

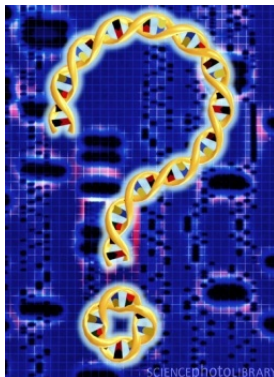
(Breve) Introducción a la Biología de Sistemas

—
Master de Biofísica,
Universidad Autónoma
Madrid

Juan F. Poyatos

Laboratorio de Evolución y Biología de Sistemas
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

5–12 Febrero



Biología de Sistemas

Los recientes avances experimentales derivados de los proyectos de secuenciación están transformando el estudio de los mecanismos Biológicos. Por primera vez, se están generando una cantidad **inmensa** de datos que nos permitirán descifrar algunos de los complejos mecanismos presentes en los sistemas vivos. Esta nueva disciplina se conoce de forma genérica como **Biología de Sistemas** y tiene como objetivo fundamental ampliar nuestro conocimiento **cuantitativo** del funcionamiento y la evolución de los Sistemas Biológicos.

1. Introducción

La maquinaria celular es el resultado de un complejo entramado de interacciones entre diversos tipos de moléculas biológicas. Estas reacciones, por complicadas que sean, se pueden caracterizar por unas pocas leyes básicas. La aplicación de estas leyes básicas permite el desarrollo de modelos matemáticos capaces de describir redes celulares complejas, pero difíciles de interpretar intuitivamente. Es en estos casos cuando la aplicación de herramientas originalmente derivadas en el estudio de sistemas dinámicos no lineales es de gran utilidad. Dichas técnicas nos permiten en algunos casos simplificar los modelos y lograr una mejor comprensión de los resultados derivados de los mismos.

En estas clases discutiremos



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 3 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

- La Ecuación de Michaelis–Menten.
- El Interruptor Genético del Fago λ .
- Mecanismos de Control del Ciclo Celular en Eucariotas.



<i>Introducción</i>
<i>Redes Bioquímicas</i>
<i>El fago λ</i>
<i>El Ciclo Celular</i>
<i>Sumario</i>

Title Page



Page 4 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

2. Redes Bioquímicas

En esta primera sección nos centraremos en el estudio de las reacciones enzimáticas, motivados por dos razones principales:

- La mayoría de las reacciones químicas que están continuamente produciéndose en todos los organismos vivos llevan asociadas el uso de **enzimas** que actúan como eficientes controladores de las mismas. Las enzimas reaccionan selectivamente con compuestos específicos denominados **substratos**.
- Por otro lado, las interacciones proteína-proteína o ADN-proteína, que serán objeto de estudio en los próximos días son un ejemplo de reacción enzimática. Así, el proceso de transcripción (la producción de ARN mensajero como paso intermedio para la generación de una determinada proteína) se podrá entender como un ejemplo de reacción en la que la enzima (en este caso la **polimerasa ARN**) se liga al sustrato (**ADN**) para generar el producto (ARN mensajero).

2.1. Ley de Acción de Masas

Consideremos una reacción en la que la proteína A , con concentración $[A]$, interacciona reversiblemente con la proteína B , con concentración $[B]$, para generar un complejo C , con concentración $[C]$.



De acuerdo con la **Ley de Acción de Masas**, la tasa de reacción de, por ejemplo, la proteína A para formar C es proporcional a su masa, o equivalentemente, al número de moléculas de A disponibles para la reacción.

En términos matemáticos, escribiremos esta ley como sigue

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A][B] + k_{-1}[C],$$



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 5 of 44

Go Back

Full Screen

Close

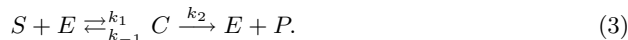
Quit

$$\begin{aligned}\frac{d[B]}{dt} &= -k_1[A][B] + k_{-1}[C], \\ \frac{d[C]}{dt} &= k_1[A][B] - k_{-1}[C].\end{aligned}\quad (2)$$

La idea intuitiva de estas ecuaciones viene de la mencionada Ley de Acción de Masas; doblando la concentración de A o B doblaremos la tasa de colisión entre ellas y así doblaremos la producción de C . Esta ley fenomenológica puede ser derivada, en principio, desde la Mecánica Estadística, e incluso más básicamente desde la Mecánica Cuántica.

2.2. Cinética de Michaelis–Menten

Como hemos dicho previamente la mayoría de las reacciones que nos interesarán en estas clases implicarán la interacción de un determinado sustrato S con una enzima E para formar un complejo ES , que es posteriormente transformado en un producto P y de nuevo la enzima. Este mecanismo básico fue propuesto inicialmente por Michaelis y Menten (1913) y puede representarse esquemáticamente como



En este esquema hay dos tipos de reacciones diferentes. Por un lado, una reacción **reversible** (\rightleftharpoons) de la enzima y el sustrato. Por otro, una reacción **irreversible** (la reacción puede ir en un único sentido, \rightarrow) en la que el complejo enzima–sustrato se transforma en producto y enzima. La aplicación de la Ley de Acción de Masas nos lleva a la siguiente

ecuación **no lineal**¹

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= -k_1[E][S] + k_{-1}[ES], \\ \frac{d[E]}{dt} &= -k_1[E][S] + (k_{-1} + k_2)[ES], \\ \frac{d[ES]}{dt} &= k_1[E][S] - (k_{-1} + k_2)[ES], \\ \frac{d[P]}{dt} &= k_2[ES].\end{aligned}\quad (4)$$

Varias cosas pueden comentarse simplemente por mirar con un poco de detalle las ecuaciones.

- 1) Las constantes k 's, conocidas como las **tasas de reacción**, son constantes de proporcionalidad de acuerdo a la Ley de Acción de Masas que tienen distintas unidades: k_1 está dada en $1/(Ms)$ y k_{-1} , k_2 están dadas en $1/s$,
- 2) $[P]$ puede encontrarse de forma directa por integración,
- 3) Existe una cantidad conservada con el tiempo $\frac{d[E]}{dt} + \frac{d[ES]}{dt}$, así que $[E](t) + [ES](t) = [E](0) = e_0$. Esta cantidad viene a reflejar el hecho de que la cantidad de enzima presente en el sistema a tiempo t siempre vendrá dada por la suma de la cantidad de enzima libre más aquella cantidad de enzima formando el compuesto ES (considerando que ningún mecanismo de degradación o creación enzimática ha sido incluido).

¹ Un sistema de ecuaciones se dirá no lineal cuando la variación de sus variables con respecto al tiempo dependa de funciones no lineales, es decir potencias diferentes de uno, de las mismas. En este caso el producto $[E][S]$ es la contribución no lineal. Resaltaremos en **rojo** a lo largo de estas clases los términos necesarios de dinámica no lineal, e introduciremos sus definiciones de forma precisa cuando sea necesario. Por otro lado resaltaremos en **azul** los términos biológicos que consideremos necesarios.



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 7 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

2.2.1. Aproximación del estado cuasi-estacionario

Usando la cantidad conservada previamente introducida podemos reducir el sistema de 4 ecuaciones anterior a uno de 3 ecuaciones acopladas. Teniendo en cuenta además que la ecuación que describe la dinámica de $[P]$ puede encontrarse de forma directa a partir de $[ES](t)$, el sistema dinámico de interés queda reducido a

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= -k_1 e_0 [S] + (k_1 [S] + k_{-1}) [ES], \\ \frac{d[ES]}{dt} &= k_1 e_0 [S] - (k_1 [S] + k_{-1} + k_2) [ES],\end{aligned}\quad (5)$$

con las condiciones iniciales $[S](0) = s_0, [ES](0) = 0$.

Escalas temporales

La ecuación anterior puede integrarse numéricamente (hemos usado código escrito en **Matlab**), calculando de esta forma la **trayectoria** temporal de las distintas concentraciones como función de las concentraciones iniciales s_0 , y e_0 y de las tasas de reacción (Fig 1). Este tipo de análisis numérico no nos permite sin embargo entender completamente los factores que determinan el comportamiento dinámico del sistema. Para ello, simplificaremos las ecuaciones anteriores haciendo uso del conocimiento que tenemos sobre la Biología del problema. Este tipo de análisis combinado será de gran utilidad en cualquier modelo matemático que intente explicar comportamientos biológicos.

En el caso actual, a menudo se da la situación experimental en que la cantidad de sustrato es tan grande que prácticamente se puede considerar invariante con respecto al tiempo. Consideremos entonces la aproximación “radical” de que el $[S](t) \equiv s_0$. De este modo nos



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 8 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

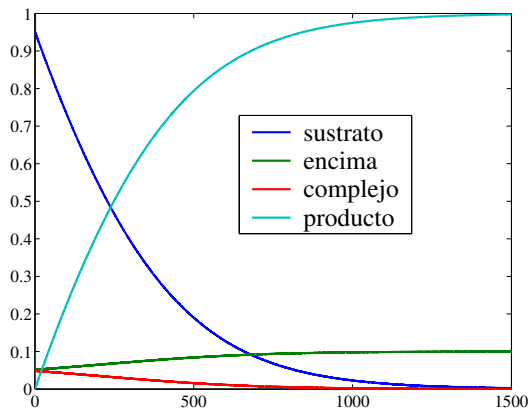


Figure 1: Dinámica de las ecuaciones Michaelis–Menten, para un régimen de parámetros que cumple $k_1 s_0 \approx k_{-1} \gg k_2$.

queda una única ecuación

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1 e_0 s_0 - (k_1 s_0 + k_{-1} + k_2)[ES]. \quad (6)$$

Esta ecuación es del tipo $\dot{x}(t) = a + bx(t)$, con $a = k_1 e_0 s_0$ y $b = -(k_1 s_0 + k_{-1} + k_2)$ constantes. Su solución viene dada por

$$[ES](t) = \frac{e_0 s_0}{s_0 + K_m} \{1 - \exp[-(k_1 s_0 + k_{-1} + k_2)t]\}. \quad (7)$$

donde hemos considerado que la concentración del complejo es nula inicialmente, es decir, $[ES](0) = 0$. Introducimos aquí la llamada constante de Michaelis-Menten, $K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$, que usaremos en nuestra discusión posterior. La concentración del complejo variará entonces considerablemente cuando lo haga la función $\exp[-(k_1 s_0 + k_{-1} + k_2)t]$. Es usual tomar como escala temporal de variación para una función exponencial del tipo $\exp(at)$ la inversa del coeficiente temporal, es decir a^{-1} . Así que para nuestro análisis previo la escala temporal característica será $1/(k_1 s_0 + k_{-1} + k_2)$. Para tiempos largos tendremos que $[ES](t \rightarrow \infty) = \frac{e_0 s_0}{s_0 + K_m}$.

El estado cuasi-estacionario

En las situaciones encontradas habitualmente en el laboratorio, las reacciones reversibles asociadas al complejo ES se producen en unas escalas temporales mucho más rápidas que la reacción de creación del producto, esto es., $k_1 s_0 \approx k_{-1} \gg k_2$. De esta forma, después de un pequeño transitorio temporal, diremos que el sistema dinámico que describe los dos procesos competitivos de formación y disociación de $[ES]$ está en **pseudo-equilibrio**,² ($d[ES]/dt \approx d[E]/dt \approx 0$). De esta forma obtenemos de (5) la relación

$$[ES] = \frac{e_0 [S]}{[S] + K_m}. \quad (8)$$

²Un sistema dinámico ha alcanzado su equilibrio cuando las variables que describen el estado del sistema no varían con el tiempo



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 10 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

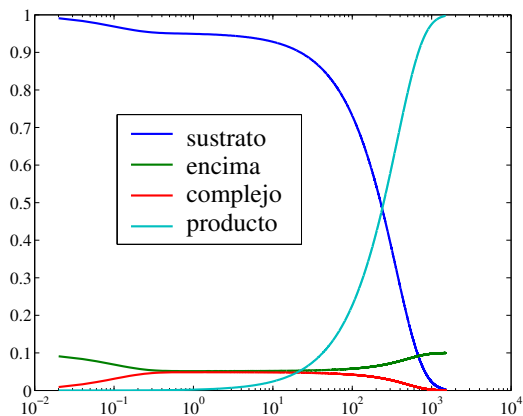


Figure 2: Dinámica de las ecuaciones Michaelis–Menten. Estado quasi-estacionario. Mismo régimen de parámetros que la figura anterior.

El valor $\frac{dP}{dt}$ es conocido como **la velocidad de la reacción**, v . Vendrá dado por

$$v = \frac{dP}{dt} = \frac{k_2 e_0 [S]}{K_m + [S]}. \quad (9)$$

La conocida ecuación de Michaelis–Menten predice la tasa de producción inicial de la reacción enzimática, v_0 , en función de la cantidad de sustrato inicial

$$v_0 = \frac{v_{\max} s_0}{K_M + s_0}, \quad (10)$$

siendo $v_{\max} = k_2 e_0$ la máxima tasa de producción. La constante de Michaelis tiene unidades de concentración y refleja la afinidad de la reacción. Fuerte afinidad implica K_m pequeñas. A una concentración $s_0 = K_m$ la tasa de producción es de $\frac{v_{\max}}{2}$.

2.3. Equilibrio en las Interacciones Bioquímicas

En la sección anterior consideramos la situación en la que un único sustrato se ligaba a una única enzima. Sin embargo, en la mayoría de las reacciones biológicas las proteínas se ligan a múltiples sustratos. Este tipo de interacción múltiple puede presentar, en mayor o menor medida, cierto grado de **cooperatividad**, es decir, que la dinámica de ligamiento de un determinado sustrato dependa de que este o no ya ligado otro sustrato anteriormente.

Asumamos que una proteína tiene n posiciones en su estructura donde pueden ligarse los sustratos. Denotaremos por P_j a aquella proteína ligada a j moléculas del sustrato. La reacción que describe este proceso viene dada por



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 12 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

donde $j = 1, 2, \dots, n$. Haciendo uso de la Ley de Acción de Masas, podremos describir la evolución temporal de la concentración de la proteína libre como

$$\frac{d[P_0]}{dt} = -k_1[P_0][S] + k_{-1}[P_1], \quad (12)$$

donde k_1 y k_{-1} son las tasas de reacción. Introduciremos ahora igualmente las constantes de asociación y disociación definidas como

$$\begin{aligned} K_a &= \frac{k_1}{k_{-1}}, \\ K_d &= \frac{k_{-1}}{k_1} = \frac{1}{K_a}. \end{aligned} \quad (13)$$

Estas tasas son las constantes de **equilibrio** de la reacción, fácilmente derivables de la ecuación diferencial (12). En **estado estacionario** tendremos

$$\frac{d[P_0]}{dt} = 0 \rightarrow K_a = \frac{[P_1]}{[P_0][S]}. \quad (14)$$

Para caracterizar todas las n reacciones, introduciremos de este modo n constantes de asociación

$$K_a = \frac{[P_j]}{[P_{j-1}][S]} \quad (15)$$

Dado que es experimentalmente difícil medir los estados intermedios de ligamiento P_j , se usa generalmente para caracterizar estas reacciones el número promedio de asociación r ($0 < r < n$) de sustratos ligados a una proteína. Dado que hay j sustratos ligados a P_j , r vendrá dado por

$$r = \frac{[P_1] + 2[P_2] + 3[P_3] + \dots + n[P_n]}{[P_0] + [P_1] + [P_2] + \dots + [P_n]}. \quad (16)$$

Combinando esta ecuación y (15) obtenemos la llamada **ecuación de Adair**

$$r = \frac{K_1[S] + 2K_1K_2[S]^2 + 3K_1K_2K_3[S]^3 + \dots + nK_1K_2 \dots K_n[S]^n}{1 + K_1[S] + K_1K_2[S]^2 + \dots + K_1K_2 \dots K_n[S]^n} \quad (17)$$



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 13 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

2.3.1. Sitios de ligamiento idénticos e independientes

Asumiremos por ahora que tenemos n sitios de ligamiento con idénticas propiedades, y que el estado de un sitio de ligamiento no influye el estado de otros. El estado estacionario asociado a la ecuación (12) podrá escribirse como

$$0 = -nk_1[P_0][S] + k_{-1}[P_1]. \quad (18)$$

El factor n indica que hay n posibles sitios de ligamiento disponibles para ligar el primer sustrato. Por otro lado, existe una única forma de perder un sustrato para ir de P_1 a P_0 . De igual forma

$$0 = -(n-1)k_1[P_1][S] + 2k_{-1}[P_2]. \quad (19)$$

Ya que existen $(n-1)$ posibilidades de añadir un sustrato y sólo 2 posibilidades de perderlo. Definiendo la **tasa de asociación intrínseca** $K \equiv \frac{k_1}{k_{-1}}$ tendremos que $K_1 = nK$ y que $K_2 = (n-1)K/2$. En general, escribiremos

$$K_j = \frac{(n-j+1)}{j}. \quad (20)$$

para $j = 1, 2, \dots, n$. Es posible demostrar que la ecuación de Adair toma ahora la forma

$$r = \frac{nK[S]}{1 + K[S]}. \quad (21)$$

Esta ecuación es similar matemáticamente a la ecuación de Michaelis–Menten. Sin embargo, estos resultados son una propiedad en equilibrio (estado estacionario), mientras que la ecuación de Michaelis–Menten no lo es. Una forma *intuitiva* de derivar la ecuación (21) es la siguiente. Dado que los n sitios de ligamiento son idénticos e independientes, podemos considerar que todos ellos están contenidos en una única proteína. Si $[L]$ es la concentración de sitio de ligamiento libre y $[O]$ es la concentración de sitio de ligamiento



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 14 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

“ocupado” en estado estacionario, entonces la constante de asociación para este equilibrio es

$$K = \frac{[O]}{[L][S]}. \quad (22)$$

El número total de sitios es: $n[P] = [L] + [O]$, lo que combinado con (22) da

$$r = \frac{[O]}{[P]} = \frac{nK[S]}{1 + K[S]}. \quad (23)$$

2.3.2. Sitios de ligamiento idénticos que interaccionan

Consideremos ahora el caso de dos sitios de ligamiento ($n = 2$) no independientes. Asumamos primero que ambos sitios de ligamiento son idénticos. En este caso tendremos que considerar sólo tres estados para el complejo proteína-sustrato: 1) ningún sustrato esta ligado, 2) una molécula del sustrato está ligada, 3) dos moléculas del sustrato están ligadas.

Introduzcamos la siguiente notación. Las tasas de reacción k_+ , y k_- , caracterizan las transiciones entre los estados 1) y 2), igualmente k'_+ , y k'_- caracterizan las transiciones entre 2) y 3). Las tasas de asociación intrínseca vendrán definidas por: $K = k_+/k_-$ y $K' = k'_+/k'_-$. Análogamente a la sección previa

$$\begin{aligned} K_1 &= 2K, \\ K_2 &= \frac{K'}{2}. \end{aligned} \quad (24)$$

La ecuación de Adair vendrá ahora dada por

$$r = \frac{2K[S] + 2KK'[S]^2}{1 + 2K[S] + KK'[S]^2}. \quad (25)$$



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 15 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

Está ecuación es a menudo presentada de forma normalizada como una función de saturación $Y = r/n$,

$$Y = \frac{K[S] + KK'[S]^2}{1 + 2K[S] + KK'[S]^2}. \quad (26)$$

Para $K = K'$ recuperamos la ecuación de Michaelis–Menten

$$\tilde{Y} = \frac{K[S]}{1 + K[S]}. \quad (27)$$

La diferencia entre estas dos funciones nos ayudará a introducir el concepto de **cooperatividad**

$$Y - \tilde{Y} = \frac{(K' - K)K[S]^2}{(1 + K[S])(1 + 2K[S] + KK'[S]^2)}. \quad (28)$$

Cooperatividad **positiva**, $Y - \tilde{Y} > 0$, ocurrirá cuando la afinidad de ligamiento del segundo ligando sea mayor que la afinidad del primer ligando ($K' > K$). Cooperatividad **negativa**, $Y - \tilde{Y} < 0$, ocurrirá cuando la afinidad de ligamiento del segundo ligando sea menor que la afinidad del primer ligando ($K' < K$)

Otra definición usada a menudo de cooperatividad es **sigmoidalidad**. Una curva sigmoideal (en forma de S) tendrá un cambio de signo en la segunda derivada. Introduzcamos las variables adimensionales $x = K[S]$ y $\beta = K'/K$, tendremos que

$$\begin{aligned} Y &= \frac{x(1 + \beta x)}{1 + 2x + \beta x^2}, \\ \frac{dY}{dx} &= \frac{1 + 2x\beta + \beta x^2}{(1 + 2x + \beta x^2)^2}, \\ \frac{d^2Y}{dx^2} &= 2 \frac{\beta - 2 - \beta x(3 + 3x\beta + \beta x)}{(1 + 2x + \beta x^2)^3}. \end{aligned} \quad (29)$$

La segunda derivada puede cambiar de signo solo en el caso que $\beta > 2$. Esta definición nos lleva a un criterio diferente de cooperatividad. Una reacción será cooperativa en el primer caso cuando $\beta > 1$.



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 16 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

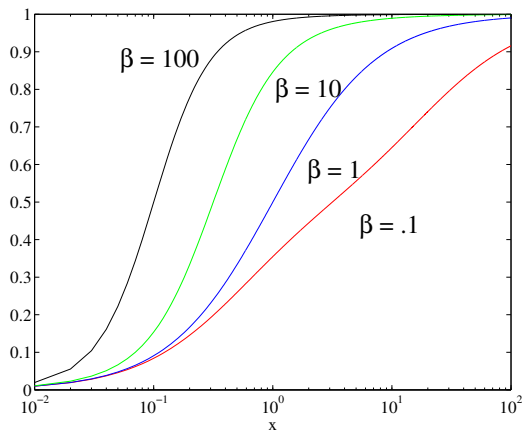


Figure 3: Sigmoidalidad. Y en función del parámetro β . Para valores altos de cooperatividad obtenemos una respuesta “digital”.

Finalmente consideremos el límite en el que los estados intermedios pueden ser despreciados. Esto nos lleva a una reacción **efectiva** del tipo



cuya función de saturación es

$$Y = \frac{K[S]^2}{1 + K[S]^2}. \quad (31)$$

donde $K = [P_2]/([P_0][S]^2)$ es la constante de asociación de la reacción. Este límite fue considerado inicialmente por Hill. En un gráfico de Hill se presenta $\log[Y/(1-Y)]$ frente a $\log[S]$. La pendiente de esta gráfica es el llamado **número de Hill**, n_H , el cual es a menudo usado como estimación del número de sitios de ligamiento de una proteína .



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 18 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

3. El fago λ

El objetivo de esta sección será aplicar las técnicas introducidas en la sección anterior sobre cinética y equilibrio de las reacciones al problema real de analizar cuantitativamente los mecanismos de [lisis](#) y [lisogenia](#) del fago λ .

3.1. Biología del fago λ

El fago lambda es un [virus](#) que infecta células de la [bacteria](#) *Escherichia Coli*. Se le llama fago temperado, porque tiene dos posibles formas de funcionamiento. Este fago podrá

- Replicarse y lisar (romper) la célula hospedadora, liberando de esta forma unos 100 fagos “hijos”.
- Integrarse en el ADN de la bacteria y formar un *lisogen*.

En este segundo caso, el virus se replicará pasivamente cuando lo haga el ADN de la bacteria hospedadora. Un lisógeno además tendrá inmunidad a infecciones posteriores del fago, lo que protege al lisógeno de ser destruido en el caso de que otro fago infectara la célula hospedadora. Bajo ciertas condiciones el lisógeno podrá ser inducido, es decir, el ADN viral se separará del ADN bacterial y desarrollara replicación normal y lisis.

El fago λ se ha estudiado extensivamente por ser uno de los sistemas [biestables](#)³ más simples que se conocen. Su genoma completo, entorno a los [50.000 nucleótidos](#) (recorde-mos que el genoma humano tiene $\sim 10^9$ nucleótidos) fue secuenciado mucho antes de la revolución actual de secuenciado extensivo de grandes genomas.

³Un sistema dinámico se dirá biestable, o multiestable, cuando tenga dos, o más, estados de equilibrio estables diferentes.



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 19 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

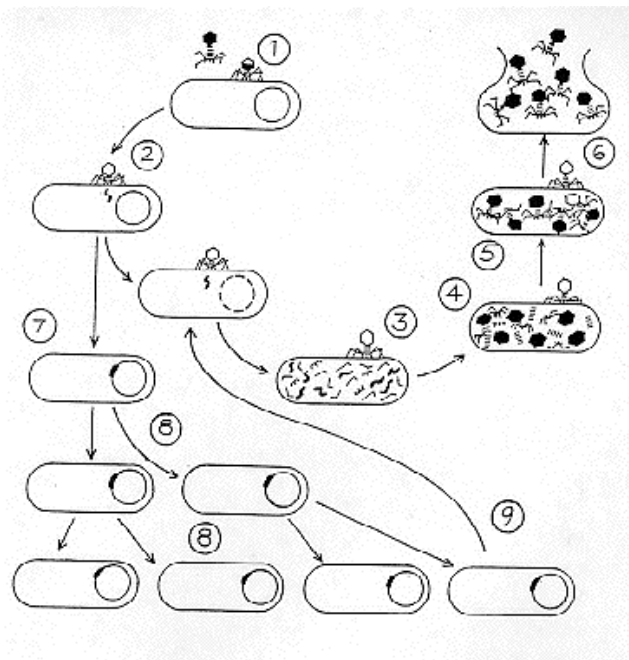


Figure 4: Rutas de desarrollo del fago λ .

3.2. La red reguladora del fago λ

Los circuitos reguladores de expresión génica en bacterias y virus están “escritos” en el ADN en las llamadas **zonas promotoras** del gen. Estas zonas se encuentran en general en la secuencia de ADN situadas en las cercanías de las secuencias codificadoras del gen que regulan. De este modo, los promotores actúan como verdaderas señales para que las proteínas reguladoras se ligen y así modifiquen, aumentando o reprimiendo, la producción de ese gen (en eucariotas los circuitos añaden otros mecanismos de regulación).

3.2.1. Modelo de represión genética

A continuación estudiaremos una parte de la red regulatoria del fago λ , la asociada al promotor P_{RM} . El gen asociado a este promotor, llamado gen *cI*, codifica una **proteína represora**. Esta proteína se dimeriza (como es el caso de muchos represores en bacterias) y se liga al ADN actuando como un factor controlador de la transcripción.

La zona promotora completa de este gen en el fago λ contiene tres zonas **operadoras** (regiones de la zona promotora donde se ligan los factores de transcripción) conocidas como *OR1*, *OR2*, *OR3*. Sin embargo, consideraremos en nuestro caso un fago *mutante*, y asumiremos que el ligamiento del represor puede ser únicamente en dos de estas zonas *OR2* o *OR3*. El ligamiento del gen a *OR2* aumentará la transcripción, mientras que el ligamiento a *OR3* disminuye (“apaga”) la transcripción.

Niveles **altos** de expresión del represor λ (codificado por el gen *cI*), llevan el fago al estado lisogénico, mientras que niveles **bajos** de expresión de λ llevan a lisis (mediada por la activación del gen *cro*, no discutida en el siguiente modelo).



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 21 of 44

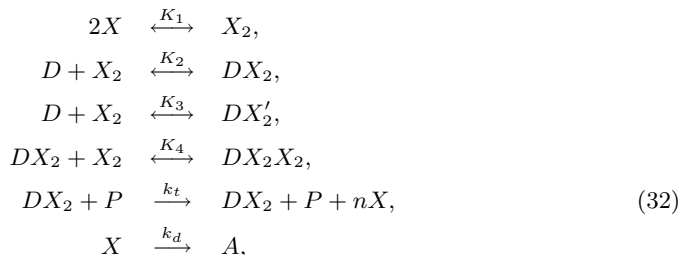
Go Back

Full Screen

Close

Quit

Las reacciones bioquímicas que describen esta red son las siguientes



En estas ecuaciones hemos usado la siguiente notación: X es el monómero represor, X_2 es el dímero represor, D es la secuencia promotora en el ADN, DX_2 y DX'_2 son los complejos dímero-ADN que denotan ligamiento al operador OR_2 y OR_3 respectivamente, y las K_i son las constantes de equilibrio.

De la misma forma que hicimos en la sección previa haremos uso ahora de los conocimientos que tenemos sobre la Biología asociada a estas ecuaciones para su simplificación y análisis. En particular, las reacciones químicas asociadas a estas ecuaciones se caracterizan por dos escalas temporales de acción: rápida y lenta.

Las cuatro ecuaciones primeras son ecuaciones **rápidas**, ya que el ligamiento y desligamiento de los dímeros represores, así como la dimerización en sí mismo son reacciones que ocurren en **segundos**, mientras que la síntesis (transcripción, transducción y doblamiento) y la degradación (por ejemplo, mediante dilución causada por el crecimiento celular) de los monómeros necesita de tiempos más **lentos** que van desde **minutos a horas**.

De esta forma las primeras cuatro ecuaciones están en equilibrio y sus concentraciones en



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 23 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

estado estacionario vendrán expresadas en función de las constantes de equilibrio K_i , de forma similar a (12). La tasa de síntesis del monómero represor vendrá dada por

$$\frac{d[X]}{dt} = -2k_1[X]^2 + 2k_{-1}[X_2] + nk_t p_0 [DX_2] - k_d[X] + r, \quad (33)$$

aquí, $K_1 = k_1/k_{-1}$ y p_0 es la concentración de la **polimerasa de ARN**, que asumimos constante. Los factores 2 que aparecen en la ecuación son debidos a que K_1 tiene unidades de M^{-1} , es decir, de (moles de monómero) $^{-1}$. r refleja la presencia de una **tasa basal** de expresión, en otras palabras, el hecho de que el interruptor genético nunca esta completamente apagado.

Podemos simplificar esta ecuación haciendo uso de las ecuaciones algebraicas derivadas de las ecuaciones rápidas en equilibrio. Así tendremos que los primeros tres términos a la derecha de la igualdad se podrán reescribir como: $-2k_1[X]^2 + 2k_{-1}[X_2] + nk_t p_0 [DX_2] = -2k_1[X]^2 + 2k_{-1}K_1[X]^2 + nk_t p_0 K_1 K_2 [D][X]^2 = nk_t p_0 K_1 K_2 [D][X]^2$.

Considerando además que la cantidad total de promotor λ es constante, tendremos que

$$[D_T] = [D] + [DX_2] + [DX'_2] + [DX_2DX'_2], \quad (34)$$

Finalmente podremos escribir la ecuación que describe la dinámica del monómero represor como

$$\begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= \frac{\alpha x^2}{1 + (1 + \sigma_1)x^2 + \sigma_2 x^4} - \gamma x + 1, \\ x &\equiv [X], \\ \sigma_1 &= \frac{K_3}{K_2}, \\ \sigma_2 &= \frac{K_4}{K_2}, \\ \alpha &= \frac{nk_t p_0 [D_T]}{r}, \end{aligned} \quad (35)$$



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 24 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

$$\gamma = \frac{k_d}{r\sqrt{K_1 K_2}},$$

El parámetro adimensional α es una medida efectiva de la tasa de síntesis del monómero relativa al nivel basal de expresión. El parámetro γ refleja la degradación del monómero relativa al nivel basal de expresión. Las constantes σ_i indican las afinidades respectivas de ligamiento relativas a la afinidad dímero- OR_2 . Estas constantes se conocen experimentalmente y tienen valores $\sigma_1 \sim 1$, y $\sigma_2 \sim 5$. De este modo los dos parámetros que determinan las concentración en equilibrio del represor son α y γ .

3.2.2. Multiestabilidad y Equilibrio

Fluídos en una línea

Vamos a introducir algunos conceptos de dinámica no lineal que utilizaremos más tarde en nuestro problema del fago. La ecuación (35) es un sistema unidimensional, o de primer orden, que puede representarse de forma general como $\dot{x} = f(x)$. Este sistema no depende explícitamente del tiempo. En general, los sistemas que sean dependientes del tiempo o **no autónomos** sean más complicados de estudiar ya que necesitarán de más información, x y t , para predecir su comportamiento futuro.

La ecuación general anterior representa un **campo vectorial** en una línea, la recta real: describe como es la velocidad \dot{x} para cualquier punto de x . Para hacerse una idea de como es este campo vectorial en general, es útil pintar flechas en el eje x , que indiquen la magnitud y dirección del vector velocidad en cada punto. Las flechas apuntarán a la derecha cuando $\dot{x} > 0$ o hacia la izquierda cuando $\dot{x} < 0$. Podremos imaginar el campo vectorial como un fluido que está en reposo para $\dot{x} = 0$. En la Fig. 6 podemos ver que hay dos clases de puntos de equilibrio: puntos fijos **estables** (llamados a menudo atractores o sumideros) representados por dos flechas orientadas hacia el punto de equilibrio, y puntos fijos **inestables** (llamados a menudo repulsores o fuentes) representados por dos flechas



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 25 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

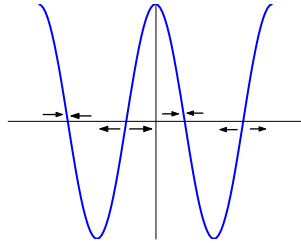


Figure 6: Interpretación de una ecuación diferencial como un campo vectorial. En este caso $\dot{x} = \cos(x)$.

que salen del punto de equilibrio. Estas imagen cualitativa de los puntos de equilibrio podremos formalizarla a continuación.

Análisis lineal de estabilidad

Denotemos por x^* un punto de equilibrio del sistema, e introduzcamos la nueva variable y que describe una pequeña perturbación respecto a ese equilibrio, es decir

$$y(t) = x(t) - x^*. \quad (36)$$

La estabilidad (inestabilidad) de los puntos de equilibrio vendrá reflejada en el comportamiento dinámico de la nueva variable y :

- $y(t)$ crecerá con el tiempo para un punto de equilibrio inestable,
- $y(t)$ decrecerá para un punto de equilibrio estable.

La ecuación que describe la evolución de esta nueva variable con el tiempo será

$$\dot{y} = \dot{x} - \dot{x}^* = \dot{x} = f(x) = f(x^* + y)$$

$$\begin{aligned}
&= f(x^*) + y \frac{df}{dy}(x^*) + O(y^2) \\
&= y \frac{df}{dy}(x^*) + O(y^2),
\end{aligned} \tag{37}$$

usando la expansión de potencias de Taylor de $f(x^* + y)$. En el caso que $\frac{df}{dy}(x^*) \neq 0$ los términos de orden dos o superior, $O(y^2)$, serán negligibles y podremos escribir la aproximación

$$\dot{y} = y \frac{df}{dy}(x^*). \tag{38}$$

Está ecuación es la **linearización de $\dot{x} = f(x)$** entorno a x^* . Muestra que la perturbación $y(t)$ crecerá exponencialmente cuando $\frac{df}{dy}(x^*) > 0$ y decaerá cuando $\frac{df}{dy}(x^*) < 0$. En el caso que $\frac{df}{dy}(x^*) = 0$, los términos $O(y^2)$ no serán despreciables y otro tipo de análisis no lineal será necesario para el estudio de la inestabilidad. Finalmente, recordando la discusión en la sección anterior sobre escalas de variación temporal en la ecuación exponencial, podemos decir en este caso que el tiempo característico para que $x(t)$ varíe significativamente entorno a x^* vendrá dado por $1/\frac{df}{dy}(x^*)$.

Bifurcaciones

La presencia de puntos fijos es la característica dominante de los sistemas de primer orden. De hecho, los únicos comportamientos que encontraremos en estos sistemas serán o bien que las trayectorias alcanzan un punto fijo o bien que divergen a $\pm\infty$. Otro comentario importante es que **en estos sistemas no tendremos oscilaciones**. Esto es debido topológicamente al hecho de que estemos hablando de flujos en una línea recta, en estos casos nunca podremos volver al punto de origen y no será posible encontrar ningún tipo de solución periódica (esto no será así si hablamos de flujos en un círculo claro!).

¿Son estos sistemas entonces tan aburridos?. No del todo. Estos sistemas comienzan a presentar dinámicas interesantes cuando estudiamos la dependencia de su comportamiento



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 27 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

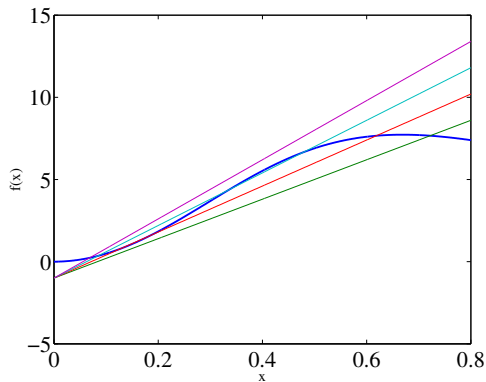


Figure 7: Bifurcaciones en la estabilidad del fago λ . Presentamos $\frac{\alpha x^2}{1+(1+\sigma_1)x^2+\sigma_2 x^4}$, curva en azul, y rectas $\gamma x - 1$ para los valores $\gamma = \{12(\text{verde}), 14, 16, 18(\text{violeta})\}$, frente a la concentración del monómero. A medida que cambia γ el sistema atraviesa una región en la que presenta tres puntos fijos para luego volver a una región con un único punto fijo.

con los parámetros. El aspecto cualitativo del flujo podrá cambiar a medida que los parámetros cambien. En particular, los puntos de equilibrio podrán aparecer y desaparecer o su estabilidad cambiar. Estos cambios cualitativos en la dinámica del sistema reciben el nombre de **bifurcaciones**.

Aplicemos ahora estos conceptos a la dinámica del fago λ . Para esta ecuación hay dos tipos de comportamiento dinámico. Para un régimen determinado de estos parámetros

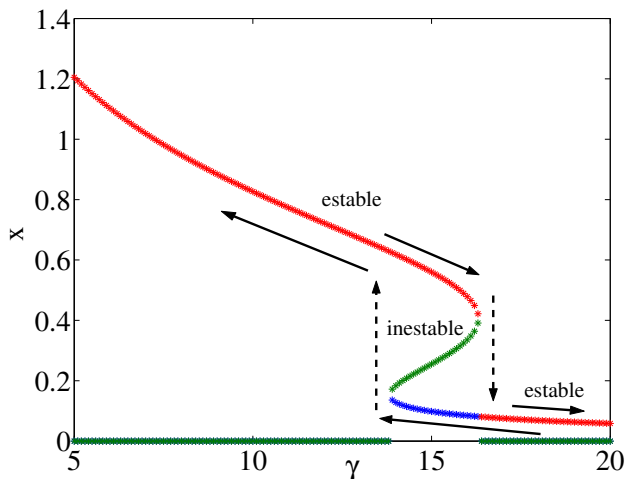


Figure 8: Ciclo de histéresis en el sistema dinámico asociado al fago λ .

tendremos **monoestabilidad**, es decir para todas las condiciones iniciales posibles el sistema evoluciona hacia el mismo punto de equilibrio. Para otro régimen de parámetros sin embargo tendremos **biestabilidad**, es decir tendremos dos puntos fijos estables diferentes. Los parámetros α y γ determinan que tipo de régimen presenta el sistema.

Aplicando el análisis lineal de estabilidad previamente discutido es posible ver (**ejercicio!**) que en el régimen de parámetros donde existen tres puntos de equilibrio tendremos que el punto intermedio, ver figura 4, x_i es inestable, mientras que los otros dos puntos son

estables. De esta forma tendremos que para aquellas condiciones iniciales en las que $x < x_i$ el sistema tenderán hacia el punto fijo estable inferior, mientras que para aquellas con $x > x_i$ el sistema tenderá al punto fijo estable superior. Esta **biestabilidad** surge como consecuencia de la presencia de **dos mecanismos en competición**, la producción de x , su dimerización y su degradación. Para cierto régimen de parámetros, la concentración inicial será prácticamente irrelevante para el destino final del sistema, sin embargo para otro régimen determinado, más cercanos al balance entre producción y degradación, la concentración final del sistema viene determinada por su valor inicial.

3.2.3. Histéresis

La presencia de estados estacionarios estables permite la posibilidad de **saltos e histéresis** a medida de que el parámetro asociado a la bifurcación varíe (por ejemplo, γ en el caso del fago). En particular, el fenómeno de histéresis se refiere a la **irreversibilidad** en el comportamiento dinámico de un sistema cuando dicho parámetro es variado.

Consideremos que de los dos parámetros involucrados en la dinámica del fago α es fijo y que el parámetro γ puede ser variado externamente. Comenzando en un valor pequeño de $\gamma = \gamma_0 = 5$, aumentaremos gradualmente esta tasa de degradación. La concentración del monómero decrece lentamente hasta que para un valor dado (línea azul clara) la concentración salta abruptamente un valor más pequeño seguido de nuevo por una disminución gradual de la concentración.

Imaginemos que en este punto empezamos a disminuir γ de nuevo, el sistema gradualmente irá aumentando, siguiendo el valor del equilibrio de valor más bajo, hasta que de pronto salta abruptamente al valor del equilibrio más alto, para un valor de γ diferente a donde se produjo el salto abrupto anterior. La característica fundamental del fenómeno de histéresis es que estos dos saltos, en un caso cuando aumentaba γ y en otro caso cuando lo disminuía, se producen para valores **diferentes** de γ .



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 30 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

4. El Ciclo Celular

Durante los últimos años, la Biología molecular ha descubierto muchas de las proteínas relacionadas con el funcionamiento del ciclo celular. Por ejemplo, las señales moleculares que controlan la proliferación de las células de mamífero forman una red compleja de control, cuya complejidad queda reflejada por ejemplo en el llamado [mapa de Kohn](#) (Figura 9). En esta última sección discutiremos un modelo simplificado de ciclo celular en eucariotas que nos permitirá entender su funcionamiento básico.

4.1. Biología del ciclo celular

El ciclo celular es la secuencia de eventos por los cuáles una célula en crecimiento duplica todos sus componentes y se divide más o menos equivalentemente en dos células hijas, cada una con la maquinaria completa para repetir el mismo proceso.

En la Fig. 10 podemos ver una representación esquemática del ciclo celular. Durante la [fase S](#) una copia nueva de cada cromosoma es sintetizada. (Las dos copias idénticas de ADN se conocen por el nombre de [cromátidas](#)). Un poco después, durante la [fase M](#) ([mitosis](#)), las cromátidas se separan de forma que cada célula hija se queda con una única copia de cada cromosoma. En paralelo a este ciclo de división de cromosomas se produce un ciclo de crecimiento, en el que las células duplican y dividen su *hardware* (proteínas, ARN, etc, ...). Durante el progreso de un ciclo celular normal, estos dos ciclos funcionan con el mismo ritmo, de modo que en cada ronda de síntesis de ADN y mitosis se produce una duplicación de todas las macromoléculas de la célula.

4.2. Controladores moleculares del ciclo celular

Los eventos que se suceden en el ciclo celular están controlados por una red de [señales moleculares](#). El descubrimiento de algunas de estas señales básicas por parte de [Leland H. Hartwell](#), [R. Timothy Hunt](#), y [Paul M. Nurse](#) les hizo merecedores del Premio



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 31 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

Nobel en Fisiología o Medicina en el año 2001 (Figura 11). La principal señal controladora esta formada por las proteínas conocidas como kinasas dependientes de ciclinas (**Cdks**). La actividad de las Cdk puede ser regulada mientras avanza en el ciclo celular de muchas formas. El mecanismo más extendido es, sin embargo, el relacionado con la presencia de las ciclinas con las que interacciona.

Estos controladores básicos actúan de la siguiente forma. El **comienzo** del ciclo es iniciado por una proteína kinasa, **Cdk**, cuya actividad depende como hemos dicho de su asociación con una subunidad ciclina. La actividad de Cdk empuja a la célula desde la fase S a la metafase pasando por la fase G2. La **terminación** del ciclo es llevado a cabo mediante la actividad de una maquinaria proteolítica (**APC**), que destruye los complejos kinasa ciclina y las ciclinas. En la fase G1 APC está activada y Cdk inactivada, porque carece de su ciclina asociada. Al comenzar el ciclo la APC debe ser desactivada para que de esta forma se acumulen ciclinas. Cdk y APC son proteínas antagonicas: APC destruye la actividad de Cdk degradando la ciclina, y los dímeros ciclina-Cdk inactiva APC mediante la fosforilación de algunas de sus unidades.

4.3. Un modelo computacional simple del ciclo celular

Nos centraremos en analizar con un modelo computacional una característica básica presente en todo ciclo celular: Las transiciones **irreversibles** del ciclo celular (comienzo y final) son consecuencia de un **ciclo de histéresis** que se origina de la relación antagonista entre dos de los componentes principales de esta maquinaria: **APC** (esta macromolécula es un complejo cuyo núcleo esta constituido por una docena de polipeptidos más dos moléculas auxiliares Cdh1 y Cdc20) y **Cdk**.

Este antagonismo crea dos estados estables estacionarios alternativos del sistema: un estado **G1**, con alta actividad APC y baja actividad ciclina-Cdk, y un estado **S-G2-M**, con alta actividad ciclina-Cdk y baja actividad APC.



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 32 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

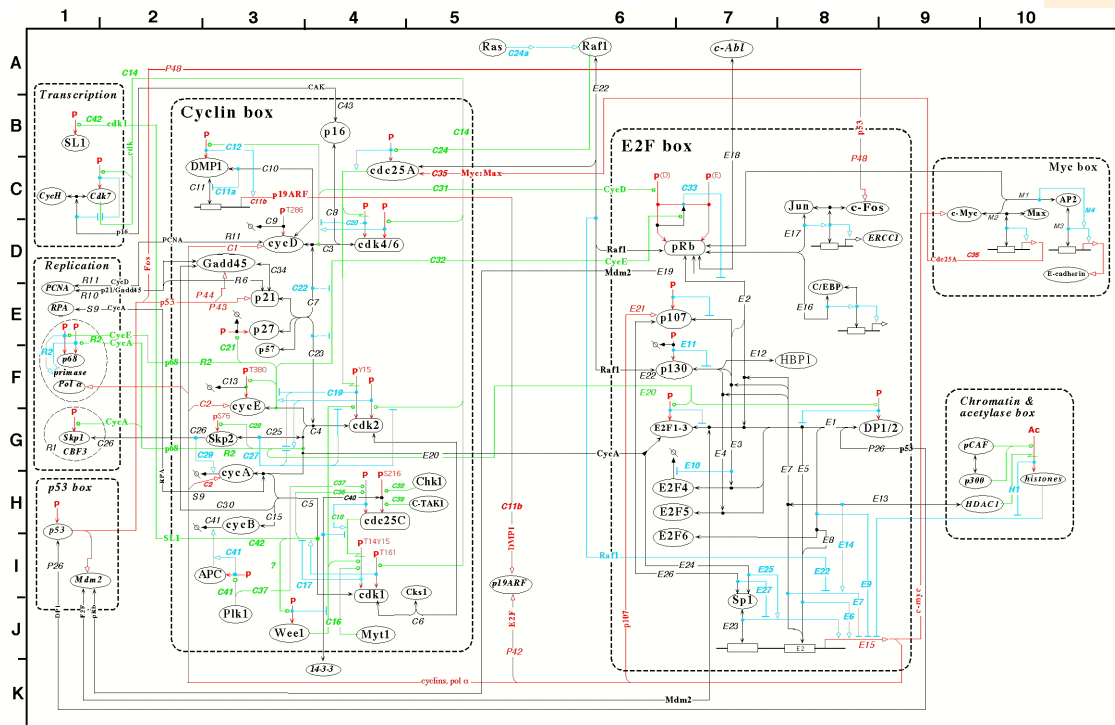


Figure 6A: The Cyclin - E2F cell cycle control system (version 3a - June 8, 1999)

Figure 9: Mapa de Kohn de parte del sistema de control de la proliferación en células de mamífero.

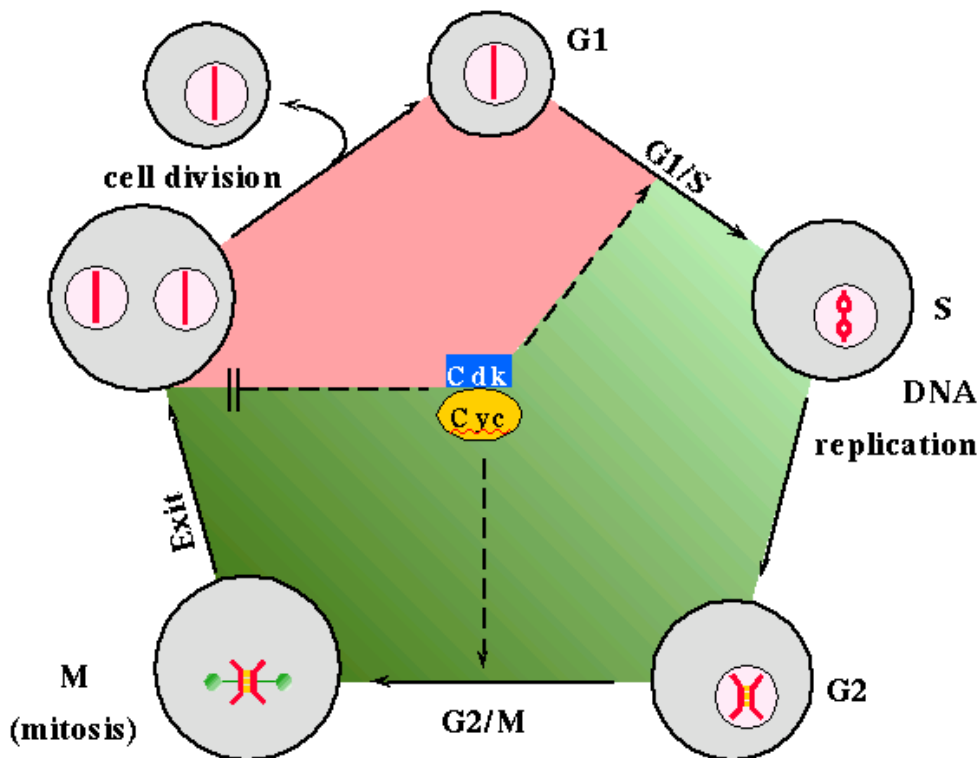


Figure 10: Ciclo celular. Controladores moleculares importantes

Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page




Page 34 of 44

Go Back

Full Screen


Close

Quit



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001

"for their discoveries of key regulators of the cell cycle"




Leland H. Hartwell

USA

Fred Hutchinson Cancer Research Center
Seattle, WA, USA

1939 -




R. Timothy (Tim) Hunt

Great Britain

Imperial Cancer Research Fund
London, Great Britain

1943 -



Paul M. Nurse

Great Britain

Imperial Cancer Research Fund
London, Great Britain

1949 -

- Introducción
- Redes Bioquímicas
- El fago λ
- El Ciclo Celular**
- Sumario

Title Page

◀ ▶

◀ ▶

Page 35 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

Figure 11: Premios Nobel en Medicina 2001 por sus descubrimientos de los reguladores fundamentales del ciclo celular.

Denotaremos por X e Y las concentraciones de los dímeros ciclina-Cdk y el complejo APC, respectivamente, m es la masa celular y A representa la concentración de una determinada proteína (que determinaremos más adelante) que activa APC al finalizar.

Las reacciones químicas que describen la interacción simplificada entre Cdk y APC vienen dadas en la figura 12, donde se ve la relación antagonista entre APC y Cdk. Estas reacciones pueden describirse por el siguiente sistema de ecuaciones **no lineal**

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= r_1 - (r_2' + r_2''Y)X, \\ \frac{dY}{dt} &= \frac{(r_3' + r_3''A)(1 - Y)}{K_3 + (1 - Y)} - r_4 \frac{mXY}{K_4 + Y}.\end{aligned}\quad (39)$$

En este modelo hemos asumido que

- Las moléculas de ciclina son sintetizadas en el citoplasma, donde se combinan rápidamente con un exceso de subunidades Cdk.
- Estos dímeros pasan rápidamente al núcleo donde su concentración efectiva y actividad aumenta cuando la célula crece.
- La degradación de el dímero ciclina-Cdk sigue la Ley de Acción de Masas, mientras que la activación-desactivación del complejo APC sigue el comportamiento Michaelis-Menten con constantes (de Michaelis-Menten) K_3, K_4 . Las r 's son las constantes de reacción.

El análisis de este modelo nos permitirá, del mismo modo que en la sección anterior, introducir algunos conceptos de dinámica no lineal.



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 36 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

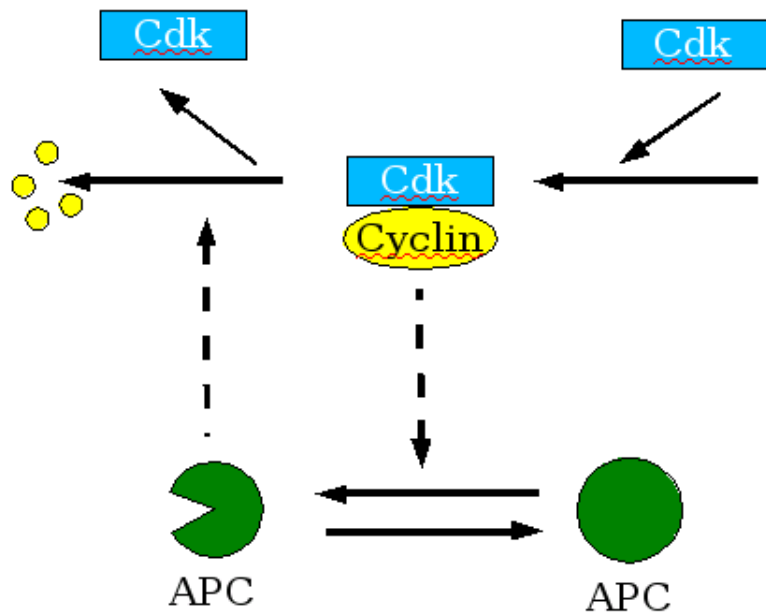


Figure 12: Maquinaria molecular básica que controla el ciclo celular.

4.3.1. Espacio de Fases

El modelo (39) es un ejemplo de sistema dinámico no lineal **bidimensional**. La forma general del **campo vectorial** en el plano de fase es

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x, y), \\ \dot{y} &= g(x, y).\end{aligned}\quad (40)$$

O de forma vectorial más compacta como

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}).\quad (41)$$

donde $\mathbf{x} = (x, y)$ y $\mathbf{f}(\mathbf{x}) = (f(\mathbf{x}), g(\mathbf{x}))$. En general para la mayoría de los sistemas no lineales de interés será muy difícil encontrar las curvas analíticas que describan la trayectoria del mismo. Incluso si estas curvas son posibles de derivar, a menudo tienen una expresión demasiado compleja para tener una imagen intuitiva de la trayectoria.

Al igual que en el estudio del modelo unidimensional anterior, buscaremos una imagen cualitativa de las trayectorias mediante el uso del mapa de fases. Estos pueden presentar formas muy variadas. En el mapa de fases de la Figura 12 podemos ver algunas de las características más habituales de estos mapas: A, B y C son puntos fijos que satisfacen $\mathbf{f}(\mathbf{x}) = \mathbf{0}$, D es una órbita cerrada o ciclo límite que corresponde a soluciones periódicas, es decir aquellas que $\mathbf{x}(t + T) = \mathbf{x}(t)$, para todo t , y para algún $T > 0$. De igual forma que en el caso de una dimensión podemos dibujar flechas asociadas al campo vectorial bidimensional que indiquen la dirección de lo que en este caso será un fluido moviéndose en un plano. Además en estos sistemas será útil dibujar las llamadas “**nulclinas**”, definidas como las curvas que cumplen $\dot{x} = 0$, o $\dot{y} = 0$. Estas curvas indican entonces donde el flujo es puramente horizontal, $\dot{y} = 0$, o puramente vertical $\dot{x} = 0$.

Análisis lineal de estabilidad



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 38 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

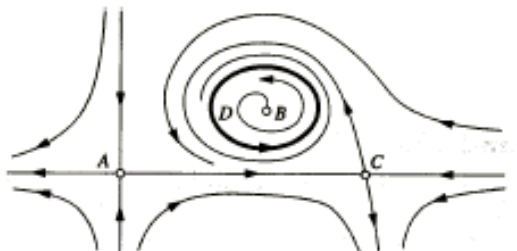


Figure 13: Mapa de fases y alguna de sus características más habituales.

En este caso podemos extender las técnicas de linealización introducidas en la sección anterior. Definiendo dos nuevas variables u, v que de nuevo describan una pequeña perturbación respecto a los puntos de equilibrio x^*, y^* , obtendremos de forma similar al caso unidimensional la siguiente ecuación

$$\begin{pmatrix} \dot{u} \\ \dot{v} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} + \text{factores de orden superior.} \quad (42)$$

La matriz anterior es la llamada **matriz Jacobiana**, cuyo valor se obtiene en el punto fijo (x^*, y^*) . Es el equivalente bidimensional de la anterior expresión unidimensional $\frac{df}{dy}(x^*)$.

Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 39 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

4.3.2. Histéresis en las interacciones entre Cdk y APC

En la Figure 13 presentamos el mapa de fases del sistema (39). Las nulclinas de este sistema vendrán dadas por

$$\begin{aligned} \text{nulclina } X &\rightarrow X = \frac{\beta}{K_2 + Y}, \\ \text{nulclina } Y &\rightarrow X = p \frac{(1 - Y)(K_4 + Y)}{Y(K_3 + 1 - Y)}. \end{aligned} \quad (43)$$

donde $\beta = r_1/r_2''$, $K_2 = r_2'/r_2''$ y $p = (r_3' + r_3''A)/(mr_4)$.

Este sistema de control celular tendrá **soluciones de equilibrio** en aquellos puntos del mapa de fases donde las nulclinas intersectan (Figura 13). El número de puntos de equilibrio depende del parámetro $p \sim \frac{1}{m}$, previamente definido. Para valores intermedios de p tendremos tres estados estacionarios. Dos de estos estados serán estables. Estos estados los asociaremos a **G1** y **S-G2-M**. Una célula “recien nacida” tendrá pequeña cantidad de masa (nulclina roja en Figura 13), el sistema de control se verá atraído hacia **G1**. A medida que la célula crezca, la masa aumentará (nulclina verde en Figura 13) y el sistema saltará irreversiblemente hasta **S-G2-M**.

Vemos entonces que en este simple modelo, las transiciones irreversibles asociadas al ciclo celular (Comienzo y Final) son saltos abruptos en el **ciclo de histéresis** del sistema. La transición **G1** \rightarrow **S-G2-M** es provocada por el crecimiento de la célula.

4.3.3. Bifurcación de Hopf

Para finalizar, habíamos dejado pendiente la discusión sobre la molécula activadora A de APC. Esta molécula es una **fosfatasa** que remueve en algunos de los componentes de APC los grupos fosfato que inhibían su actividad. La ecuación correspondiente a esta molécula

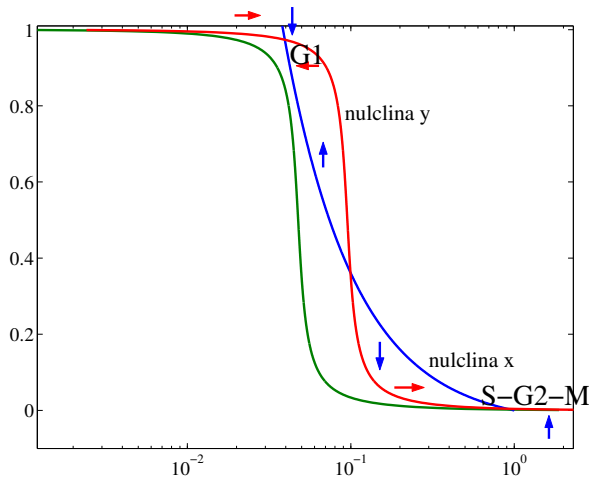


Figure 14: Mapa de fases de la ecuación de la interacción Cdk y APC. En rojo mostramos la nulclina Y para $m = 0.3$ y en verde la nulclina Y para $m = 0.6$.

(no entraremos en detalles de su derivación) es

$$\frac{A}{dt} = r'_5 + k''_5 \frac{(mX)^n}{K_5^n + (mX)^n} - r_6 A. \quad (44)$$

El modelo global considerando (39) y (44) extiende la riqueza de la dinámica no lineal asociada. Al añadir esta tercera ecuación se reproduce el fenómeno de bifurcaciones descrito anteriormente y aparece una nueva bifurcación, la llamada **Hopf**. El estado estable superior que discutíamos antes asociado a **S-G2-M** se convierte en un estado inestable originando los llamados **ciclos límite** anteriormente citados, es decir trayectorias cerradas aisladas. Estas trayectorias en el caso de ser estables serán de gran importancia para que los sistemas dinámicos asociados muestren oscilaciones automantenidas ...

... esto y otras muchas cosas más serán objeto de otro curso ...
hasta la próxima!



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 42 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

5. Sumario

- Durante los últimos años, la aparición de nuevas técnicas experimentales está transformando la Biología en una disciplina rica en datos.
- Esta situación es el entorno ideal en el que los físicos puedan crear una nueva forma más cuantitativa de analizar los sistemas biológicos.
- La colaboración estrecha entre teóricos y experimentales ayudará a plantear nuevas hipótesis de posterior comprobación en el laboratorio que nos permitirán un mejor entendimiento del funcionamiento y la evolución de los sistemas biológicos.
- Esta nueva visión, la llamada Biología de Sistemas, tendrá gran repercusión no solo en campos de investigación básica sino en el desarrollo de una nueva biomedicina.



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 43 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit

6. Referencias

Dinámica No Lineal

- Nonlinear Dynamics and Chaos. Steven H. Strogatz. Perseus Publishing (2000).
- Mathematical Biology. J. D. Murray. Springer Biomathematics Texts (2001, 3^a edición).

Biología

- Essential Cell Biology. Alberts, Bray, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, Walter. Garland Publishing (1997).
- Genomes. T. A. Brown. (Bios Scientific Publishers, 2^a edición (2002)).

Material de lectura en clase

- Construction of a genetic toggle switch on Escherichia coli. T. S. Gardner, C. R. Cantor, J. J. Collins. Nature **403**, 339–342 (2000).
- Uses and Abuses of Mathematics in Biology. R. M. May. Science **303**, 790–793 (2004).



Introducción

Redes Bioquímicas

El fago λ

El Ciclo Celular

Sumario

Title Page



Page 44 of 44

Go Back

Full Screen

Close

Quit