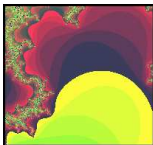


# MODELOS MATEMÁTICOS BASADOS EN SISTEMAS DE ECUACIONES DIFERENCIALES

---

## Replicación del ADN en *Escherichia coli*<sup>1</sup>

---



La **DnaA** es la principal proteína involucrada en el inicio de la replicación del ADN de la *Escherichia coli*. Todo comienza en una única sucesión llamada el origen de la replicación **oriC**. La Figura 1 muestra un esquema del modelo que se propone en [27] donde el conjunto total de la proteína **DnaA** se ha dividido en cuatro clases.

La primera de ellas es la forma activa **Dna.ATP** ( $x(t)$ ) que puede estar en el **oriC**, y se sabe que es necesario un nivel crítico de estas moléculas para iniciar la replicación. La forma activa también puede existir en un enlace inverso al cromosoma ( $y(t)$ ) o anclarse libremente en el citoplasma ( $z(t)$ ). La cuarta variable  $w(t)$  corresponde a una forma inactiva ubicada en el citoplasma.

El siguiente sistema de ecuaciones diferenciales no lineales proporciona una explicación de como el **Dna.ATP** puede ser la principal molécula que controla el inicio de

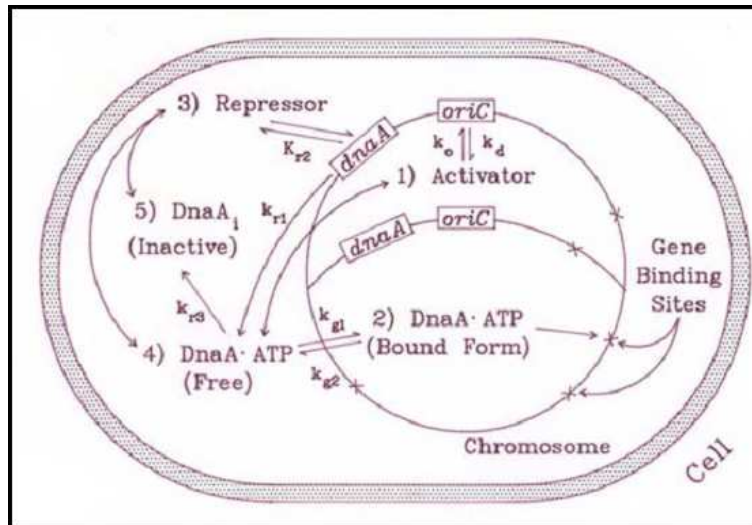
---

<sup>1</sup>Basado en [27]

la replicación.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx(t)}{dt} = 4(k_0 z(t) - k_d) \\ \frac{dy(t)}{dt} = k_{g1} z(t) ([GS] - y(t)) - (k_{g2} + \mu) y(t) \\ \frac{dz(t)}{dt} = \frac{k_{r1}}{1 + k_{r2} (z(t) + \gamma w(t))} - k_{g1} z(t) ([GS] - y(t)) \\ \quad + k_{g2} y(t) - (k_{r3} + \mu) z(t) \\ \frac{dw(t)}{dt} = k_{r3} z(t) - \mu w(t) \end{array} \right. \quad (1)$$

Las ecuaciones se obtienen aplicando las diversas interacciones químicas que tienen lugar. Por ejemplo, la segunda ecuación puede descomponerse en dos partes, la primera se obtiene aplicando la ley de balance de masas en la formación y liberación de enlaces DnaA .ATP. La segunda parte surge al tener en cuenta su descomposición.



**Figura 1.-** Modelo para la iniciación de la replicación [27]

En la última de las ecuaciones puede apreciarse un flujo de entrada correspondiente a la conversión de DnaA .ATP libre en inactivo y un flujo de salida relacionado con el ritmo en el que el DnaA .ATP inactivo se descompone.

Las variables de estados y los parámetros del modelo tienen el siguiente significado:

$y(t)$  Concentración de DnaA .ATP enlazado a la sucesión

$z(t)$  Concentración de DnaA .ATP libre en el citoplasma

$w(t)$  Concentración de varias formas inactivas de proteínas DnaA

$\gamma$  Fracción de  $w(t)$  asociada con la autorepresión del gen *dnaA*

$GS$  Número de genes situados en la sucesión

$k_0$  Tasa de uniones del DnaA.ATP al *OriC*

$k_d$  Constante de disociación del DnaA.ATP al *OriC*

$k_{gs}$  Tasa de formación de la sucesión a lo largo del cromosoma

$k_{g1}$  Tasa de uniones del DnaA.ATP a la sucesión

$k_{g2}$  Tasa de separación del DnaA.ATP a la sucesión

$k_{r1}$  Tasa de producción de DnaA.ATP desde los genes *dnaA*

$k_{r2}$  Constante de equilibrio para la asociación del DnaA.ATP con la región operativa del gen *dnaA*

$k_{r3}$  Tasa neta de conversión de DnaA.ATP libre en inactivo

$\mu$  Tasa de disolución igual a  $\ln 2/\tau$ , siendo  $\tau$  el tiempo de generación.

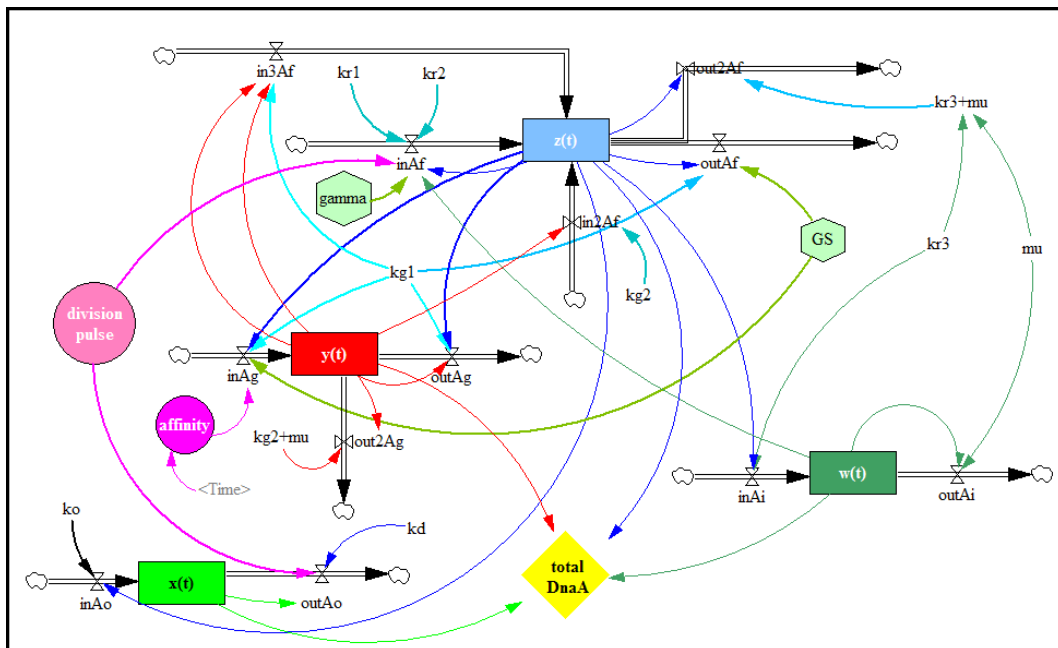


Figura 2.- Diagrama de Forrester correspondiente al modelo (1)

En el Diagram de Forrester se han incluido las variables auxiliares

`division pulse = PULSE TRAIN(15, 13, 38, 1000)`

`affinity = RANDOM NORMAL(0.3, 1, 0.65, 0.3, Time)`

para tener en cuenta las divisiones celulares y los sucesos aleatorios.

El resto de las ecuaciones son:

---

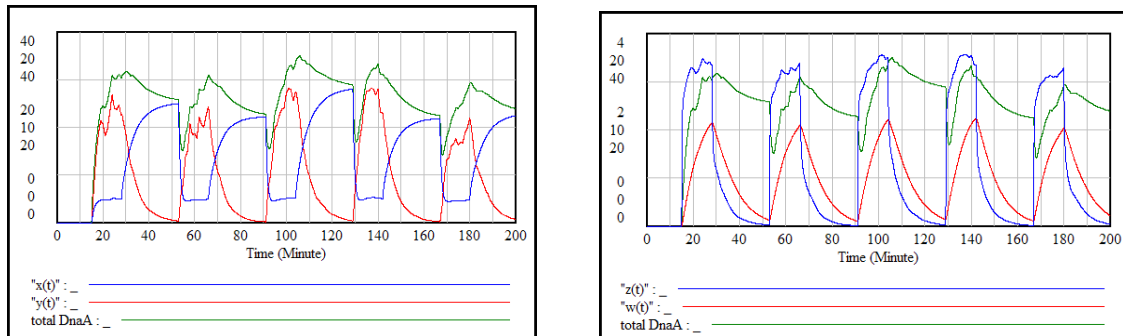
```

x(t) = INTEG(inAo - outAo, 0)
y(t) = INTEG(inAg - out2Ag - outAg, 0)
z(t) = INTEG(in2Af + in3Af + inAf - out2Af - outAf, 0)
w(t) = INTEG(inAi - outAi, 0)
inAo = 4 * ko * z(t)
outAo = 4 * kd * division pulse * x(t)
inAg = kg1 * z(t) * GS * affinity
outAg = kg1 * z(t) * y(t)
out2Ag = kg2 + mu * y(t)
inAf = division pulse * kr1 / (1 + kr2 * (z(t) + gamma * w(t)))
in2Af = kg2 * y(t)
in3Af = kg1 * y(t)
outAg = kg1 * z(t) * GS
out2Ag = kr3 + mu * z(t)
inAi = kr3 * z(t)
outAi = mu * w(t)
kr1 = 46.7      kr2 = 2      kr3 = 0.58      kg1 = 0.0186      kg2 = 0.35
gamma = 0.01   GS = 123.8  mu = 0.154   ko = 4 * 0.13    kd = 0.35
total DnaA = z(t) + y(t) + w(t) + x(t)

```

---

Para estos valores de los parámetros los resultados de la simulación de cada una de las variables de estados así como del total son los que aparecen en el la Figura 3.



**Figura 3.-** Resultados de la simulación con Vensim®

De los resultados obtenidos se deduce que DnaA+ATP es el elemento principal para controlar el tiempo de iniciación para la replicación. Estos resultados están en correspondencia con los datos experimentales obtenidos en el laboratorio.

# Bibliografía

- [1] ALLMAN E.S.; RHODES J.A. *Mathematical Models in Biology. An Introduction*. Cambridge University Press, (2004)
- [2] ARANA J. Seminario impartido en Palencia el 5 de abril de 2001.
- [3] BATSCHELET E.; BRAND L.; STEINER A. *On the Kinetics of lead in the human body*. Journal of Mathematical Biology 15-23, (1979).
- [4] BELTRAMI E. *Mathematical Models for Society and Biology*. Academic Press, San Diego, (2002).
- [5] BORRELLI R.; COLEMAN C.S. *Ecuaciones diferenciales. Una perspectiva de modelización*. Oxford University Express, Mexico, (2002).
- [6] BRITTON N.F. *Essential Mathematical Biology*. Springer-Verlag, London, (2003).
- [7] CAUGHLEY G. *Mortality patterns in mammals*. Ecology, **47**, 906-918, (1966).
- [8] CAUGHLEY G.; GUNN A. *Conservation Biology in Theory and Practice*. Blackwell Science, Massachusetts, 147-149, (1996).
- [9] CHUN-LIAN ZHU; YA JIA; QUAN LIU; XUAN ZHAN *A mesoscopic stochastic mechanism of cytosolic calcium oscillations*, Biophysical Chemistry, 125, 201-212, (2007).
- [10] CONEJERO C.M.; MARTÍNEZ FUNES J.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Aplicación de la Geometría fractal a la Ecología de Paisajes*. Departamentos de Matemática y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [11] DE L HAZA I.; COBO-MOLINOS J.; GARRIDO-GARCÍA M. NAVAS J.; RUEDA P.; TORRES C.; CARÚZ A.; ESTEBAN F.J. *Fractal dimension of U373 astrocytoma cells in DMEM or RPMI cultures*. HarFA -Harmonic and Fractal Image Analysis 94-96, (2005). [http : //www.fch.vutbr.cz/lectures/imagesci/download\\_ejournal/221.Haza.pdf](http://www.fch.vutbr.cz/lectures/imagesci/download_ejournal/221.Haza.pdf)
- [12] ESTEBAN F.J.; NAVAS J.; JIMÉNEZ J.P.; QUESADA J.M.; GOÑI J.; VÉLEZ DE MENDIZÁBAL N.; VILLOSLADA P. *System Dynamics*

*as a tool in Stem Cells/Tissue Engineering*. Histology and Histopathology, Suppl. 1, 150-151, (2005).

- [13] ESTEBAN F.J.; NAVAS J.; QUESADA J.M. *Aplicaciones bioinformáticas en la docencia de Modelos Matemáticos en Biología*. II Reunión de la Red de Bioninformática de Andalucía. Baeza, ESPAÑA.
- [14] FOLLARI, R. *Interdisciplinaridad, espacio ideológico*. Simposio sobre Alternativas Universitarias, UAM-Azcapotzalco, México, (1980).
- [15] FONTDEVILA, A. M. *Introducción a la genética de poblaciones*. Síntesis, Madrid 112-117,(1999).
- [16] FORESTER, J.W. *Principles of Systems*. SMIT Press, Cambridge, M.A.(1968).
- [17] GALACH, M. *Dynamics of the tumor-immune system competition. The effect of time delay*, Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.,Vol. 13, nº 3, 395-406, (2003).
- [18] GARCÍA CASTRO A.; GARRIDO PALOMERA E., ENDRINO M.I.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Dimensión Fractal de Imágenes MRI-T2 en la enfermedad de Alzheimer*. Departamentos de Matemáticas y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [19] GÜNDÜZ *Ancient and Current Chaos Theories*, Interdisciplinary Description of Complex Systems, Vol. 4, nº 1, 1-18, (2006).
- [20] HAEFNER, J.W. *Modeling Biological Systems. Principles and Applications*. Chapman and Hall, New York, (1996).
- [21] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems*. Systems Springer, New York 82-86, (1997).
- [22] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems*. Systems Springer, New York 65-68, (1997).
- [23] HARTLOVE J.; SHAFFER D.; RAGAN S. *Glucose-Insuline Model*. The Maryland Virtual High School of Science and Mathematics, (2001).
- [24] HORN H.S. *The ecology of secondary succession*. Annual Review of Ecology and Systematics 5:25-37, (1974).
- [25] LEMAIRE V.; TOBIN F.L.; GRELLER L.D.; CHO C.R.; SUVA L.J. *Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling*, Journal of Theoretical Biology, 229, 293-309, (2004).
- [26] LI B.L. *Ecological Modelling*, 132, 33-50, (2000).

- [27] MAHAFFY J.M.; ZYSKIND J.W. *A model for the initiation of replication in Escherichia coli*. Journal Theory Biology, **140**, 453-477, (1989).
- [28] MANDELBROT B. *The Fractal Geometry of Nature*, Eds. W.H.Freeman and Company, New York, (1983).
- [29] MARTÍN-GARCÍA J. *Teoría y Ejercicios Prácticos de Dinámica de Sistemas*, Barcelona, (2003).
- [30] NOWAK M.A.; MAY R.M. *Virus Dynamics*, Oxford University Press, New York 16-26, (2000).
- [31] MARUSIC M., BAJZER Z., FREYER J.P.; VUC-PAVLOVIC, S. *Analysis of growth of multicellular tumour spheroids by mathematical models*. Cell, Prolif., **27**, 73-94, (1994).
- [32] NAVAS J.; QUESADA J.M.; GOÑI J.; VÉLEZ DE MENDIZÁBAL N.; VILLOSLADA P.; ESTEBAN F.J. *Glioma-Immune evasion: a system dynamics approach*. proceedings of the II International Conference on Computational Bioengineering, 699-710, Rodrigues et al. (Eds.), IST Press, ISBN: 972-8469-37-3, (2005).
- [33] ORTEGA H. *Un modelo logístico para el crecimiento tumoral en presencia de células asesinas*. Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica, volumen **XX**, nº 3, 61-67, (1999).
- [34] RIOS, S. *Modelización*, Alianza Universidad, Madrid, (1995).
- [35] SERRANO C.; RODRÍGUEZ I.; MARTOS D.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Geometría Fractal de la Sustancia Blanca Cerebral durante el desarrollo de Esclerosis Múltiple*. Departamentos de Matemáticas y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [36] VRIES G. DE; HILLEN T.; LEWIS M.; MÜLLER, J. SCHÖNFISH B. *A Course in Mathematical Biology. Quantitative Modeling with Mathematical and Computational Methods*. SIAM (Mathematical Modeling and Computation) (2006).
- [37] WARTON D.A.; GRAHAM W. *An approach to the teaching of host-parasite population modelling*. International Journal for Parasitology vol. 19; 451-45, (1989).
- [38] WERNER P.A.; CASWELL H. *Population growth rates and age vs. stage distribution models for teasel (Dipsacus sylvestris) Huds.* Ecology 58: 1103-1111, (1977).
- [39] YEARGERS E.K.; SHONKWILER R.W.; HEROLD J.V. *An Introduction to the Mathematics of Biology: with Computer Algebra models*, Birkhäuser, Berlin, (1996).