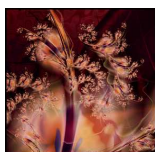


MODELOS MATEMÁTICOS BASADOS EN SISTEMAS DE ECUACIONES DIFERENCIALES

Oscilaciones de calcio citosólico ¹



Muchas células utilizan el ión calcio Ca^{2+} como señal intracelular activadora, por lo que poseen mecanismos que regulan de forma precisa la concentración de este ión en el citosol. Algunas actividades fundamentales, como la contracción muscular, la secreción de neurotransmisores, hormonas o enzimas digestivas y la apertura y el cierre de los canales iónicos, se regulan por cambios transitorios del calcio intracelular. El calcio iónico del citosol se regula, entre otras causas, por la expulsión al medio externo a través del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de la membrana celular (http://www.ugr.es/jhuertas/FH-FE/fh_homeostasis.html).

Las oscilaciones en la concentración de calcio intracelular pueden ser caracterizadas tanto por su frecuencia como por su amplitud. Para estudiar estas oscilaciones podemos servirnos de la Dinámica de Sistemas. En concreto, en esta sección y para la construcción del modelo matemático utilizaremos las siguientes variables:

- $Z(t)$ representará la concentración de Ca^{2+} citosólico en el tiempo t
- $Y(t)$ será la concentración de Ca^{2+} que se encuentra en el interior de los diferentes órganos celulares en el tiempo t

¹Basado en [9]

- $A(t)$ representará la concentración de inositol trifosfato (IP_3), que es también un importante mensajero intracelular. Dentro del modelo su papel es el de automodulación de las oscilaciones de Ca^{2+} que puede sufrir el sistema.

Las siguientes ecuaciones diferenciales, propuestas en [9], representa la evolución en el tiempo de las variables definidas anteriormente,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dZ}{dt} = V_0 + \beta V_1 - V_2 + V_3 + k_f Y - kZ \\ \frac{dY}{dt} = V_2 - V_3 - k_f Y \\ \frac{dA}{dt} = \beta V_4 - V_5 - \epsilon A, \end{array} \right. \quad (1)$$

siendo:

- V_0 la constante de entrada de Ca^{2+} procedente del medio extracelular
- $0 < \beta < 1$ el parámetro de estimulación externo
- V_1 la tasa máxima de estímulo inducido por el medio extracelular
- V_2 el flujo de Ca^{2+} citosólico del interior con valor máximo V_{M2} , y definido como:

$$V_2 = V_{M2} \frac{Z^2}{k_2^2 + Z^2}$$

- V_3 la liberación del Ca^{2+} desde el interior con valor máximo V_{M3} , y definida como:

$$V_3 = V_{M3} \frac{Z^m}{k_Z^m + Z^m} \frac{Y^2}{k_Y^2 + Y^2} \frac{A^4}{k_A^4 + A^4}$$

- V_4 la tasa máxima de estímulo inducido por la síntesis de IP_3
- V_5 la tasa de fosforilación de IP_3 con un valor máximo V_{M5} y una constante de saturación media K_5 , definida como:

$$V_5 = V_{M5} \frac{A^p}{K_5^p + A^p} \frac{Z^n}{k_d^n + Z^n}$$

- k_2 el umbral de bombeo de Ca^{2+}
- k_Y el umbral para la liberación de Ca^{2+}
- k_Z el umbral para la activación por Ca^{2+}
- k_A el umbral para la activación por IP_3

- k_f tasa constante de trasvase de Ca^{2+} desde el interior de los orgánulos celulares hasta el citosol
- k la constante que representa el transporte lineal de calcio citosólico al medio extracelular
- k_d umbral de quinasa estimulada por Ca^{2+}

El Diagrama de *Forrester* de la Figura 1 es la interpretación mediante Dinámica de Sistemas del modelo (1)

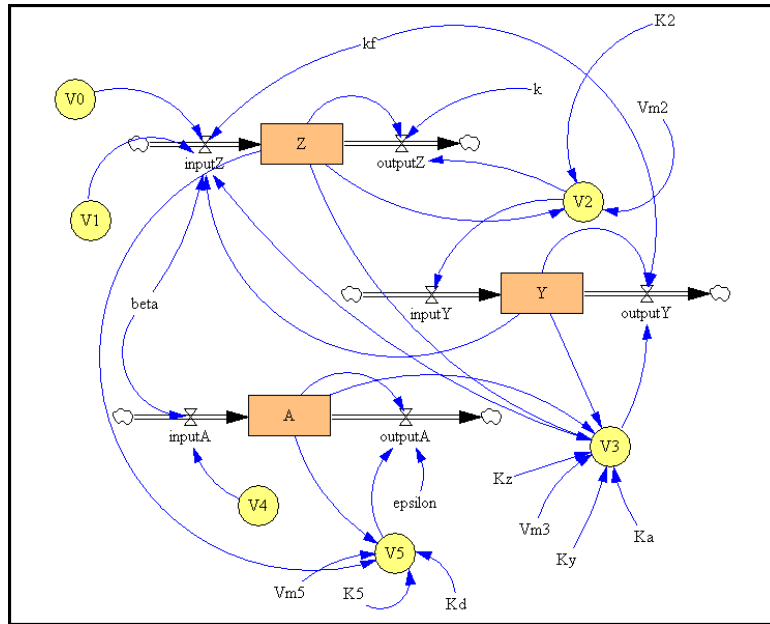


Figura 1.- Diagrama de *Forrester* del modelo

Las ecuaciones más significativas introducidas en el programa *Vensim*® para realizar la simulación (en el primer caso que estudiaremos) son,

$$\begin{aligned}
 Z &= \text{INTEG}(\text{inputZ} - \text{outputZ}, 0.1) \\
 \text{inputZ} &= V_0 + \text{beta} * V_1 + V_3 + k_f * Y; & \text{outputZ} &= V_2 + k * Z \\
 Y &= \text{INTEG}(\text{inputY} - \text{outputY}, 0.2) \\
 \text{inputY} &= V_2; & \text{outputY} &= V_3 + k_f * Y \\
 A &= \text{INTEG}(\text{inputA} - \text{outputA}, 0.2) \\
 \text{inputA} &= \text{beta} * V_4; & \text{outputA} &= V_5 + A * \text{epsilon} \\
 V_2 &= (V_{m2} * Z * Z) / ((K_2 * K_2) + (Z * Z)) \\
 V_3 &= V_{m3} * ((Z * Z) / ((K_z * K_z) + (Z * Z))) * (Y * Y / ((K_y * K_y) \\
 &\quad + (Y * Y))) * (A * A * A * A / ((K_a * K_a * K_a * K_a) + (A * A * A * A))) \\
 V_5 &= V_{m5} * ((A * A) / (K_5 * K_5) + (A * A)) * ((Z * Z * Z * Z) / ((K_d * K_d * K_d * K_d) \\
 &\quad + (Z * Z * Z * Z)))
 \end{aligned}$$

Las simulaciones del modelo para diferentes valores de los parámetros muestran que el comportamiento del calcio sitosólico puede presentar oscilaciones periódicas simples, explosiones, oscilaciones casi-periódicas, y además puede tener un comportamiento caótico. Analizaremos cada una de estas situaciones de una manera más detallada.

Primer caso: oscilaciones simples

Con los valores de los parámetros introducidos en el modelo que aparecen en la tabla siguiente,

n	m	p	β	k_2	k_5	k_A	k_d	k_Y	k_Z
4	2	2	0.5	0.1	1	0.2	0.4	0.2	0.5

k	k_f	ϵ	V_0	V_1	V_{M2}	V_{M3}	V_4	V_{M5}
10	1	0.1	2	2	6	20	2	5

se observa que las tres variables oscilan con amplitud y frecuencia fijas (Figura 2 izquierda)

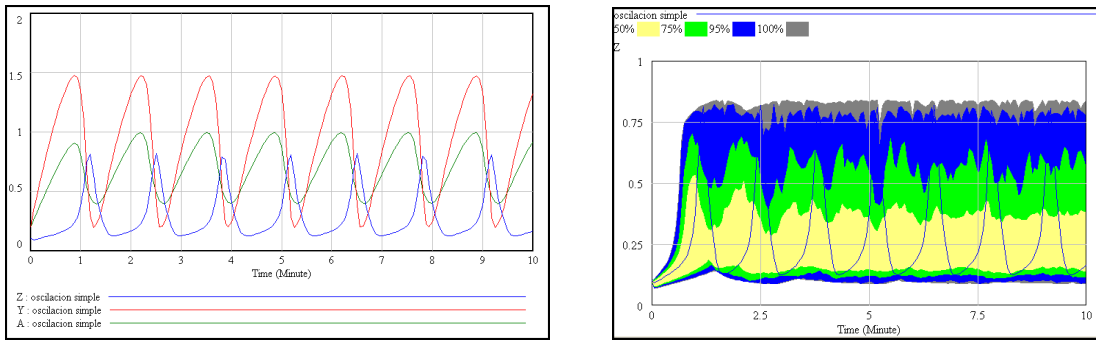


Figura 2.- Resultados simulación del primer caso con $\beta = 0.5$

Al realizar el análisis de sensibilidad del modelo haciendo que el parámetro β varíe desde 0.1 hasta 0.8 podemos ver (Figura 2 derecha) que el rango de comportamiento, de la variable Z , es muy diverso perdiéndose incluso la periodicidad. En la Figura 3 puede comprobarse la estabilidad del sistema cuando $\beta = 0.85$ y el resto de los parámetros siguen siendo los mismos.

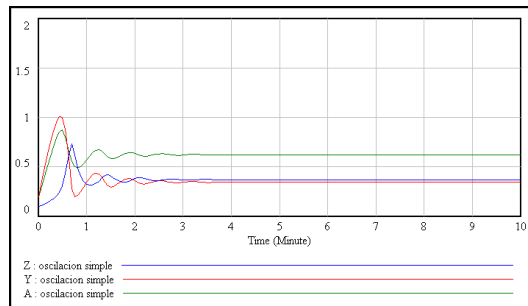


Figura 3.- Resultados simulación del primer caso con $\beta = 0.85$

Segundo caso: explosión

En este apartado introduciremos los siguientes valores para los parámetros,

n	m	p	β	k_2	k_5	k_A	k_d	k_Y	k_Z
2	4	1	0.46	0.1	1	0.1	0.6	0.2	0.3

k	k_f	ϵ	V_0	V_1	V_{M2}	V_{M3}	V_4	V_{M5}
10	1	1	2	2	6	20	2.5	30

Los resultados de la simulación (Figura 4) ponen de manifiesto un comportamiento periódico para cada unas de las variables de estados, con la particularidad de un valor “explosivo” (un pico) para un valor interior al período de oscilación.

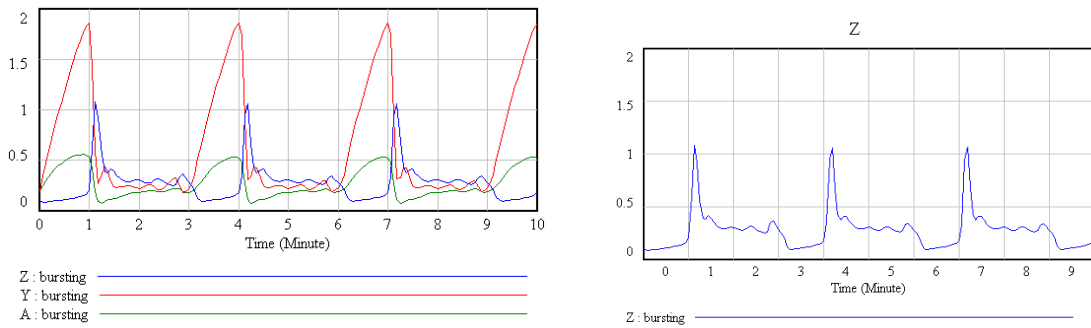


Figura 4.- Resultados simulación del segundo caso

Tercer caso: Casi-periódica

Para mostrar un nuevo comportamiento del modelo que estamos analizando utilizaremos los siguientes valores para los parámetros,

n	m	p	β	k_2	k_5	k_A	k_d	k_Y	k_Z
4	2	2	0.51	0.1	0.3	0.2	0.5	0.2	0.5

k	k_f	ϵ	V_0	V_1	V_{M2}	V_{M3}	V_4	V_{M5}
10	1	0.1	2	2	6	20	5	30

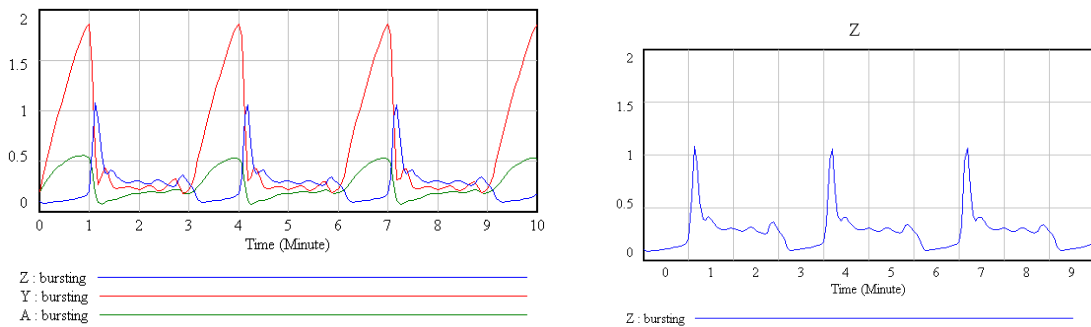


Figura 5.- Resultados simulación del tercer caso

En la Figura 5 se comprueba como la evolución en el tiempo de cada una de las variables es casi-periódica, hecho que puede apreciarse con más detalles cuando nos centramos en la variable Z (Figura 5 derecha).

Cuarto caso: Caos

Como habíamos comentado anteriormente, el modelo es caótico para los valores de los coeficientes

n	m	p	β	k_2	k_5	k_A	k_d	k_Y	k_Z
4	2	1	0.65	0.1	0.3194	0.1	1	0.3	0.6

k	k_f	ϵ	V_0	V_1	V_{M2}	V_{M3}	V_4	V_{M5}
10	1	13	2	2	6	30	3	50

El comportamiento “irregular” de las variables de estado que aparece en la Figura 6 se remarca mucho más al aumentar Ω el número total de moléculas de calcio citosólico Ca^{2+} , calcio intravesicular y IP_3 intracelular (véase Fig. 7, página 207 de [9])

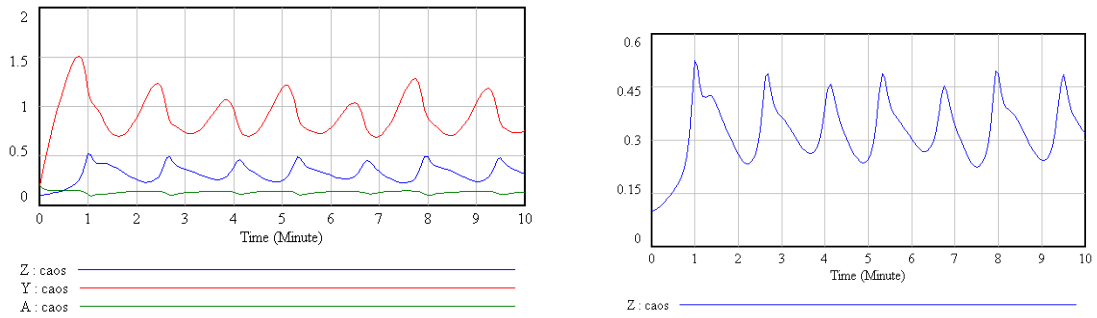


Figura 6.- Resultados simulación del cuarto caso

Por último, queremos poner de manifiesto que para este tipo de modelos la elección de un tipo u otro de método numérico para la resolución del sistema de ecuaciones diferenciales es importante ya que los resultados se alteran cuando cambiamos el método de resolución (Figura 7)

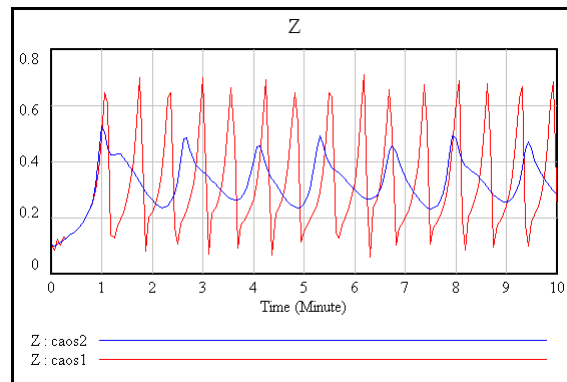


Figura 7.- Rojo: Euler. Azul: Runge-Kutta 4

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, n^o 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, n^o 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).