

MODELOS MATEMÁTICOS EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

Sinapsis espontánea¹



Cuando un neurotransmisor es liberado en una sinapsis una vez ejercida su acción, éste es retirado de la hendidura sináptica, para evitar sobreexcitación, por tres vías diferentes:

1. internalización a nivel postsináptico;
2. recaptura por el terminal presináptico;
3. metabolización por la glía circundante.

En las sinapsis espontáneas el neurotransmisor se libera de modo más o menos constante pero aleatorio.

Supongamos que la tasa de liberación presináptica de neurotransmisor, por unidad de tiempo, sea 0.04, y que una vez liberado su tasa de captura presináptica, postsináptica y glial sean 0.1, 0.3 y 0.6, por unidad de tiempo, respectivamente. A su vez, el 40% y el 75% del neurotransmisor capturado a nivel postsináptico y glial regresa al terminal presináptico (a través de intermediarios).

- Nos planteamos calcular las concentraciones de estado estacionario en cada uno de los componentes de una sinápsis espontánea partiendo de una concentración $30 \mu\text{M}$ de neurotransmisor presináptico.

¹Basado en [11]

Solución con Mathematica[®]. El modelo que representa a esta situación es una cadena de Markov con los siguientes estados:

- E_1 es la concentración del neurotransmisor en el terminal presináptico;
- E_2 es la concentración del neurotransmisor en el espacio sináptico;
- E_3 es la concentración del neurotransmisor en el terminal postsináptico;
- E_4 es la concentración del neurotransmisor capturado por la glía.

A partir del enunciado es posible dibujar el diagrama de los estados

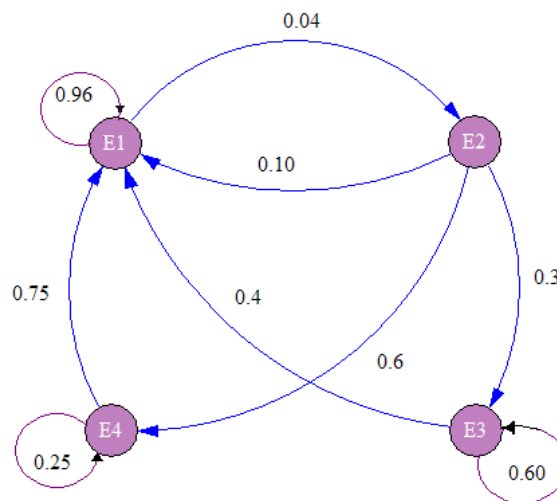


Figura 3.1 Diagrama de estados.

el cual nos permite escribir el modelo matricial,

$$\begin{pmatrix} x_1(t+1) \\ x_2(t+1) \\ x_3(t+1) \\ x_4(t+1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0,96 & 0,10 & 0,40 & 0,75 \\ 0,04 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0,30 & 0,60 & 0 \\ 0 & 0,60 & 0 & 0,25 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \end{pmatrix}, \quad t = 0, 1, 2 \dots \quad (1)$$

o bien

$$\vec{X}(t+1) = A\vec{X}(t), \quad (2)$$

donde $x_i(t)$, $i = 1, 2, 3, 4$ representa la concentración del estado E_i en el tiempo t .

De (2) se deduce,

$$\vec{X}(k) = A^k \vec{X}(0), \quad (3)$$

Si calculamos la matriz A^3 , se observa que todos sus elementos son no nulos. En consecuencia, la cadena de Markov (1) es regular y esto nos permite encontrar la matriz potencia A^k con k "suficientemente grande" de una manera muy simple.

En efecto, es conocido que toda matriz estocástica A tiene como uno de sus valores propios $\lambda = 1$. Si buscamos, haciendo uso del **Mathematica**[®], un vector propio asociado obtenemos,

$$(0,998243 \ 0,0399297 \ 0,0299273 \ 0,0319438) ,$$

o bien, una vez expresadas sus componentes en porcentajes,

$$(0,90 \ 0,04 \ 0,03 \ 0,03) .$$

Ahora, podemos escribir

$$A^k \longrightarrow \begin{pmatrix} 0,90 & 0,90 & 0,90 & 0,90 \\ 0,04 & 0,04 & 0,04 & 0,04 \\ 0,03 & 0,03 & 0,03 & 0,03 \\ 0,03 & 0,03 & 0,03 & 0,03 \end{pmatrix} , \quad \text{cuando } k \rightarrow \infty .$$

Finalmente, al ser $\vec{X}(0) = (30, 0, 0, 0)$, entonces

$$\vec{X}(k) = A^k \vec{X}(0) \longrightarrow \begin{pmatrix} 0,90 & 0,90 & 0,90 & 0,90 \\ 0,04 & 0,04 & 0,04 & 0,04 \\ 0,03 & 0,03 & 0,03 & 0,03 \\ 0,03 & 0,03 & 0,03 & 0,03 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 30 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 27,22 \\ 1,09 \\ 0,82 \\ 0,87 \end{pmatrix} .$$

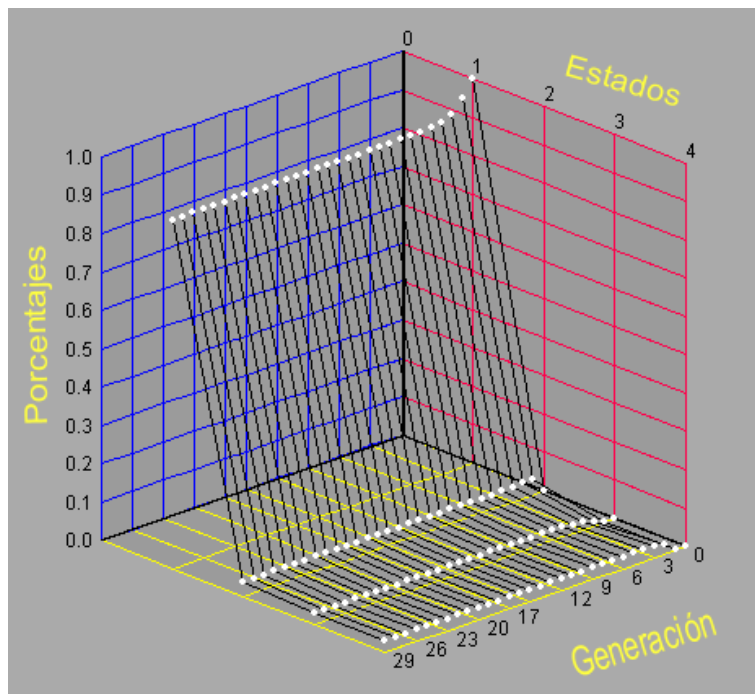


Figura 3.2. Porcentajes de cada una de las clases.

Es decir, “a largo plazo” la concentración del neurotransmisor en estado estacionario en cada uno de sus terminales es: $27,22 \mu M$ en el terminal presináptico, $1,09 \mu M$ en el espacio sináptico, $0,82 \mu M$ en el terminal postsináptico, y $0,87 \mu M$ en la glía.

Simulación con Vensim®. Por definición de derivada,

$$x'_i(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{x_i(t + \Delta t) - x_i(t)}{\Delta t}, \quad i = 1, 2, 3, 4$$

o bien, si Δt es “suficientemente pequeño”,

$$x'_i(t) \approx \frac{x_i(t + \Delta t) - x_i(t)}{\Delta t}, \quad i = 1, 2, 3, 4 \quad (4)$$

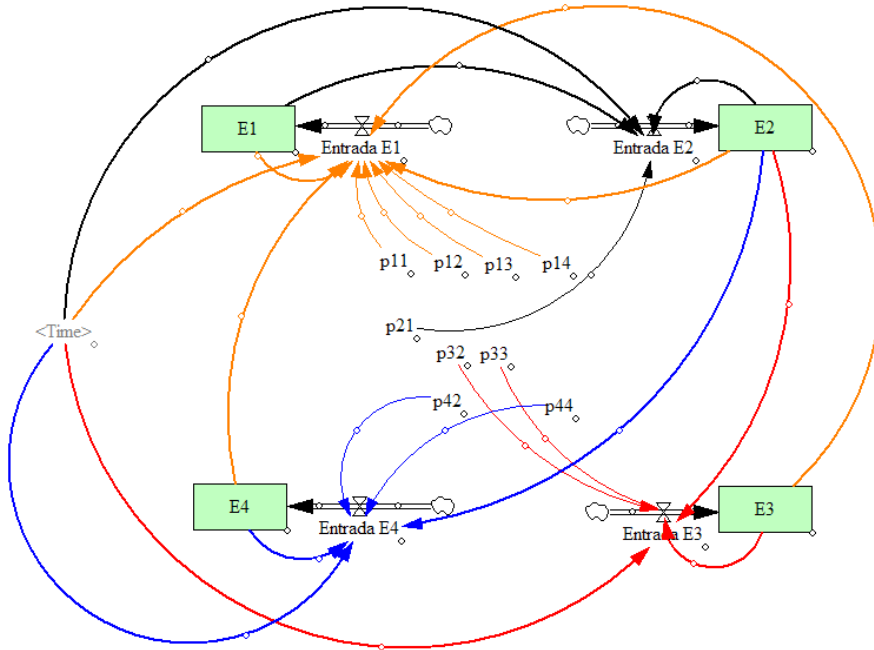


Figura 3.3. Diagrama causal de (5)

Por otro lado, de (1) se deduce,

$$\begin{cases} x_1(t+1) = 0,96x_1(t) + 0,10x_2(t) + 0,4x_3(t) + 0,75x_4(t) = x_1(t + \Delta t) \\ x_2(t+1) = 0,04x_1(t) + + + = x_2(t + \Delta t) \\ x_3(t+1) = + 0,3x_2(t) + 0,6x_3(t) = x_3(t + \Delta t) \\ x_4(t+1) = + 0,6x_2(t) + + 0,25x_4(t) = x_4(t + \Delta t) \end{cases}$$

que puede ser escrita como,

$$\begin{cases} x_1(t + \Delta t) - x_1(t) = -0,04x_1(t) + 0,10x_2(t) + 0,4x_3(t) + 0,75x_4(t) \\ x_2(t + \Delta t) - x_2(t) = 0,04x_1(t) - x_2(t) \\ x_3(t + \Delta t) - x_3(t) = + 0,3x_2(t) - 0,4x_3(t) \\ x_4(t + \Delta t) - x_4(t) = + 0,6x_2(t) + - 0,75x_4(t) \end{cases}$$

y por tanto,

$$\begin{cases} x_1'(t) \approx (-0,04x_1(t) + 0,1x_2(t) + 0,4x_3(t) + 0,75x_4(t)) / \Delta t \\ x_2'(t) \approx (0,04x_1(t) - x_2(t)) / \Delta t \\ x_3'(t) \approx (0,3x_2(t) - 0,4x_3(t)) / \Delta t \\ x_4'(t) \approx (0,6x_2(t) - 0,75x_4(t)) / \Delta t \end{cases} \quad (5)$$

El sistema (5) puede ser simulado con **Vensim**[®] siendo su diagrama de Forrester el que aparece en la Figura 2, y sus ecuaciones:

```

E1 = INTEG(EntradaE1, 30)  E2 = INTEG(EntradaE2, 0)
E3 = INTEG(EntradaE3, 0)  E4 = INTEG(EntradaE4, 0)
EntradaE1 = p11 * E1 + p12 * E2 + p13 * E3 + p14 * E4
EntradaE2 = p21 * E1 - E2
EntradaE3 = p32 * E2 + p33 * E3
EntradaE4 = p42 * E2 + p44 * E4
p11 = -0,04  p12 = 0,1  p13 = 0,4  p14 = 0,75  p21 = 0,04
p32 = 0,3  p33 = -0,4  p42 = 0,6  p44 = -0,75

```

El resultado, como puede apreciarse en la Figura 3.4, es que “a largo plazo” las concentraciones para cada una de los estados E_i , $i = 1, 2, 3, 4$ se estabilizan en los valores que anteriormente encontramos con **Mathematica**[®],

$$x_1(t) \rightarrow 27,22, \quad x_2(t) \rightarrow 1,09, \quad x_3(t) \rightarrow 0,82, \quad x_4(t) \rightarrow 0,87, \quad \text{cuando } t \rightarrow \infty.$$

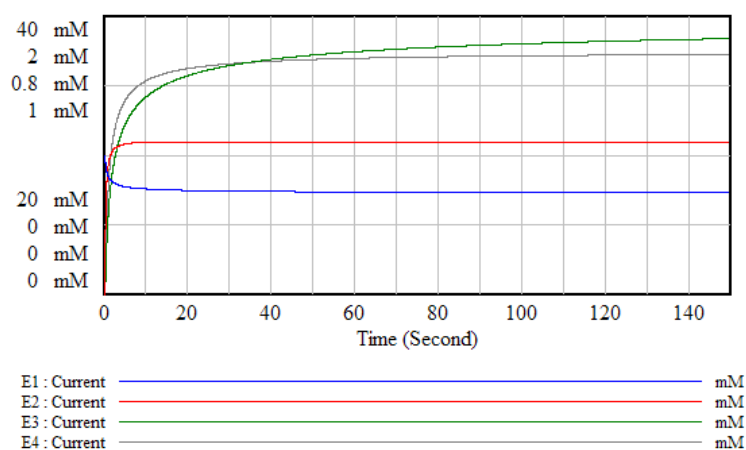


Figura 3.4. Resultado de la simulación.

La simulación con **Vensim**[®] del modelo (1) también puede hacerse desde un punto de vista más biológico, tal y como se propone en el diagrama de Forrester de la Figura 3.5.

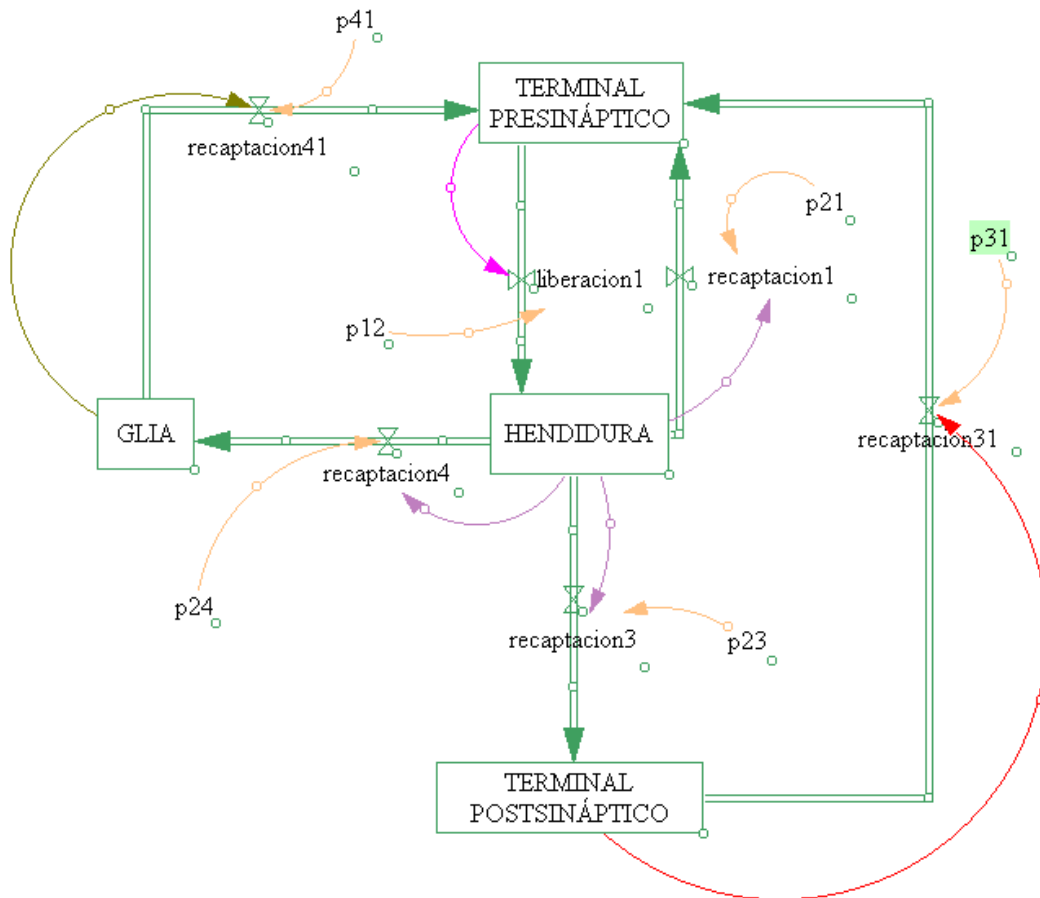


Figura 3.5. Diagrama de Forrester.

Nuevamente, si realizamos la simulación, podemos comprobar en la Figura 3.6 que obtenemos el mismo resultado. Es decir,

$$x_1(t) \rightarrow 27,22, \quad x_2(t) \rightarrow 1,09, \quad x_3(t) \rightarrow 0,82, \quad x_4(t) \rightarrow 0,87, \quad \text{cuando } t \rightarrow \infty.$$

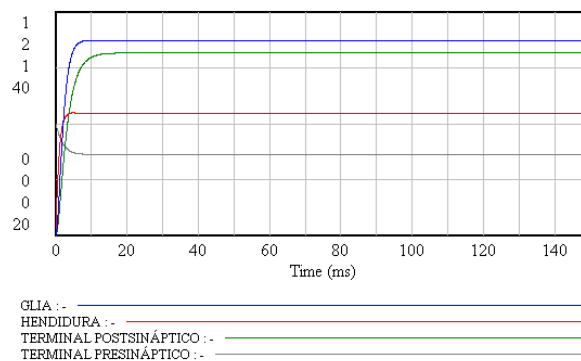


Figura 3.6. Resultado de la simulación.

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] BORRELLI R.; COLEMAN C.S. *Ecuaciones diferenciales. Una perspectiva de modelización*. Oxford University Express, Mexico, (2002).
- [5] BRITTON N.F. *Essential Mathematical Biology*. Springer-Verlag, London, (2003).
- [6] CAUGHLEY G. *Mortality patterns in mammals*. Ecology, **47**, 906-918, (1966).
- [7] CAUGHLEY G.; GUNN A. *Conservation Biology in Theory and Practice*. Blackwell Science, Massachusetts, 147-149, (1996).
- [8] 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).
- [9] 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)
- [10] 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).
- [11] 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.

- [12] FOLLARI, R. *Interdisciplinaridad, espacio ideológico*. Simposio sobre Alternativas Universitarias, UAM-Azcapotzalco, México, (1980).
- [13] FONTDEVILA, A. M. *Introducción a la genética de poblaciones*. Síntesis, Madrid 112-117,(1999).
- [14] FORESTER, J.W. *Principles of Systems*. SMIT Press, Cambridge, M.A.(1968).
- [15] 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).
- [16] 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).
- [17] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems*. Systems Springer, New York 82-86, (1997).
- [18] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems*. Systems Springer, New York 65-68, (1997).
- [19] HARTLOVE J.; SHAFFER D.; RAGAN S. *Glucose-Insuline Model*. The Maryland Virtual High School of Science and Mathematics, (2001).
- [20] HORN H.S. *The ecology of secondary succession*. Annual Review of Ecology and Systematics 5:25-37, (1974).
- [21] 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).
- [22] LI B.L. *Ecological Modelling*, 132, 33-50, (2000).
- [23] MANDELBROT B. *The Fractal Geometry of Nature*, Eds. W.H.Freeman and Company, New York, (1983).
- [24] MARTÍN-GARCÍA J. *Teoría y Ejercicios Prácticos de Dinámica de Sistemas*, Barcelona, (2003).
- [25] NOWAK M.A.; MAY R.M. *Virus Dynamics*, Oxford University Press, New York 16-26, (2000).
- [26] 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).

- [27] 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).
- [28] 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).
- [29] RIOS, S. *Modelización*, Alianza Universidad, Madrid, (1995).
- [30] 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).
- [31] WARTON D.A.; GRAHAM W. *An approach to the teaching of host-parasite population modelling*. International Journal for Parasitology vol. 19; 451-45, (1989).
- [32] WERNER P.A.; CASWELL H. *Population growth rates and age vs. stage distribution models for teasel (*Dipsacus sylvestris*) Huds.* Ecology 58: 1103-1111, (1977).