



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Correcciones al modelo de Goldbeter de la dinámica del ion Ca^{2+} celular debido a las fluctuaciones intrínsecas en su concentración.

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del grado de

LICENCIADO EN FÍSICA

por

Juan Carlos Pichardo Aponte

Asesorado por

Dr. Jorge Velázquez Castro

Puebla Pue.
5 de junio de 2023



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Correcciones al modelo de Goldbeter de la dinámica del ion Ca^{2+} celular debido a las fluctuaciones intrínsecas en su concentración.

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del grado de

LICENCIADO EN FÍSICA

por

Juan Carlos Pichardo Aponte

Asesorado por

Dr. Jorge Velázquez Castro

Puebla Pue.
5 de junio de 2023

Título: Correcciones al modelo de Goldbeter de la dinámica del ion Ca^{2+} celular debido a las fluctuaciones intrínsecas en su concentración.

Estudiante: JUAN CARLOS PICHARDO APONTE

COMITÉ

Dra. Beatriz Bonilla Capilla
Presidente

Dr. Andrés Anzo Hernández
Secretario

Dra. Maribel Reyes Romero
Vocal

Dr. José Fernando Rojas Rodríguez
Vocal

Dr. Jorge Velázquez Castro
Asesor

AGRADECIMIENTOS

La finalización y realización de este trabajo no habría sido posible sin el apoyo incondicional de mi familia, es por ello que quiero agradecer a mi padre Juan Carlos Pichardo Macías y a mi madre Sagrario Aponte Sainos, por haberme ayudado a realizar mi meta de haber estudiado la licenciatura en física, por su ayuda y paciencia durante los momentos difíciles de la carrera y por las lecciones enseñadas durante toda mi vida académica, las cuales me han llevado a materializar este sueño.

A mis amigos de la universidad tanto a los que conocí dentro como fuera de la facultad; a Max, Kevin, Chucho, Abraham, Chávez, Olea y Aca, que estuvieron compartiendo conmigo clases, apoyándonos para salir adelante y divirtiéndonos para olvidar los problemas de las materias, a Paquito, Ad, Neo y Crespo, con quienes también estuvieron presentes en los momentos de diversión.

Al Dr. Jorge Velázquez Castro por su tiempo, paciencia y guía durante el desarrollo de este trabajo y acercarme a lo que considero lo más interesante y apasionante que esta área puede ofrecer.

“El hogar está atrás, el mundo por delante, y hay muchos caminos que recorrer a través de las sombras hasta el borde de la noche, hasta que las estrellas estén encendidas.”

J.R.R Tolkien.

El señor de los Anillos: La comunidad del anillo (1954)

Índice general

RESUMEN	IX
1. Marco teórico	1
1.1. Preliminares	1
1.2. Ecuaciones diferenciales	2
1.2.1. Sistemas de ecuaciones diferenciales homogéneas con coeficientes constantes	2
1.2.2. Eigenvalores y eigenvectores	3
1.2.3. Estados de equilibrio	3
1.2.4. Estabilidad de estados de equilibrio	4
1.3. Procesos estocásticos	5
1.4. Ecuación Maestra	6
1.4.1. Procesos de Markov	6
1.4.2. Ecuación de Chapman-Kolmogorov	7
1.4.3. Ecuación Maestra	7
1.5. Algoritmo de Gillespie	9
1.6. Modelo minimal de Goldbeter sobre oscilaciones de Ca^{2+}	10
2. Función de Hill y función de Hill corregida	13
2.1. Función de Hill	13
2.2. Función de Hill corregida	15
2.2.1. Función de Hill determinista con correcciones	15
3. Análisis al modelo de Goldbeter con la función de Hill determinista, la función de Hill corregida y el algoritmo de Gillespie	19
3.1. Soluciones con la función de Hill determinista	19
3.2. Soluciones con la función de Hill corregida	20
3.3. Soluciones del algoritmo de Gillespie	23
3.4. Comparación ente el modelo estocástico y el modelo con correcciones	27
4. Conclusiones	31
A. Script de Phyton recreación de modelo de Goldbeter	33
B. Modelo con Ecuación de Hill Corregida	35
B.1. Variación de los valores de σ	35
B.2. Variación de valores de Ω	38
C. Algoritmo de Gillespie	41
Bibliografía	45

RESUMEN

La dinámica de la concentración de calcio dentro de la célula juega un papel esencial en el correcto funcionamiento celular. La célula cuenta con diversos mecanismos para regular su concentración y es empleado para diversas funciones celulares. Entre algunas de sus funciones está el desencadenar la muerte programada que se le conoce como apoptosis celular. Este mecanismo de muerte celular es importante para evitar la reproducción de células cuyo ADN ha sido dañado de forma irreparable. Además, se ha observado que en las células cancerígenas este mecanismo se ha inhibido. Es por esto, que el estudio de la apoptosis ayuda a evaluar tratamientos para controlar el cáncer. En particular, la terapia fotodinámica genera estrés en las células desencadenando la apoptosis al ser liberadas elevadas concentraciones de calcio en el ambiente intracelular.

El modelo más usado para describir la dinámica de calcio intracelular es el llamado modelo de Goldbeter. El modelo de Goldbeter es un modelo planteado en términos de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Sin embargo, en los modelos basados en ecuaciones diferenciales ordinarias que describen concentraciones, se ha asumido que las poblaciones son elevadas y los efectos estocásticos se han despreciado. Por otro lado, a nivel celular las concentraciones de calcio y proteínas pueden llegar a ser muy bajas durante algunos periodos de la dinámica donde los efectos estocásticos pueden jugar un papel relevante. Por tal motivo, se hace necesario analizar la dinámica del calcio a bajas concentraciones donde las fluctuaciones relativas toman importancia. En este trabajo, se compara la dinámica de calcio promedio basada en el modelo de Goldbeter con una dinámica con correcciones estocásticas. En particular se analizan la estabilidad de las oscilaciones de calcio intracelular características del estado normal celular llamado Homeostasis.

Capítulo 1

Marco teórico

1.1. Preliminares

El calcio es un mineral necesario para muchas funciones del cuerpo, siendo la más conocida el de estructurar y fortalecer huesos y dientes, es también el encargado de la movilidad muscular, la transmisión de mensajes de los nervios al cerebro, la circulación de la sangre y la liberación de las hormonas necesarias para determinadas funciones de nuestro organismo. Sin embargo, el calcio en altas concentraciones dentro de las células puede llegar a ser perjudicial, causando la muerte celular programada, conocida como *apoptosis celular*, por lo que el cuerpo tiene mecanismos de control para la liberación de Ca^{2+} .

El calcio es liberado del citoplasma ya sea mediante un bombeo exterior a la célula por la membrana plasmática o mediante un aislamiento en 'depósitos' internos reducidos a la membrana.

Muchas células responden a la estimulación con oscilaciones del ion Ca^{2+} que pueden depender de un potencial periódico de la membrana celular y de la entrada periódica de Ca^{2+} [6]. Así mismo las oscilaciones pueden ocurrir por receptores de rianonina o al ion de Inositol 1,4,5-trifosfático (*InsP₃*). Una característica importante de las oscilaciones dependientes de este ion es que se mantiene durante algún instante de tiempo en ausencia de Ca^{2+} extracelular. Lo que implica un transporte de calcio hacia y desde los depósitos internos.

Estas oscilaciones funcionan como una señal codificada que permite a las células utilizar a Ca^{2+} como un segundo mensajero, todo esto para evitar los efectos nocivos de las altas concentraciones de Ca^{2+} .

El interés principal de estas oscilaciones del ion Ca^{2+} es su uso en terapias para cáncer. Nuestro organismo necesita que cada célula individual regule su proliferación, supervivencia y se diferencien entre ellas para que cada una pueda atender su tarea y funcionar en conjunto como un sólo organismo; sin embargo, para células cancerosas no existe dicha regularización, por lo que estas se multiplican y esparcen descontroladamente invadiendo otros tejidos haciendo que estos no puedan trabajar con normalidad. Este descontrol puede ocurrir con cualquier célula del cuerpo.

Como se sabe, la quimioterapia es uno de los tratamientos más ocupados para tratar de "curar" el cáncer. Sus principales metas son el de reducir el tamaño del tumor para su fácil extracción, destruir las células cancerosas que hayan quedado después de una extracción o después de un tratamiento por radiación (radioterapia) y como soporte para otros tratamientos; sin embargo, muchos de estos tratamientos son bastante invasivos.

Por lo que el objetivo de muchos tratamientos anticancerígenos es el de inducir apoptosis en células cancerígenas, uno de estos tratamientos es la *terapia fotodinámica* o PDT por sus siglas en inglés (*photodynamic therapy*). Esta terapia utiliza una droga sensible a la luz, llamada *fotosensibilizador* más luz con una onda de luz específica para generar citotoxicidad, es decir, un daño celular debido a ciertos anticuerpos, esto debido a la generación de singletes de oxígeno y otras especies

de moléculas reactivas.

1.2. Ecuaciones diferenciales

En ciencia, ingeniería y muchas áreas del conocimiento se utilizan modelos matemáticos que buscan describir alguna característica del sistema que se desea estudiar.

Estos sistemas son descritos por modelos matemáticos que muchas veces generan ecuaciones que contienen derivadas de alguna de las incógnitas que se desea estudiar, a estas ecuaciones se les llama como *ecuaciones diferenciales*.

Los sistemas de mayor interés para sus estudio son aquellos que evolucionan con el tiempo a los cuales se les llaman como *sistemas dinámicos*.

Estas se pueden dividir en:

1. **Ecuaciones diferenciales ordinarias:** En la cual sólo existe la derivada con respecto a una variable.
2. **Ecuaciones diferenciales parciales:** En la cual las derivadas son con respecto a dos o más variables.

Estas ecuaciones tiene la forma

$$\frac{dy}{dx} = f(x) \tag{1.1}$$

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial y} = 0 \tag{1.2}$$

Donde a la variable dependiente también se le puede llamar *función incógnita*.

1.2.1. Sistemas de ecuaciones diferenciales homogéneas con coeficientes constantes

Al igual que con los sistemas de ecuaciones algebraicas se puede encontrar sistemas de ecuaciones diferenciales que se expresan como:

$$\vec{x}' = A\vec{x} \tag{1.3}$$

Donde A es una matriz constante de $n \times n$ y x' es la derivada temporal de x . Para estos sistemas se buscan soluciones de la forma:

$$x(t) = \vec{\xi}e^{\lambda t} \tag{1.4}$$

Donde $\vec{\xi}$ y λ son cantidades a determinar. Si se sustituye la ecuación (1.4) en la ecuación (1.3) y luego se deriva, se puede observar que:

$$\lambda\vec{\xi}e^{\lambda t} = A\vec{\xi}e^{\lambda t} \tag{1.5}$$

Al cancelar las exponenciales se puede observar que tiene la forma de una ecuación de *eigen-vectores*.

$$\lambda\vec{\xi} = A\vec{\xi} \tag{1.6}$$

Por lo que para encontrar soluciones de algún sistema de ecuaciones diferenciales es necesario resolver algún problema de eigenvalores y eigenvectores.

1.2.2. Eigenvalores y eigenvectores

En álgebra lineal, [7], un sistema de ecuaciones lineales de 'n' variables tiene la forma

$$\begin{aligned} a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \cdots + a_{1n}x_n &= b_1 \\ a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \cdots + a_{2n}x_n &= b_2 \\ &\vdots \\ a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \cdots + a_{nn}x_n &= b_n \end{aligned} \tag{1.7}$$

Puede expresarse como:

$$\mathbf{A}\vec{x} = \vec{b} \tag{1.8}$$

Donde \mathbf{A} es una matriz de coeficientes, \vec{x} es el vector de variables y \vec{b} es el vector de soluciones.

Un problema importante en álgebra lineal es saber si existen vectores \vec{x} diferentes de cero tales que multiplicados por alguna matriz A de $n \times n$ de un múltiplo escalar de \vec{x} , es decir:

$$A\vec{x} = \lambda\vec{x} \tag{1.9}$$

Que también se puede ver cómo:

$$(A - \lambda I)\vec{x} = 0 \tag{1.10}$$

La ecuación (1.10) tiene soluciones diferentes de cero si se escogen valores de λ tales que satisfagan:

$$\text{Det}(A - \lambda I) = 0 \tag{1.11}$$

Donde a los valores de λ que satisfagan a la ecuación (1.11) se le conoce como *eigenvalor* de la matriz A y a las soluciones de la ecuación (1.10) obtenidas de usar los eigenvalores se les conoce como *eigenvectores*.

1.2.3. Estados de equilibrio

Considerando un sistema descrito por la siguiente ecuación:

$$\dot{x} = f(x) \tag{1.12}$$

Donde:

1. \dot{x} : es el sistema de ecuaciones que varia con el tiempo.
2. $f(x)$: es cualquier función que depende de x

Una solución, o estado, a este sistema sería cualquier función $x(*)$ que satisfaga:

$$\dot{x}(t) = f(x(t)) \tag{1.13}$$

Se define una *solución de equilibrio* a cualquier solución que sea constante en el tiempo, es decir, que satisfaga:

$$x(t) \equiv x^e \tag{1.14}$$

A x^e se le conoce como *estado de equilibrio*. Los estados de equilibrio deben de satisfacer la *condición de equilibrio*, es decir, deben de satisfacer la ecuación (vectorial):

$$f(x^e) = 0 \tag{1.15}$$

En términos escalares:

$$\begin{aligned} f_1(x_1^e, x_2^e, \dots, x_n^e) &= 0 \\ f_2(x_1^e, x_2^e, \dots, x_n^e) &= 0 \\ &\vdots \\ f_n(x_1^e, x_2^e, \dots, x_n^e) &= 0 \end{aligned} \tag{1.16}$$

Este principio se puede extrapolar para ecuaciones diferenciales ordinarias de mayor orden.

1.2.4. Estabilidad de estados de equilibrio

Si se tiene un estado de equilibrio de un sistema descrito por la ecuación 1.12, se puede determinar la estabilidad de ese estado de equilibrio, cada estado debe de cumplir con determinadas definiciones [2].

Se dice que un estado de equilibrio es *estable* cuando:

Para cada $\epsilon > 0$, existe un $\delta > 0$, tal que $\|x(0) - x^e\| < \delta$ y $\|x(t) - x^e\| < \epsilon$ para todo $t \geq 0$.

Si x^e no cumple con la definición anterior el estado es *inestable*.

Se dice que un estado de equilibrio es *asintóticamente estable* cuando:

1. Es estable.
2. Existe $R > 0$ siempre y cuando $\|x(0) - x^e\| < R$, es decir

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x^e \tag{1.17}$$

Y es *globalmente asintóticamente estable* cuando:

1. Es estable.
2. Cada solución $x(*)$ converge a x^e cuando el tiempo incrementa, es decir:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x^e \tag{1.18}$$

Cuando el estado de equilibrio es globalmente asintóticamente estable el sistema no tiene otros estados de equilibrio.

Se dice que un estado de equilibrio es *exponencialmente estable* con radio de convergencia $\alpha > 0$ cuando:

1. Es estable.
2. Existe $R > 0$ y $\beta > 0$ siempre y cuando $\|x(0) - x^e\| < R$ tenga

$$\|x(t) - x^e\| \leq \beta \|x(0) - x^e\| e^{-\alpha t} \tag{1.19}$$

Para todo $t \geq 0$

Y finalmente, un estado de equilibrio es *globalmente exponencialmente estable* con radio de convergencia $\alpha > 0$ cuando:

1. Es estable.

2. Existe $\beta > 0$ y cada solución satisfaga

$$\|x(t) - x^e\| \leq \beta \|x(0) - x^e\| e^{-\alpha t} \quad (1.20)$$

Para todo $t \geq 0$

Las definiciones anteriores son para sistemas lineales, estas definiciones también tienen su contraparte para sistemas no lineales, que se estudian usando la teoría de estabilidad no lineal de Lyapunov ([2]).

1.3. Procesos estocásticos

Los modelos deterministas se usan muy frecuentemente en varios campos de la ciencia, sin embargo, cuando las interacciones intrínsecas del sistema, como por ejemplo; sistemas con muchas partículas en movimiento, no se pueden ignorar es necesario el uso de sistemas estocásticos. La interacción entre estos movimientos se les conoce como *ruido* o *fluctuaciones*.

El ejemplo más famoso es el *movimiento Browniano*, en honor a Robert Brown, que a través de un microscopio observó y registró el movimiento de partículas de polen suspendidas en agua. Observó que las partículas presentaban un movimiento errático y aleatorio, sin importar el material y el solvente utilizado, el resultado era el mismo. Al final del siglo XIX gracias al trabajo de Guoy se dedujeron varias propiedades al movimiento browniano.

- El movimiento de las partículas es muy irregular, su camino no tiene alguna tangente a un punto.
- Las partículas tienen un movimiento aparentemente independiente una de otra, incluso cuando están cerca entre sí.
- La masa y la densidad de las moléculas parecen no tener un efecto sobre ellas.
- Cuanto menor viscoso sea el solvente, más rápido será el movimiento.
- Mientras más pequeño sea el radio de la partícula, más rápido será el movimiento.
- A mayor temperatura mayor movimiento.
- El movimiento nunca cesa.

No sería hasta 1905 cuando Einstein describiría de manera satisfactoria el movimiento Browniano. Los trabajos realizados entre 1905 y 1960 dieron un mayor avance al análisis del ruido gracias al estudio de los circuitos eléctricos y la propagación de ondas de radio.

El trabajo de Einstein anticipó mucho de los procesos estocásticos en física, como:

1. La Ecuación de Chapman-Kolmogorov

$$f(x, t + \tau) dx = dx \int_{-\infty}^{\infty} f(x - \Delta, t) \phi(\Delta) d\Delta \quad (1.21)$$

Donde $f(x, t + \tau) dx$ son el número de partículas por unidad de volumen. La ecuación nos dice que los estados de probabilidad de una partícula de estar en un punto x en algún tiempo $t + \tau$ dada por la suma de probabilidades de todos los posibles “empujes” Δ de posiciones $x - \Delta$, multiplicada por la probabilidad de estar en $x - \Delta$ en algún tiempo t . Mientras que el término $\phi(\Delta)$ es la suposición de la existencia de una ley de frecuencias para Δ .

2. La ecuación de Fokker-Plank

$$\frac{\partial f}{\partial t} = D \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \dots \quad (1.22)$$

Donde $f(x, t)$ es la densidad de partículas y D es una constante llamada *coeficiente de difusión*. Un caso particular de la ecuación (1.22) es la ecuación de difusión la cual describe un sistema con un camino simple y continuo.

3. **La expansión de Kramers-Moyal:** la aproximación es usada para remplaza un proceso cuyo muestreo de caminos no necesitan ser continuos con aquellos con camino continuo.
4. **La relación de fluctuación-disipación:** Es la relación de la disipación del sistema con la magnitud de las fluctuaciones a equilibrio térmico.

El desarrollo de los procesos estocásticos es importante ya que es una aproximación más exacta a sistemas microscópicos con muchas partículas en los que las aproximaciones deterministas son simples e inexactas.

Para definir un proceso estocástico es necesario primero una *función de distribución*, el proceso estocástico se escribe como $\xi(t)$, por lo que la función de distribución estará dada como:

$$F(x, t) = P\{\xi(t) \leq x\} \quad (1.23)$$

Donde P es la probabilidad de que el evento $\{\xi(t) \leq x\}$ ocurra. Si se toma la parcial con respecto a x de (1.23), se obtendría la *densidad de probabilidad* de la función de distribución:

$$f(x; t) = \frac{\partial F(x; t)}{\partial x} \quad (1.24)$$

Esto considerando solo un $\xi(t)$ pero se puede generalizar esto con una *distribución de probabilidad conjunta* para n procesos estocásticos en n instantes de tiempo:

$$F(x_1, x_2, \dots, x_n; t_1, t_2, \dots, t_n) = P\{\xi(t_1) \leq x_1, \xi(t_2) \leq x_2, \dots, \xi(t_n) \leq x_n\} \quad (1.25)$$

$$f(x_1, x_2, \dots, x_n; t_1, t_2, \dots, t_n) = \frac{\partial^n F(x_1, x_2, \dots, x_n; t_1, t_2, \dots, t_n)}{\partial x_1 \partial x_2 \dots \partial x_n} \quad (1.26)$$

1.4. Ecuación Maestra

1.4.1. Procesos de Markov

De acuerdo con el orden de la ecuación (1.25) o la densidad de la ecuación (1.26), se pueden clasificar a los procesos estocásticos en:

- **Procesos puramente aleatorios**

Son procesos en los que la ecuación (1.26) tiene la propiedad de que

$$f(x_1, x_2, \dots, x_n; t_1, t_2, \dots, t_n) = f(x_1, t_1) \times f(x_2, t_2) \dots f(x_n, t_n) \quad (1.27)$$

es decir, los valores de $\xi(t)$ se satisfacen de manera independiente.

- **Procesos de Markov**

Su principal propiedad es que se rigen por una *densidad de probabilidad condicional*, es decir:

$$f(x_n, t_n | x_1, x_2, \dots, x_{n-1}; t_1, t_2, \dots, t_{n-1}) = f(x_n, t_n | x_{n-1}, t_{n-1}) \quad (1.28)$$

Se dice que los procesos de Markov "no tienen memoria", debido a que si la probabilidad en t_n , dado el valor x_{n-1} en el instante t_{n-1} no se ve afectado por los valores dados en tiempos

pasados, en palabras más claras, el futuro estado del sistema se determina por el estado presente del sistema y no por estados pasados.

Se puede determinar un proceso de Markov de manera satisfactoria utilizando simplemente dos funciones:

$$f(x_1, t_1) \quad \& \quad f(x_2, t_2|x_1, t_1) \tag{1.29}$$

Esta propiedad hace que los procesos de Markov sean muy fáciles de manejar, por ejemplo, si se tuvieran tres instantes de tiempo:

$$\begin{aligned} f(x_1, x_2, x_3; t_1, t_2, t_3) &= f(x_3, t_3|x_1, x_2; t_1, t_2) \times f(x_2, t_2|x_1, t_1) \times f(x_1, t_1) \\ &= f(x_3, t_3|x_2, t_2) \times f(x_2, t_2|x_1, t_1) \times f(x_1, t_1) \end{aligned} \tag{1.30}$$

1.4.2. Ecuación de Chapman-Kolmogorov

La ecuación de Chapman-Kolmogorov es una ecuación funcional que nos relaciona todas las densidades de probabilidad de un proceso de Markov, cuyas soluciones dan una completa descripción de cualquier proceso de Markov, la obtención de la ecuación de Chapman-Kolmogorov es sencilla partiendo de la definición de probabilidad condicional:

$$f(x_1, x_2; t_1, t_2) = f(x_2, t_2|x_1, t_1)f(x_1, t_1) \tag{1.31}$$

Al integrar ambos lados de la ecuación con respecto a x_1 :

$$f(x_2, t_2) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x_2, t_2|x_1, t_1)f(x_1, t_1)dx_1 \tag{1.32}$$

Tomando en consideración la identidad:

$$f(x_1, x_3; t_1, t_3) = f(x_1, x_2) \int_{-\infty}^{\infty} f(x_3, t_3|x_2, t_2)f(x_2, t_2|x_1, t_1)dx_2 \tag{1.33}$$

Usando:

$$f(x_1, x_3; t_1, t_3) = f(x_3, t_3|x_1, t_1)f(x_2, t_2|x_1, t_1) \tag{1.34}$$

Se concluye que la ecuación de Chapman-Kolmogorov es:

$$f(x_3, t_3|x_1, t_1) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x_3, t_3|x_2, t_2)f(x_2, t_2|x_1, t_1)dx_2 \tag{1.35}$$

1.4.3. Ecuación Maestra

La razón de la importancia de la ecuación (1.35) es la construcción de densidades de probabilidad de un intervalo de tiempo grande (t_1, t_3) a intervalos de tiempo más cortos (t_1, t_2) , (t_2, t_3) , lo cual es una propiedad de gran ayuda.

Considerando un proceso de Markov estacionario que cumple con:

$$f(x_2, t_2|x_1, t_1) = p(x_2|x_1, \tau) \tag{1.36}$$

Donde $\tau = t_2 - t_1$.

Entonces para un proceso estacionario (1.35) se escribe como:

$$p(x_3|x_1, \tau - \tau') = \int_{-\infty}^{\infty} p(x_3|x_2, \tau')p(x_2, |x_1, \tau)dx_2 \tag{1.37}$$

Tomando en cuenta las siguientes propiedades:

$$\int_{-\infty}^{\infty} p(x_2|x_1, \tau) dx_2 = 1 \quad (1.38)$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} p(x_2|x_1, \tau) f(x_1) dx_2 = f(x_1) \quad (1.39)$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} x_1 x_2 p(x_2|x_1, \tau) f(x_1) dx_1 dx_2 = B(\tau) \quad (1.40)$$

Expandiendo en serie de Taylor para τ 's pequeñas:

$$p(x|z, \tau') \cong p(x|z, 0) + \left. \frac{\partial p}{\partial \tau} \right|_{\tau=0} \tau' + \dots = p(x|z, 0) + w(x|z) \tau' \quad (1.41)$$

Que se cumple si y sólo si $\tau' \ll 1$.

El término $w(x|z)$ se le conoce cómo la *probabilidad de transición* del estado z al estado x , aunque en realidad es la probabilidad de transición por unidad de tiempo o simplemente la tasa de probabilidad.

Entonces se tiene :

$$p(x|z, \tau') \simeq p(x|z, 0) + w(x|z) \tau' \quad (1.42)$$

Y dos casos, el primero es $x \neq z$, entonces

$$\begin{aligned} p(x|z, 0) &= 0 \\ p(x|z, 0) &\simeq w(x|z) \tau' \end{aligned} \quad (1.43)$$

Para el segundo caso en el que $x = z$:

$$p(x|z, 0) = 1 \quad (1.44)$$

En este caso hay un cambio debido a que el sistema se 'sale' del estado z :

$$p(x = z|z, \tau') \approx 1 - \tau' \int_{-\infty}^{\infty} w(x|z) dx \quad (1.45)$$

Donde la integral se puede escribir como:

$$a_0(z) = \int_{-\infty}^{\infty} w(x|z) dx \quad (1.46)$$

Si se juntan ambos casos, se sustituye en la ecuación (1.35) reescribiendo y dividiendo entre τ' , se obtiene:

$$\begin{aligned} \frac{p(x_3|x_1, \tau + \tau') - p(x_3|x_1, \tau)}{\tau'} &= -a_0(x_3) p(x_3|x_1, \tau) \\ &+ \tau' \int_{-\infty}^{\infty} w(x_3, x_2) p(x_2|x_1, \tau) dx_2 \end{aligned} \quad (1.47)$$

Sustituyendo la definición en la ecuación (1.46) y tomando el límite de cuando τ' tiende a 0, finalmente se obtiene:

$$\frac{\partial p}{\partial \tau}(x_3|x_1, \tau) = \int_{-\infty}^{\infty} [w(x_3|x_2) p(x_2|x_1, \tau) - w(x_2|x_3) p(x_3|x_1, \tau)] dx_2 \quad (1.48)$$

Que es la *ecuación maestra* para un espacio y un tiempo continuo. Cabe mencionar que también existe una ecuación maestra para un proceso en tiempo discreto:

$$\frac{d}{dt}p_n(t) = \sum_m [w_{nm}p_m(t) - w_{mn}p_n(t)] \quad (1.49)$$

Donde n son los posibles estados en los que el proceso estocástico $\xi(t)$ puede estar, mientras que w_{nm} es la probabilidad de una transición entre el estado m al estado n en un pequeño incremento de tiempo dt .

Este formalismo es ocupado en varios fenómenos físicos, pero también en reacciones químicas. Las reacciones químicas son descritas en términos de tasas de reacción química determinista, la cual muchas veces adopta la forma de un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales. Sin embargo, las reacciones no se presentan de manera continua en intervalos de tiempo infinitesimales, estos se presentan como una serie de pasos en un tiempo finito, es decir no se presentan de manera continua, sino de manera discreta.

Se puede escribir esta descripción como una relación entre el número de reacciones n proporcional a la densidad X , cuya constante de proporcionalidad es el tamaño del sistema Ω , es decir:

$$n = \Omega \times X \quad (1.50)$$

A Ω normalmente se le conoce como *el volumen de la reacción*.

Se puede describir la dinámica de la reacción química con la ecuación (1.49) regida por la densidad de probabilidad de reacción del número de moléculas n :

$$\frac{\partial P(n, t)}{\partial t} = \sum_{n'} w_{nn'} P(n', t) - w_{n'n} P(n, t) \quad (1.51)$$

Donde $w_{nn'}$ al igual que en (1.49) es la probabilidad de transición de un estado n a uno n' mientras que $P(n, t)$ es una distribución de probabilidad multivariable que depende de todos los productos y residuos en los que se esté interesado.

1.5. Algoritmo de Gillespie

Debido a que la mayoría de las veces dar una solución analítica a las ecuaciones maestras es prácticamente imposible, es recurrente utilizar algoritmos y métodos computacionales para encontrar una solución numérica para alguna ecuación y determinar cómo se observaría el comportamiento del proceso estocástico. Existen muchos algoritmos para la solución de ecuaciones maestras, pero sólo se utilizará el algoritmo de Gillespie.

El algoritmo de Gillespie es usado principalmente para la modelación de procesos químicos y bioquímicos. Dado que para muchas ecuaciones maestras las transiciones de probabilidad se dan de manera no lineal, el algoritmo de Gillespie se encarga, por medio de un camino simple y con una sola condición inicial; simular toda la distribución de probabilidad desconocida buscada.

El algoritmo es:

1. Empezar en $t \leftarrow t_0$, $n \leftarrow n_0$.
2. Escoger un τ en el que se llevará a cabo la siguiente reacción en concordancia con la función de densidad de probabilidad:

$$p_1(\tau|\mathbf{n}, t) = a(\mathbf{n})e^{-a(\mathbf{n})\tau} \quad (1.52)$$

Donde $a(\mathbf{n})$ es la tasa global de reacción.

3. Se escoge que reacción será la siguiente escogiendo un μ de acuerdo con

$$p_2(\Delta\mathbf{n}_\mu|\mathbf{n}, t) = \frac{\nu_\mu(\mathbf{n})}{a(\mathbf{n})} \quad (1.53)$$

4. Se actualizan las variables $n_i \leftarrow n_i + S_{i\mu}$, $t \leftarrow t + \tau$.

5. Repetir y graficar.

Una cosa importante es conocer de dónde procede la ecuación (1.52). Se define la probabilidad de que el sistema cambie de estado en el instante t durante un intervalo dt

$$q(t) = dt \quad (1.54)$$

La probabilidad de que el estado no cambie es:

$$1 - q(t)dt \quad (1.55)$$

Si se tiene un intervalo de tiempo muy grande se divide τ en N intervalos, entonces:

$$\left[1 - q(t)\frac{\tau}{N}\right]^N \quad (1.56)$$

La ecuación (1.56) es la probabilidad de que haya alguna reacción en N intervalos. Si se toma $N \rightarrow \infty$, la probabilidad de que no exista una reacción es en forma exponencial; por lo que la probabilidad de que exista una reacción al tiempo τ es:

$$q(t)e^{-q(t)\tau}d\tau \quad (1.57)$$

Pero:

$$q(t) = \sum_i \nu_i dt \quad (1.58)$$

Donde ν_i es la probabilidad de reacción por unidad de tiempo, por lo que nuestra densidad de probabilidad es (1.52).

Con estos pasos se puede conocer cuál será la siguiente reacción química y en qué tiempo se realizará.

1.6. Modelo minimal de Goldbeter sobre oscilaciones de Ca^{2+}

Como se mencionó anteriormente, en una gran cantidad de células las señales hormonales y neurotransitivas generan varios picos intracelulares de Ca^{2+} , estos picos tienen periodos de oscilación de entre <1 segundos a 30 minutos dependiendo del tipo de célula.

De acuerdo con [1] la razón de estas oscilaciones se debe por la retroalimentación negativa debida al ion $InsP_3$ que interviene en las acciones de muchas señales externas que inducen la liberación de Ca^{2+} en los depósitos intracelulares; es decir, estas señales generan un incremento constante de $InsP_3$ dentro de las células, lo que desencadena la liberación de Ca^{2+} intracelular.

La propuesta de [1] es un modelo simple por señal inducida de oscilaciones de Ca^{2+} , ya que a determinadas concentraciones el ion presenta oscilaciones el cual se trata de mostrar que se pueden ver como una respuesta celular dependientes de la frecuencia.

La periodicidad de Ca^{2+} puede ocurrir entre el citosol y el depósito insensible a $InsP_3$, por lo cual el modelo de Goldbeter es un sistema de ecuaciones acopladas. El sistema de ecuaciones que describe la dinámica del calcio viene dada por el sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dZ}{dt} = v_0 + v_1\beta - V_{M2}\frac{Z^n}{K_2^n + Z^n} + V_{M3}\frac{Y^m}{K_R^m + Y^m} * \frac{Z^p}{K_A^p + Z^p} + k_f Y - KZ \quad (1.59)$$

$$\frac{dY}{dt} = V_{M2}\frac{Z^n}{K_2^n + Z^n} - V_{M3}\frac{Y^m}{K_R^m + Y^m} * \frac{Z^p}{K_A^p + Z^p} - k_f Y \quad (1.60)$$

Donde:

- Z es la concentración de Ca^{2+} libre dentro del citosol.
- Y es la concentración de $InsP_3$ en los depósitos.
- v_1 es la magnitud de entrada del depósito sensible de $InsP_3$ que es tomado como proporcional a la función de saturación β (dependiente de $InsP_3$).
- v_0 es la entrada extracelular de Ca^{2+} .
- K es la salida de Ca^{2+} .
- V_{M2} es la tasa máxima de bombeo entrante de Ca^{2+} del depósito intracelular.
- V_{M3} es la tasa máxima de bombeo saliente de Ca^{2+} .
- K_2 es la constante del umbral de bombeo.
- K_R es la constante del umbral de liberación.
- K_A es la constante del umbral de activación.

Este proceso está descrito por dos funciones de Hill, la primer función de Hill (con término V_{M2}) representa la tasa de bombeo de Ca^{2+} del citosol al depósito sensible de $InsP_3$, mientras que la segunda (con término V_{M3}) representa la tasa de transporte del depósito al citosol. Los coeficientes de cooperatividad son n y m ; p es el grado de cooperatividad del proceso de activación.

El conjunto de ecuaciones (1.59), (1.60) permiten una única solución estacionaria. El análisis de estabilidad lineal dado en [1] de estas ecuaciones indican que el estado estacionario no siempre es estable, de acuerdo con estudios en sistemas físicos-químicos, los sistemas que presentan oscilaciones de ciclo límite que se generan cuando el estado de no equilibrio se vuelven inestables.

Capítulo 2

Función de Hill y función de Hill corregida

2.1. Función de Hill

Para el estudio de procesos enzimáticos es requerido el uso de funciones de entrada, una de las más usadas y útiles es la llamada *función de Hill*, en particular, una derivación de:

$$[XS_X] = \frac{X_T S_X}{S_X + K_X} \quad (2.1)$$

conocida como la *ecuación de Michaelis-Menten*, donde:

- X es una proteína represora.
- S_X es pequeña molécula inducida.
- $[XS_X]$ es la forma de unión compleja de las moléculas.
- X_T es la concentración total de la proteína represora dada como

$$X_T = X + [XS_X] \quad (2.2)$$

- K_X es una constante de disociación dada como la razón entre las tasas de unión y disociación de $[XS_X]$

$$K_X = \frac{k_{pff}}{k_{on}} \quad (2.3)$$

La función de Hill es una derivación de la ecuación (2.1), siguiendo la derivación de [4]; se asume que la proteína X puede unirse a n moléculas S_X , descrito por $[XS_X]$, o pueden separarse denotadas por X_0 . La concentración total de la unión y separación de X será X_T y por ley de conservación está dada por:

$$[nS_X X] + X_0 = X_T \quad (2.4)$$

El término $[nS_X X]$ está formada por la colisión de n moléculas de S_X , por lo que la tasa de colisiones está dado por el producto de la concentración libre de X , X_0 y la concentración de S_X elevado a la cantidad de moléculas n :

$$k_{on} X_0 S_X^n \quad (2.5)$$

Mientras que la tasa de disociación está dada por:

$$k_{off}[nS_X X] \quad (2.6)$$

donde k_{on} , k_{off} son las tasas de entrada y salida respectivamente. El cambio de la tasa de concentración viene a ser la diferencia entre las ecuaciones (2.5) y (2.6):

$$\frac{d}{dt}[nS_X X] = k_{on}X_0S_X^n - k_{off}[nS_X X] \quad (2.7)$$

Cuando la ecuación (2.7) alcanza el equilibrio; $\frac{d}{dt}[nS_X X] = 0$. La relación entre la disociación y la colisión:

$$k_{off}[nS_X X] = k_{on}X_0S_X^n \quad (2.8)$$

Usando la ecuación (2.4), despejando para X_0 y sustituyendo:

$$\left(\frac{k_{off}}{k_{on}}\right)[nS_X X] = (X_T - [nS_X X])S_X^n \quad (2.9)$$

Finalmente resolviendo para la razón de unión de X tenemos:

$$\frac{[nS_X X]}{X_T} = \frac{S_X^n}{K_X^n + S_X^n} \quad (2.10)$$

El lado derecho de la ecuación (2.10) es la *ecuación de Hill*.

$$\frac{S_X^n}{K_X^n + S_X^n} \quad (2.11)$$

Donde:

- K_X^n es la razón

$$K_X^n = \frac{k_{off}}{k_{on}} \quad (2.12)$$

- n es un parámetro conocido como *coeficiente de Hill*.

Una de las características más importantes de la ecuación (2.11) es que cuando los valores de n son muy grandes esta tiende a volverse una función escalón, como se muestra en la figura ([4]):

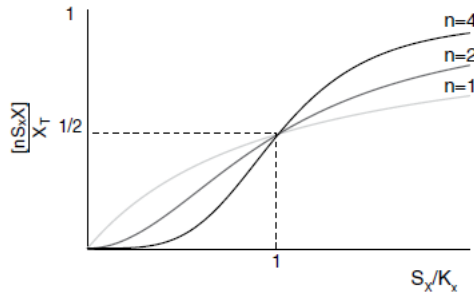


Figura 2.1: Función de Hill

Como se puede observar, la derivación tomada de [4] es determinista; sin embargo, los sistemas que se estudian son muy pequeños o con muchas variables, haciendo que los modelos usados sean muchas veces incompletos.

2.2. Función de Hill corregida

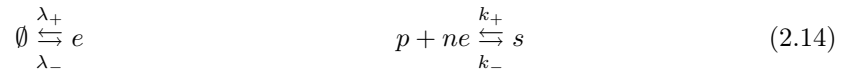
En [5] se propone una función de Hill con correcciones estocásticas. Esta función de Hill será utilizada para el análisis de la dinámica del calcio en el modelo de Goldbeter. En este capítulo se abordará brevemente el proceso de derivación para su obtención.

La forma en que se llegó a la ecuación (2.11) fue a través de la ley de acción de masas, que en resumen nos dice que para una reacción química reversible a temperatura constante, existe una relación constante entre las concentraciones y los reactivos, y además utiliza la hipótesis en lo que sólo existen dos reacciones, en las cuales se supone que se tiene una proteína p a la cual se le pueden unir n enzimas e las cuales llegan a formar:

$$s = pe_n \quad (2.13)$$

Donde s es la concentración de la unión entre proteínas y enzimas.

Es necesario que la enzima e llegue o se vaya del sistema, también pueden degradarse, por lo que el sistema está descrito por las siguientes procesos reversibles:



Se supone que la velocidad de estas reacciones son rápidas por lo que fácilmente se llegaría a la ecuación (2.11), pero cuando los sistemas se acompañan por más reacciones se utiliza un enfoque estocástico. La ecuación maestra de la que se parte en el análisis estocástico es:

$$\begin{aligned} \dot{P}(e, p, s, t) = & k_-(s+1)P(e-n, p-1, s+1, t) - k_+p \frac{e!}{(e-n)!} \frac{1}{\Omega^n} P(e, p, s, t) \\ & + k_+(p+1) \frac{(e+n)!}{e!} \frac{1}{\Omega^n} P(e+n, p+1, s-1, t) - k_-sP(e, p, s, t) \\ & + \lambda_+\Omega P(e-1, p, s, t) - \lambda_-eP(e, p, s, t) + \lambda_-(e+1)P(e, p, s, t) \\ & - \lambda_+\Omega P(e, p, s, t) \end{aligned} \quad (2.15)$$

Para dichos sistemas, considerando un estado en equilibrio. Se tiene que:

$$\begin{aligned} k_-(s+1)P(e-n, p-1, s+1) - k_+p \frac{e!}{(e-n)!} \frac{1}{\Omega!} P(e, p, s) &= 0 \\ k_+(p+1) \frac{(e+n)!}{e!} \frac{1}{\Omega!} P(e+n, p+1, s-1) - k_-sP(e, p, s) &= 0 \end{aligned} \quad (2.16)$$

La solución a la ecuación 2.16 da una expresión para la función de Hill. Para encontrar sus soluciones se pueden realizar varias aproximaciones.

2.2.1. Función de Hill determinista con correcciones

Para comenzar se tomarán las siguientes tasas de reacción:

$$\begin{aligned} t_1^+ &= \lambda_+ & t_1^- &= \lambda_e \frac{1}{\Omega} \\ t_2^+ &= k_+p \frac{e!}{(e-n)!} \frac{1}{\Omega^{n+1}} & t_2^- &= k_s \frac{1}{\Omega} \end{aligned} \quad (2.17)$$

Sacando los límites deterministas ([5]) se obtienen las tasas:

$$\begin{aligned} R_1^{D+} &= \lambda_+ & R_1^{D-} &= \lambda_- \hat{e} \\ R_2^{D+} &= k_+ \hat{p} \hat{e}^n & R_2^{D-} &= k_- \hat{s} \end{aligned} \quad (2.18)$$

Función de Hill y función de Hill corregida
2.2 Función de Hill corregida

Tomando el límite estacionario, los términos del lado derecho del conjunto de ecuaciones (2.18) son iguales a cero, entonces se tendría:

$$1 = \frac{R_i^+(s_j)}{R_i^-(s_j)} \quad (2.19)$$

se considera que el sistema no es muy grande, realizando correcciones se obtiene:

$$1 = \frac{k_i^+(R_i^{D+}(s_j) + \sum_{l1} \sum_{l2} \frac{\sigma^2(S_{l1}, S_{l2})}{2\Omega^2} \left[\frac{\partial^2}{\partial s_{l1} \partial s_{l2}} (R_i^{D+}(s_j)) \right])}{k_i^-(R_i^{D-}(s_j) + \sum_{l1} \sum_{l2} \frac{\sigma^2(s_{l1}, s_{l2})}{2\Omega^2} \left[\frac{\partial^2}{\partial s_{l1} \partial s_{l2}} (R_i^{D-}(s_j)) \right]_{S_j = \Omega_{s_j}}} \quad (2.20)$$

Al sustituir los términos dados por las tasas en (2.18) en la ecuación (2.20) se obtiene:

$$1 = \frac{k_1^+ \left(\hat{p}\hat{e}^n + \frac{\sigma^2(e, e)}{\Omega^2} n\hat{e}^{n-1} + \frac{\sigma^2(e, e)}{\Omega^2} n(n-1)\hat{p}\hat{e}^{n-2} \right)}{k_1^- \hat{s}} \quad (2.21)$$

Despejando para \hat{s} :

$$\hat{s} = \frac{k_1^+}{k_1^-} \left(\hat{p}\hat{e}^n + \frac{\sigma^2(p, e)}{\Omega^2} n\hat{e}^{n-1} + \frac{\sigma^2(e, e)}{\Omega^2} n(n-1)\hat{p}\hat{e}^{n-2} \right) \quad (2.22)$$

Para construir la nueva función de Hill se necesita determinar los valores de las covarianzas. Las covarianzas deben de cumplir ([5]):

$$\frac{\sigma^2(p, e)}{\Omega^2} = 0 \quad \frac{\sigma^2(e, e)}{\Omega^2} \neq 0 \quad (2.23)$$

Entonces la ecuación (2.22) queda como:

$$\hat{s} = \frac{k_1^+}{k_1^-} \left(\hat{p}\hat{e}^n + \frac{\sigma^2(e, e)}{\Omega^2} n(n-1)\hat{p}\hat{e}^{n-2} \right) \quad (2.24)$$

Al recordar la definición de la función de Hill (ecuación (2.11)) y las correcciones estocásticas ([5]) tendríamos:

$$H_{ce} = \frac{\hat{e}^n + \frac{\sigma^2(e, e)}{\Omega^2} n(n-1)\hat{e}^{n-2}}{K^n + \hat{e}^n + \frac{\sigma^2(e, e)}{\Omega^2} n(n-1)\hat{e}^{n-2}} \quad (2.25)$$

La ecuación (2.25) es valido para reacciones en las que se unen enzimas, es decir una *función de Hill para un activador*, con un razonamiento similar se puede llegar a una *función de Hill para un represor*, es decir que es valida para reacciones que separan enzimas, que viene a estar dada de la forma:

$$D_{ce} = \frac{K^n}{K^n + \hat{e}^n + \frac{\sigma^2(e, e)}{\Omega^2} n(n-1)\hat{e}^{n-2}} \quad (2.26)$$

Finalmente se obtienen las siguientes funciones de Hill:

$$H_{ap} = \frac{\hat{e}^n + \frac{1}{\Omega} n(n-1)\hat{e}^{n-1}}{K^n + \hat{e}^n + \frac{1}{\Omega} n(n-1)\hat{e}^{n-1}} \quad (2.27)$$

$$D_{ap} = \frac{K^n}{K^n + \hat{e}^n + \frac{1}{\Omega} n(n-1)\hat{e}^{n-1}} \quad (2.28)$$

Donde al igual que las ecuaciones (2.25) y (2.26), las ecuaciones (2.27) y (2.28) son funciones de Hill para un activador y un represor respectivamente, donde podemos observar que si tomamos el límite cuando el tamaño del sistema (Ω) es muy grande, es decir, lo hacemos tender al infinito, obtendremos la función de Hill clásica.

Capítulo 3

Análisis al modelo de Goldbeter con la función de Hill determinista, la función de Hill corregida y el algoritmo de Gillespie

3.1. Soluciones con la función de Hill determinista

De acuerdo con [1] las oscilaciones se deben a una retroalimentación negativa debida al ion $InsP_3$, los autores muestran un modelo de dos variables con dos de sus tasas definidas con la función de Hill.

Lo primero que se realizó fue una recreación del modelo, es decir, se resolvió numéricamente el sistema de ecuaciones:

$$\frac{dZ}{dt} = v_0 + v_1\beta - V_{M2}\frac{z^n}{K_2^n + Z^n} + V_{M3}\frac{Y^m}{K_R^m + Y^m} - \frac{z^p}{K_A^p + Z^p} + k_f - Kz \quad (3.1)$$

$$\frac{dY}{dt} = V_{M2}\frac{z^n}{K_2^n + Z^n} - V_{M3}\frac{Y^m}{K_R^m + Y^m} - \frac{z^p}{K_A^p + Z^p} - k_f Y \quad (3.2)$$

Utilizando los parámetros dados en el artículo, algunos parámetros permanecerán constantes durante la realización de los tres códigos y cuyos valores son:

$$v_0 = 1$$

$$v_1 = 7,3$$

$$V_{M2} = 75$$

$$V_{M3} = 500$$

$$K_2 = 1$$

$$K_R = 2$$

$$K_A = 0,9$$

$$m = n \text{ con } n = 2$$

$$p = 4$$

$$k = 10$$

$$k_f = 1$$

$$\beta = 0,305$$

Una vez realizado el código (ver A) la gráfica obtenida se muestra a continuación:

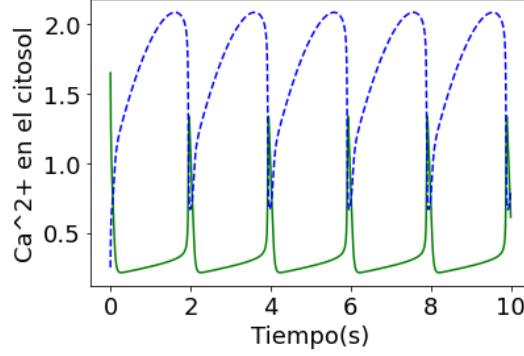


Figura 3.1: Gráfica de la recreación

Como se puede observar, la gráfica 3.1 es semejante a la gráfica obtenida de [1].

3.2. Soluciones con la función de Hill corregida

Para la simulación con la función de Hill corregida, se emplearon las ecuaciones (2.25) y (2.26) que reemplazarían a las tasas dadas en el artículo ([1]), de forma que el sistema de ecuaciones a resolver es:

$$\begin{aligned} \frac{dZ}{dt} = & v_0 + v_1\beta - V_{M2} \frac{z^n + \frac{\sigma(e,e)^2}{\Omega^2} n(n-1)Z^{n-2}}{K_2^n + Z^n + \frac{\sigma(e,e)^2}{\Omega^2} n(n-1)Z^{n-2}} \\ & + V_{M3} \frac{Y^m + \frac{\sigma(e,e)^2}{\Omega^2} m(m-1)Y^{m-2}}{K_R^m + Y^m + \frac{\sigma(e,e)^2}{\Omega^2} m(m-1)Y^{m-2}} * \frac{Z^p + \frac{\sigma(e,e)^2}{\Omega^2} p(p-1)Z^{p-2}}{K_A^p + Z^p + \frac{\sigma(e,e)^2}{\Omega^2} p(p-1)Z^{p-2}} + k_f - Kz \end{aligned} \quad (3.3)$$

$$\begin{aligned} \frac{dY}{dt} = & V_{M2} \frac{z^n + \frac{\sigma(e,e)^2}{\Omega^2} n(n-1)Z^{n-2}}{K_2^n + Z^n + \frac{\sigma(e,e)^2}{\Omega^2} n(n-1)Z^{n-2}} \\ & - V_{M3} \frac{Y^m + \frac{\sigma(e,e)^2}{\Omega^2} m(m-1)Y^{m-2}}{K_R^m + Y^m + \frac{\sigma(e,e)^2}{\Omega^2} m(m-1)Y^{m-2}} * \frac{Z^p + \frac{\sigma(e,e)^2}{\Omega^2} p(p-1)Z^{p-2}}{K_A^p + Z^p + \frac{\sigma(e,e)^2}{\Omega^2} p(p-1)Z^{p-2}} - k_f Y \end{aligned} \quad (3.4)$$

Los parámetros para realizar la simulación son:

$$v_0 = 1$$

$$v_1 = 7,3$$

$$V_{M2} = 75$$

$$V_{M3} = 500$$

Análisis al modelo de Goldbeter con la función de Hill determinista, la función de Hill corregida y el algoritmo de Gillespie
3.2 Soluciones con la función de Hill corregida

$$K_2 = 1$$

$$K_R = 2$$

$$K_A = 0,9$$

$$m = n \text{ con } n = 2$$

$$p = 4$$

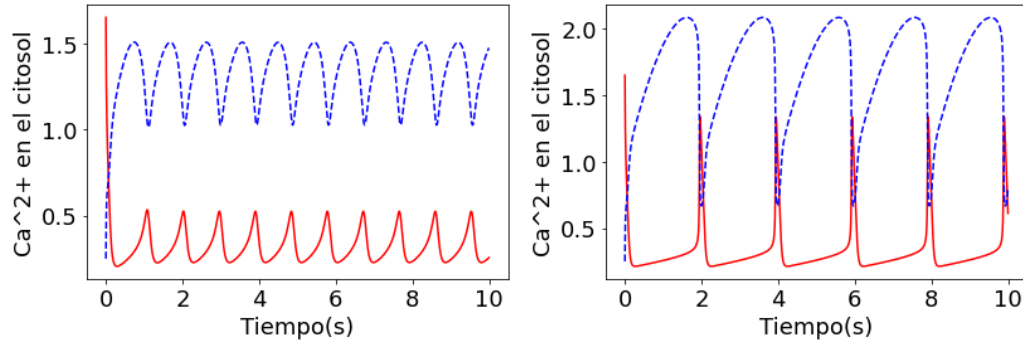
$$k = 10$$

$$k_f = 1$$

$$\beta = 0,305$$

$$\sigma/\Omega = 1/10^{12}$$

Donde se agregan dos nuevos parámetros, Ω y σ , que de acuerdo con lo explicado en el capítulo anterior ([5]) nos permitirán conocer el comportamiento del sistema conforme van aumentando. Los parámetros Ω y σ se fueron variando, los primeros resultados obtenidos son:



(a) Gráfica con función de Hill corregida con valores pequeños ($\sigma/\Omega = \frac{1}{10}$) (b) Gráfica con función de Hill corregida con valores grandes ($\sigma/\Omega = \frac{1}{100}$)

Figura 3.2: Análisis del modelo de Goldbeter con ecuación de Hill Corregida

Como se puede observar en la gráfica de la izquierda 3.2a cuando σ/Ω no es lo suficientemente pequeño, el ruido estocástico muestra una gráficas que no se asemeja a la del artículo [1]. Algo importante a considerar es que para que el ruido estocástico sea despreciable basta con hacer tender a Ω a infinito, para que así el parámetro σ/Ω tienda al caso determinista.

De acuerdo con lo registrado en [1] las oscilaciones del Ca^{2+} citosólico (Z figura 3.1 línea azul) son provocados por un incremento en β del 30,1% disparado por una estimulación externa, acompañado por unas oscilaciones en forma de sierra (Y figura 3.1 línea verde) que hacen referencia a la concentración del ion de Ca^{2+} en el depósito intracelular insensible de *InsP3*.

Sin embargo con el conjunto de gráficas (3.2a) y (3.2b) no es suficiente para ver si la propuesta con la función de Hill corregida (2.25) proporciona información de cómo el ruido afecta al sistema. Lo que se realizó fue un análisis a la amplitud de las oscilaciones para observar su comportamiento cuando el parámetro σ/Ω adopta diferentes valores.

Se realizaron varias simulaciones variando, primero, los valores de σ manteniendo un valor de Ω fijo y después se variaron los valores de Ω manteniendo un valor fijo de σ . Para obtener las gráficas de las amplitudes de oscilación de cada variable se determinaron los valores de los máximos y de los mínimos para posteriormente realizar la sustracción y graficar.

A continuación se presenta primero el comportamiento que el máximo y mínimo de cada variable obtiene conforme se fue variando σ y se dejó a Ω con un valor fijo.

Análisis al modelo de Goldbeter con la función de Hill determinista, la función de Hill corregida y el algoritmo de Gillespie
 3.2 Soluciones con la función de Hill corregida

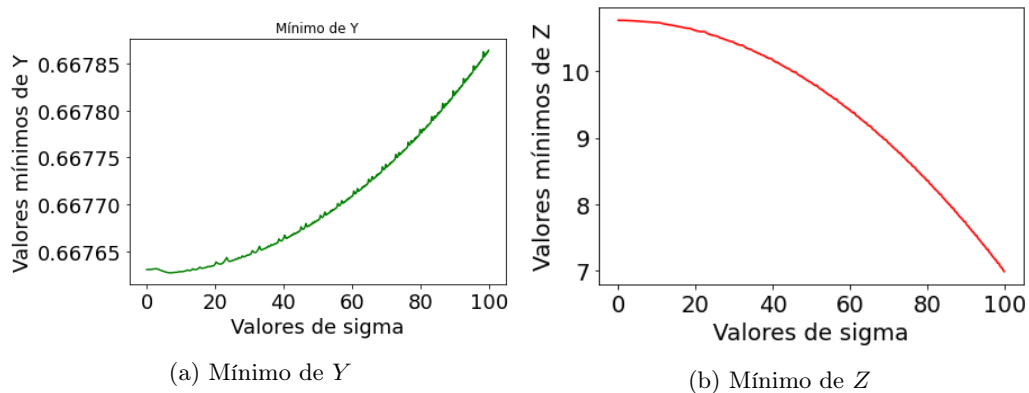


Figura 3.3: Mínimo de Z, Y. Valor de Ω fijo, $\Omega = 10000$

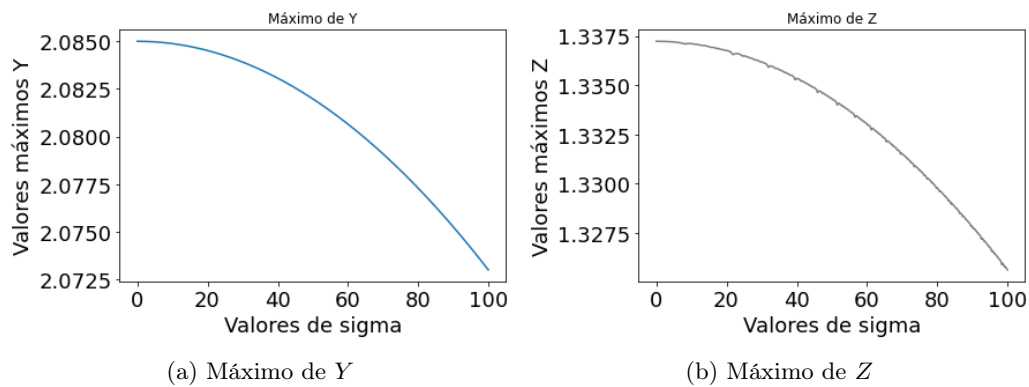


Figura 3.4: Máximo de Z, Y. Valor de Ω fijo, $\Omega = 10000$

Después de realizar la sustracción entre máximo y mínimo, las gráficas de las amplitudes se presentan a continuación:

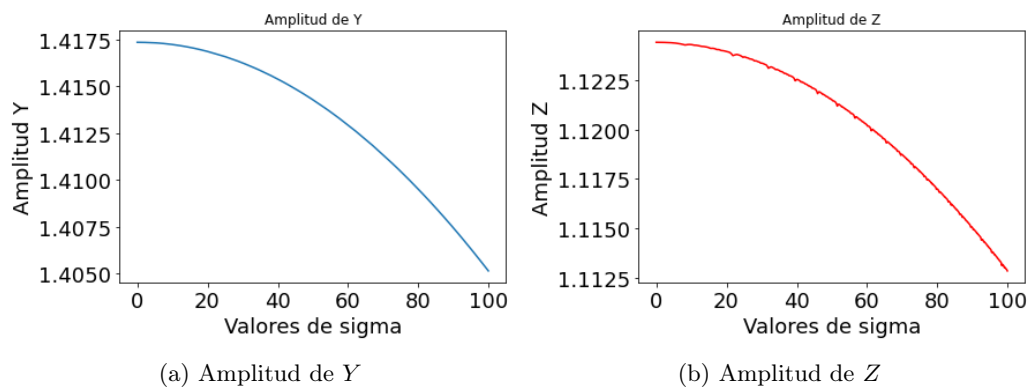


Figura 3.5: Amplitud de Z, Y. Valor de Ω fijo, $\Omega = 10000$

Se puede observar que conforme el valor de σ va en aumento las amplitudes tanto de Z como de Y presentan un comportamiento decreciente. De acuerdo con la hipótesis, para que el ruido estocástico se vuelva despreciable el término σ en la ecuación (2.25) debe de ser pequeño, entre más grande σ mayor será la presencia de las fluctuaciones.

Análisis al modelo de Goldbeter con la función de Hill determinista, la función de Hill corregida y el algoritmo de Gillespie
3.3 Soluciones del algoritmo de Gillespie

Se continuó ahora con el análisis pero variando los valores de Ω (ver B.2). Las gráficas del comportamiento de los mínimos y los máximos se presentan a continuación:

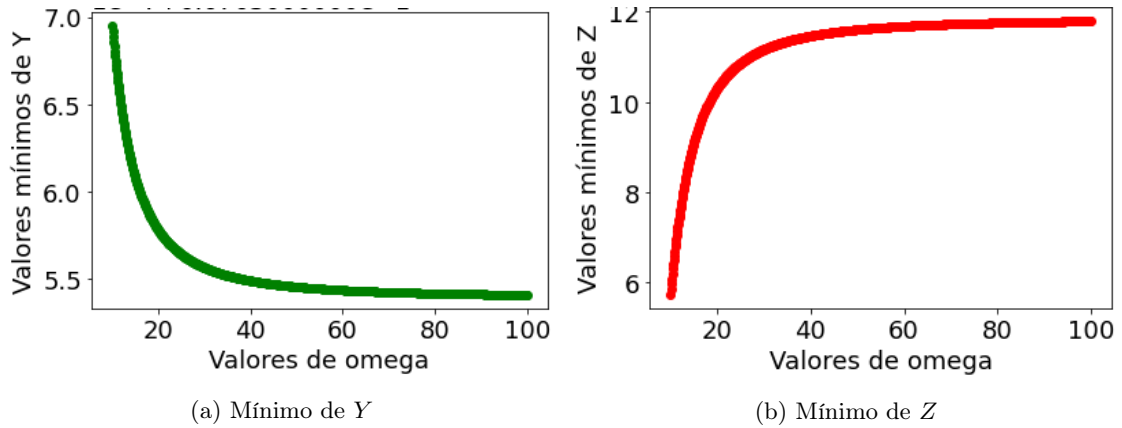


Figura 3.6: Mínimo de Z, Y. Valor de σ fijo, $\sigma = 0,001$

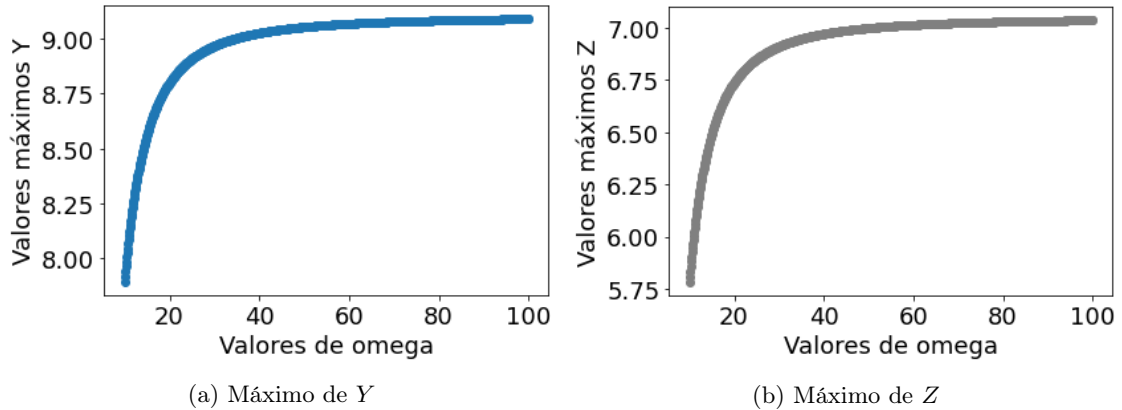


Figura 3.7: Máximo de Z, Y. Valor de σ fijo, $\sigma = 0,001$

Al sustraer los mínimos de los máximos las gráficas de las amplitudes son:

Para el caso en el que se varía Ω . Se puede observar que las gráficas tienen un comportamiento creciente y que, llegando al punto máximo comienzan a obtener un comportamiento asintótico. Este punto es cuando el sistema comienza a comportarse como el modelo determinista, ya que, de acuerdo con la hipótesis, conforme Ω va creciendo, el ruido estocástico comienza a ser despreciable, ya que el término de la ecuación (2.25) se vuelve cero cuando Ω tiende a infinito.

El conjunto de gráficas: (3.3), (3.4), (3.5), (3.6), (3.7) y (3.8). Son los resultados obtenidos mediante la implementación de la propuesta de la función de Hill corregida (2.25). Siendo el conjunto de gráficas (3.8) las que se compararán con las gráficas que arroje el análisis con el modelo completamente estocástico que se desarrollará en la siguiente sección.

3.3. Soluciones del algoritmo de Gillespie

Para esta sección primero se determinó la ecuación maestra que describirá el sistema estocástico de oscilaciones de Ca^{2+} . Que se presenta a continuación:

Análisis al modelo de Goldbeter con la función de Hill determinista, la función de Hill corregida y el algoritmo de Gillespie
3.3 Soluciones del algoritmo de Gillespie

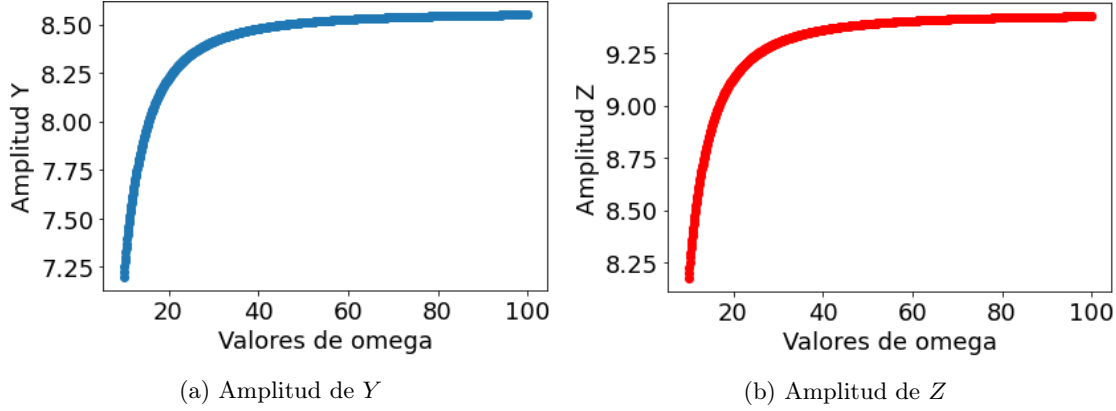


Figura 3.8: Amplitud de Z, Y. Valor de σ fijo, $\sigma = 0,001$

$$\begin{aligned} \frac{\partial P}{\partial t} = & (E_1^{-1}E_2^0 - 1)(v_0 + v_1\beta)\Omega P + (E_1^{+1}E_2^{-1} - 1)\Omega v_2 P \\ & + (E_1^{-1}E_2^1 - 1)\Omega v_3 P + (E_1^{-1}E_2^1 - 1)\Omega k_f n_2 P + (E_1^1 E_2^0 - 1)\Omega k n_1 P \quad (3.5) \end{aligned}$$

Además de solucionar la ecuación maestra (3.5), también se utilizó el algoritmo de Gillespie para determinar trayectorias estocástica.

Los parámetros con el que se programo el algoritmo son los mismos con el que se realizó la recreación del sistema determinista y la propuesta con la función de Hill corregida (2.25), en las secciones anteriores:

$$v_0 = 1$$

$$v_1 = 7,3$$

$$V_{M2} = 65$$

$$V_{M3} = 500$$

$$K_2 = 1$$

$$K_R = 2$$

$$K_A = 0,9$$

$$n = 2$$

$$m = n$$

$$p = 4$$

$$k = 10$$

$$k_f = 1$$

$$\beta = 0,305$$

$$\text{Steps}=1000000$$

Al igual que en la sección anterior, cuando el tamaño del sistema (Ω) es muy grande, (específicamente, cuando se le empiezan a dar valores mayores a 1×10^4) se obtiene la misma gráfica que

Análisis al modelo de Goldbeter con la función de Hill determinista, la función de Hill corregida y el algoritmo de Gillespie
 3.3 Soluciones del algoritmo de Gillespie

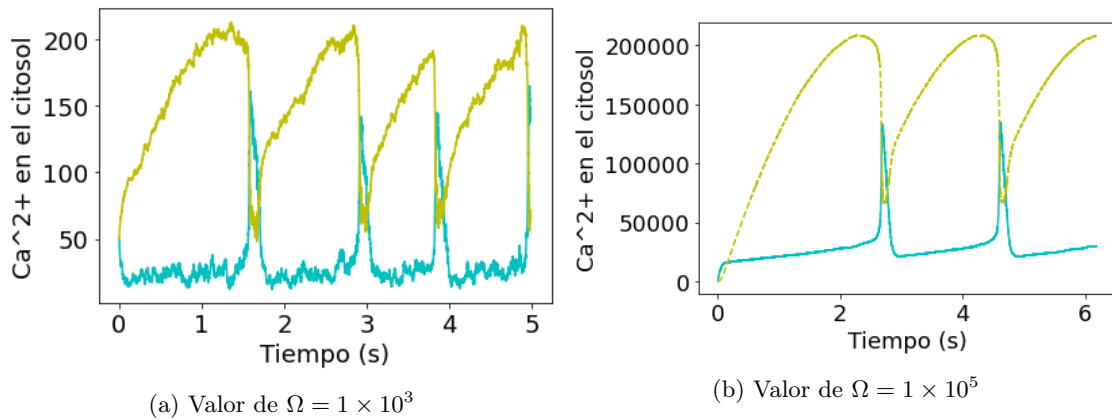


Figura 3.9: Soluciones con el algoritmo de Gillespie

en [1]. Cuando el tamaño del sistema adopta valores muy grandes se obtiene como resultado las siguientes gráficas:

Como se puede apreciar en la gráfica 3.2b que corresponde a la función de Hill corregida y la gráfica 3.9a correspondiente a la solución del sistema completamente estocástico. Las formas de estas no cambia con respecto a la gráfica que se presenta en el artículo de Goldbeter ([1]).

En la gráfica 3.9a se puede apreciar que no es del todo una línea suave, se observa que las líneas trazan un camino sinuoso, sobre todo en las crestas de la gráfica en amarillo y en el valle de la gráfica en azul.

En la figura 3.9b cuando Ω se establece como 1×10^5 la gráfica empieza a suavizarse, el camino sinuoso comienza a difuminarse, pero aún es algo perceptible.

Para hacer la comparación con respecto al modelo con la ecuación de Hill corregida, también se determinó el comportamiento de las amplitudes de las oscilaciones. Se realizaron varias simulaciones con el algoritmo de Gillespie (C). Se fue cambiando el valor de Ω , por lo que se obtuvieron varias gráficas. Cada una da información dependiendo del valor que se le fue dando a Ω . A continuación se presentan algunas para su análisis:

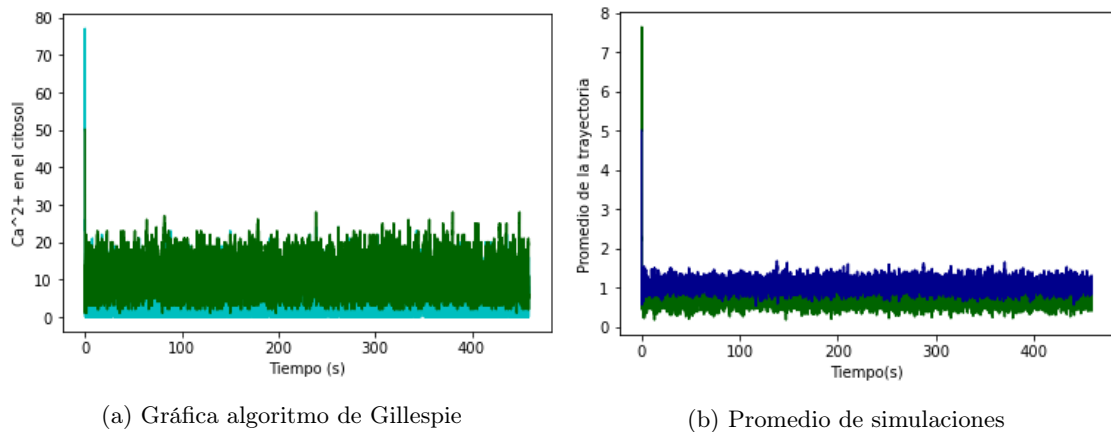


Figura 3.10: Resolución del algoritmo de Gillespie y el promedio de las simulaciones con valores pequeños de Ω

Como se puede observar, cuando Ω es pequeño, las fluctuaciones predominan en el sistema (gráfica (3.10a)). Cualitativamente no se pueden apreciar oscilaciones, la gráfica es bastante ruidosa.

Análisis al modelo de Goldbeter con la función de Hill determinista, la función de Hill corregida y el algoritmo de Gillespie
3.3 Soluciones del algoritmo de Gillespie

Al igual que con el promedio de las simulaciones (gráfica 3.10b).

Si a Ω se le da un valor más grande los resultados que nos arroja la simulación son:

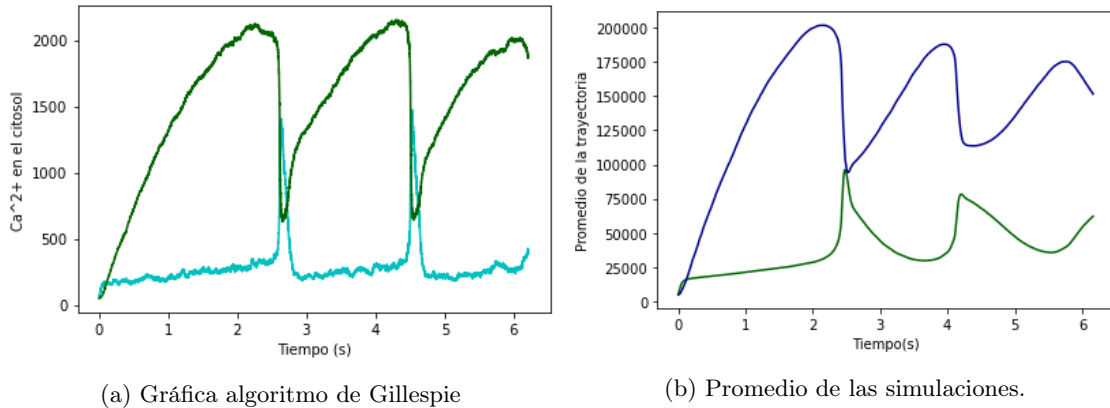


Figura 3.11: Resolución del algoritmo de Gillespie y el promedio de las oscilaciones con valores grandes de Ω .

Si se observa la figura 3.11a el camino que la gráfica realiza no es del todo suave y las amplitudes de las oscilaciones se muestran que no están del mismo nivel. En cuanto a la figura 3.11b, que describe al promedio de las simulaciones. La primera oscilación tiene la forma del modelo determinista, sin embargo, después las oscilaciones no se juntan y la gráfica pierde forma.

Al igual que en la sección anterior, para el análisis de la amplitud de las oscilaciones, se determinaron los valores máximos y mínimos para posteriormente realizar la sustracción y obtener la amplitud de las oscilaciones.

Como se mencionó con antes, se fue cambiando los valores de Ω , lo que fue brindando los puntos máximos y mínimos dependiendo del valor que se fuera dando. Estos puntos se fueron guardando para la siguiente simulación. A continuación se presentan las gráficas de los puntos máximos y mínimos:

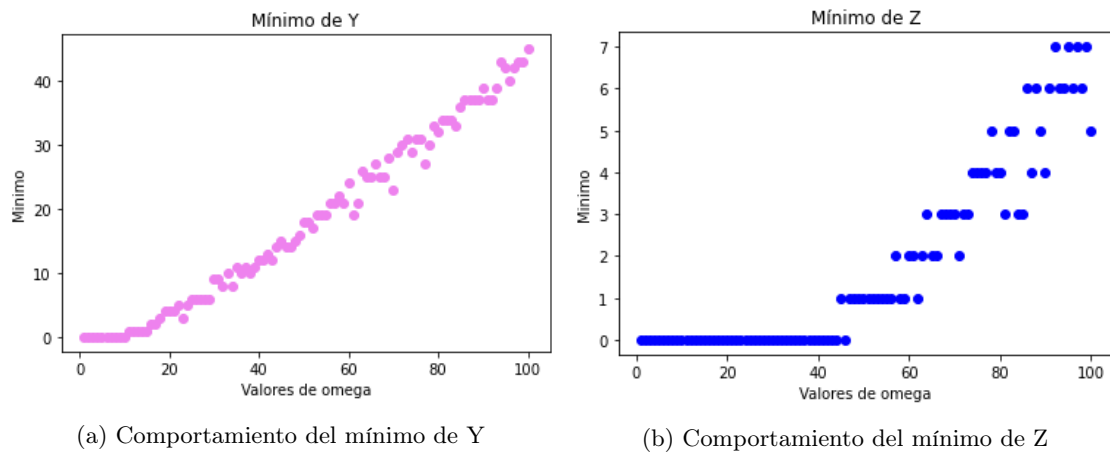


Figura 3.12: Comportamiento de los mínimos del sistema

Se puede observar varios puntos del conjunto de gráficas 3.12 no se encuentran alineados, esto debido a que el ruido estocástico es predominante en el sistema, causando que los la gráfica no se muestre suave. Para los máximos y las amplitudes ocurre algo similar:

Análisis al modelo de Goldbeter con la función de Hill determinista, la función de Hill corregida y el algoritmo de Gillespie
 3.4 Comparación ente el modelo estocástico y el modelo con correcciones

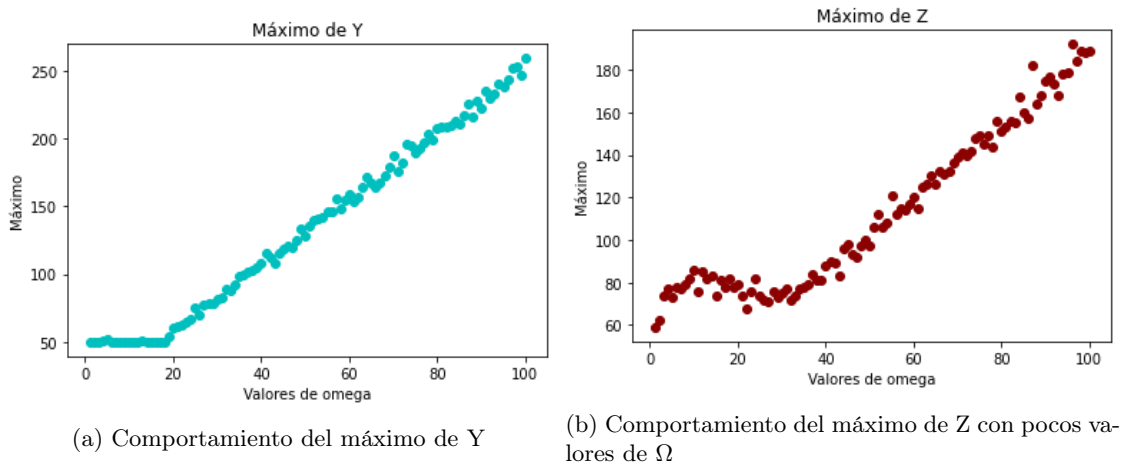


Figura 3.13: Comportamiento de los máximos del sistema

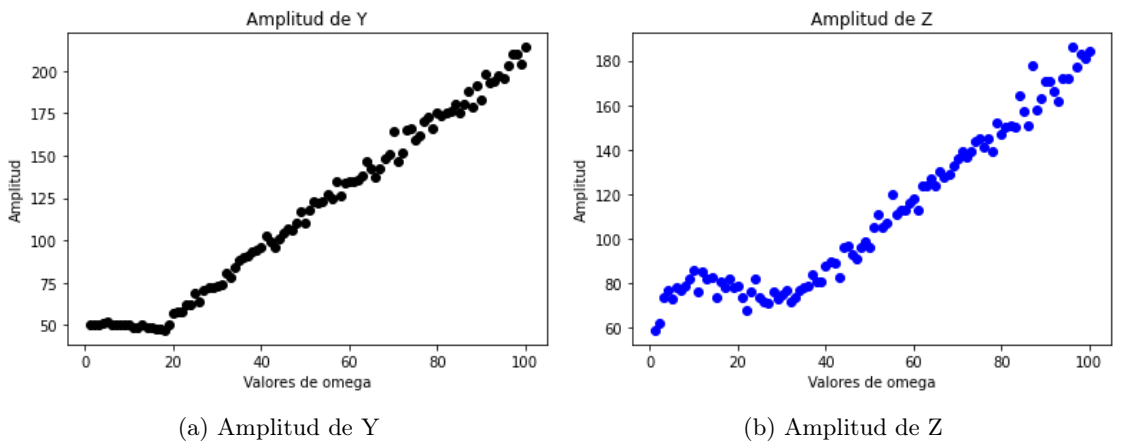


Figura 3.14: Comportamiento de la amplitud de Y y Z

Se puede observar que las gráficas de amplitud 3.14a y 3.14b presentan un comportamiento creciente. Así mismo, muchos puntos se encuentran dispersos, debido a que el valor de Ω aún es pequeño haciendo que las fluctuaciones sean importantes en el sistema. Con valores mayores de Ω se que los puntos se comporten como una línea suave.

3.4. Comparación ente el modelo estocástico y el modelo con correcciones

Una vez ya obtenido los resultados de las simulaciones con el modelo con correcciones y el modelo completamente estocástico podemos ver qué información brinda acerca de las fluctuaciones en las amplitudes de las oscilaciones de Z y Y.

Para el caso de la amplitud de Y, se puede observar que ambas son gráficas crecientes. Sin embargo, la forma de la gráfica cambia en su concavidad. Además, la gráfica del modelo corregido 3.15b muestra el punto en que comienza a tener el comportamiento asintótica, mientras que la gráfica completamente estocástica no. Pero si muestra como las fluctuaciones hacen cambiar el tamaño de la amplitud al mostrar puntos dispersos.

Análisis al modelo de Goldbeter con la función de Hill determinista, la función de Hill corregida y el algoritmo de Gillespie
 3.4 Comparación ente el modelo estocástico y el modelo con correcciones

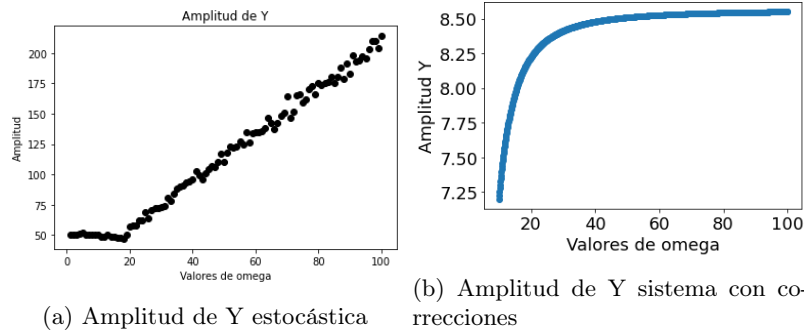


Figura 3.15: Comparación de la amplitud de Y con el modelo completamente estocástico y modelo con correcciones

Para el caso de las oscilaciones de Z:

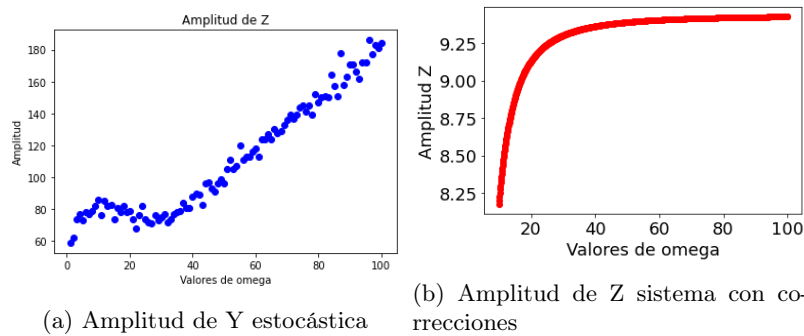


Figura 3.16: Comparación de la amplitud de Z con el modelo completamente estocástico y modelo con correcciones

Se tiene el mismo comportamiento que con las gráficas anteriores 3.15. Mientras que el modelo con correcciones, (gráfica 3.16b), muestra la asíntota en que el sistema se comporta como un sistema determinista, el modelo estocástico, (gráfica 3.16a), muestra como las fluctuaciones hacen variar el valor de las oscilaciones. Siendo en las oscilaciones de Z dónde se puede apreciar más el efecto del ruido que con las oscilaciones de Y 3.15a.

Para complementar, en el caso del sistema de oscilaciones:

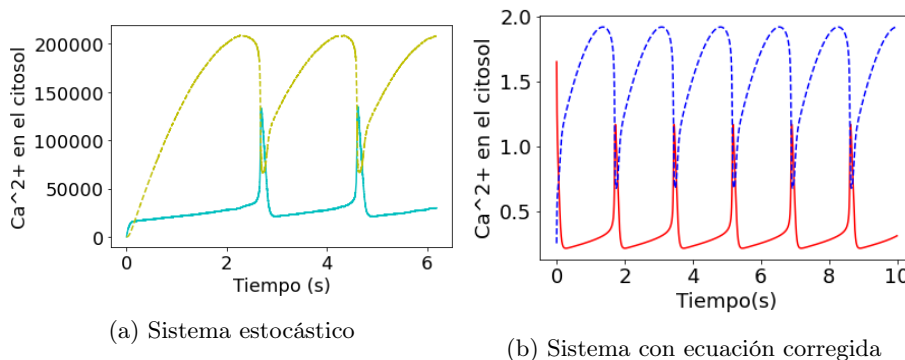


Figura 3.17: Comparación del sistema estocástico con respecto al sistema con correcciones

Análisis al modelo de Goldbeter con la función de Hill determinista, la función de Hill corregida y el algoritmo de Gillespie
3.4 Comparación ente el modelo estocástico y el modelo con correcciones

El sistema con correcciones estocásticas 3.17b muestra un comportamiento con mayor semejanza al modelo determinista de Gillespie, mientras que el modelo completamente estocástico muestra las gráficas un poco sinuosas debido al ruido. Un cambio importante es que la escala de la gráfica del sistema estocástico 3.17a no está normalizado se muestra el número de moles. Mientras que en la gráfica 3.17b el proceso está normalizado e indica concentraciones.

Capítulo 4

Conclusiones

El principal objetivo del presente trabajo es presentar el efecto de las fluctuaciones del modelo de Goldbeter original a través de un modelo que presenta una corrección a la función de Hill y comparándolo con un modelo completamente estocástico. Para que se observe cómo las fluctuaciones son importantes, se hizo el análisis cualitativo de las amplitudes de las oscilaciones tanto en el modelo de Goldbeter con correcciones como en el modelo estocástico.

Se observa tanto en el modelo estocástico como en el modelo de Goldbeter con corrección que se pueden despreciar las fluctuaciones del sistema cuando el tamaño del sistema (Ω) toma valores muy grandes; es decir, cuando $\Omega \rightarrow \infty$. Tanto en el modelo de Goldbeter con corrección como en el modelo estocástico. Cuando las fluctuaciones son despreciables, los modelos tienden a comportarse como el modelo de Goldbeter original; es decir, al modelo determinista.

Como se puede observar en el conjunto de gráficas 3.9b, 3.10a y 3.11a, así como en las gráficas de las amplitudes, (figuras 3.14a y 3.14b). Se puede apreciar como las fluctuaciones del sistema afectan a los resultados. La serie de puntos que se obtiene cuando se realizan varias simulaciones con el algoritmo de Gillespie, (ver C), arroja que si el tamaño del sistema (Ω) no es lo suficientemente grande, las amplitudes no tienen un mismo valor, cualitativamente se aprecia que los puntos no generan una gráfica suave y continua, sino que la gráfica presenta ruido significativo. Demostrando que, cuando el tamaño del sistema es pequeño, las fluctuaciones intrínsecas del sistema influyen en el comportamiento de las oscilaciones de Ca^{2+} . Pero si se toma un Ω más grande los puntos comenzarán a ordenarse en una sola línea más suave. Así mismo se corrobora que cuando el volumen del sistema tiende a infinito, el ruido estocástico comienza a volverse despreciable.

Con el modelo que implementa la ecuación de Hill corregida la información de las fluctuaciones es menor comparado a la información arrojada por el modelo estocástico. Observando las gráficas de las amplitudes (figuras 3.5a, 3.16a, 3.8a y 3.7b). Las gráficas se presentan como una línea suave y continua. Hablando específicamente de las gráficas en dónde se hace variar los valores de Ω y σ se mantiene fijo. Conforme Ω se vuelve más grande, la gráfica de la amplitud deja de comportarse como una función creciente y comienza a comportarse como una constante.

El modelo estocástico, en comparación con el modelo de Goldbeter con corrección, brinda mayor información de las fluctuaciones del sistema. Mientras que el modelo de Goldbeter con corrección describe una aproximación de las fluctuaciones para un uso con mayor eficiencia computacional.

Para finalizar, se puede concluir que la propuesta del modelo de Goldbeter corregido describe de forma más precisa el efecto de las fluctuaciones del ion de Ca^{2+} que el modelo de Goldbeter original. Sin embargo, este solo da una aproximación. La propuesta del modelo estocástico permite apreciar con mejor detalle el efecto de las fluctuaciones, pero con un mayor costo computacional. Sin embargo, de manera cualitativa, tanto el modelo con correcciones, como el modelo completamente estocástico muestran un comportamiento semejante de cómo intervienen las fluctuaciones en el sistema. Por lo que, si no es necesario conocer por completo el efecto de las fluctuaciones en algún otro modelo, se puede emplear la propuesta con una función de Hill corregida con un menor costo

computacional.

Apéndice A

Script de Phyton recreación de modelo de Goldbeter

```
#Librerias a usar
from scipy.integrate import odeint
import numpy as np
from pylab import * # for plotting commands
import matplotlib.pyplot as plt
import matplotlib
from mpl_toolkits.mplot3d import Axes3D
matplotlib.rc('xtick', labels=18)
matplotlib.rc('ytick', labels=18)
matplotlib.rc('axes', labels=18)
#Parametros:
v_0=1.0
v_1=7.3
V_M2=65.0
V_M3=500.0
K_2=1.0
K_R=2.0
K_A=0.9
n=2.0
m=n
p=4.0
k=10.0
k_f=1.0
beta=0.305

#Condiciones iniciales
Zi=1.65
Yi=0.25

#El sistema
def system(s,t):
    Z=s[0]
    Y=s[1]
```

```
v_2=V_M2*((Z**n)/((K_2**n)+(Z**n)))
v_3=V_M3*((Y**m)/((K_R**m)+(Y**m)))*((Z**p)/((K_A**p)+(Z**p)))

dZ=v_0+v_1*beta-v_2+v_3+k_f*Y-k*Z
dY=v_2-v_3-k_f*Y

    return np.array([dZ,dY])
#se resuelve el sistema
time=np.linspace(0,10,10000)
y=odeint(system,[Zi,Yi],time)

#Figuras

plt.plot(time,y[:,0],"g-")
plt.plot(time,y[:,1],"b--")
plt.xlabel("Tiempo(s)")
plt.ylabel("Ca^2+ en el citosol")
plt.show()
```

Apéndice B

Modelo con Ecuación de Hill Corregida

B.1. Variación de los valores de σ

```
#Librerias a usar
from scipy.integrate import odeint
import numpy as np
from pylab import * # for plotting commands
import matplotlib.pyplot as plt
import matplotlib
from mpl_toolkits.mplot3d import Axes3D
matplotlib.rc('xtick', labels=18)
matplotlib.rc('ytick', labels=18)
matplotlib.rc('axes', labels=18)
#Parametros:
v_0=1.0 #
v_1=7.3 #
V_M2=65.0
V_M3=500.0
K_2=1.0
K_R=2.0
K_A=0.9
n=2.0
m=n
p=4.0
k=10.0
k_f=1.0
beta=0.305
sigma=10000
omega=1000000

#Condiciones iniciales
Zi=1.65 #
Yi=0.25#
```

```

Max=[]
MAX=[]
Min=[]
MIN=[]
Sigma=[]
for i in np.arange(0, 10000, 10):
    sigma=i
    #El sistema
    def system(s, t):
        Z=s[0]
        Y=s[1]

        v_2=V_M2*((Z**n
        +(sigma**2/omega**2)*n*(n-1)*Z**(n-2))/(K_2**n+Z**n
        +((sigma**2/omega**2)*n*(n-1)*(Z**(n-2))))))

        v_3=V_M3*((Y**m
        +(sigma**2/omega**2)*m*(m-1)*Y**(m-2))/(K_R**m+Y**m
        +((sigma**2/omega**2)*m*(m-1)*(Y**(m-2)))))*((Z**p
        +(sigma**2/omega**2)*p*(p-1)*Z**(p-2))/(K_A**p
        +Z**p+(sigma**2/omega**2)*p*(p-1)*(Z**(p-2))))

        dZ=v_0+v_1*beta-v_2+v_3+k_f*Y-k*Z
        dY=v_2-v_3-k_f*Y

        return np.array([dZ,dY])
    #se resuelve el sistema
    time=np.linspace(0,10,10000)
    y=odeint(system,[Zi,Yi],time)

    max_value=np.max(y[5000:,0])
    Max.append(max_value.copy())
    min_value=np.min(y[5000:,0])
    Min.append(min_value.copy())
    Max_value=np.max(y[5000:,1])
    MAX.append(Max_value.copy())
    Min_value=np.min(y[5000:,1])
    MIN.append(Min_value.copy())
    Sigma.append(sigma)

Lamda=np.array(Max)
Eta=np.array(Min)

T=Lamda-Eta

Nu=np.array(MAX)
eta=np.array(MIN)

```


H=Nu-eta

#Figuras

```
plt.plot(time,y[:,0],"r-")
plt.plot(time,y[:,1],"b--")
plt.title("Modelo con funcion de Hill corregida")
plt.xlabel("Tiempo(s)")
plt.ylabel("Ca^2+ en el citosol")
plt.show()
```

```
plt.plot(Sigma, MAX)
plt.xlabel('Valores de sigma')
plt.ylabel('Valores maximos Y')
plt.show()
```

```
plt.plot(Sigma, Max, c="grey")
plt.xlabel('Valores de sigma')
plt.ylabel('Valores maximos Z')
plt.show()
```

```
plt.plot(Sigma, Min, c="red")
plt.xlabel('Valores de sigma')
plt.ylabel('Valores minimos de Z')
plt.show()
```

```
plt.plot(Sigma, MIN, c="green")
plt.xlabel('Valores de sigma')
plt.ylabel('Valores minimos de Y')
plt.show()
```

```
plt.plot(Sigma, T, c="red")
plt.xlabel('Valores de sigma')
plt.ylabel('Amplitud Z')
plt.show()
```

```
plt.plot(Sigma, H)
plt.xlabel('Valores de sigma')
plt.ylabel('Amplitud Y')
plt.show()
```

B.2. Variación de valores de Ω

```
#Librerias a usar
from scipy.integrate import odeint
import numpy as np
from pylab import * # for plotting commands
import matplotlib.pyplot as plt
import matplotlib
from mpl_toolkits.mplot3d import Axes3D
matplotlib.rc('xtick', labelsize=18)
matplotlib.rc('ytick', labelsize=18)
matplotlib.rc('axes', labelsize=18)
#Parametros:
v_0=1.0 #
v_1=7.3 #
V_M2=65.0
V_M3=500.0
K_2=1.0
K_R=2.0
K_A=0.9
n=2.0
m=n
p=4.0
k=10.0
k_f=1.0
beta=0.305
sigma=10
omega=10000

#Condiciones iniciales
Zi=1.65 #
Yi=0.25#

Max=[]
MAX=[]
Min=[]
MIN=[]
Omega=[]
for i in np.arange(300, 10000, 10):
    omega=i
    #El sistema
    def system(s,t):
        Z=s[0]
        Y=s[1]

        v_2=V_M2*((Z**n
        +((sigma/omega)**2)*n*(n-1)*Z**(n-2))/(K_2**n+Z**n
        +(((sigma/omega)**2)*n*(n-1)*(Z**(n-2))))))

        v_3=V_M3*((Y**m
```

$$\begin{aligned}
 &+((\text{sigma}/\text{omega})^{**2}) * m * (m-1) * Y^{**}(m-2) / (K_R^{**}m + Y^{**}m \\
 &+ (((\text{sigma}/\text{omega})^{**2}) * m * (m-1) * (Y^{**}(m-2)))) * ((Z^{**}p \\
 &+ ((\text{sigma}/\text{omega})^{**2}) * p * (p-1) * Z^{**}(p-2)) / (K_A^{**}p + Z^{**}p \\
 &+ (((\text{sigma}/\text{omega})^{**2}) * p * (p-1) * (Z^{**}(p-2))))
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 dZ &= v_0 + v_1 * \text{beta} - v_2 + v_3 + k_f * Y - k * Z \\
 dY &= v_2 - v_3 - k_f * Y
 \end{aligned}$$

```

    return np.array([dZ,dY])
#se resuelve el sistema
time=np.linspace(0,10,10000)
y=odeint(system,[Zi,Yi],time)

max_value=np.max(y[5000:,0])
Max.append(max_value.copy())
min_value=np.min(y[5000:,0])
Min.append(min_value.copy())
Max_value=np.max(y[5000:,1])
MAX.append(Max_value.copy())
Min_value=np.min(y[5000:,1])
MIN.append(Min_value.copy())
Omega.append(omega)

Lamda=np.array(Max)
Eta=np.array(Min)

T=Lamda-Eta

Nu=np.array(MAX)
eta=np.array(MIN)

H=Nu-eta

#Figuras

plt.plot(time,y[:,0],"r-")
plt.plot(time,y[:,1],"b-")
plt.title("Modelo con funcion de Hill corregida")
plt.xlabel("Tiempo(s)")
plt.ylabel("Ca^2+ en el citosol")
plt.show()

plt.scatter(Omega, MAX)

```

```
plt.title("Maximo de Y")
plt.xlabel('Valores de omega')
plt.ylabel('Valores maximos Y')
plt.show()

plt.scatter(Omega, Max, c="grey")
plt.title("Maximo de Z")
plt.xlabel('Valores de omega')
plt.ylabel('Valores maximos Z')
plt.show()

plt.scatter(Omega, Min, c="red")
plt.title("Minimo de Z")
plt.xlabel('Valores de omega')
plt.ylabel('Valores minimos de Z')
plt.show()

plt.scatter(Omega, MIN, c="green")
plt.title("Minimo de Y")
plt.xlabel('Valores de omega')
plt.ylabel('Valores minimos de Y')
plt.show()

plt.scatter(Omega, T, c="red")
plt.title("Amplitud de Z")
plt.xlabel('Valores de omega')
plt.ylabel('Amplitud Z')
plt.show()

plt.scatter(Omega, H)
plt.title("Amplitud de Y")
plt.xlabel('Valores de omega')
plt.ylabel('Amplitud Y')
plt.show()
```

Apéndice C

Algoritmo de Gillespie

```
import numpy as np
import math
import random as rnd
import matplotlib.pyplot as plt
#Condiciones iniciales
t0=0
n_1=20
n_2=20
#Parametros:
v_0=1.0 #
v_1=7.3 #
V_M2=65.0
V_M3=500.0
K_2=1.0
K_R=2.0
K_A=0.9
n=2.0
m=n
p=4.0
k=10.0
k_f=1.0
beta=0.305
Steps=1000000

Trayectoria=np.zeros([2, Steps+1])
for l in range(0, 10000):
    Omega=10000*((10000-1)/10000)
    for i in range(0, 10000):
        #Tasas de Goldbeter
        def Z(n_1):
            return n_1/Omega

        def Yi(n_2):
            return n_2/Omega

        def v_2(n_1):
```

```

    return V_M2*(((n_1/Omega)**n)/((K_2**n)+((n_1/Omega)**n)))

def v_3(n_2, n_1):
    return V_M3*(((n_2/Omega)**m)/((K_R**m)+((n_2/Omega)**m)))
    *(((n_1/Omega)**p)/((K_A**p)+((n_1/Omega)**p)))

V=[v_0+v_1*beta,v_2,v_3,k_f,k]
Matriz estequiometrica
S=[[1., -1., 1., 1., -1.],[0., 1., -1., -1, 0.]]
Y = np.zeros ([2, Steps+1])
t = np.zeros (Steps+1)

Y[0][0]= 50
Y[1][0]= 50

def dist_exp(a):
    r = rnd.random()
    return -(1./a)*math.log(r)

def dist_reaction(ni,A):
    r = rnd.random()
    if (r < ni[0]/A):
        return 0
    elif (r < (ni[0] + ni[1])/A):
        return 1
    elif (r < (ni[0] + ni[1] + ni[2])/A):
        return 2
    elif (r < (ni[0] + ni[1] + ni[2] + ni[3])/A):
        return 3
    elif (r<= (ni[0] + ni[1] + ni[2] + ni[3] + ni[4])/A):
        return 4

for j in range(Steps):
    ni = np.array([(v_0+v_1*beta)*Omega, \
v_2(Y[0][j])*Omega, v_3(Y[1][j],Y[0][j])*Omega, \
k_f*Y[1][j], k*Y[0][j]))
    a = sum(ni)
    tau = dist_exp(a)
    mu = dist_reaction(ni,a)
    Y[0][j+1] = Y[0][j] + S[0][mu]
    Y[1][j+1] = Y[1][j] + S[1][mu]
    t[j+1] = t[j] + tau
    Trayectoria+=Y.copy()
Trayectoria=Trayectoria/100
Prom= "Gillespie {}".format(Omega)
np.save(Prom, Trayectoria)
print(Omega)
print(Prom)

```

```

#Figuras
plt.plot(Y[0],Y[1])
plt.xlabel("Cantidad de especie Z")
plt.ylabel("Cantidad de especie Y")
plt.figure()
plt.plot(t, Y[0], "c") #t, Y[0]
plt.plot(t, Y[1], "yellow") #t, Y[1]
plt.xlabel("Tiempo (s)")
plt.ylabel("Ca2+ en el citosol")
plt.show()

plt.plot(t, Trayectoria[0], "darkgreen")
plt.plot(t, Trayectoria[1], "darkblue")
plt.xlabel("Tiempo(s)")
plt.ylabel("Promedio de la trayectoria")
plt.show()

```


Bibliografía

- [1] GOLDBETER, A., DUPONT, G. & BERRIDGE, M., (1990, February), *Minimal model for signal-induced Ca^{2+} oscillations and for their frequency encoding through protein phosphorylation*, Proceedings of the National Academy of Sciences, (Vol. 87), 1461-1465.
- [2] CORLESS, M., (2011, July 14), *Introduction to Dynamic Systems (Network Mathematics Graduate Programme)*, School of Aeronautics & Astronautics Purdue University, West Lafayette, Indiana.
- [3] SCOTT, M., (2012), *Applied Stochastic Processes in science and engineering*.
- [4] ALON, C., (2020), *An Introduction to Systems Biology. Design Principles of Biological Circuits*, CRC Press.
- [5] HERNÁNDEZ GARCÍA, M.E, (2022), *Efectos de las fluctuaciones intrínsecas en redes de procesos bioquímicos*. [Tesis de maestría no publicada], Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
- [6] ESPERÓN PINTOS, M.A, (2019), *Propagación de iones de calcio en redes intercelulares bajo el efecto de la terapia Fotodinámica*, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- [7] LARSON, R., (2016), *Fundamentos de álgebra lineal*, Ciudad de México, Séptima edición, Cengage Learning.
- [8] JIMENEZ, MONTIEL, O., (2019), *Modelos matemáticos de la difusión del ión Ca^{2+} en células de cáncer de colón ante terapia fotodinámica (FTD)*. [Tesis de licenciatura], Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- [9] BLANCHARD, P., DEVANEY, L., R., HALL, R., G., , (1999), *Ecuaciones diferenciales*, Thomson Editores, México.