MATEMÁTICOS ACTUALES

Philip Kumar Maini, biomatemática, generación de patrones matemáticos en biología y medicina

Nació el 16 de octubre de 1959 en Magherafelt, Condado de Londonderry, Irlanda del Norte.

Philip Maini es hijo de Panna Lal Maini y Satya Wati Bhandari. Panna Lal y Satya Wati eran de Punjab en el noroeste de la India. Panna Lal había viajado a Irlanda del Norte en 1954. Navegó a Londres en el barco *Maloja* dsde la Península en la Oriente Steam Navigation Company que llegó allí el 18 de febrero de 1954. Satya Wati y el hermano mayor de Philip, Arvind, no llegaron a Irlanda del Norte hasta 1957.

Maini asistiría a la Rainey Endowed School, conocida coloquialmente como "The Rainey", una escuela de gramática en su ciudad natal, Magherafelt, que se fundó en 1707. Asistió al jardín de infancia desde 1969 a 1971 yde allí fue trasladado a la escuela de gramática. Asistió de 1971 a 1978. Escribió [Referencia 2]:

En 1979 *fui a Balliol College, Oxford, a estudiarr Matemáticas. Decir que estaba aterrorizado sería una subestimación. ¿Cómo podría hacer frente a esta nueva vida? No había apreciado lo bien que me había preparado Rainey y que la excelente formación matemática que había recibido del Sr. Frew, el Sr. Irvine y el legendario Doc Gwilliam, sería invaluable para lidiar con los rigores de la licenciatura en Matemáticas en Oxford.*

'Doc Gwilliam' es Alfred E Gwilliam, quien se unió a Rainey alrededor de 1944 y era el Director de los estudios Matemáticas cuando Maini comenzó sus estudios. 'Mr Frew' es Jackson Frew, quien fue designado como profesor asistente en Matemáticas y Física en Rainey en 1969 y en 1973 se convirtió en Jefe del Departamento de Matemáticas. Describiendo su tiempo en la escuela, Maini confesó [Referencia 3]:

Mi verdadera pasión era el fútbol y tenía muchas ganas de ser futbolista profesional. En la escuela miraba por la ventana durante la clase, soñando con anotar el gol ganador en la final de la Copa FA. Por supuesto que me di cuenta de que no era lo suficientemente bueno. Ahora, cuando patea un balón de fútbol, en cambio, ¡sueño con resolver problemas de matemáticas! La primera vez que vi el poder y la belleza de las matemáticas fue cuando, en el primer año del nivel A, mi profesor escribió la ecuación del movimiento armónico simple para un péndulo

oscilante y vi cómo esta simple ecuación podría describir todo sobre el movimiento del péndulo. Me enganché.

Notemos en este punto que el hermano de Maini, Arvind, estudió en la Escuela Rainey Endowed School de 1964 a 1971, luego se formó en medicina y se convirtió en médico de cabecera en Belfast.

Después de graduarse de Rainey, Maini estudió matemáticas en Balliol College, Oxford y recibió un BA con honores en Matemáticas en 1982. Luego realizó una investigación en Oxford para su licenciatura. asesorado por James Murray, quien fue lector de matemáticas de 1972 a 1986 y profesor de biología matemática desde 1986. Murray fue director del Centro de Biología Matemática de Oxford desde 1983. Maini escribió [Referencia 2]:

Disfruté tanto durante la licenciatura que me quedé para hacer un doctorado en biología matemática. Durante ese tiempo, pasé seis meses en las montañas de Nuevo México en el Laboratorio Nacional de Los Álamos, un lugar fascinante lleno de historia reciente: fue donde se desarrolló la bomba atómica durante la Segunda Guerra Mundial. Luego pude pasar tres meses enseñando en la Universidad de Utah, Salt Lake City, en las estribaciones de las montañas Wasatch. Me tomó un tiempo acostumbrarme a la idea de que si miraba por encima del hombro, vería, a unos cientos de metros, estas espectaculares montañas elevándose miles de pies en el aire. ¡Los Sperrins no me habían preparado para eso!

Maini asistió a la conferencia 'Ecuaciones diferenciales ordinarias y parciales', celebrada en Dundee, Escocia, en 1984. Se publicó un artículo escrito conjuntamente con su asesor de tesis y con George F. Oster, *Modelo mecánico para la formación de patrones biológicos: un análisis de bifurcación no lineal*. Las actas de la conferencia. George Oster (1940-2018) recibió un doctorado en ingeniería nuclear de la Universidad de Columbia en 1961 y fue nombrado para la Universidad de California en Berkeley. Sus intereses se dirigieron hacia la biología matemática y se convirtió en profesor de biología celular y del desarrollo. Maini también asistió a la conferencia 'Oscilaciones no lineales en biología y química' celebrada en Salt Lake City, Utah, en 1985. Los mismos tres autores presentaron el documento *Un análisis de los patrones de una y dos dimensiones en un modelo mecánico de morfogénesis,* que se publicó en las actas de la conferencia.

Podemos ver los detalles de algunos de los artículos que Maini publicó al comienzo de su carrera, al final de estas notas biográficas.

En 1985 Maini obtuvo el doctorado por la Universidad de Oxford por su tesis *sobre modelos mecanoquímicos para la formación de patrones morfogenéticos*.

Después de haber completado sus estudios de doctorado, Maini fue nombrado asistente de investigación en el Centro de Biología Matemática en Oxford en 1985. Sin saber qué quería para su futura carrera, sin embargo, decidió pasar el año 1986-87 como maestro de escuela, mientras se decidía. Fue nombrado asistente de maestro para enseñar en Eton College, un internado independiente situado en Berkshire, cerca del aeropuerto de Heathrow y la ciudad de Windsor. Fundada en 1440, Eton ha sido, a lo largo de su larga historia, un internado líder en inglés. En la [Referencia 2] Maini describe su primer día como profesor de matemáticas en Eton:

Mientras caminaba a dar mi clase, los chicos, una clase de nivel "O", estaban en fila esperando que yo entrara. Me di cuenta de dos cosas: que la mayoría eran mucho más altos que yo, y que todos eran muy elegantes. Consideré seriamente dar la

vuelta y huir, pero se me ocurrió un plan. Entré en silencio y esperé a que se acomodaran en los pupitres. Se giraron y miraron, expectantes, a la figura silenciosa que tenían delante. Supongo que lo último que esperaban oír de un rostro moreno era un amplio acento de Maghera. Desde luego, quedaron aturdidos. Inmediatamente obtuve ventaja y me di cuenta de lo importantes que son los primeros momentos de la interacción entre el profesor y el estudiante para dar forma al curso de la relación a largo plazo. Este año probablemente fue el más feliz de mi carrera profesional.

Después de un año enseñando matemáticas en Eton College, Maini regresó a Oxford en 1987, donde fue nombrado investigador junior en Wolfson College. Después de pasar un año en este puesto, Maini regresó a Salt Lake City en 1988 cuando fue nombrado profesor asistente en el Departamento de Matemáticas de la Universidad de Utah. Estuvo dos años en Salt Lake City en este puesto antes de regresar a la Universidad de Oxford en 1990, donde se convirtió en miembro tutorial en el Brasenose College y también profesor de biología matemática en el Instituto de Matemáticas de Oxford. Comenzó a supervisar a estudiantes de doctorado desde el comienzo de su estancia en Oxford, y su primer estudiante, Jonathan Sherratt, obtuvo su doctorado en 1991. Su tesis se tituló *Modelos matemáticos de curación de heridas.* De hecho, Maini aconsejó a un gran número de estudiantes de doctorado y, dentro de los diez años posteriores a la obtención de su titulo de doctorado. Aparte de Sherratt, a menos otros quince estudiantes que fueron asesorados por Maini habían obtenido también el doctorado.

En 1997, el artículo *Matemática de modelado de la cicatrización de la herida epitelial de la córnea* por Maini, escrito en colaboración con Paul D Dale y Jonathan A Sherratt, recibió el Premio Bellman. Este premio, establecido en 1985, fue en honor y memoria de Richard Bellman, un pionero en biomatemática y fundador de la revista *Mathematical Biosciences* , la revista en la que se publicó el artículo premiado. Aquí está el Resumen del documento [Referencia 1]:

Proponemos un modelo de reacción-difusión de los mecanismos involucrados en la curación de las heridas de la superficie corneal. El modelo se centra en el estímulo para aumentar la actividad mitótica y migratoria, específicamente el papel del factor de crecimiento epidérmico. El análisis de las ecuaciones del modelo aclara la interacción y los roles de los parámetros del modelo para determinar la velocidad de curación y la forma de las soluciones de ondas viajeras que corresponden a la

migración de células a la herida durante la fase inicial de curación. Determinamos una aproximación analítica de la velocidad de las soluciones de ondas viajeras del modelo en términos de los parámetros y verificamos los resultados numéricamente. Al comparar la velocidad predicha con las tasas de curación medidas experimentalmente, llegamos a la conclusión de que los factores derivados del suero por sí solos pueden explicar las características generales del proceso de curación. Pero el suministro de factores de crecimiento por la película lagrimal en ausencia de factores derivados del suero no es suficiente para dar la tasa de curación observada. Las soluciones numéricas de las ecuaciones del modelo también confirman la importancia de la migración y la mitosis para una curación eficaz. Al modificar el modelo, obtenemos una predicción analítica de la tasa de curación de las heridas de la superficie corneal cuando el factor de crecimiento epidérmico se aplica tópicamente a la herida.

En 1998, Maini fue nombrado Director del Centro Wolfson de Biología Matemática en Oxford (anteriormente llamado Centro de Biología Matemática) y, en el mismo año, Profesor Titular de Biología Matemática en el Instituto de Matemáticas de la Universidad de Oxford. En 2005 se convirtió en profesor de biología matemática en el Instituto de Matemáticas y profesor titular de St John's College, Oxford.

En [Referencia 3] Maini describe su investigación:

Mi trabajo es principalmente a nivel celular y tisular. En biología, sabemos mucho acerca de cómo se comportan las células por sí mismas y sabemos cómo una colección de células (un tejido) se comporta. Sin embargo, no sabemos qué sucede en el medio: ¿cómo se comunican las células entre sí para coordinar su comportamiento?. Por ejemplo, ¿cómo se organizan las células para formar las franjas que se ven en una cebra, la estructura de los huesos en su brazo, el patrón de plumas en un pollito? Cuando te cortas, ¿cómo saben las células que deben cerrar la herida y cómo saben cuándo se ha curado la herida? En todos estos casos, las propiedades de las células clave son la proliferación y el movimiento, y el cuerpo las controla con mucho cuidado. Si se salen de control, entonces aparecen enfermedades como el cáncer. Trabajo con biólogos y clínicos para comprender la biología básica que sustenta problemas como estos y trabajo con ellos para desarrollar mejores terapias contra enfermedades. Para hacer eso, Utilizo modelos matemáticos: escribo ecuaciones matemáticas para describir lo que piensan los biólogos que está sucediendo. Luego resuelvo estas utilizando computadoras para ver si el modelo se comporta de la misma manera que la biología. La parte emocionante es cuando no lo hace, lo que significa que a los biólogos les falta algo con sus explicaciones. Trabajando con los biólogos, luego puse matemáticamente a prueba nuevas teorías biológicas y juntos seguimos intentando hasta que podamos hacer que algo funcione: así es como se descubre la nueva biología utilizando las matemáticas.

La mayoría de los artículos de Maini están escritos como obras de varios autores con dos, tres o cuatro autores. En [Referencia 2] habló sobre el hecho de que gran parte de su trabajo incluía colaboraciones con científicos que trabajan en una variedad de áreas diferentes [Referencia 2]:

Durante un día normal no paso más de una hora por vez en una cosa en particular, por lo que no hay tiempo para aburrirme. La variedad me parece muy estimulante, pero la gimnasia mental puede ser agotadora. Trabajo con bioquímicos, biólogos, clínicos, ingenieros, científicos de plantas y zoólogos. Me parece que el aprendizaje de nuevas ciencias es emocionante y el uso de las matemáticas para comprender mejor es muy satisfactorio. Al igual que un matrimonio, una colaboración tiene más posibilidades de trabajar si las personas involucradas realmente se gustan, por lo que tengo cuidado al elegir con quién trabajo y nos reímos mucho. Una ventaja

adicional es si el colaborador es de algún lugar exótico lejano. Como resultado, termino viajando mucho con mi trabajo, de seis a doce veces al año, y he tenido mucha suerte de ver mucho del mundo y hacer amigos de diferentes culturas.

En 2015 Maini fue elegido para la Royal Society de Londres. La cita para su elección dice:

El modelo matemático y computacional de Philip Maini de los procesos espaciotemporales en biología y medicina ha conducido a importantes avances científicos en ambos. Su trabajo sobre la formación de patrones biológicos ha llevado a una comprensión detallada de los roles del ruido, el crecimiento del dominio y los gradientes en la generación de patrones. Ha generalizado el concepto de información de gradiente y ha propuesto una resolución experimentalmente consistente de la paradoja de la onda quimiotáctica. Ha desarrollado modelos multiescala para la cicatrización de heridas y para el crecimiento de tumores vasculares. De este modo, ha dilucidado los mecanismos subyacentes por los cuales los factores de crecimiento particulares reducen la formación de cicatrices y ha proporcionado información detallada sobre el diseño de la terapia combinada contra el cáncer.

Este fue uno de los muchos honores otorgados a Maini y aquí enumeramos solo algunos de estos. Fue galardonado con una beca de investigación senior Leverhulme Trust por la Royal Society para 2001-2002. La Royal Societytambién le otorgó el Premio al Mérito de Investigación Wolfson (2006-2011). La Sociedad de Matemáticas de Londres le otorgó el Premio Naylor y la Conferencia en Matemáticas Aplicadas en 2009. Fue investigador distinguido del Instituto Africano de Ciencias Matemáticas en 2010-2013. En 2003 el Instituto de Matemáticas y sus Aplicaciones lo eligió como compañero. Fue elegido Miembro Correspondiente de la Academia Mexicana de Ciencias en 2011. La Sociedad de Matemáticas Industriales y Aplicadas lo eligió miembro en 2012. Se le otorgó el Premio Arthur T Winfree de la Sociedad para la Biología Matemática en 2017. La cita de este premio indica que el trabajo de Maini:

... ha llevado a avances científicos no solo en matemáticas, sino también en biología y ciencias biomédicas. Su investigación en oncología matemática ha proporcionado información detallada sobre el diseño de terapias combinadas contra el cáncer.

También en 2017, Maini fue elegido para la Academia de Ciencias Médicas.

Terminemos con el comentario de que Maini enumera el fútbol, los viajes y los paseos voluntarios como sus recreaciones.

Basado en el artículo de JJ O'Connor y EF Robertson
http://www-history.mcs.st-andrews.ac.uk/Biographies/Maini.html
casanchi.com

Referencias para Philip Maini

Artículos:
1. PD Dale, PK Maini y JA Sherratt, Modelización matemática de la cicatrización de heridas epiteliales de la córnea, *Mathematical Biosciences* 124 (2) (1994), 127-147.

2. PK Maini, profesor miembro de Oxford, *Rainey Endowed School Magazine* (2007).
3. Philip Maini, biólogo matemático, *Oxford Sparks, Universidad de Oxford* (2017) https://www.oxfordsparks.ox.ac.uk/content/philip-maini

Algunos de los primeros artículos de Philip Kumar Maini

A continuación presentamos algunas de las primeras publicaciones de Philip Maini con el Resumen del documento (o, en un caso, un extracto de la Introducción):

1. PK Maini, JD Murray y GF Oster, Un modelo mecánico para la formación de patrones biológicos: un análisis de bifurcación no lineal, en *ecuaciones diferenciales ordinarias y parciales, Dundee, 1984* (Lecture Notes in Math., 1151, Springer, Berlín, 1985), 252- 269.

   Presentamos un modelo mecánico para la agregación celular en el desarrollo embrionario. El modelo se basa en las grandes fuerzas de tracción ejercidas por las células de fibroblastos que deforman la matriz extracelular (MCE) sobre la que se mueven. Se muestra que los cambios posteriores en el entorno de la celda se pueden combinar para producir un patrón. Se realiza un análisis lineal para este modelo. Esto revela un amplio espectro de diferentes tipos de relaciones de dispersión. Se presenta un análisis de bifurcación no lineal para una versión simple de las ecuaciones de campo: se requiere un elemento no estándar. Las aplicaciones biológicas se discuten brevemente.

2. PK Maini, JD Murray y GF Oster, un análisis de patrones de una y dos dimensiones en un modelo mecánico para morfogénesis, en *oscilaciones no lineales en biología y química, Salt Lake City, Utah, 1985* (Lecture Notes in Biomath., **66** , Springer, Berlín, 198), 46-656.

   En el desarrollo embrionario temprano, las células de fibroblastos se mueven a través de una matriz extracelular (ECM) que ejerce grandes fuerzas de tracción que deforman la ECM. Modelamos estas interacciones mecánicas matemáticamente y mostramos que los diversos efectos involucrados pueden combinarse para producir un patrón en la densidad celular. Un análisis lineal muestra una amplia selección de relaciones de dispersión, lo que sugiere una riqueza en la capacidad de modelado del modelo. Se presenta un análisis de bifurcación no lineal para una versión simple de las ecuaciones de campo gobernante. El análisis unidimensional requiere un elemento no estándar. El análisis bidimensional muestra la posibilidad de formación de patrones de rodillos y hexágonos. Una aplicación biológica realista a la formación de primordios de germen de plumas se discute brevemente.

3. AS Perelson, PK Maini, JD Murray, JM Hyman y GF Oster, Selección de patrones no lineales en un modelo mecánico para morfogénesis, *J. Math. Biol.* **24** (5) (1986), 525-541.

   Presentamos un estudio numérico del modelo mecánico no lineal para morfogénesis propuesto por Oster et al. (1983) con el objetivo de establecer

la capacidad de formación de patrones del modelo. Presentamos una técnica para la selección de modo basada en el análisis lineal y mostramos que, en muchos casos, es un predictor confiable para la selección de modo no lineal. Para determinar el conjunto de parámetros del modelo que pueden generar un patrón particular, desarrollamos una técnica basada en el ajuste por mínimos cuadrados no lineales a una relación de dispersión. Como una aplicación, presentamos un escenario para la formación de patrones secuenciales de agregaciones dérmicas en embriones de pollo que conduce a la matriz hexagonal de agregaciones celulares observadas en la formación de gérmenes de plumas in vivo.

4. PK Maini y JD Murray, un análisis no lineal de un modelo mecánico para la formación de patrones biológicos, *SIAM J. Appl. Mates.* **48** (5) (1988), 1064-1072.

   Este artículo estudia una versión simplificada pero biológicamente relevante de un modelo mecánico para la morfogénesis propuesto por Oster, Murray y Harris [*J. Embryol. Exp. Morph* **78** (1983), **83** - **125**]. Se presenta un análisis de bifurcación no lineal del sistema diferencial parcial. En la versión unidimensional, la derivación de la ecuación de amplitud implica un elemento no estándar. El análisis de una caricatura del sistema bidimensional predice la formación de rodillos y hexágonos. Se discute brevemente la importancia biológica de estos resultados para la formación de gérmenes de plumas.

5. CL Frenzen y PK Maini, cinética enzimática para una reacción enzimática de dos pasos con relaciones enzimáticas-sustrato iniciales comparables, *J. Math. Biol.* **26**(6) (1988), 689-703.

   Extendemos la validez de la suposición de estado casi estable para una reacción doble modelo de enzima intermedia-sustrato para incluir el caso en el que la proporción de enzima inicial a concentración de sustrato no es necesariamente pequeña. Se obtienen soluciones analíticas simples cuando las velocidades de reacción y la concentración de sustrato inicial satisfacen una cierta condición. Estas soluciones analíticas se comparan favorablemente con las soluciones numéricas del sistema completo de ecuaciones diferenciales que describen la reacción. Se sugieren métodos experimentales que podrían permitir la aplicación de un supuesto de estado casi estable a las reacciones donde es posible que no haya sido obviamente aplicable anteriormente.

6. JD Murray, PK Maini y RT Tranquillo, modelos mecánicoquímicos para generar patrones biológicos y formas en desarrollo, *Phys. Rep.* **171** (2) (1988), 59-84.

   El problema central en el desarrollo es la formación de patrones espaciales de células en el embrión temprano. Los mecanismos que generan estos patrones son desconocidos. Aquí describimos el nuevo enfoque mecanoquímico de Oster-Murray del problema, cuyos elementos están bien documentados experimentalmente. A modo de ilustración, derivamos uno de los modelos básicos de los primeros principios y lo aplicamos a una variedad de problemas de interés e investigación actuales. Discutimos específicamente la formación de patrones de órganos en la piel, como gérmenes de plumas y escamas, condensaciones de cartílago en la extremidad de vertebrado en desarrollo y, finalmente, cicatrización de heridas.

7. L Goldwasser, PK Maini y JD Murray, división de grupos de células y bifurcación de ramas de briozoo, *J. Theoret. Biol.* **137** (3) (1989), 271-279.

   Presentamos un modelo mecánico celular que muestra el comportamiento de formación de patrones de un grupo de células en las puntas de crecimiento de las ramas de briozoo. El evento crucial en la producción del patrón de ramificación general es la división del grupo en dos grupos, en lugar de la formación del grupo a partir de una distribución uniforme. En las simulaciones, la distribución celular uniforme inicialmente evolucionó, como lo indica un análisis lineal, ya sea a un estado espacialmente modelado, o a un estado de oscilación temporal. Sugerimos que los mismos procesos responsables de la formación y el comportamiento del grupo de células también pueden ser responsables de la ramificación de la punta.

8. PK Maini, patrones espaciales y espacio-temporales en un modelo de haptotaxis celular, *J. Math. Biol.* **27** (5) (1989), 507-522.

   Investigamos un modelo de haptotaxis celular para la generación de patrones espaciales y espacio-temporales en una dimensión. Analizamos el problema del estado estacionario en busca de condiciones límite específicas y mostramos la existencia de estados estacionarios espacialmente heterogéneos. Un análisis lineal muestra que la estabilidad se pierde a través de una bifurcación Hopf. Llevamos a cabo un procedimiento de perturbación de escala de tiempo múltiple no lineal para estudiar la evolución de los patrones espacio-temporales resultantes. También analizamos el modelo en un dominio de parámetros en el que exhibe una relación de dispersión singular.

9. PK Maini, Superposición de modos en una caricatura de un modelo para morfogénesis, *J. Math. Biol.* **28** (3) (1990), 307-315.

   En un modelo propuesto para la formación de patrones celulares por Nagorcka et al. (*J. Theor. Biol.* 1987) el análisis lineal reveló la posibilidad de que una densidad celular inicialmente espacialmente uniforme fuera inestable a las perturbaciones de dos modos espaciales distintos. Aquí examinamos una caricatura unidimensional simple de su modelo que exhibe un comportamiento lineal similar y presentamos un análisis no lineal que muestra la posibilidad de superposición de modos sujetos a valores de parámetros apropiados y condiciones iniciales.

10. MR Myerscough, PK Maini, JD Murray y KH Winters, formación de patrones bidimensionales en un sistema quimiotáctico. Con comentarios de Y Cohen y Sean McElwain, en *Matemáticas. Model., 6, Dinámica de complejos sistemas biológicos interconectados, Albany, 1989* (Birkhäuser Boston, Boston, MA, 1990), 65-83.

    Se sabe que la quimiotaxis es importante en la agregación de células en una variedad de contextos. Proponemos un modelo de ecuación diferencial parcial simple para un sistema quimiotáctico de dos especies, una población de células y un quimioatrayente al que responden las células. El análisis lineal muestra que existe la posibilidad de soluciones espacialmente no homogéneas a las ecuaciones del modelo para la elección de parámetros adecuados. Resolvemos numéricamente las ecuaciones de estado estacionario no lineal completas en un dominio rectangular bidimensional. Al utilizar la selección de modo del análisis lineal, producimos elementos de patrones simples, como franjas y puntos regulares. Los patrones más

complejos evolucionan a partir de estas soluciones simples a medida que los valores de los parámetros o la forma del dominio cambian continuamente. Un ejemplo de diagrama de bifurcación se calcula utilizando la respuesta quimiotáctica de las células como parámetro de bifurcación.

11. PK Maini, DL Benson y JA Sherratt, Formación de patrones en modelos de reacción-difusión con coeficientes de difusión espacialmente heterogéneos, *IMA J. Math. Apl. Medicina. Biol.* **9** (3) (1992), 197-213.

    Los modelos de reacción-difusión para la formación de patrones biológicos se han estudiado ampliamente en una variedad de contextos embrionarios y ecológicos. Sin embargo, a pesar de la evidencia experimental que apunta a la existencia de inhomogeneidades espaciales en varios sistemas biológicos, la mayoría de los modelos solo se han considerado en un entorno espacialmente homogéneo. Los autores consideran un mecanismo de difusión-reacción de dos sustancias químicas en una dimensión espacial en la que uno de los coeficientes de difusión depende explícitamente de la variable espacial. El modelo se analiza en el caso de un coeficiente de difusión de la función escalonada y la información obtenida para este caso especial se utiliza para analizar la generación de patrones para los coeficientes de difusión que varían suavemente. Los resultados muestran que la falta de homogeneidad espacial puede ser un importante regulador del patrón biológico,

12. DL Benson, PK Maini y JA Sherratt, Análisis de la formación de patrones en modelos de reacción-difusión con coeficientes de difusión espacialmente heterogéneos, *Math. Comput. Modelado* **17** (12) (1993), 29-34.

    Consideramos un sistema de difusión de reacción en una dimensión espacial en la que los coeficientes de difusión varían espacialmente. Presentamos un análisis lineal no estándar para una cierta clase de coeficientes de difusión que varían espacialmente y mostramos que predice con precisión el comportamiento del sistema no lineal completo cerca de la bifurcación. Mostramos que las soluciones de estado estacionario exhiben un comportamiento cualitativamente diferente al observado en el caso habitual con coeficientes de difusión constantes. Específicamente, el sistema modificado puede generar patrones con amplitud y longitud de onda que varían espacialmente. Se discute la aplicación a la condrogénesis en la extremidad.

13. R Dillon, PK Maini y HG Othmer, Formación de patrones en sistemas de Turing generalizados. I. Patrones de estado estable en sistemas con condiciones de frontera mixtas, *J. Math. Biol.* **32** (4) (1994), 345-393.

    El modelo de formación de patrones de Turing ha sido ampliamente estudiado analíticamente y numéricamente, y hay evidencia experimental reciente de que puede aplicarse en ciertos sistemas químicos. El modelo se basa en la suposición de que todas las especies que reaccionan obedecen al mismo tipo de condición de límite puntualmente en el límite. A estas condiciones las llamamos condiciones de límites escalares. Aquí estudiamos condiciones de frontera mixtas o no escalares, bajo las cuales diferentes especies satisfacen diferentes condiciones de frontera en cualquier punto de la frontera, y mostramos que en este caso surgen fenómenos cualitativamente nuevos. Por ejemplo, mostramos que puede haber múltiples soluciones en longitudes arbitrariamente pequeñas en condiciones de límites mixtos, mientras que la solución es única en condiciones de

límites escalares homogéneas. Además, incluso cuando existe la misma solución en condiciones de límites escalares y mixtas, su estabilidad puede ser diferente en los dos casos. También mostramos que las condiciones de contorno mixtas pueden reducir la sensibilidad de los patrones a los cambios de dominio.

14. F Sánchez-Garduño y PK Maini, Existencia y singularidad de una onda viajera aguda en ecuaciones de Fisher-KPP de difusión no lineal degeneradas, *J. Math. Biol.* **33** (2) (1994), 163-192.

    A pesar de su importancia biológica, la introducción de la dispersión en modelos matemáticos para describir los patrones de distribución espacial de las especies es relativamente nueva. Los modelos continuos para describir la propagación de poblaciones biológicas en su hábitat se pueden derivar de dos maneras: 1. Caminatas aleatorias seguidas por la llamada aproximación de difusión y 2. Dinámicas continuas de los medios, basadas en leyes de conservación. ... existen factores biológicos (apareamiento, atracción y repulsión, hacinamiento, distribución espacial de los alimentos, comportamiento social, etc.) y físicos (luz, temperatura, humedad, etc.) que influyen en la dispersión de la población. La introducción de algunos de estos factores en la derivación de los modelos correspondientes implica que la probabilidad p ya no es una función simétrica espacial. Podría depender de las condiciones biológicas y físicas locales, como la densidad de la población o la concentración de un quimioatrayente o quimiorrepelente, por ejemplo. En este documento nos limitamos al caso en el que la probabilidad es una función dependiente de la densidad.

15. JD Murray, GC Cruywagen y PK Maini, Formación de patrones en modelos de interacción de tejidos, en *Fronteras en biología matemática* (Lecture Notes in Biomath., **100** , Springer, Berlín, 1994), 104-116.

    La interacción del tejido juega un papel importante en muchos procesos morfogenéticos, particularmente aquellos asociados con los primordios de los órganos de la piel. Examinamos soluciones de ondas viajeras en un modelo de interacción de tejidos para la formación de patrones de piel que se basa firmemente en la biología conocida. A partir de un análisis de espacio de fase, conjeturamos la existencia de ondas viajeras con velocidades de onda específicas. Posteriormente, las aproximaciones analíticas a los perfiles de onda se derivan utilizando métodos de perturbación. Luego mostramos numéricamente que tales soluciones de onda viajera existen y que están de acuerdo con nuestros resultados analíticos. Finalmente, se discuten las implicaciones biológicas de nuestro análisis.

16. GA Ngwa y PK Maini, patrones espacio-temporales en un modelo mecánico de morfogénesis mesenquimatosa, *J. Math. Biol.* **33** (5) (1995), 489-520.

    Presentamos un estudio en profundidad de los patrones espacio-temporales en una versión simplificada de un modelo mecánico para la formación de patrones en la morfogénesis mesenquimatosa. Motivamos brevemente la derivación del modelo y mostramos cómo elegir condiciones de contorno realistas para hacer que el sistema esté bien posicionado. En primer lugar, consideramos patrones unidimensionales y realizamos un análisis de perturbación no lineal para el caso en el que el estado estable uniforme es linealmente inestable a un solo modo. En dos dimensiones, mostramos que si el campo de desplazamiento en el modelo se representa como una suma

de partes ortogonales, entonces el modelo se puede descomponer en dos submodelos, solo uno de los cuales es capaz de generar un patrón. Por lo tanto, nos centramos en este sub-modelo en particular. Presentamos un análisis no lineal de los patrones espacio-temporales exhibidos por el submodelo en un dominio cuadrado y discutimos la interacción de modo. Nuestro análisis muestra que cuando un número de modo bidimensional admite dos o más pares de modos degenerados, la solución del sistema completo no lineal de ecuaciones diferenciales parciales es una solución de modo mixto en la que todos los pares de modos degenerados se representan en una oscilación de frecuencia bloqueada.

17. AJ Perumpanani, JA Sherratt y PK Maini, diferencias de fase en los sistemas de reacción-difusión-advección y aplicaciones a la morfogénesis, *IMA J. Appl. Mates.* **55** (1) (1995), 19-33.

    Los autores estudian el efecto de la advección sobre los patrones de reacción-difusión. Se muestra que la adición de advección a un sistema de reacción-difusión de dos variables con condiciones de frontera periódicas da como resultado la aparición de una diferencia de fase entre los patrones de las dos variables, que depende de la diferencia entre los coeficientes de advección. Los patrones espaciales se mueven como una onda viajera con una velocidad fija que depende de la suma de los coeficientes de advección. Mediante una elección adecuada de los coeficientes de advección, la solución se puede hacer estacionaria en el tiempo. En presencia de advección, un cambio continuo en los coeficientes de difusión puede dar lugar a dos bifurcaciones de tipo Turing a medida que varía la relación de difusión, y tal bifurcación puede ocurrir incluso cuando la especie inhibidora no se difunde. También se muestra que el modo inicial de bifurcación para un tamaño de dominio dado depende tanto de la advección como de los coeficientes de difusión. Estos fenómenos se demuestran en la solución numérica de un sistema particular de reacción-difusión, y finalmente se discute una posible aplicación de los resultados a la formación de patrones en larvas de Drosophila.

18. PD Dale, L. Olsen, PK Maini y JA Sherratt, Ondas viajeras en la curación de heridas, *Forma* **10** (3) (1995), 205-222.

    Ilustramos el papel de las ondas viajeras en la curación de heridas considerando tres casos diferentes. En primer lugar, revisamos un modelo para la cicatrización de heridas superficiales en la córnea y nos centramos en la velocidad de curación en función de la aplicación de factores de crecimiento. En segundo lugar, presentamos un modelo para la formación de tejido cicatricial en heridas profundas y nos centramos en el papel de los productos químicos clave en la determinación de la calidad de la curación. En tercer lugar, proponemos un modelo para los trastornos de curación excesiva e investigamos cómo se puede controlar la curación anormal.