector óptimo dado por el observador ideal de máximo fitness.

Se eligió un estado inicial en el que la especie 1 es una población relativamente pequeña que contiene un conjunto de diversos alelo-vectores (elegidos al azar), y la especie 2 es una población relativamente grande que contiene un único alelo-vector. Como puede observarse, los alelo-vectores de la especie 1 convergen con el tiempo a los valores predichos por el observador ideal de máximo fitness. Existe un

decrecimiento inicial rápido de los alelo-vectores que no son óptimos seguido de una lenta convergencia limitada por la tasa y el rango de las mutaciones. A medida que la especie 1 evoluciona, hay una disminución en el número de organismos de la especie 2, sobre todo en las fases iniciales.



**Figura 3.6:** Resultados de la simulación de polimorfismo transitorio. Estos diagramas aguja muestran los alelos y el número de organismos portadores de esos alelos para cuatro tiempos distintos durante el transcurso de la evolución. Cada alelo está representado por un pequeño cuadrado; la longitud de la línea adherida al cuadrado indica el número de organismos portadores de ese alelo. Las estrellas indican el alelo-vector óptimo de acuerdo al observador ideal de máximo fitness. (a) Después del primer paso ( $t=1$ ), con alelos elegidos al azar para la especie 1. (b, c) Pasos intermedios ( $t=100$  y  $t=1000$ ). (d) Estado de equilibrio asintótico ( $t=20\ 000$ ).

Es importante señalar que el alelo-vector óptimo cambia continuamente durante el transcurso de la evolución. Estos cambios se producen sólo en la ubicación óptima del criterio de decisión; la ubicación óptima para la función sensibilidad del

receptor no cambia. Hay dos factores responsables de los cambios en la ubicación óptima del criterio de decisión. El primero es que, como el número de organismos de la especie 2 disminuye, la probabilidad a priori de que un individuo de la especie 1 esté dentro del rango de detección de un individuo de la especie 2 también se reduce. El segundo es que, como el número de organismos de la especie 1 aumenta, la probabilidad a priori de encontrar espacio para reproducirse disminuye.

Como era de esperarse, variar la ubicación de la característica de la superficie de la especie 2, conduce a cambios equivalentes de la posición de equilibrio para la función sensibilidad del receptor de la especie 1. Variar los otros parámetros relevantes —rango de detección de la especie 1, tasas de natalidad y mortalidad de las especies 1 y 2, y el número máximo de las dos especies—, provocó cambios en la ubicación de equilibrio del criterio de decisión.

---

## Modelo Propuesto de Evolución del Sistema Olfativo e Identificación de Olores

Como planteamos en capítulos anteriores, la detección de olores ‘importantes’ de forma precisa es fundamental para la vida. Por ejemplo, si un organismo no pudiera detectar de manera certera su alimento entonces sus posibilidades de supervivencia se verían seriamente comprometidas. Algo similar sucedería si falla al detectar a sus depredadores, ya que no le permitiría huir o esconderse de ellos; o al detectar olores tóxicos o que le señalen algún peligro como pueden ser ciertos gases; o el olor a humo que le indicaría que puede haber un incendio cerca; o simplemente olores característicos como puede ser el olor a podrido el cual le permite detectar si un alimento está en buen estado como para ser consumido o no. De todas estas tareas se encarga el sistema olfativo principal.

Hay otros olores que son fundamentales para la perpetuación de la especie, como por ejemplo detectar una pareja receptiva. Sin embargo, ya se determinó en el capítulo 1 de este trabajo, que el detectar esos tipos de olores es una tarea que corresponde al sistema vomeronasal, el cual tiene un principio de funcionamiento un poco distinto al del sistema olfativo principal.

Por otro lado, en el capítulo 3, pudimos ver y analizar el modelo propuesto por Geisler et al. [44], el cual sienta las bases y plantea un posible algoritmo a utilizar para simular la evolución de sistemas perceptuales. Los puntos más importantes planteados en el modelo Bayesiano que propone Geisler son dos: la determinación específica de las curvas de respuesta y la elección del criterio de decisión.

A su vez, en el capítulo 2, pudimos apreciar la propuesta de Lancet et. al. [37] para modelar un repertorio de receptores biológicos cualesquiera, como puede ser por ejemplo el sistema olfativo.

Basándose en estos trabajos, Sibona y Zapotocky, comenzaron a desarrollar un modelo evolutivo para el sistema olfativo. La idea principal fue reemplazar las curvas



propuestas por Geisler para las funciones correspondientes a los receptores del sistema visual, por otras que sean más representativas del sistema olfativo. En su propuesta ellos tomaron una distribución gaussiana para la detección de los olores mediante un receptor, tanto para los casos en los que se encuentra el olor importante en el ambiente como cuando no se encuentra. Para los picos de las distribuciones utilizaron el valor medio de la binomial propuesta por Lancet ( $B/S$ ) y el valor  $L$  obtenido por la reacción del receptor olfativo al olor "target". Para las desviaciones estándar de ambas gaussianas utilizaron el valor propuesto por Lancet  $(B/S)(1-1/S)$  (el mismo valor para las dos gaussianas). Si bien los resultados obtenidos son promisorios, esta propuesta no soluciona el problema final de cómo responde el sistema de detección cuando tiene un conjunto de receptores. Es por ello que se propone un nuevo modelo para la obtención de la distribución de detección para todo el sistema olfativo; la cual surge directamente del modelo de Lancet, adoptando un criterio de decisión adecuado.

En este trabajo seguiremos los lineamientos principales seguidos por Sibona y Zapotocky, planteando un posible modelo evolutivo que podría haber seguido, o que podría seguir, el sistema olfativo de cualquier organismo arbitrario, para lograr adaptar su repertorio de receptores a olores importantes para su supervivencia. Debido a las diferencias entre el sistema olfativo primario y secundario, ya discutidas en el capítulo 1, centraremos nuestra atención en el funcionamiento del sistema olfativo primario.

## 4.1 El modelo

El modelo está basado en la idea principal de que un organismo en presencia de los olores típicos del medio, mostrará una cierta curva de distribución de afinidades para su repertorio de receptores olfativos, pero si entre los olores del medio, hay un olor importante (por ejemplo, comida) esa curva de distribución será un poco distinta y eso será lo que le permita identificar ese olor particular del resto.

Supongamos que un individuo de una determinada especie, se muda a un entorno nuevo, donde sólo puede encontrarse con comida distinta a la que estaba acostumbrado; o que sigue viviendo en un mismo lugar pero el alimento básico de su dieta, al que estaba habituado, se extingue y tiene que encontrar un tipo nuevo de comida. Un individuo en esa situación, en principio, no tendría ningún receptor de su repertorio sintonizado para distinguir el nuevo olor 'importante', que en este caso sería su comida, del olor del fondo.

Recordemos que Lancet propuso que la forma promedio que podría tener una distribución de probabilidad de afinidades cuando un olor determinado cualquiera es percibido por un repertorio de receptores (Ec. (2.10) ) es:

$$\Psi(K) \equiv \text{Binom}\left(1/S, B, \left(2.3R_g T / \alpha\right) \log(K)\right)$$

Esa distribución de probabilidades en función de la afinidad, indica en promedio la fracción del número total de tipos de receptores con una cierta afinidad entre  $K$  y  $K+dK$  hacia un olor no específico en general, como podría ser cualquier olor del entorno. Algunos receptores detectarán el olor con mayor afinidad que otros, pero la mayoría lo hará con una afinidad correspondiente a la de B/S interacciones exitosas. Otra forma de pensar esa distribución de probabilidades es como la de un solo receptor al cual le llegan infinitos olores. Con la mayoría de los olores que se le presenten, ese receptor tendrá B/S interacciones exitosas, con ciertos olores tendrá más interacciones exitosas y con otros tendrá menos.

Por otro lado, si nuestro repertorio de receptores olfativos estuviera ‘ajustado’ para detectar algún olor en particular, cuando llegue ese olor a nuestra nariz, los receptores específicos se activarán con un número de interacciones exitosas mayor al promedio.

Podemos pensar las dos situaciones anteriores como similares a las que se enfrenta un individuo de una determinada especie ante los olores de su medio ambiente en el caso que no tenga ningún receptor específico sintonizado para detectar su comida o en el caso que si lo tenga.

El modelo que plantea Lancet, y que desarrollamos en el capítulo 2, es un modelo discreto, que puede extrapolarse debido a que la afinidad entre los distintos olores con los que se puede encontrar el organismo y los receptores que forman el repertorio no necesariamente tienen que ser un conjunto discreto. La idea de mayor importancia de dicho modelo, radica no en la forma exacta de la distribución de probabilidades mencionada, sino en el hecho de pensar a las afinidades  $K$  como variables independientes aleatorias.

En nuestro modelo, para adaptar el modelo de Lancet al modelo evolutivo de Geisler, proponemos pensar a la función promedio de las distribuciones de probabilidad de afinidad individuales,  $\Psi(K)$ , directamente como una función del número de interacciones exitosas,  $\Psi(L)$ , utilizando para ello la dependencia entre  $L$  y  $K$  que pudimos ver en la Ec. (2.9):

$$L = \frac{2.3R_g T}{\alpha} \log(K)$$

Además, para hacer el paso al continuo, adoptaremos para  $\Psi(L)$ , en el intervalo  $[0, B]$ , la forma de una distribución gaussiana, como aproximación de la distribución binomial propuesta por Lancet para el caso discreto.

Nos concentremos en un solo receptor del repertorio. En el caso de que al sistema olfativo que estamos considerando llegaran sólo olores del entorno (fondo), sin la presencia del nuevo olor a comida, el valor medio de la gaussiana será igual al de la distribución de Lancet,  $B/S$ , donde al igual que en el modelo de Lancet  $B$  representa el número de subsitios posibles de ligadura de cada receptor de nuestro repertorio y  $S$  representa la variabilidad de cada uno de los subsitios.

Pedimos también que  $\Psi(L)$  esté normalizada en el intervalo  $[0, B]$ , y fuera del intervalo definimos  $\Psi(L) = 0$ , debido a que el número mínimo de interacciones exitosas posibles ( $L$ ) es cero, el número máximo es  $B$ , y no pueden existir interacciones fuera de este rango.

En otras palabras, tenemos que la forma de la función promedio sin normalizar de las distribuciones de probabilidad de interacciones exitosas individuales para un receptor olfativo en presencia solamente de olores generales de fondo como:

$$\Psi_{SN}(L) = \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_0} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{L-B/S}{\sigma_0}\right)^2} & \text{si } L \in [0, B] \\ 0 & \text{si } L \notin [0, B] \end{cases} \quad (4.1)$$

donde  $\sigma_0 = \frac{B}{S} \left(1 - \frac{1}{S}\right)$ .

Normalizando a 1 en el intervalo  $[0, B]$ , nos queda:

$$\Psi(L) = \begin{cases} \frac{\Psi_{SN}(L)}{\int_0^B \Psi_{SN}(L) dL} & \text{si } L \in [0, B] \\ 0 & \text{si } L \notin [0, B] \end{cases} \quad (4.2)$$

Para el caso que los individuos de nuestra especie estén oliendo el nuevo olor específico del que será su alimento, mezclado con los olores de fondo debemos plantear las cosas en forma un poco distinta. Supongamos que entre los receptores del organismo hay uno que detecta este nuevo olor a comida con mayor afinidad que los otros, y supongamos que el número máximo de interacciones exitosas entre ese olor específico y este receptor es  $L_1$ . Supongamos además que hay suficiente concentración de ese olor como para ser detectado por este receptor especial. En ese caso la

distribución de probabilidades sin normalizar para ese receptor especial, cuando el olor del nuevo alimento está llegando al sistema olfativo mezclado con los olores del fondo, será:

$$\Psi_{O-SN}(L) = \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_1} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{L-L_1}{\sigma_1}\right)^2} & \text{si } L \in [0, B] \\ 0 & \text{si } L \notin [0, B] \end{cases} \quad (4.3)$$

donde  $L_1$  representa el número máximo de interacciones exitosas del nuevo olor con los receptores, y  $\sigma_1$  la desviación estándar de esta gaussiana. Notemos que no todos los receptores de este tipo (que tienen  $L_1$  interacciones exitosas) están ligándose al olor nuevo, por eso tenemos una gaussiana y no una delta de Dirac; pero sí podemos pensar que la mayoría de los receptores de este tipo estarán siendo activados por el olor a la nueva comida. Esto es así, ya que suponemos que el nuevo olor llega en concentraciones suficientes como para ser detectado, y además, que este receptor es el que capta mejor ese olor. Eso quiere decir que el nuevo olor permanecerá unido, al receptor particular que estamos considerando, más tiempo que la mayoría de los otros olores que le lleguen, que tienen afinidades menores, o que el nuevo olor llega en mayores concentraciones que los otros pocos olores del fondo que puedan llegar a tener alguna afinidad mayor hacia este receptor.

Esta nueva distribución gaussiana también deberá estar normalizada en  $[0, B]$  con lo cual nos queda:

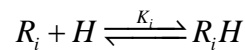
$$\Psi_O(L) = \begin{cases} \frac{\Psi_{O-SN}(L)}{\int_0^B \Psi_{O-SN}(L) dL}, & \text{si } L \in [0, B] \\ 0 & \text{si } L \notin [0, B] \end{cases} \quad (4.4)$$

En el caso de un repertorio formado por  $N$  tipos de receptores distintos, si comparáramos cada receptor con el olor del alimento, tendríamos para cada uno de ellos una distribución de interacciones exitosas para el caso en que no esté el nuevo olor presente y otra para el caso que si esté presente. Es decir que tendríamos  $2N$  funciones distribución. Las  $N$  distribuciones para el caso que el olor no esté presente serían todas iguales, mientras que las  $N$  distribuciones para el caso que el nuevo olor si esté presente serían todas funciones gaussianas normalizadas en  $[0, B]$  pero con valores medios correspondientes a la cantidad de interacciones positivas de cada uno de los receptores con el nuevo olor. Sin embargo, es importante notar que sólo interesa la función distribución del receptor con  $L$  máximo, porque sería en principio la que tiene su pico más alejado del valor medio  $B/S$  (correspondiente a la gaussiana cuando el nuevo olor no está presente) indicando que ese receptor es el que mejor

capta el nuevo olor y por lo tanto tenemos las dos curvas que estábamos buscando para poder aplicar el modelo evolutivo Bayesiano propuesto por Geisler. Explotaremos además la idea de que se conoce cuál es el  $L$  máximo del repertorio de receptores ( $L_1$ ) para definir cuál sería la desviación estándar  $\sigma_1$  de la gaussiana  $\Psi_o(L)$ , para el caso que el nuevo olor esté presente.

Como comentáramos en el capítulo 1, los distintos tipos de receptores tienen que pasar un cierto umbral de activación para poder enviar una señal a su glomérulo asociado. Es éste quien luego enviará la información al cerebro de que se ha percibido cierto olor (recordemos que de acuerdo al patrón de activación de los glomérulos, —referido tanto a cuáles glomérulos se activaron, como con qué intensidad— es que el cerebro puede distinguir que olor está percibiendo). Supongamos que para que un cierto tipo de receptor envíe señal a su glomérulo correspondiente, al menos el 10% de todos los receptores de ese tipo tienen que estar activados.

La cantidad de receptores de un tipo determinado que han sido activados puede calcularse como sigue. Supongamos que un receptor arbitrario  $R_i$  se une a un ligando (olor) particular  $H$  para formar el complejo receptor-ligando  $R_iH$ ,



Como vimos en el capítulo 2, la afinidad asociada es

$$K_i = \frac{[R_iH]}{[R_i][H]} \Rightarrow K_i [R_i][H] = [R_iH] \quad (4.5)$$

donde  $[R_i]$  es la concentración de receptores libres de tipo  $i$ , es decir que no están unidos al ligando  $H$ ,  $[H]$  es la concentración de ligando libre y  $[R_iH]$  es la concentración del complejo receptor ligando cuando la reacción está en equilibrio químico. Sea  $[R_i]_T$  la concentración de receptores de tipo  $i$ , antes de comenzar la reacción, entonces  $[R_i] = [R_i]_T - [R_iH]$ , y usando esto en la ecuación (4.5), nos queda:

$$\begin{aligned} K_i \{ [R_i]_T [H] - [R_iH][H] \} &= [R_iH] \\ \Rightarrow [R_i]_T [H] &= [R_iH] \left\{ \frac{1}{K_i} + [H] \right\} \\ \Rightarrow \frac{[R_iH]}{[R_i]_T} &= \frac{[H]}{[H] + \frac{1}{K_i}} \end{aligned}$$

Es decir que la fracción de receptores de tipo  $i$  que están unidos al ligando  $H$  es:

$$\frac{[R_i H]}{[R_i]_T} = \frac{K_i [H]}{1 + K_i [H]} \quad (4.6)$$

Con lo cual pedir que para una dada concentración de ligando  $[H]$  al menos el 10% de todos los receptores de un cierto tipo  $i$  estén activados, implica,

$$\begin{aligned} \frac{K_i [H]}{1 + K_i [H]} &\geq 0,1 \\ \Rightarrow [H] &= \frac{1}{9K_{\min}} \end{aligned} \quad (4.7)$$

donde  $K_{\min}$  es la afinidad mínima para que a esa concentración  $[H]$  haya activación del glomérulo, es decir para que la fracción de receptores de tipo  $i$  unidos al ligando  $H$  sea exactamente del 10%.

Volviendo al receptor especial de nuestro repertorio que captaba al nuevo olor-comida con mayor afinidad que el resto de los receptores del repertorio, supongamos que lo hace con una afinidad  $K_1$ , la cual está relacionada al número  $L_1$  de interacciones exitosas entre el olor nuevo y el receptor mediante la ecuación (2.8),

$$K_1 = e^{\frac{\alpha L_1}{R_s T}}$$

La fracción activada de los receptores de ese tipo para una concentración  $[H]$  será igual a  $\frac{K_1 [H]}{1 + K_1 [H]}$ , pero usando la ecuación (4.7) para remplazar  $[H]$  obtenemos:

$$\frac{K_1 [H]}{1 + K_1 [H]} = \frac{\frac{K_1}{9K_{\min}}}{1 + \frac{K_1}{9K_{\min}}}$$

Y reacomodando esta última ecuación en una expresión más simple, podemos escribir la fracción de receptores activados como

$$\frac{[R_i H]}{[R_i]_T} = \frac{K_1}{9K_{\min} + K_1} \quad (4.8)$$

Por otro lado recordemos que  $\Psi_{O-SN}(L)$  es la distribución de probabilidades para cada receptor cuando percibe el nuevo olor-comida, es decir que el valor que alcanza el pico de esa gaussiana,  $\Psi_{O-SN}(L_1)$ , representa la fracción de receptores de ese tipo que fueron activados con lo que,

$$\Psi_{o-SN}(L_1) = \frac{K_1}{9K_{\min} + K_1} \quad (4.9)$$

pero

$$\begin{aligned} \Psi_{o-SN}(L_1) &= \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_1} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{L_1-L_1}{\sigma_1}\right)^2} \\ \Rightarrow \Psi_{o-SN}(L_1) &= \frac{\sqrt{1}}{\sqrt{2\pi}\sigma_1} \end{aligned} \quad (4.10)$$

e igualando las ecuaciones (4.9) y (4.10) y despejando obtenemos:

$$\sigma_1 = \frac{9K_{\min} + K_1}{\sqrt{2\pi}K_1} \quad (4.11)$$

Por lo tanto, para tener la gaussiana  $\Psi_o(L)$  completamente caracterizada el problema se reduce a encontrar el valor de  $K_{\min}$  o lo que es análogo de  $L_{\min}$ , es decir la afinidad mínima, o la cantidad mínima de interacciones exitosas necesarias, para que se active el glomérulo, ya que utilizando la ecuación (2.8) o la ecuación (2.9) se puede pasar fácilmente de una a otra.

Para encontrar  $K_{\min}$  podemos nuevamente recordar que  $\Psi(L)$  representa la fracción de tipos de receptores con  $L$  interacciones exitosas para un olor dado. Como  $\Psi(L)$  está normalizado,  $N \int_{L_{\min}}^B \Psi(L) dL$  nos indica la cantidad de tipos de receptores con  $L \geq L_{\min}$ , donde  $N$  es la cantidad total de tipos de receptores del repertorio olfativo en cuestión.

Ahora supongamos que para una cierta concentración del nuevo olor-comida, tenemos exactamente  $N_1$  tipos de receptores que se activan con una misma cantidad de interacciones positivas  $L_1$ , la cual a su vez es la mayor cantidad de interacciones positivas que se observa entre los receptores de mi repertorio, es decir que no hay ningún receptor que se active con una cantidad de interacciones positivas mayor a  $L_1$ . Queremos que  $L_{\min}$  sea el mínimo valor de  $L$  que active exactamente  $N_1$  tipos de receptores, es decir

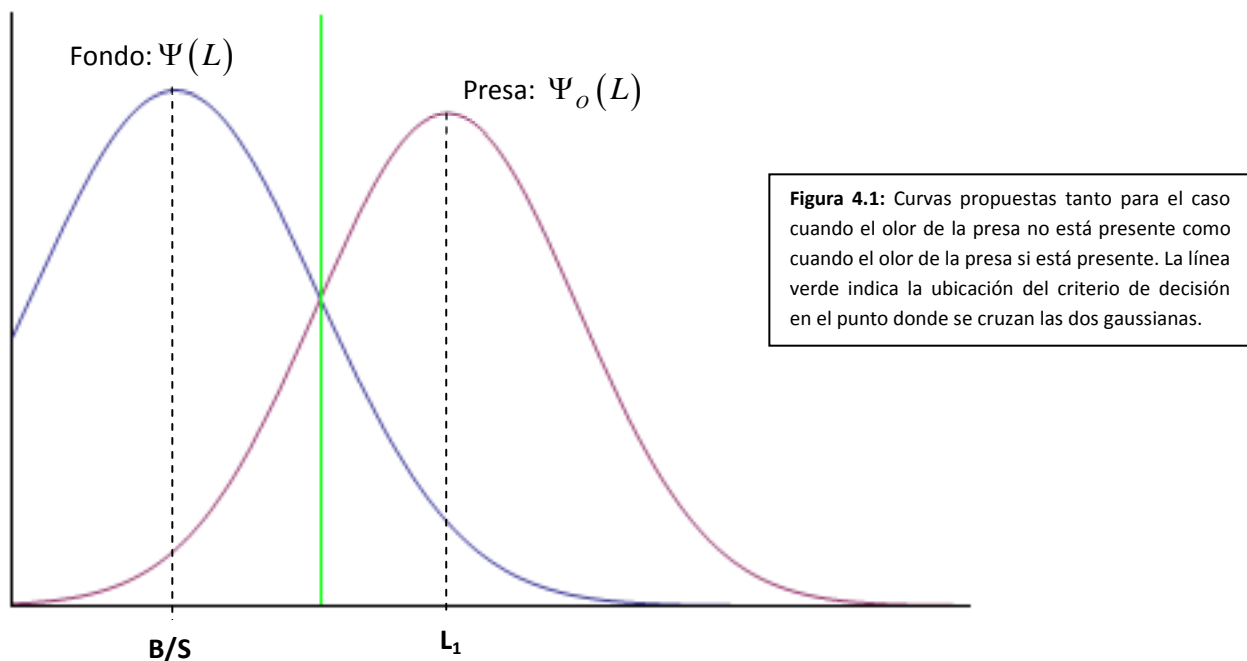
$$N \int_{L_{\min}}^B \Psi(L) dL = N_1$$

Por lo tanto, si conocemos  $B$ ,  $N$  y  $N_1$  podemos calcular  $L_{\min}$  por lo menos numéricamente empleando algún método para encontrar raíces.

Tanto  $B$  como  $N$  están determinados por el sistema en particular que estamos estudiando, y  $N_1$  es un valor que se puede observar fácilmente (en nuestra simulación

será tan simple como contar la cantidad de tipos de receptores que se unen al nuevo olor con la mayor afinidad), con lo cual ahora si tenemos un método para caracterizar completamente las dos gaussianas buscadas.

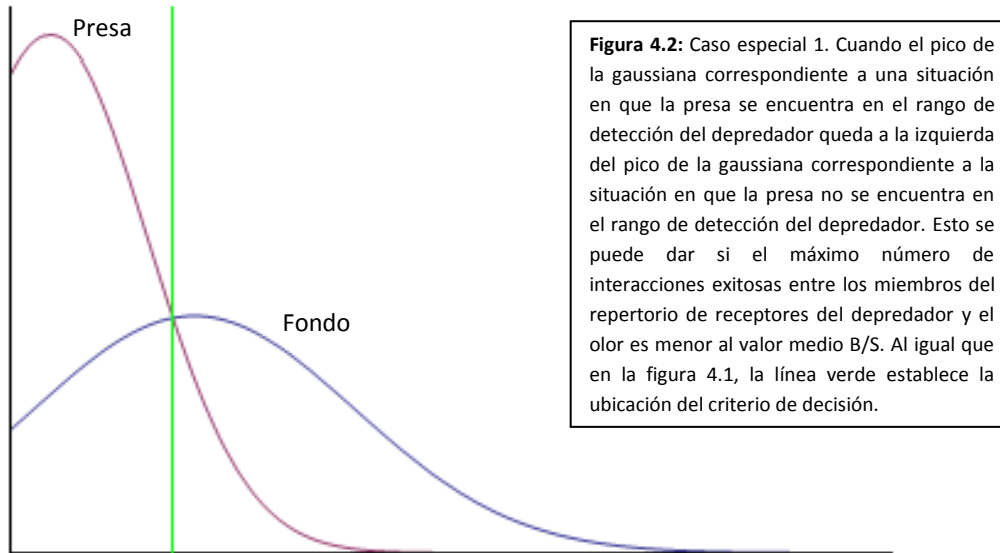
Habiendo determinado ya la forma funcional para el repertorio dado, tanto cuando el olor nuevo no está presente, como cuando si está presente, sólo nos resta establecer un criterio de decisión para poder aplicar el modelo de evolución Bayesiano presentado por Geisler. Nuestra propuesta es fijar el criterio de decisión en el punto donde se cruzan las dos gaussianas (Fig. 4.1).



De este modo, la probabilidad de un rechazo correcto, dado que el olor nuevo no está dentro del rango de detección del organismo, es el área bajo  $\Psi(L)$  a la izquierda del criterio de decisión (Fig. 4.1). La probabilidad de una falsa alarma, dado que el olor nuevo no está dentro del rango de detección, es el área bajo  $\Psi(L)$  a la derecha del criterio de decisión. La probabilidad de una omisión cuando el olor nuevo si está dentro del rango de detección, es el área bajo  $\Psi_o(L)$ , a la izquierda del criterio de decisión. Finalmente, la probabilidad de un acierto cuando el olor nuevo está dentro del rango de detección, es el área bajo  $\Psi_o(L)$  a la derecha del criterio de decisión.

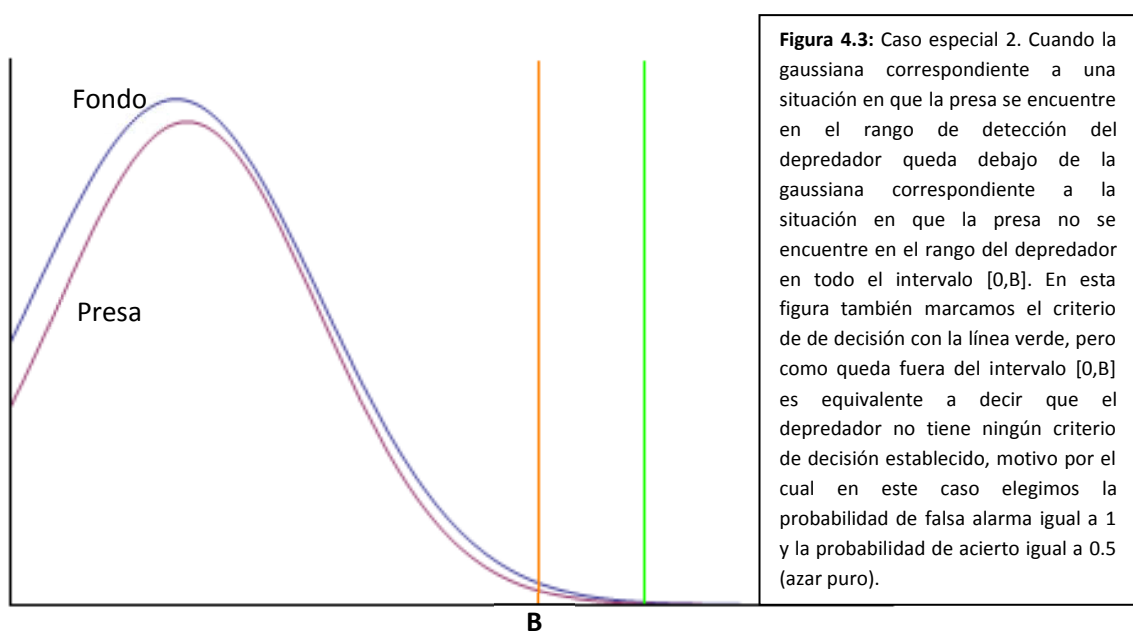
Notemos que hay algunos casos especiales que no debemos pasar por alto. Uno de ellos se da cuando el mayor número de interacciones exitosas entre los receptores y el olor nuevo es menor a B/S (Fig. 4.2). Aquí las gaussianas invertirán su posición por lo que hay que tener especial cuidado en el cálculo de las probabilidades.





Para ese caso especial tomamos el mismo criterio de decisión que antes, y sólo hay que notar que generalmente la probabilidad de una falsa alarma sería mayor que la de un rechazo correcto y la probabilidad de una omisión sería mayor que la de acertar.

Otro caso especial a tener en cuenta es la posibilidad de que las dos curvas no se corten en el intervalo  $[0, B]$ . Esto podría darse si la curva obtenida cuando el nuevo olor está presente,  $\Psi_o(L)$ , está por debajo de la curva correspondiente cuando el nuevo olor no está presente,  $\Psi(L)$ , para todo el intervalo  $[0, B]$  (Fig. 4.3).



En este caso, supondremos que la probabilidad de un rechazo correcto es igual a cero, porque el organismo no tendría ningún criterio definido que le permita decidir cuándo atacar y cuando no, por lo cual siempre que tenga hambre estaría atacando ante cualquier olor que se le presente. En cuanto a la probabilidad de acierto la elegimos igual a 0,5 porque al atacar la probabilidad de acertar sería completamente al azar.

## 4.2 Preparando la simulación

Habiendo especificado la forma de las curvas con y sin olor, y el criterio de decisión, se elaboró un programa en lenguaje C++ (en el Apéndice puede verse el código comentado utilizado en una de las simulaciones). Este programa nos permite simular el proceso evolutivo de un sistema olfativo. Un breve esquema del algoritmo utilizado es el siguiente:

- i. Definición de las constantes. Especialmente el número de subsitios de cada receptor ( $B$ ), la variabilidad de los subsitios ( $S$ ), la cantidad de olores importantes (presas) que el organismo (depredador) debe detectar ( $N_O$ ) y la cantidad inicial de tipos de receptores distintos ( $N_r$ ) de los individuos de la población de depredadores a estudiar.
- ii. Elección aleatoria de los olores a detectar y de los tipos receptores iniciales, es decir, fijar aleatoriamente los valores que toman cada uno de los subsitios de los olores a detectar y cada uno de los subsitios de los tipos de receptores iniciales.
- iii. Comparar cada tipo de receptor con cada uno de los olores a detectar y establecer para cada par el número de interacciones positivas ( $L$ ).
- iv. Para cada uno de los olores a detectar, comparar los valores obtenidos en iii para el número de interacciones positivas con cada tipo de receptor, determinar el mayor ( $L_1$ ) para cada olor y cuantos tipos de receptores del repertorio tienen ese  $L_1$ .
- v. Encontrar  $L_{min}$ , para cada olor de interés, utilizando la cantidad de tipos de receptores del repertorio que tienen  $L_1$  interacciones positivas.
- vi. Para cada olor de interés, encontrar el pico y el ancho de la gaussiana,  $\Psi_O(L)$ , correspondiente a un entorno donde ese olor de interés esté presente.
- vii. Encontrar la gaussiana correspondiente a un entorno donde no esté presente el olor de interés,  $\Psi(L)$ .

- viii. Encontrar el punto donde fijamos el criterio de decisión, es decir el punto donde se cortan  $\Psi_o(L)$  y  $\Psi(L)$ , para cada olor de interés comparado con el receptor que tiene  $L_1$  interacciones positivas con dicho olor.
- ix. Establecer a partir de ahí las probabilidades de rechazo correcto ( $P_{cr}$ ), falsa alarma ( $P_{fa}$ ), omisión ( $P_m$ ) y acierto ( $P_h$ ) para cada olor de interés. Notar que estas probabilidades se calculan utilizando el criterio de decisión calculado en viii y las gaussianas calculadas en vi y en vii.
- x. Hacer evolucionar la población de depredadores considerando que
  - Los nacimientos son proporcionales a la probabilidad de acierto
  - Las muertes son proporcionales a la probabilidad de rechazo correcto, omisión y falsa alarma
- xi. Calcular la cantidad de mutaciones a partir de la cantidad de nacimientos y crear nuevas poblaciones acorde a eso.
- xii. Volver al paso iii y repetir el proceso para cada población de depredadores incluyendo a las nuevas poblaciones.

Es importante hacer notar en el esquema anterior, que definimos una población como un conjunto de organismos cuyos repertorios de receptores son exactamente iguales. Si alguno o varios de los tipos de receptores tuvieran una configuración distinta en alguno o varios de los subsitios, constituiría una nueva población.

También vale la pena destacar que como el número de poblaciones que se pueden llegar a crear no es un número fijo, se usaron 'clases' para almacenar y trabajar con cada una de ellas. Las clases son estructuras del C++ que permite definir tipos de variables muy complejas. Las mismas pueden ser almacenadas en forma distribuida en la memoria de la computadora, lo que permite un mejor aprovechamiento de la misma.

Para calcular el número de nacimientos para cada población de depredadores en cada ciclo se utilizó la ecuación:

$$\text{Nacimientos} = N \cdot \left(1 - \frac{\text{PopTot}_1}{\text{MP}_1}\right) \cdot \sum_{i=1}^{N_o} \beta_{h,i} \cdot P_{h,i} \cdot R_{r2,i} \quad (4.12)$$

donde  $N$  es la cantidad de individuos de la población en cada ciclo,  $\text{PopTot}_1$  es el número total de depredadores incluyendo a todas las poblaciones,  $\text{MP}_1$  es el número máximo de depredadores que puede albergar el entorno (capacidad de carga),  $N_o$  es la cantidad de olores de interés,  $\beta_{h,i}$  es la tasa de nacimiento para esa población

cuando acierta al olor  $i$ ,  $P_{h,i}$  es la probabilidad de acierto al olor  $i$  para la población y  $R_{r2,i}$  es la probabilidad que tiene cada individuo de la población de encontrar al olor  $i$ .

Por otro lado, para calcular el número de muertes para cada población de depredadores en cada ciclo se utilizó la ecuación:

$$\text{Muertes} = N \cdot \sum_{i=1}^{N_o} \left( (\chi_{cr,i} \cdot P_{cr,i} + \chi_{fa,i} \cdot P_{fa,i}) \cdot (1 - R_{r2,i}) + (\chi_{m,i} \cdot P_{m,i} + \chi_{h,i} \cdot P_{h,i}) \cdot R_{r2,i} \right) \quad (4.13)$$

donde  $N$  es la cantidad de individuos de la población en cada ciclo,  $N_o$  es la cantidad de olores de interés,  $P_{cr,i}$ ,  $P_{fa,i}$ ,  $P_{m,i}$  y  $P_{h,i}$  son respectivamente las probabilidades de rechazo correcto, falsa alarma, omisión y acierto de la población para cada olor  $i$ ,  $\chi_{cr,i}$ ,  $\chi_{fa,i}$ ,  $\chi_{m,i}$  y  $\chi_{h,i}$  son las tasas de muerte respectivas para rechazo correcto, falsa alarma, omisión y acierto de la población para cada olor  $i$ , y  $R_{r2,i}$  es la probabilidad que tiene cada individuo de la población de encontrar al olor  $i$  —con lo cual  $(1 - R_{r2,i})$  es la probabilidad de no encontrarlo.

Además, para hacer las simulaciones se consideró:

- Que el entorno contiene sólo al organismo que queremos estudiar (depredador) y a su alimento (presas), donde cada tipo de presa se caracteriza por un olor particular (los olores de interés)
- Que las presas son organismos pasivos, como plantas, y los depredadores son organismos activos, que se mueven por el entorno en busca de la presa.
- Que las presas no evolucionan o lo hace en una escala de tiempo larga en comparación a los depredadores.
- Que todos los tipos de presas son igual de nutritivos para el organismo, es decir que son igual de importantes para su supervivencia.
- Que las presas están distribuidas uniformemente en el entorno y su cantidad no varía.
- Que los depredadores empiezan sin polimorfismo (es decir todos los depredadores tienen igual repertorio de receptores), pero a medida que evolucionan pueden aparecer polimorfismos que son los que caracterizan a cada población. Cabe recalcar que siguen siendo todos depredadores de la misma especie, pero los dividimos en poblaciones de acuerdo a como captan los olores de interés, es decir de acuerdo a su repertorio de receptores.
- Que la reproducción de los depredadores es asexual.
- Que existe una capacidad de carga para los depredadores (número máximo que puede alcanzar la cantidad total de depredadores).

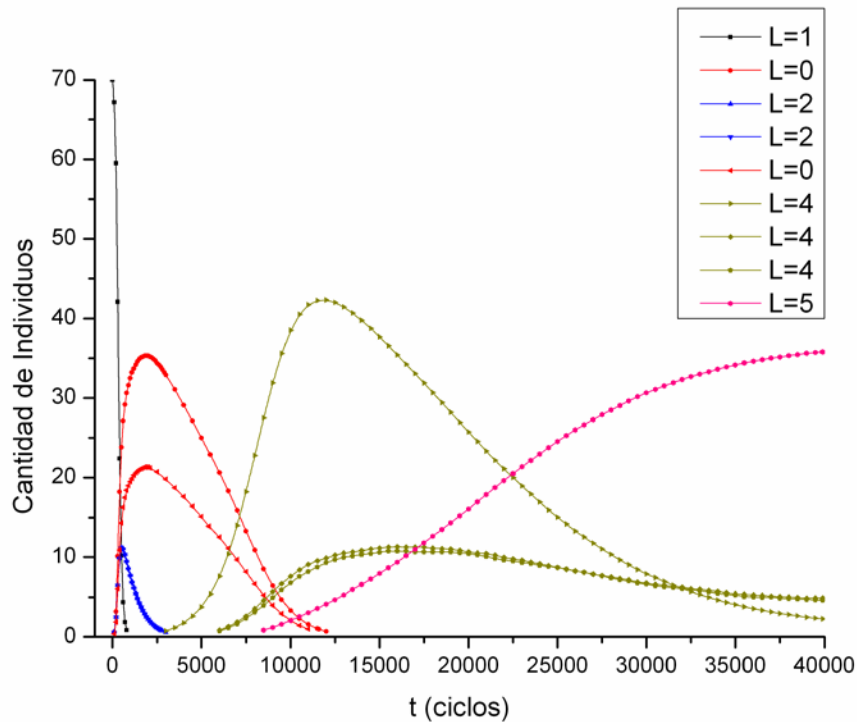
- Al igual que en el modelo de Lancet, todos los tipos de receptores del repertorio tienen igual cantidad de subsitios (B) e igual variabilidad (S).
- Las tasas de nacimiento para aciertos es la misma para todos los depredadores al encontrarse con cualquiera de las presas, es decir  $\beta_{h,i} = \beta_h \quad \forall i$ .
- Las tasas de muerte son las mismas para todos los depredadores al encontrarse con cualquiera de las presas, aunque pueden variar entre ellas, es decir  $\chi_{cr,i} = \chi_{cr}$ ,  $\chi_{fa,i} = \chi_{fa}$ ,  $\chi_{m,i} = \chi_m$  y  $\chi_{h,i} = \chi_h \quad \forall i$ .
- La probabilidad que tiene cada individuo de la población de encontrar a la presa con olor  $i$ , es la misma para todas las presas y para todos los individuos de la población, es decir  $R_{r2,i} = R_{r2} \quad \forall i$ .

### 4.3 Resultados de las simulaciones

Utilizando distintos valores para las constantes, se realizaron simulaciones utilizando el programa que puede verse en el Apéndice.

Primero testeamos el modelo suponiendo un único olor importante (un único tipo de presa) y un repertorio formado por un único tipo de receptor (Fig. 4.4)

De todas las poblaciones creadas y extinguidas a lo largo de la simulación, sólo se graficó aquellas que sobrepasaban en algún momento de su existencia, el 10% de la población máxima permitida. Para esta simulación en particular (Fig. 4.4) se utilizó  $B=5$  y  $S=4$ . Como puede observarse en la figura, cada vez que surge una población con un mejor nivel de detección de la presa que el de las poblaciones existentes (es decir, mayor número de interacciones exitosas  $L$ ), las poblaciones con menor valor de  $L$  tienden a extinguirse a medida que empiezan a crecer las nuevas que detectan mejor el olor de la presa.



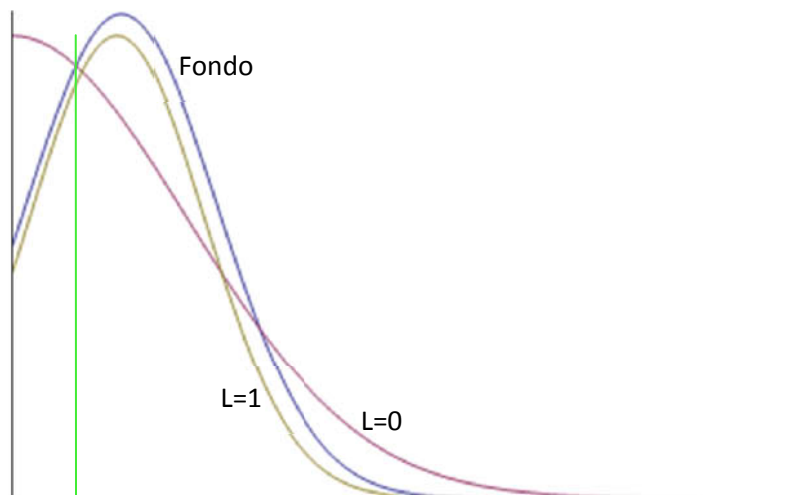
**Figura 4.4:** Cantidad de individuos de cada población en función del tiempo transcurrido medido en ciclos del programa. El gráfico que se muestra en esta figura corresponde a una simulación de un sistema con un único tipo de presa y donde el sistema olfativo de los depredadores posee un repertorio formado por único tipo de receptor. La simulación que se muestra en esta figura se realizó utilizando  $B=5$ ,  $S=4$  y número máximo permitido de depredadores=100. Los distintos colores representan distintas poblaciones con diferente número máximo de interacciones exitosas entre el olor de la presa y los miembros del repertorio del sistema olfativo de acuerdo al recuadro que puede observarse a la derecha del gráfico. Sólo se graficaron aquellas poblaciones de depredadores que sobrepasaron el 10% de la población máxima permitida en algún momento de la simulación.

Otras cosas importantes que podemos notar a partir de la Fig. 4.4 son:

- Hay varias poblaciones cuyo receptor tiene 4 interacciones exitosas con el olor de la presa ( $L=4$ ). Notemos que las que surgen después de que lo hizo la primera, crecen más lentamente porque compiten contra otra u otras igual de efectivas pero que ya tiene más individuos. De todas maneras, a medida que transcurre el tiempo (medido en ciclos), las poblaciones de igual  $L$  tienden a equipararse.
- Para tiempos bajos los aumentos y disminuciones del número de individuos de cada población son más rápidos, debido a las diferencias importantes entre las probabilidades de acierto, omisión, rechazo correcto y falsa alarma correspondientes entre poblaciones menos efectivas y poblaciones más efectivas en la detección de la presa.
- Cuando surge una población que detecta a la presa perfectamente ( $L=5$ ), pasa a ser la población que predomina. No se mostró en el dibujo por cuestiones de escala, pero se realizó una simulación más larga y se observó que la única población con  $L=5$  tiende a estabilizarse o a crecer cada vez

más lentamente y aparentemente las poblaciones con  $L=4$  no llegan a extinguirse completamente o tienden a hacerlo muy lentamente, en principio debido a su proximidad con la detección ideal.

- Un pequeño detalle a tener en cuenta es el de las poblaciones con  $L=0$ , graficadas en color rojo en la Figura 4.4. Tiene menos interacciones positivas que la población inicial sin embargo tiene más probabilidades de sobrevivir. Eso se debe a la elección del criterio de decisión para algunos casos especiales. En el caso concreto de esta simulación, lo que sucedió fue que para  $L=1$  la curva correspondiente a la gaussiana cuando el olor de la presa estaba presente, queda siempre debajo de la curva correspondiente a cuando sólo se detecta olor del fondo (Fig. 4.5) con lo cual  $P_h=0.5$ , mientras que para  $L=0$   $P_h>0.5$ , lo que indicaría que el organismo con  $L=0$  sería más efectivo. Esta es una limitación del modelo tal como está pero suponemos que se podría solucionar fácilmente modificando la definición de las probabilidades para el caso en que el pico de la gaussiana correspondiente a una situación en la cual el olor de la presa esté presente quede a la izquierda del pico de la gaussiana correspondiente a la situación en la cual sólo se detecte el fondo. La propuesta sería tomar el criterio de decisión en el segundo punto donde se cortan las curvas de fondo con la de  $L=0$  (el corte que se observa más a la derecha) y si ese segundo punto de cruce se diera para valores mayores a  $B$ , entonces al igual que hacíamos para el otro caso especial, tomar la probabilidad de falsa alarma igual a uno y la de acierto igual a 0,5.

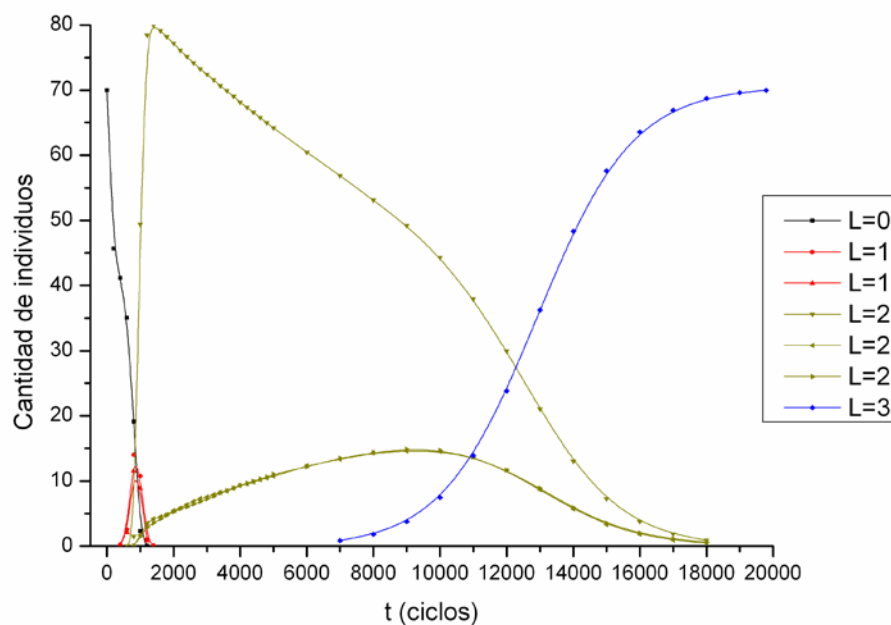


**Figura 4.5:** Motivo de la limitación del modelo para los primeros ciclos de la simulación que puede presentarse en algunos casos, puesta de manifiesto en el ejemplo mostrado en la Fig. 4.4. Al igual que en otras figuras la línea verde representa la ubicación del criterio de decisión. En ese ejemplo lo que sucedió fue que para  $L=1$  la curva quedaba por debajo de la curva correspondiente a sólo detectar el olor del fondo con lo cual la probabilidad de acierto es igual a 0,5, mientras que para  $L=0$  la probabilidad de acierto es mayor a 0,5 lo que indicaría que ese depredador sería más efectivo en la detección de la presa cuando sabemos que no es así. Esta es una limitación del modelo tal como está pero suponemos se podría solucionar fácilmente modificando la definición de las probabilidades cuando el pico de la curva con olor quede a la izquierda de la sin olor.

De todos modos, y a pesar de la pequeña, y en principio fácilmente solucionable limitación del modelo, es importante destacar que esta se presenta sólo en algunos casos y en los comienzos de la simulación, pero no afecta para nada los valores finales de la simulación a los cuales convergen las poblaciones de depredadores estudiados.

Otra forma de que este efecto no deseado en los primeros ciclos de la simulación no se manifieste, sin hacer ninguna modificación a los valores elegidos para las probabilidades en los casos especiales, es tomando  $B/S$  más cercano a 0 que a uno, como hicimos en la simulación que podemos ver en la Fig. 4.6.

Para la figura 4.6 usamos  $B=3$  y  $S=8$ . Notar que a pesar que la variabilidad  $S$  es el doble que la utilizada en la simulación que se muestra en la Fig. 4.4, al tomar un número de subsitios  $B$  sólo un 25% menor al utilizado anteriormente el sistema converge mucho más rápido (20.000 ciclos contra 40.000 de la simulación anterior). El comportamiento es similar al de la Fig. 4.4, pero no tenemos el problema de  $L=0$  que teníamos antes.



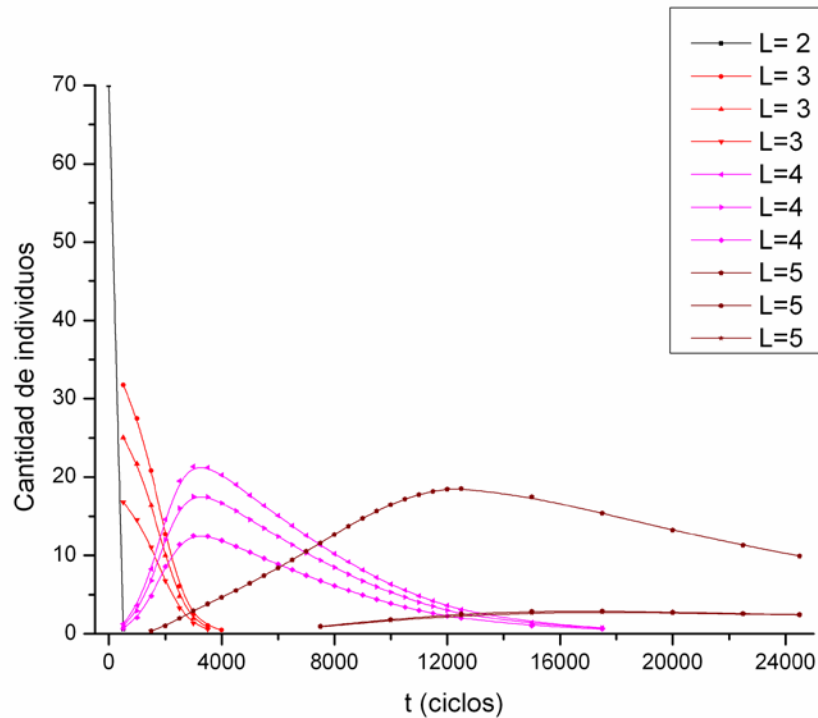
**Figura 4.6:** Cantidad de individuos de cada población en función del tiempo transcurrido medido en ciclos del programa. El gráfico que se muestra en esta figura corresponde a una simulación de un sistema con un único tipo de presa y donde el sistema olfativo de los depredadores posee un repertorio formado por único tipo de receptor. Para esta simulación se utilizó  $B=3$ ,  $S=8$  y número máximo permitido de depredadores=100. Los distintos colores representan distintas poblaciones con diferente número máximo de interacciones exitosas entre el olor de la presa y los miembros del repertorio del sistema olfativo de acuerdo al recuadro que puede observarse a la derecha del gráfico. Sólo se graficó aquellas poblaciones de depredadores que sobrepasaron el 10% de la población máxima permitida en algún momento de la simulación.



En la figura 4.6 es también interesante notar cómo cambia la pendiente para las poblaciones con muy buen reconocimiento de la presa ( $L=2$ ) después de que surge la población con reconocimiento perfecto ( $L=3$ ) con respecto a antes de que surja. Notemos que cuando surge la primera población con  $L=2$  su número de individuos crece rápidamente a medida que se extinguen las poblaciones menos efectivas para detectar a la presa. Cuando surge otra población con  $L=2$ , es tan efectiva como la que había surgido anteriormente entonces estas poblaciones comienzan a competir entre ellas en igualdad de condiciones, por lo cual la que surgió primero tiende a disminuir su cantidad de individuos mientras la que surgió después tiende a aumentarlos convergiendo hacia el mismo número de individuos para las dos poblaciones. Pero antes de que eso sucede surge otra población con reconocimiento perfecto del olor de la presa y comienza a competir con ellas por lo cual esas poblaciones menos efectivas que la que acaba de aparecer tienden a extinguirse las dos mientras la nueva población crece. Es decir que la población con  $L=2$  que había surgido primero ya estaba disminuyendo debido a que estaba compitiendo contra otra población igual de efectiva, pero cuando surge la población con  $L=3$  pasa a disminuir más rápidamente debido a que pasa a competir contra una población más efectiva y por eso el cambio en la pendiente.

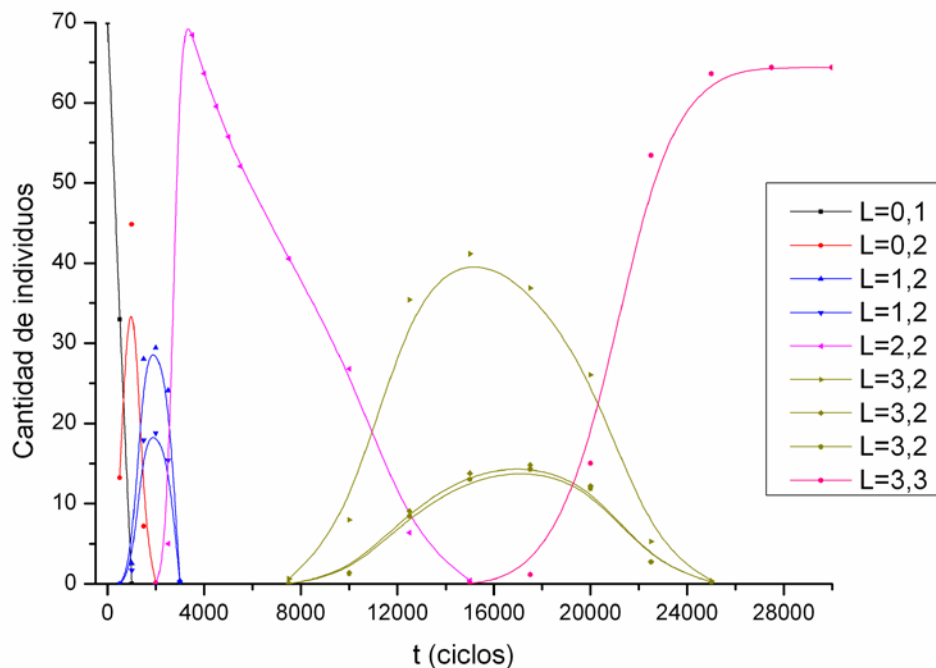
Luego de haber probado que el modelo convergía a los valores esperados para el caso de un repertorio con un único tipo de receptor pasamos a estudiar casos con más tipos de receptores.

En la Figura 4.7 pueden observarse los resultados obtenidos para el caso de un repertorio con 2 tipos de receptores y una única presa (es decir un solo olor importante). En este caso, también cada vez que aparece una población más eficiente tiende a extinguir a las menos eficientes, pero luego de hacer evolucionar el sistema, no habrá una única población que detecte perfectamente el olor de la presa sino que serán muchas debido a que un receptor puede ajustarse para detectar a la presa perfectamente pero el otro receptor puede estar en cualquier estado posible (se pide que siempre haya dos tipos de receptores por lo cual los dos tipos de receptores no pueden ser iguales). Es decir que en este caso también sobreviven las poblaciones que mejor detectan la presa a expensas de las que no lo hacen tan bien, pero como no hay una única población con detección perfecta, y el ambiente tiene una capacidad de carga el número de individuos de cada población que detecta perfectamente a la presa es mucho menor a si hubiera una única población con detección perfecta —el número de individuos de cada población tiende a ser el número total de individuos permitidos dividido el número de poblaciones que detectan a la presa perfectamente.



**Figura 4.7:** Cantidad de individuos de cada población en función del tiempo transcurrido medido en ciclos del programa. El gráfico que se muestra en esta figura corresponde a una simulación de un sistema con un único tipo de presa y donde el sistema olfativo de los depredadores posee un repertorio formado por dos tipos de receptores. Para esta simulación se utilizó  $B=5$ ,  $S=4$  y número máximo permitido de depredadores=100. Los distintos colores representan distintas poblaciones con diferente número máximo de interacciones exitosas entre el olor de la presa y los miembros del repertorio del sistema olfativo de acuerdo al recuadro que puede observarse a la derecha del gráfico. Sólo se graficó aquellas poblaciones de depredadores que sobrepasaron el 10% de la población máxima permitida en algún momento de la simulación.

Por otro lado, en la Figura 4.8 podemos observar los resultados de una simulación realizada considerando repertorios con 2 tipos de receptores para los depredadores y 2 tipos de presas distintas (es decir dos olores importantes). Notemos que los resultados obtenidos son muy similares a los que pudimos ver para el caso de depredadores con repertorios formados por un único tipo de receptor y un único tipo de presa. La novedad es que empiezan a influir las identificaciones parciales de las presas, pero aquí también los depredadores que detectan más presas y con mayor número de interacciones exitosas ( $L$ ) son los que sobreviven mientras los otros se extinguen. En este caso el modelo también sigue convergiendo al resultado esperado, es decir que después de un tiempo, sólo sobrevive la población de depredadores que detecta perfectamente a las dos presas.

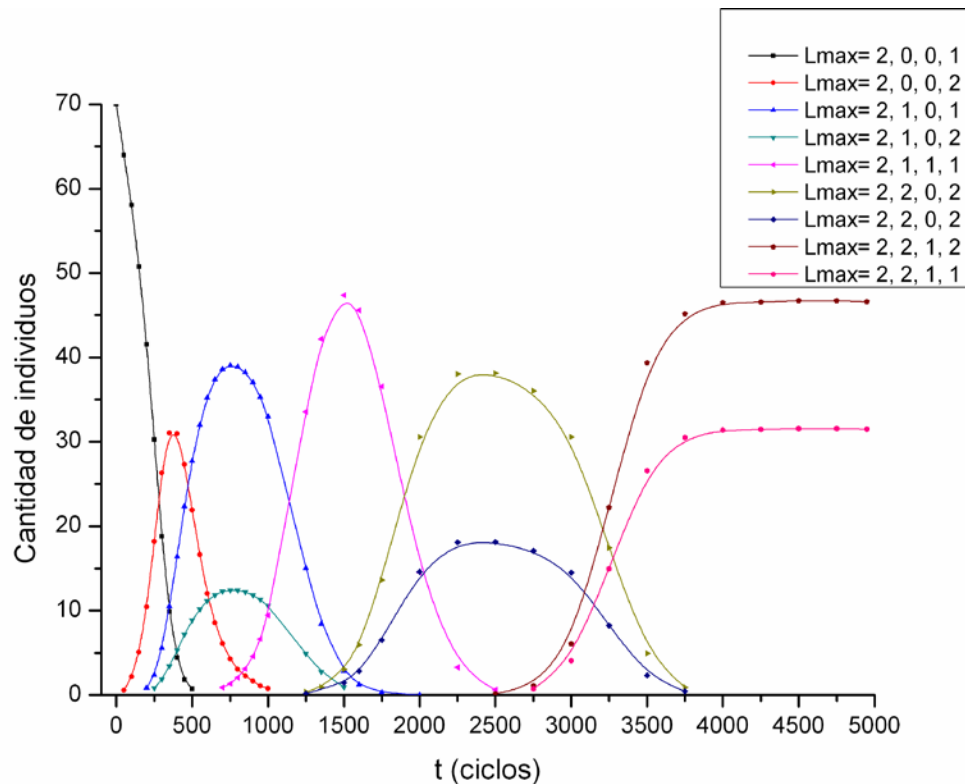


**Figura 4.8:** Cantidad de individuos de cada población en función del tiempo transcurrido medido en ciclos del programa para un sistema con dos tipos de presas y donde el sistema olfativo de los depredadores posee un repertorio formado por dos tipos de receptores. Para esta simulación se utilizó  $B=3$ ,  $S=8$  y número máximo permitido de depredadores=100. Sólo se graficó aquellas poblaciones de depredadores que sobrepasaron el 10% de la población máxima permitida en algún momento de la simulación. Los distintos colores representan distintas poblaciones con diferente número máximo de interacciones exitosas entre el olor de la presa y los miembros del repertorio del sistema olfativo de acuerdo al recuadro que puede observarse a la derecha del gráfico. En dicho recuadro cada uno de los números separados con coma indica el número máximo de interacciones exitosas entre los miembros del repertorio olfativo del depredador y el olor de cada uno de los tipos de presa para cada población (el primer número corresponde a la interacción con el olor del primer tipo de presa y el segundo número a la interacción con el segundo tipo de presa).

Por último se realizó una simulación para depredadores con repertorios formados por 2 tipos de receptores y 4 tipos de presas (Fig. 4.9):

En esta simulación se pueden observar algunas cosas muy interesantes. Por un lado el reconocimiento total o parcial de las distintas presas se vuelve mucho más importante. Acá también las poblaciones de depredadores que pueden reconocer más presas o mejor (es decir con mayor número de interacciones exitosas para alguno o varios de los receptores de su repertorio) son las que sobreviven mientras las otras tienden a extinguirse. Sin embargo, es importante notar que en este caso no hay reconocimiento total de un solo olor, sino que al depredador le conviene tener el mejor reconocimiento parcial posible de una mayor cantidad de tipos de presas en lugar de reconocer un único tipo de presa de manera perfecta. Por otro lado, cuando las poblaciones alcanzan un estado de equilibrio no es una única población de depredadores la que sobrevive. Podemos ver en este ejemplo que al final de la simulación sobreviven las dos poblaciones que detectan a los 4 tipos de presas. La población predominante en este ejemplo es la que detecta 3 tipos de presas muy bien y una regular ( $L=2,2,1,2$ ), pero también sobrevive, con una cantidad de individuos

menor pero para nada despreciable, otra población que detecta 2 tipos de presas muy bien y dos de manera regular ( $L=2,2,1,1$ ).

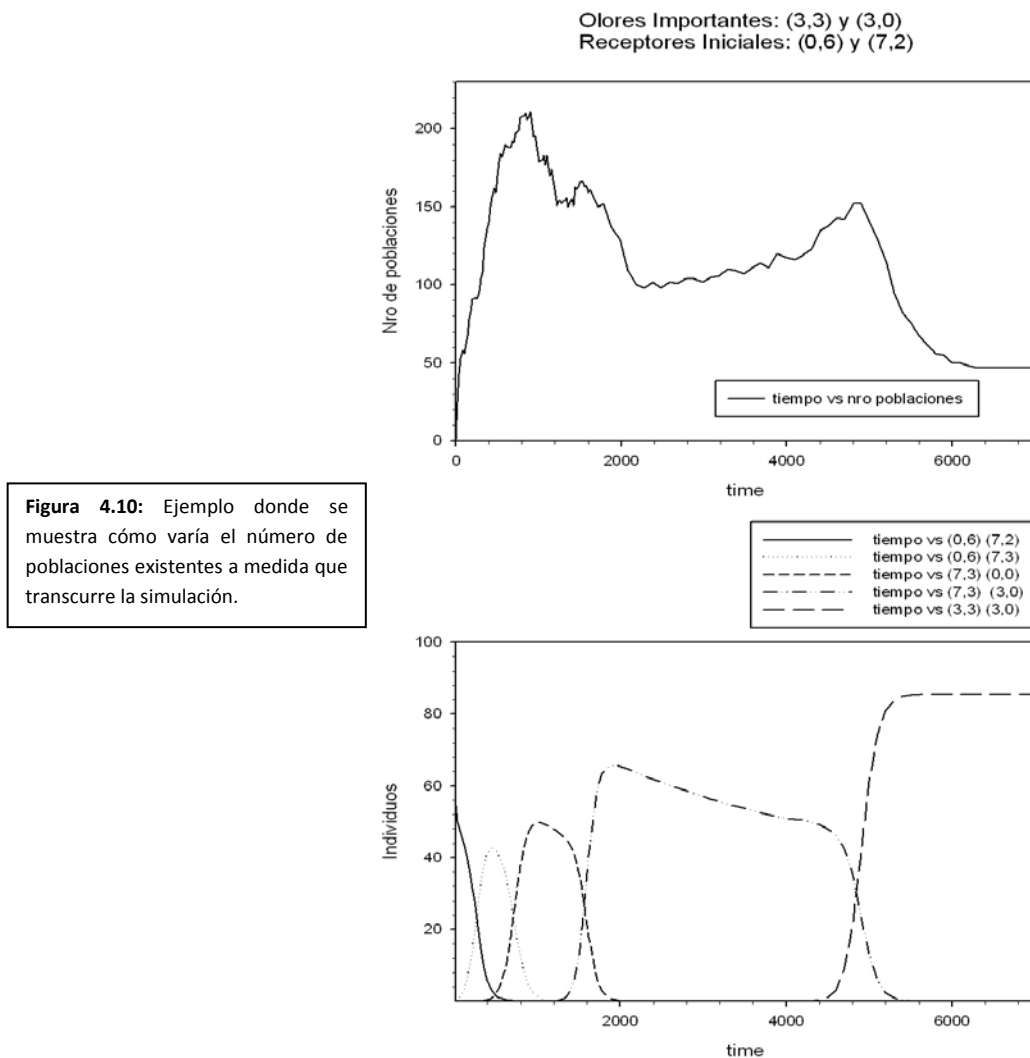


**Figura 4.9:** Cantidad de individuos de cada población en función del tiempo transcurrido medido en ciclos del programa para una sistema con cuatro tipos de presas y donde el sistema olfativo de los depredadores posee un repertorio formado por dos tipos de receptores. Para esta simulación se utilizó  $B=3$ ,  $S=8$  y número máximo permitido de depredadores=100. Sólo se graficó aquellas poblaciones de depredadores que sobrepasaron el 10% de la población máxima permitida en algún momento de la simulación. Los distintos colores representan distintas poblaciones con diferente número máximo de interacciones exitosas entre el olor de la presa y los miembros del repertorio del sistema olfativo de acuerdo al recuadro que puede observarse a la derecha del gráfico. En dicho recuadro cada uno de los números separados con coma indica el número máximo de interacciones exitosas entre los miembros del repertorio olfativo del depredador y el olor de cada uno de los tipos de presa para cada población (el primer número corresponde a la interacción con el olor del primer tipo de presa, el segundo número a la interacción con el segundo tipo de presa, etc.)

También se estudió como varía la cantidad de poblaciones de depredadores a medida que evoluciona el sistema (Fig. 4.10).

Como puede observarse en la figura 4.10, al principio de la simulación el número de poblaciones crece rápidamente, debido a que puede haber muchas poblaciones muy poco eficientes. Cuando una población un poco más eficiente empieza a establecerse (la población (7,3) (0,0) de la Fig. 4.10) el número de poblaciones tiende a disminuir porque se van extinguiendo las poblaciones menos eficientes. Disminuyen hasta un cierto valor que corresponde a la cantidad de poblaciones con igual eficiencia que puede existir con el mismo valor de  $L$  que la población mencionada. La cantidad de poblaciones se mantiene estable en torno a ese valor hasta que surge una población más eficiente todavía (en la Fig. 4.10, la población

(7,3) (3,0)). Cuando empieza a surgir esta nueva población más eficiente el número de poblaciones empieza a crecer pero en el momento que se estabiliza esta nueva población de nuevo empieza a decrecer el número de poblaciones porque empiezan a extinguirse las poblaciones menos eficientes. Esta población que identifica muy bien una presa y parcialmente a la otra se mantiene durante bastante tiempo, y el número de poblaciones tiende a subir levemente porque van apareciendo de a poco otras poblaciones igual de eficientes. Esto sigue así hasta que aparece una población que puede identificar perfectamente los dos tipos de presas (la población (7,3) (3,0) de la Fig. 4.10). De nuevo al surgir esta población crece el número de poblaciones hasta que se establece y comienza a extinguir a las poblaciones menos eficientes con lo cual el número de poblaciones vuelve a disminuir esta vez hasta el menor valor posible. Notemos que por más que la población con identificación perfecta de las presas sea la única que sobrevive el número de poblaciones no disminuye hasta 1, porque constantemente están surgiendo mutaciones de esa población ideal, por más que se extingan rápidamente. Además, de manera similar a lo discutido para la simulación presentada en la Fig. 4.4, poblaciones que identifiquen perfectamente una de las presas y regularmente la otra presa, pueden también llegar a sobrevivir aunque más no sea de una manera residual (es decir, con muy pocos individuos).



## 4.4 Conclusiones

Basados en el modelo de receptor olfativo de Lancet presentado en el capítulo 2 y en el modelo evolutivo de Geisler presentado en el capítulo 3, desarrollamos un modelo evolutivo para el sistema olfativo, aplicable a un repertorio de muchos receptores.

Utilizando el modelo desarrollado, se diseñó un algoritmo que nos permitiera hacer simulaciones y se desarrolló un programa en lenguaje C++. Con este programa se realizaron diversas simulaciones y se pudo ver que el modelo converge a los resultados esperados, tanto para sistemas olfativos formados por un repertorio con un único tipo de receptor como para sistemas olfativos formados por un repertorio con muchos tipos de receptores.

También se pudo observar que cuando hay más tipos de presas que tipos de receptores, al depredador le conviene tener su sistema olfativo regulado de forma tal que detecte medianamente bien muchos olores en vez de tener un sistema olfativo que detecte muy bien el olor de un único tipo de presa y muy mal los olores de las otras presas.

## 4.5 Propuestas para el futuro

El modelo presentado en este trabajo abre las puertas para seguir analizando y explorando muchos otros aspectos evolutivos del sistema olfativo. Algunas propuestas para continuar el presente trabajo son:

- Analizar otra manera de definir las probabilidades para los casos especiales mencionados, para ampliar los alcances del modelo de modo que incluya sin problemas también los primeros momentos del proceso evolutivo. Una posibilidad es definir las de la manera alternativa que se propone durante el análisis de la simulación correspondiente a la Fig. 4.4.
- Intentar optimizar la velocidad de ejecución del programa de modo que permita realizar simulaciones para valores mayores de B y N en tiempos no tan largos.
- Analizar casos concretos como por ejemplo moscas (N=60), peces (N=100), etc.
- Considerar que no todos los tipos de presas son igual de nutritivos.
- Suponer que el número o densidad de presas en el entorno puede variar y a su vez ser distintos para distintos tipos de presas.

- Suponer que las presas también evolucionan o lo hacen en tiempos comparables a los tiempos de evolución del depredador.
- Considerar reproducción sexual de los depredadores, es decir que dos individuos con repertorios distintos se unan para formar un tercer individuo con otro repertorio cuyas características dependan de las características de los repertorios de sus progenitores, en vez de considerar que individuos de una dada población sólo puede generar más individuos de la misma población y sólo genera individuos de otra población por mutación. Estudiar como cambiaría el modelo en este caso.
- Estudiar co-evolución de depredadores y presas.
- Suponer reproducción sexual de las presas.

---

## Referencias

- [1] Firestein, S., How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* **413**, 211-218 (2001).
- [2] Mombaerts, P. *et al.* Visualizing an olfactory sensory map. *Cell* **87**, 675–686 (1996).
- [3] Buck, L. & Axel, R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* **65**, 175–187 (1991).
- [4] Sosinsky, A., Glusman, G. & Lancet, D. The genomic structure of human olfactory receptor genes. *Genomics* **70**, 49–61 (2000).
- [5] Clyne, P. J. *et al.* A novel family of divergent seven-transmembrane proteins: candidate odorant receptors in *Drosophila*. *Neuron* **22**, 327–338 (1999).
- [6] Vosshall, L. B., Amrein, H., Morozov, P. S., Rzhetsky, A. & Axel, R. A spatial map of olfactory receptor expression in the *Drosophila* antenna. *Cell* **96**, 725–736 (1999).
- [7] Lynch, J. W. & Barry, P. H. Action potentials initiated by single channels opening in a small neuron (rat olfactory receptor). *Biophys J.* **55**, 755–768 (1989).
- [8] Menini, A., Picco, C. & Firestein, S. Quantal-like current fluctuations induced by odorants in olfactory receptor cells. *Nature* **373**, 435–437 (1995).
- [9] Sinnarajah, S. *et al.* RGS2 regulates signal transduction in olfactory neurons by attenuating activation of adenylyl cyclase III. *Nature* **409**, 1051–1055 (2001).
- [10] Dawson, T. M. *et al.* Beta-adrenergic receptor kinase-2 and beta-arrestin-2 as mediators of odorant-induced desensitization. *Science* **259**, 825–829 (1993).
- [11] Schleicher, S., Boekhoff, I., Arriza, J., Lefkowitz, R. J. & Breer, H. A  $\beta$ -adrenergic receptor kinase-like enzyme is involved in olfactory signal termination. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **90**, 1420–1424 (1993).
- [12] Fadool, D. A. & Ache, B. W. Plasma membrane inositol 1,4,5-trisphosphate-activated channels mediate signal transduction in lobster olfactory receptor neurons. *Neuron* **9**, 907–918 (1992).
- [13] Krieger, J., Mameli, M. & Breer, H. Elements of the olfactory signaling pathways in insect antennae. *Invert. Neurosci.* **3**, 137–144 (1997).
- [14] Boekhoff, I., Michel, W. C., Breer, H. & Ache, B. W. Single odors differentially stimulate dual second messenger pathways in lobster olfactory receptor cells. *J. Neurosci.* **14**, 3304–3309 (1994).
- [15] Ache, B. W. & Zhainazarov, A. Dual second-messenger pathways in olfactory transduction. *Curr. Opin. Neurobiol.* **5**, 461–466 (1995).
- [16] Mori, K. & Yoshihara, Y. Molecular recognition and olfactory processing in the mammalian olfactory system. *Prog. Neurobiol.* **45**, 585–619 (1995).
- [17] Duchamp-Viret, P., Chaput, M. A. & Duchamp, A. Odor response properties of rat olfactory receptor neurons. *Science* **284**, 2171–2174 (1999).



- [18] Araneda, R. C., Kini, A. D. & Firestein, S. The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nature Neurosci.* **3**, 1248–1255 (2000).
- [19] Meister, M. & Bonhoeffer, T. Tuning and topography in an odor map on the rat olfactory bulb. *J. Neurosci.* **21**, 1351–1360 (2001).
- [20] Rubin, B. D. & Katz, L. C. Optical imaging of odorant representations in the mammalian olfactory bulb. *Neuron* **23**, 499–511 (1999).
- [21] Uchida, N., Takahashi, Y. K., Tanifuji, M. & Mori, K. Odor maps in the mammalian olfactory bulb: domain organization and odorant structural features. *Nature Neurosci.* **3**, 1035–1043 (2000).
- [22] Dudai, Y. The smell of representations. *Neuron* **23**, 633–635 (1999).
- [23] Rubin, B. D. & Katz, L. C. Spatial coding of enantiomers in the rat olfactory bulb. *Nature Neurosci.* **4**, 355–356 (2001).
- [24] Dulac, C. & Axel, R. A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. *Cell* **83**, 195–206 (1995).
- [25] Matsunami, H. & Buck, L. B. A multigene family encoding a diverse array of putative pheromone receptors in mammals. *Cell* **90**, 775–784 (1997).
- [26] Ryba, N. J. & Tirindelli, R. A new multigene family of putative pheromone receptors. *Neuron* **19**, 371–379 (1997).
- [27] Herrada, G. & Dulac, C. A novel family of putative pheromone receptors in mammals with a topographically organized and sexually dimorphic distribution. *Cell* **90**, 763–773 (1997).
- [28] Jia, C. & Halpern, M. Subclasses of vomeronasal receptor neurons: differential expression of G proteins (Gi<sub>2</sub> and Go<sub>1</sub>) and segregated projections to the accessory olfactory bulb. *Brain Res.* **719**, 117–128 (1996).
- [29] Krieger, J. *et al.* Selective activation of G protein subtypes in the vomeronasal organ upon stimulation with urine-derived compounds. *J. Biol. Chem.* **274**, 4655–4662 (1999).
- [30] Del Punta, K., Rothman, A., Rodriguez, I. & Mombaerts, P. Sequence diversity and genomic organization of vomeronasal receptor genes in the mouse. *Genome Res.* **10**, 1958–1967 (2000).
- [31] Pantages, E. & Dulac, C. A novel family of candidate pheromone receptors in mammals. *Neuron* **28**, 835–845 (2000).
- [32] Martini, S., Silvotti, L., Shirazi, A., Ryba, N. J. & Tirindelli, R. Co-expression of putative pheromone receptors in the sensory neurons of the vomeronasal organ. *J. Neurosci.* **21**, 843–848 (2001).
- [33] Rodriguez, I., Feinstein, P. & Mombaerts, P. Variable patterns of axonal projections of sensory neurons in the mouse vomeronasal system. *Cell* **97**, 199–208 (1999).
- [34] Belluscio, L., Koentges, G., Axel, R. & Dulac, C. A map of pheromone receptor activation in the mammalian brain. *Cell* **97**, 209–220 (1999).
- [35] Leinders-Zufall, T. *et al.* Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. *Nature* **405**, 792–796 (2000).
- [36] Chang, R.; “Química”; McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.; 7ma. Ed.; Colombia (2002).
- [37] Lancet, D., Sadovsky, E. & Seidemann, E.; Probability model for molecular recognition in biological receptor repertoires: Significance to the olfactory system. *PNAS* **90**, 3715–3719 (1993).
- [38] Burnet, F. M.; *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **32**, 1–8 (1963)
- [39] De Boer, R. J. & Pereleson, A. S.; *J. Theor. Biol.* **149**, 381–424 (1991)

- [40] Atkins, P. & de Paula, J.; “Atkins’ Physical Chemistry”; Oxford University Press; 8va. Ed.; Italy (2006)
- [41] Lancet, D.; *Annu. Rev. Neurosci.* **9**, 329-355 (1986).
- [42] Devos, M., Patte, F., Rouault, J. & Laffort, P.; “Standardized Human Olfactory Thresholds”; IRL, Oxford, U.K. (1990).
- [43] Buck, L. & Axel, R.; *Cell* **65**, 175-187 (1991).
- [44] Geisler, W. S. & Diehl, R. L.; Bayesian natural selection and the evolution of perceptual systems; *Ph. Tr. R. Soc. Lond. B* **357**, 419-448 (2002).
- [45] Williams, G. C.; “Adaptation and natural selection”; Princeton University Press (1966).
- [46] Shannon, C.; A mathematical theory of communication; *Bell Syst. Tech. J.* **27**, 379-423 (1948).
- [47] Attneave, F.; Some informational aspects of visual perception; *Psychol. Rev.* **61**, 183-193 (1954).
- [48] Barlow, H. B.; Possible principles underlying the transformations of sensory messages. In *Sensory communication* (ed. W. A. Rosenblith), pp. 217-234. Cambridge, MA:MIT Press (1961)

---

## Apéndice

# Código utilizado en las simulaciones

```

// *****
// *
// *      Simulación de la evolución del Sistema      *
// *      Olfativo de una población de depredadores  *
// *
// *****

#include <stdio.h>
#include <string.h>
#include <sstream>
#include <iostream>
#include <../cpp/nr3/nr3.h>      //Para poder usar erf.h y roots.h
#include <../cpp/nr3/erf.h>     //Para poder usar la función error erf
#include <../cpp/mymath.h>      //Para usar Pi

////////////////////////////////////
// De ahora en adelante
// cr : Rechazo Correcto (Correct rejection)
// m  : Omisión (Misses)
// h  : Acierto (Hits)
// fa : Falsa alarma (False Alarm)
// 1  : Depredador (Predator)
// 2  : Presa (Prey)

////////////////////////////////////
//DECLARACION DE LAS FUNCIONES QUE VOY A USAR//
////////////////////////////////////

double IntegralGaussiana(double, double, double, double);
void Prob(int nro_de_olor_i, double &t_pcr, double &t_pm);
inline int vec2ind(int S, int B, int vec[]);
inline int ind2vec(int ind, int S, int B, int j);
void bubbleSort(int numbers[], int array_size);

////////////////////////////////////
//VALORES INICIALES Y VARIABLES GLOBALES//
////////////////////////////////////

int nsteps=1;      //Nro de pasos realizados entre 2 archivos grabados

double
    MP1=100;      //Población máxima de depredadores

int const

```

```

    Nod=2,      //Nro de olores importantes (nro de presas <>)
    Ntrec=2,   //Nro de tipos de receptores de la población inicial
    B=2,      //Subsitios
    S=8;      //Variabilidad

//Valores de tasas de nacimiento, muerte y encuentro = para todos
//los olores
double const
    Rr2=1,          //Probabilidad de encontrar a la presa
    Xcr=0.02,      //Tasa de muerte para rechazo correcto
    Xm=0.02,      //Tasa de muerte para omisión
    Xh=0.01,      //Tasa de muerte para acierto
    Xfa=0.05,     //Tasa de muerte para falsa alarma
    Bh=0.1;       //Tasa de nacimiento para acierto

double const
    Lmed0=(double)B/S,          //Valor medio de la Gaussiana sin olor
    sigma0=Lmed0*(1-(double)1/S), //Sigma de la Gaussiana sin olor
    A=IntegralGaussiana(Lmed0,sigma0,0,B); //Cte de normalización
                                        //que la defino global
                                        //para usarla en todos lados

int LmaxA,
    vtemp[Ntrec][B], //Vector con los valores temporales de los
                    //receptores

    od[Nod][B];

double CRA,          //CR Actual
    sigmaA,         //Sigma actual de la gaussiana con olor
    A_temp;         //Constante de normalización actual para
                    // cada olor

////////////////////////////////////
////////////////////////////////////CLASES////////////////////////////////////
////////////////////////////////////

template <class T>
Doub rtbis(T &func, const Doub x1, const Doub x2, const Doub xacc)
{
    const Int JMAX=50;
    Doub dx,xmid,rtb;
    Doub f=func(x1);
    Doub fmid=func(x2);
    if (f*fmid >= 0.0) {return -1;}
    else {rtb = f < 0.0 ? (dx=x2-x1,x1) : (dx=x1-x2,x2);
        for (Int j=0;j<JMAX;j++) {
            fmid=func(xmid=rtb+(dx *= 0.5));
            if (fmid <= 0.0) rtb=xmid;
            if (abs(dx) < xacc || fmid == 0.0) return rtb;
        }
        throw("Too many bisections in rtbis");
    }
}

////////////////////////////////////
//ESTRUCTURA PARA ENCONTRAR Lmin USANDO EL MÉTODO DE BISECCION////////
struct Bisec
{
    double operator() (const double x) {
        double y,Ntrec_temp;

```

```

    Ntrec_temp=Ntrec;
    y=0.5*erf((B-Lmed0)/(sqrt(2)*sigma0))-
      0.5*erf((x-Lmed0)/(sqrt(2)*sigma0))- CRA*A/Ntrec_temp;
    return y;
  }
};

////////////////////////////////////
//ESTRUCTURA PARA ENCONTRAR EL CRUCE DE DOS GAUSSIANAS POR BISECCION//
struct BisecGauss {
  double operator() (const double x) {
    double G0,G1;
    //Gaussiana sin olor:
    G0=(exp(-pow(x-Lmed0,2)/(2*pow(sigma0,2)))/(sqrt(2*Pi)*sigma0))/A;
    //Gaussiana con olor
    G1=(exp(-pow(x-
LmaxA,2)/(2*pow(sigmaA,2)))/(sqrt(2*Pi)*sigmaA))/A_temp;
    double y;
    y=G0-G1;
    return y;
  }
};

////////////////////////////////////
class Data
{
private:
  double pcr,          //Probabilidad de rechazo correcto
  pm;                 //Probabilidad de omisión
  Data *nextd;        //Puntero al siguiente dato en la lista

public:
  Data(double, double, Data *newd); //Constructor
  ~Data();                          //Destructor
  double Get_pcr();                  //Traer la probabilidad de CR
  double Get_pm();                   //Traer la probabilidad de M
  Data *Get_next();                  //Traer el siguiente Data
};

//Constructor
Data::Data(double t_pcr, double t_pm, Data *newd=NULL) {
  pcr=t_pcr;          //Prob. de CR
  pm=t_pm;            //Prob. de M
  nextd=newd;
}

//Destructor
Data::~Data(){}

//Traer la probabilidad de Rechazo Correcto
double Data::Get_pcr()
{return pcr;}

//Traer la probabilidad de Omisión
double Data::Get_pm()
{return pm;}

//Traer el siguiente Data
Data *Data::Get_next()
{return nextd;}

```

```

////////////////////////////////////
class Receptor
{
private:
    int r_indx;
    Receptor *nextr; //Puntero al siguiente receptor de la lista

public:
    Receptor(int, Receptor *newr); //Constructor
    ~Receptor(); //Destructor
    int Get_indx(); //Traer el indice del siguiente
                    //receptor
    Receptor *Get_next(); //Traer el siguiente receptor
    void Set_next(Receptor *nxt); //Establecer el siguiente
                                //receptor
};

//Constructor
Receptor::Receptor(int t_r_ind=0, Receptor *newr=NULL){
    r_indx=t_r_ind; //Índice del receptor
    nextr=newr;
}

//Destructor
Receptor::~Receptor(){}

//Traer el índice del receptor
int Receptor::Get_indx()
{return r_indx;}

//Traer el siguiente receptor
Receptor *Receptor::Get_next()
{return nextr;}

//Establecer el siguiente receptor
void Receptor::Set_next(Receptor *nxt)
{nextr=nxt;}

////////////////////////////////////
class Pop
{
private:
    Receptor *recep; //Puntero al primer receptor de la lista
    double number; //Tamaño actual de la población
    double mutation; //Valor de la población aumentado por mutación
    Data *data; //Puntero al primer data
    Pop *next; //Puntero a la siguiente población de la lista

public:
    //Constructor
    Pop(Receptor *nrec, double num, Data *ndat, double mut, Pop *newp);
    ~Pop(); //Destructor
    Receptor *Get_rec(); //Traer el primer receptor
    void Set_rec(Receptor *rec); //Establecer el primer receptor
    double Get_number(); //Traer la población
    void Set_number(double); //Establecer el número de población
    double Get_mutation(); //Traer las mutaciones
    void Set_mutation(double); //Establecer la mutación
    Data *Get_data(); //Traer el puntero a data
    Pop *Get_next(); //Traer la siguiente población
}

```

```

    void RmPop(Pop *dim, Pop *predecessor); //Para borrar una
                                           //población
    void Save(const char* label, int nr, int*); //Para grabar la
                                           //información
};

//Constructor
Pop::Pop(Receptor *nrec, double num=0, Data *ndat=NULL, double
        mut=0, Pop *newp=NULL)
{
    recep=nrec;
    number=num;
    mutation=mut;
    data=ndat;
    next=newp;
}

//Destructor
Pop::~Pop(){}

//Traer el primer receptor
Receptor *Pop::Get_rec()
{return recep;}

//Establecer el primer receptor
void Pop::Set_rec(Receptor *rec)
{recep=rec;}

//Traer la población
double Pop::Get_number()
{return number;}

//Establecer el número de población
void Pop::Set_number(double num)
{number = num;}

//Traer las mutaciones
double Pop::Get_mutation()
{return mutation;}

//Establecer la mutación
void Pop::Set_mutation(double mut)
{mutation = mut;}

//Traer el puntero a data
Data *Pop::Get_data()
{return data;}

//Traer la siguiente población
Pop *Pop::Get_next()
{return next;}

//Para borrar una población
void Pop::RmPop(Pop *dim, Pop *predecessor)
//dim: Las poblaciones muy pequeñas serán borradas.
//predecessor: Población anterior en la lista de poblaciones
//Remove 'dim' de la lista actual de poblaciones. 'predecessor' es
//la dirección de la población precedente en la lista.
//Establecer 'predecessor = NULL' si 'dim' es la primera de la
//lista.
{

```





```

    for (i=0;i<Nod;i++){
        to<<"\t"<<data->Get_pm()<<"\t"<<data->Get_pcr();
        data=data->Get_next();
    }
    to<<endl;
    p=p->Get_next();
};
};
};

////////////////////////////////////
////////////////////////////////////FUNCION PRINCIPAL////////////////////////////////////
////////////////////////////////////

int main()
{
    //Definición de las variables y constantes locales
    int file,
        nfiles=1,          //Cantidad de archivos a crear
        step,
        i, j, k,
        inc=0,             //Valor intermedio para calcular el aumento o
                          //disminución en la mutación.
        subs=0,           //Valor del subsitio a mutar
        m_indx=0,indx=0,recmut; //Valor del índice de acuerdo al
                          //receptor

    double
        low_limit=1E-4, //Menor población. Usado para borrar las
                          //poblaciones
                          //que van camino a la extinción.
        min_mut=1E-6,   //Umbral para calcular las mutaciones. Para valores
                          //menores no ocurre mutación, es decir no hay nueva
                          //población
        mut_old=0,      //Cuando hay varias mutaciones a la misma población
        mr=0.02,        //Tasa de mutación
        gm=0,           //Probabilidad temporal de omisión
        gcr=0,          //Probabilidad temporal de rechazo correcto
        rr=0.1,         //Valor temporal para la generación de números
                          //aleatorios
        t_pcr=0,        //Probabilidad temporal de rechazo correcto
        t_pm=0,         //Probabilidad temporal de omisión
        num=0,          //Cantidad temporal de individuos en una población
        PopTot1=0,      //Población total de depredadores
        pt1=0,          //Población temporal total de depredadores
        births=0,       //Número temporal de nacimientos
        deaths=0,       //Número temporal de muertes
        mut=0;          //Número temporal de mutaciones

    Pop    *p, *nxt, *m, *m_nxt, *prev=NULL; //Poblaciones temporales
                                              //para indexar.

    Receptor *m_rec, *recep, *next;
    Data    *dat,*nxt;

    int vind[Ntrec], //Vector con índice de receptores para comparar.
        temp_od[B],
        OIndex[Nod],
        temp[B],vec[B]; //Vectores temporales para los valores de los
                          //subsitios

    //Establecer semilla para generación de nros aleatorios (evil seed):

```

```

srand( (unsigned)time( NULL ) );

//Definir los olores iniciales e indizarlos:
for (i=0; i<Nod; i++){
    for (j=0; j<B; j++){
        od[i][j]=rand()%S; //Valor aleatorio en [0,S-1]
        temp_od[j]=od[i][j];
    }
    OIndex[i]=vec2ind(S, B, temp_od); //Índice de los olores a detectar
}

//Definir los tipos de receptores iniciales e indizarlos:
for (i=0; i<Ntrec; i++){
    for (j=0; j<B; j++){
        vtemp[i][j]=rand()%S; //Valor aleatorio en [0,S-1]
        temp[j]=vtemp[i][j];
    }
    vind[i] = vec2ind(S, B, temp); //Índice del receptor inicial
    // "i"
}

//Ordenar los elementos de la población inicial:
bubbleSort(vind, Ntrec);

//Cargando en la clase Receptor los índices de c/receptor
//del repertorio inicial:
recep=NULL;
for (i=0; i<Ntrec; i++){
    Receptor *newrec=new Receptor(vind[i],recep);
    recep = newrec;
}

//Calcular las probabilidades para c/olor con el repertorio inicial
//y cargarlas en la clase Data:
Data *Vdat=NULL;
for (i=Nod-1; i>-1; i--){
    Prob(i, t_pcr, t_pm);
    Data *newdat=new Data(t_pcr, t_pm, Vdat);
    Vdat = newdat;
}

cout<<"Cantidad inicial de individuos en la poblacion: "; cin>>num;
Pop *VPop = new Pop(recep, num, Vdat); //el índice del último
// receptor del
// repertorio y el Vdat del
// primer olor

PopTotl=num;

cout<<"Numero de archivos a crear: "; cin>>nfiles;
cout<<"Number of steps between saving: "; cin>>nsteps;

//Grabar los datos iniciales:
ofstream Encabezado;
Encabezado.open ("Encabezado.txt");
Encabezado<<"Olores iniciales:\t";
for (i=0; i<Nod; i++){
    Encabezado<<"(";
    for (j=0; j<B-1; j++) {Encabezado<<od[i][j]<<" ";}
    Encabezado<<od[i][B-1]<<")\t";
}
Encabezado<<"\nReceptores iniciales:\t";

```

```

for (i=0; i<Ntrec; i++){
    Encabezado<<" ";
    for (j=0; j<B-1; j++){Encabezado<<vtemp[i][j]<<" ";}
    Encabezado<<vtemp[i][B-1]<<"\t";
}
Encabezado<<"\nVariabilidad:\t\t"<<S;
Encabezado<<"\n\nPoblacion maxima:\t\t\t"<<MP1;
Encabezado<<"\nCantidad inicial de individuos:\t\t"<<num;
Encabezado<<"\nNumero de iteraciones entre 2 archivos:\t"<<nsteps;
Encabezado<<"\n\nProbabilidad de encontrar a la presa:\t"<<Rr2;
Encabezado<<"\nTasa de muerte para CR:\t\t\t"<<Xcr;
Encabezado<<"\nTasa de muerte para m:\t\t\t"<<Xm;
Encabezado<<"\nTasa de muerte para h:\t\t\t"<<Xh;
Encabezado<<"\nTasa de muerte para FA:\t\t\t"<<Xfa;
Encabezado<<"\nTasa de nacimiento para h:\t\t"<<Bh;
Encabezado.close();

//Comenzando la simulación:
VPop->Save("popul",0,0Index); //Grabar la configuración inicial

for (file = 1; file < nfiles; ++file) {
    for (step = 1; step <= nsteps; ++step) {

        //Evolution of the predators
        p = VPop;
        while (p){ //Mientras p!=NULL
            nxt = p->Get_next(); //Puntero a la sig. población
            recep = p->Get_rec(); //Índice para la población actual
            //índice del receptor de mayor
            //índice, o sea el último)
            num= p->Get_number(); //Nro de individuos en la
            //población p
            dat= p->Get_data(); //puntero a Pcr y Pm de la
            //población

            //Llevar a cabo la evolución:
            deaths=0;
            births=0;
            for (i=0; i<Nod; ++i){
                gcr= dat->Get_pcr();
                gm= dat->Get_pm();
                nnextd=dat->Get_next();
                deaths+=num* ((-Xcr*gcr-Xfa*(1-gcr))*(1-Rr2)+(-Xm*gm-Xh*(1-
                    gm))*Rr2);
                births+=num* Bh*(1-gm)*Rr2*(1-PopTot1/MP1);
                dat=nnextd;
            }
            num+=births*(1-mr)+deaths; //Disminución en los
            //nacimientos debido
            //a las mutaciones;
            p->Set_number(num); //Carga el nuevo nro de individuos a la
            //población

            //Mutaciones
            mut = births*mr; //Cantidad de individuos mutados
            if (mut>min_mut){ //Llevar a cabo la mutación sólo si mut
                //es lo suficientemente grande.
                rr =rand()/(double)RAND_MAX; //Elegir aleatoriamente el
                //recep. a mutar
                recmut = int(Ntrec*rr);
                if (recmut==Ntrec){recmut=Ntrec-1;} //Porque rr puede llegar

```

```

//a dar 1
//y se iría de rango
for (i=0; i<=recmut; i++) {//Construir un vector para la
//"posible" nueva población.
    indx = recep->Get_indx();
    vind[Ntrec-i-1] = indx;
    next = recep->Get_next();
    recep = next;
}
// select de receptor
for (i=0; i<B; i++) {vec[i]=ind2vec(indx,S,B,i);}//Armo el
//receptor
//que muta.
rr = rand()//(double)RAND_MAX; //Elegir al azar el subsitio a
//mutar.

subs = int(B*rr);
if (subs==B){subs=B-1;} //Porque si rr=1 y se iría de rango.
rr = rand()//(double)RAND_MAX; //Aumentar o disminuir
//aleatoriamente el valor mutado.

inc = int(2*rr);
if (inc==2){inc=1;} //Porque si rr=1 se iría de rango
inc = 2*inc-1;
vec[subs]+=inc; //Mutación del receptor
for (i=recmut+1; i<Ntrec; i++) {//Terminar de construir el
//vector
//de la posible nueva
//población

    indx = recep->Get_indx();
    vind[Ntrec-i-1] = indx;
    next = recep->Get_next();
    recep = next;
}

if (vec[subs]>=S or vec[subs]<0){
    if (vec[subs]>=S) vec[subs]=0;
    else vec[subs]=S-1;
}
//Condiciones cíclicas en la mutación

indx=vec2ind(S,B,vec); //Ahora indx corresponde a la
//población mutada.
vind[Ntrec-1-recmut]=indx;//Cargo indx al vind de la
//"posible" nueva población.
bubbleSort(vind,Ntrec); //Ordenar los elementos de la
//"posible" nueva población.

m=VPop;
while(m){
    m_nxt=m->Get_next();
    m_rec=m->Get_rec();
    for (i=Ntrec-1; i>-1; i--) {
        m_indx = m_rec->Get_indx();
        if (m_indx!=vind[i]){i=-1;}//Si entra acá, al salir del
//for i=-2
        m_rec=m_rec->Get_next();
    }
    if (i==-1) {
        mut_old=m->Get_mutation();
        m->Set_mutation(mut+mut_old);
        break; //Si sale acá, m!=NULL
    }
    m=m_nxt;
}
}

```

```

if(!m) { //es decir si m=NULL)
    recep=NULL;
    for (i=0;i<Ntrec;i++) {
        Receptor *newrec=new Receptor(vind[i],recep);
        recep = newrec;
    }

    //Reconstruyendo los vectores de la población mutada
    //a partir de su indice:
    for (i=0;i<Ntrec;i++) {
        int indnuevo=vind[i];
        for (j=0; j<B; j++)
        {vtemp[i][j]=ind2vec(indnuevo,S,B,j);}
    }

    Data *Vdat=NULL;
    for (i=Nod-1;i>-1;i--){
        Prob(i, t_pcr, t_pm); //;t_pcr y t_pm ahora cambian!
        Data *newdat=new Data(t_pcr, t_pm, Vdat);
        Vdat=newdat;
    }

    Pop *newpop = new Pop(recep,0,Vdat,mut,VPop);
    VPop = newpop;
}
//Si mut < min_mut entonces no hay mutación
else {
    mut_old=p->Get_mutation();
    p->Set_mutation(mut+mut_old);
}
p = nxt;
}

//Aumento de las mutaciones (hecho aparte para no alterar la
//evolución de las poblaciones)
prev = NULL;
p = VPop;
pt1=0;
while (p) {
    nxt = p->Get_next();
    num= p->Get_number();
    mut= p->Get_mutation();
    p->Set_number(num+mut);
    p->Set_mutation(0);
    num= p->Get_number();
    pt1+=num;
    if (num<low_limit){p->RmPop(p,prev);};
    prev=p;
    p = nxt;
}
PopTot1=pt1;
}
VPop->Save("popul",file,OIndex);
}
}

```

```

////////////////////////////////////
////////////////////////////////////FUNCIONES////////////////////////////////////
////////////////////////////////////

```

```

inline int vec2ind (int S, int B, int vec[])
{
    double temp_S=S,temp_i=0;
    int i, ind=0;
    for (i=0;i<B;i++){temp_i=i; ind += int(vec[i]*pow(temp_S,temp_i));}
    return ind;
}

////////////////////////////////////
inline int ind2vec (int ind, int S, int B, int j)
{
    double temp_S=S,temp_i=0;
    int vec;
    temp_i=j;
    vec = int(ind/pow(temp_S,temp_i));
    vec = vec%S;
    return vec;
}

////////////////////////////////////
//Para ordenar los elementos en un array de índices de receptores.
void bubbleSort(int numbers[], int array_size)
{
    int i, j, temp;

    for (i = (array_size - 1); i >= 0; i--) {
        for (j = 1; j <= i; j++) {
            if (numbers[j-1] > numbers[j]) {
                temp = numbers[j-1];
                numbers[j-1] = numbers[j];
                numbers[j] = temp;
            }
        }
    }
}

////////////////////////////////////
////FUNCION PARA CALCULAR LA INTEGRAL DE UNA GAUSSIANA////
double IntegralGaussiana(double Lmedio, double sigma, double Lmin,
double Lmax)
{
    double ymax, ymin, R;
    ymax=0.5*erf((Lmax-Lmedio)/(sqrt(2)*sigma));
    ymin=0.5*erf((Lmin-Lmedio)/(sqrt(2)*sigma));
    R=ymax-ymin;
    return R;
}

////////////////////////////////////
////CALCULAR LAS PROBABILIDADES////////////////////////////////////
//Calcular el número de interacciones exitosas de c/olor con
//cada receptor
void Prob(int i, double &t_pcr, double &t_pm)
{
    int LVi[Ntrec];
    double const
    alfa=5875.6, //Alfa de Lancet
    Rg=8.314472, //Cte. de los gases
    TK=298; //Temperatura en Kelvin

    for (int j=0;j<Ntrec;j++){

```

```

    int L=0;    //Valor inicial para el nro de interacciones exitosas
    for (int k=0; k<B; k++){
        if (vtemp[j][k]==od[i][k])    /***SIEMPRE COMPARA vtemp!****
            L=L+1;
    }
    LVi[j]=L;
}

//Encontrar el mayor número de interacciones entre cada olor y
//receptor y para cuantos receptores se da
int Lmax,CR ;
Lmax=LVi[0],    //Valor inicial para el nro maximo de interacciones
                //exitosas del receptor i con el olor io.
CR=1;          //Contador de receptores con Lmax
for (int j=1; j<Ntrec; j++){
    if (LVi[j]==Lmax) {CR+=1;}
    if (LVi[j]>Lmax){
        Lmax=LVi[j];
        CR=1;
    }
}

//CALCULANDO Lmin
double Lmin;
CRA=CR;
if(CRA==Ntrec){Lmin=0;}
else{
    Bisec fx;
    Lmin=rtbis(fx,0,B,0.00001);
}

//Calculando el pico y el ancho de la Gaussiana con olor
double Kmax, Kmin, Pico, sigma;
Kmax=exp(alfa*Lmax/(Rg*TK));
Kmin=exp(alfa*Lmin/(Rg*TK));
Pico=Kmax/(9*Kmin+Kmax);
sigma=(9*Kmin+Kmax)/(sqrt(2*Pi)*Kmax);

//Buscando las constantes de normalización de las Gaussianas con
//olor
double Ai=IntegralGaussiana(Lmax,sigma,0,B);

//Calculando el cruce de la Gaussiana sin olor con la con olor
double Lcruce;
LmaxA=Lmax, sigmaA=sigma, A_temp=Ai;
BisecGauss fx;

if (Lmed0<Lmax){
    double inf=Lmed0, sup=Lmax;
    Lcruce=rtbis(fx,inf,sup,0.00001);
}
else {
    if(Lmed0>Lmax){
        double inf=Lmax, sup=Lmed0;
        Lcruce=rtbis(fx,inf,sup,0.00001);
    }
    else{Lcruce=LmaxA;}
}

//Calculando las probabilidades que me importan
if (Lcruce==-1){t_pcr=0;t_pm=0.5;}

```

```
else {  
    t_pcr=IntegralGaussiana(Lmed0,sigma0,0,Lcruce)/A;  
    t_pm=IntegralGaussiana(Lmax,sigma,0,Lcruce)/Ai;  
}  
}
```