

Modelado de Osciladores Biológicos con Retroalimentación Dual: Un Análisis de Ecuaciones Diferenciales con Retardo

Christian Cortés^{1,2,3}, Marcos Wappner⁴, Ernesto Nicola, Luis G. Morelli^{4,5}, Saúl Ares^{1,3}

¹Centro Nacional de Biotecnología (CNB) - CSIC, Madrid, España.

²Departamento de Matemáticas, Universidad Carlos III de Madrid, Madrid, España.

³Grupo Interdisciplinar de Sistemas Complejos (GISC)

⁴Instituto de Investigación en Biomedicina de Buenos Aires (IBioBA) - CONICET - Partner Institute of the Max Planck Society, Buenos Aires, Argentina.

⁵Departamento de Física, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Este trabajo se centra en el análisis de modelos matemáticos de osciladores biológicos con retroalimentación dual - positiva y negativa. Estos osciladores son relevantes en numerosos contextos biológicos, incluyendo ritmos cardíacos y ciclos celulares. Una característica clave de estos osciladores es su capacidad para variar en un amplio rango de frecuencias mientras mantienen una amplitud casi constante [1, 2, 3].

Centramos nuestra atención en dos modelos de ecuaciones diferenciales ordinarias unidimensionales con retardo temporal [4], que ofrecen un marco simplificado pero potente para investigar la formación de oscilaciones con amplitud constante. Estos modelos, aunque simplificados, capturan las características esenciales de los sistemas biológicos oscilantes, proporcionando así una base sólida para nuestro análisis.

El primer modelo que consideramos involucra la interacción de retroalimentación positiva y negativa, cuyo equilibrio determina la cota superior de las soluciones. En este caso, descubrimos que la bifurcación SNIC y Neimark-Sacker son esenciales para lograr las oscilaciones deseadas.

Por otro lado, el segundo modelo, derivado a partir de un *represillator* en que las variables están acotadas [1], logra una amplitud constante en sus soluciones ondulatorias a

través de una cota superior constante. Aquí, una bifurcación de Hopf es suficiente para obtener el comportamiento oscilatorio requerido.

Este trabajo no solo ofrece una visión más profunda de los osciladores biológicos, sino que también subraya la utilidad de las ecuaciones diferenciales con retardo en el modelado de estos complejos sistemas. Nuestro análisis ofrece nuevas herramientas y perspectivas para la comprensión de los ritmos biológicos.

-
- [1] T.Y.C. Tsai, Y.S. Choi, W. Ma, J.R. Pomeroy, C. Tang, and J.E. Ferrell Jr, *Robust, tunable biological oscillations from interlinked positive and negative feedback loops*, *Science*, **321**, 126 (2008).
 - [2] K. Maeda, and H. Kurata, *Long negative feedback loop enhances period tunability of biological oscillators*, *Journal of Theoretical Biology*, **440**, 21 (2018).
 - [3] J.I. Marrone, J.A. Sepulchre, and A.C Ventura, *A nested bistable module within a negative feedback loop ensures different types of oscillations in signaling systems*. *Scientific Reports*, **13**, 529 (2023)
 - [4] P. Amster, P. *Ecuaciones diferenciales con retardo*, *Cursos y Seminarios de Matemática - Serie B* (2017).