

Tabla de Contenido

Introducción	1
0.0.1. Motivación.	1
0.0.2. Modelamiento matemático de sistemas homeostáticos.	2
0.0.3. Proyecciones.	3
1. Modelo biológico.	5
1.1. Introducción.	5
1.2. Conceptos básicos.	6
1.2.1. Homeostasis.	6
1.2.2. Regulación transcripcional en bacterias.	6
1.3. Modelo biológico del operón <i>cop</i> en <i>E. faecalis</i>	8
2. Modelamiento matemático.	11
2.1. Introducción.	11
2.2. Modelos de ecuaciones diferenciales ordinarias.	12
2.2.1. Ley de acción de masas y formalismo de potencias.	12
2.2.2. Aproximaciones del estado estacionario.	13
2.2.2.1. Modelo de Michaelis-Menten.	14
2.2.2.2. Modelo de Hill y cooperatividad.	16
2.2.3. Ecuaciones del modelo.	17
2.2.3.1. Hipótesis generales.	17
2.2.3.2. Modelo polinomial (ΣP).	18
2.2.3.3. Modelo más realista (Σ).	19
3. Preliminares.	22
3.1. Introducción.	22
3.2. Conceptos básicos.	23
3.2.1. Conceptos de estabilidad e invarianza	24
3.3. Teoría de control y sistemas monótonos.	26
3.4. Estudio del grafo de interacciones asociado a un sistema de EDO.	30
3.4.1. Condiciones necesarias relacionadas con la homeostasis.	32
3.4.2. Caracterización gráfica de la monotonía.	32
3.4.3. Método de descomposición de sistemas autónomos en sistemas monótonos controlados.	33
3.5. Teoría de perturbaciones.	35
3.5.1. Definiciones.	36

3.5.2. Teoremas principales.	36
4. Análisis matemático de los modelos ΣP y Σ.	38
4.1. Introducción.	38
4.2. Análisis de los modelos ΣP	39
4.2.1. Estudio de puntos críticos.	39
4.2.2. Condiciones necesarias de estabilidad.	42
4.2.2.1. Análisis del grafo de interacciones asociado al modelo ΣPI	43
4.2.2.2. Análisis del grafo de interacciones asociado al modelo ΣPII	44
4.2.3. Estabilidad del único equilibrio de ΣPII a través de linealización.	47
4.2.4. Aplicación de resultados de la teoría de control.	48
4.3. Análisis del modelo Σ	53
4.3.0.1. Invarianza del cono positivo.	53
4.3.0.2. Análisis de puntos críticos y estabilidad local.	54
4.3.0.3. Comportamiento asintótico.	57
5. Simulaciones.	68
5.1. Introducción.	68
5.2. Simulaciones modelo ΣP	69
5.2.1. Estudio asintótico del modelo.	69
5.2.2. Fuente de cobre y perturbaciones.	72
5.2.2.1. Fuentes periódicas.	72
5.2.2.2. Perturbaciones constantes.	78
5.3. Simulaciones modelo Σ	82
5.3.1. Experimentos numéricos.	82
5.3.1.1. Diseño de las simulaciones.	83
5.3.1.2. Pulso 0,5 mM por 3 hrs.	84
5.3.1.3. Pulso 1 mM por 3hrs.	91
5.3.1.4. Pulso 0,5 mM por 6 hrs.	95
5.3.1.5. Tren de 3 pulsos de 0,5 mM cada una hora por 3 hrs.	99
5.3.2. Estudio numérico del comportamiento asintótico.	103
Conclusión	107
Bibliografía	108

Índice de Tablas

1.1.	Resumen de reacciones modelo operón <i>cop E faecalis</i>	10
2.1.	Lista de parámetros modelo ΣP	19
2.2.	Variables de estado del modelo Σ	20
2.3.	Lista de parámetros modelo Σ	21
5.1.	Parámetros usados en los experimentos numéricos.	83
5.2.	Tabla de valores estado estacionario.	103

Índice de Ilustraciones

1.1. Esquema operón.	7
1.2. Esquema operón <i>cop</i> de <i>E. faecalis</i>	9
3.1. Grafo de interacción para el modelo de Goodwin simplificado.	35
4.1. Modelo ΣPI . Subgrafo formado por x_1, x_2, x_4, x_5, x_7 y x_8	43
4.2. Modelo ΣPI . Ciclo negativo formado por x_1, x_2, x_4, x_5, x_7 y x_8	44
4.3. Grafo de interacción asociado al sistema ΣPII	45
4.4. Modelo ΣPII . Subgrafo formado por x_1, x_2, x_5 y x_7	45
4.5. Modelo ΣPII . Ciclo negativo formado por x_2, x_4, x_5 y x_8	46
4.6. Grafo de interacciones sistema ΣPII	49
4.7. Grafo de interacciones del sistema controlado asociado a ΣPII	50
4.8. Soluciones de (4.71) para valores de $r = \frac{S\beta}{\delta\beta'}$ y K_d entre 0 y 100.	66
5.1. Dinámica de CopY para distintas condiciones iniciales y con parámetros que satisfacen las condiciones del Teorema 4.6	69
5.2. Dinámica de CopY para distintas condiciones iniciales y con parámetros que satisfacen las condiciones del Teorema 4.6 con igualdad.	70
5.3. Dinámica de CopY para distintas condiciones iniciales y con parámetros que no satisfacen las condiciones del Teorema 4.6	70
5.4. Dinámica del sistema bajo perturbación periódica para $\varepsilon = 10^{-6}$	73
5.5. Dinámica del sistema bajo perturbación periódica para $\varepsilon = 10^{-4}$	74
5.6. Dinámica del sistema bajo perturbación periódica para $\varepsilon = 10^{-2}$	75
5.7. Dinámica del sistema bajo perturbación periódica para $\varepsilon = 1$	76
5.8. Dinámica de la concentración de mRNA bajo perturbación periódica para $\varepsilon = 10^{-4}$	77
5.9. Dinámica del sistema bajo perturbación constante para $\varepsilon = 10^{-6}$	78
5.10. Dinámica del sistema bajo perturbación constante para $\varepsilon = 10^{-4}$	79
5.11. Dinámica del sistema bajo perturbación constante para $\varepsilon = 10^{-2}$	80
5.12. Dinámica del sistema bajo perturbación constante para $\varepsilon = 1$	80
5.13. Incrementos porcentuales de las concentraciones de cobre intracelular experimentales y simuladas a partir del modelo Σ	84
5.14. Incrementos en concentraciones de mRNA experimentales y simuladas a partir del modelo Σ en distintos tiempos.	85
5.15. Concentraciones de proteínas, complejos cobre-proteínas y mRNA bajo un pulso de 0,5 mM por 3 hrs.	87

5.16. Concentraciones de cobre externo, cobre interno y cobre expulsado bajo un pulso de 0,5 mM por 3 hrs.	88
5.17. Concentraciones de variables de estado bajo un pulso de 0,5 mM por 3 hrs. . .	89
5.18. Concentraciones de proteínas, complejos cobre-proteínas y mRNA bajo un pulso 1 mM por 3 hrs.	91
5.19. Concentraciones de cobre externo, cobre interno y cobre expulsado bajo un pulso de 1 mM por 3 hrs.	92
5.20. Concentraciones de variables de estado del sistema bajo un pulso de 1 mM por 3 hrs.	93
5.21. Concentraciones de proteínas, complejos cobre-proteínas y mRNA bajo un pulso de 0,5 mM por 6 hrs.	95
5.22. Concentraciones de cobre externo, cobre interno y cobre expulsado bajo un pulso de 0,5 mM por 6 hrs.	96
5.23. Concentraciones de variables de estado bajo un pulso 0,5 mM por 6 hrs. . . .	97
5.24. Concentraciones de proteínas, complejos cobre-proteínas y mRNA bajo un tren de pulsos de 0,5 mM cada 1hr	99
5.25. Concentraciones de cobre externo, cobre interno y cobre expulsado bajo un tren de pulsos de 0.5 mM cada 1hr.	100
5.26. Concentraciones de variables de estado bajo un tren de pulsos de 0.5 mM cada 1hr.	101
5.27. Concentraciones de proteínas, complejos cobre-proteínas y mRNA bajo un pulso 0.5 mM por 120hrs.	104
5.28. Concentraciones de cobre externo, cobre interno y cobre expulsado bajo un pulso 0.5 mM por 120hrs.	105
5.29. Concentraciones variables de estado, bajo un pulso 0.5 mM por 120hrs. . . .	106