



ESCUELA DE INGENIERÍA Y ARQUITECTURA

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA MECATRÓNICA

PROYECTO DE INGENIERÍA II (TE3030)

MODELADO Y SIMULACIÓN DE SISTEMAS EN BIOLOGÍA

AUTORES:

LUIS OSVALDO DIAZ KIM (A01210105)

OLGA GISELA LECHUGA LÓPEZ (A01106168)

LUIS EDER MUÑOZ HERNÁNDEZ (A01123150)

ASESOR: DR. RICARDO FERNÁNDEZ DEL BUSTO Y EZETA

NOVIEMBRE, 2010

TECHNOLOGY
TECHNOLOGY

04824.2

TECHNOLOGY
TECHNOLOGY

059
2010
42

202

612998584

ÍNDICE

1. Introducción.....	3
2. Problemática, Estado del arte y Objetivos.....	5
2.1 Descripción de la problemática.....	5
2.2 Estado del arte.....	8
2.3 Objetivos del proyecto.....	10
2.3.1 Objetivos generales.....	10
2.3.2 Objetivos particulares.....	10
3. Marco teórico.....	11
3.1 Métodos de solución numérica de ecuaciones diferenciales ordinarias.....	11
3.1.1 Método de Euler.....	11
3.1.2 Método de Runge-Kutta de cuarto orden.....	14
3.2 Reacciones químicas. Leyes Fundamentales.....	16
3.2.1 Ecuación de continuidad (Balance de masa)	16
3.2.2 Ecuaciones de continuidad de componentes (Balance de componentes).....	16
3.2.3 Balance de energía.....	18
3.2.4 Ecuaciones de estado.....	20
3.2.5 Ecuaciones de equilibrio.....	20
3.2.6 Cinética Química.....	21
3.3 Ingeniería de Control en redes bioquímicas.....	23
3.4 Enfoque de sistemas dinámicos para el control y regulación de redes intracelulares.....	28
3.4.1 Estructuras de sistemas de control para el modelo reducido del Metabolismo Energético del Cerebro	34
3.4.1.1 Modelado de metabolismo energético: presentación del modelo.....	35
3.4.2 Un modelo integrador dinámico del Metabolismo Energético del Cerebro usando medidas neuroquímicas <i>in vivo</i>	39
3.5 Enfoque anatómico y de sistemas energéticos a la enfermedad de Parkinson.....	42
3.5.1 Neuroanatomía funcional.....	46
3.5.2 Proceso de glucólisis.....	47
3.5.2.1 Control de la liberación energética celular.....	48
3.5.2.2 Mecanismos de control de glucólisis.....	52

3.5.3 Radicales libres.....	55
3.5.4 Vitaminas.....	58
3.6 Linealización de sistemas.....	61
4. Análisis de los sistemas.....	65
4.1 Sistemas Dinámicos.....	65
4.1.1 Sistema masa-resorte-amortiguador.....	65
4.1.2 Sistema de control en lazo cerrado.....	66
4.2 Sistemas en Biología.....	69
4.2.1 Modelo de Chance-Cleland para la interacción entre enzima y sustrato.....	69
4.2.1.1 Linealización del modelo.....	70
4.2.2 Modelo de glucólisis.....	70
4.2.3 Modelo del Metabolismo Energético del Cerebro.....	72
4.2.3.1 Linealización del modelo.....	77
5. Resultados.....	78
5.1 Sistemas Dinámicos.....	78
5.1.1 Sistema masa-resorte-amortiguador.....	78
5.1.2 Sistema de control en lazo cerrado.....	80
5.2 Sistemas en Biología.....	82
5.2.1 Modelo de Chance-Cleland para la interacción entre enzima y sustrato.....	82
5.2.1.1 Modelo linealizado.....	83
5.2.2 Modelo de glucólisis.....	85
5.2.3 Modelo del Metabolismo Energético del Cerebro.....	86
5.2.3.1 Modelo linealizado.....	92
5.2.3.2 Simulación del modelo en OpenCell.....	93
5.2.3.3 Reproducción de resultados del experimento.....	101
6. Conclusiones.....	106
6.1 Perspectivas y trabajo a futuro.....	107
7. Referencias.....	108
8. Apéndice I: Códigos de métodos numéricos.....	111
9. Apéndice II: Códigos en SBToolbox.....	115
10. Apéndice III: Códigos de Linealización.....	120
11. Apéndice IV: Uso del software OpenCell.....	123
12. Pósters.....	133

1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo es el resultado de una serie de investigaciones en la búsqueda de aplicaciones de la Teoría de Sistemas e Ingeniería de Control a la Biología, mediante un enfoque que toma en cuenta el flujo de materia y energía en un sistema vivo, y el procesamiento de información para la regulación de dicho sistema.

En un sentido biológico, existen dos mecanismos orgánicos indispensables para conservar la vida. El primero es el metabolismo, que es un conjunto de transformaciones químicas que ocurren en un organismo vivo, por lo que existe la necesidad de conocer cuantitativamente la estructura y funcionamiento de este mecanismo a través de un estudio basado en cinética química. El segundo mecanismo es la señalización celular, que modela la comunicación que existe entre células y analiza las secuencias de reacciones químicas que hacen que la información sea transmitida a la célula y dentro de ella.

Dentro de los estudios en Biología se encuentran los relacionados con Fisiología, que es el estudio de la función en la materia viva que pretende explicar los factores químicos y físicos que son responsables del origen, desarrollo y evolución de la vida (Guyton, 1991). Tiene un enfoque sistémico al considerar el agrupamiento de células para formar tejidos, órganos y sistemas, cuyo estudio utiliza herramientas ingenieriles que ayudan a desarrollar modelos completos y complejos de órganos, que ayudan a comprender su funcionamiento.

La utilidad de la Teoría de Sistemas y Control para resolver problemas relacionados con Biología radica en que por ejemplo, se puede ajustar un sistema de control tradicional que genera una señal de control en función del error entre la variable de proceso o salida, y el punto de ajuste o referencia, donde dicha señal de control se aplica a la planta como señal de entrada. En el caso de Fisiología y Biología, es común la aplicación de técnicas de control paramétrico, en el que la diferencia entre la salida y el punto de ajuste se emplea para modificar parámetros del sistema, tales como ganancias, velocidades de reacción, tiempos de retardo, o hasta manteniendo las condiciones del estado estacionario en un determinado sistema o función, a través de diversos eventos bioquímicos, los cuales pueden suceder intracelularmente, en la superficie de las células o en un volumen extracelular.

Con esto vemos áreas potenciales de trabajo donde puede intervenir el estudio de sistema y su control (Wellstead, 2010), como pueden ser en el análisis de control metabólico, en el modelado de trayectorias de señalización celular, en sistemas retroalimentados para evaluar su robustez y sensibilidad, en el estudio de efectos no lineales y de su respuesta

transitoria, en sistemas híbridos que interactúan con sistemas binarios como el código genético, en la identificación de sistemas y su estimación, o para técnicas de instrumentación (Kilp, 2005)

Existe una gran cantidad de problemas que se pueden estudiar y remediar mediante la interacción entre las áreas que cubre la Biología y la Ingeniería de Control; para el objetivo de este trabajo se pretende enfocar estas aplicaciones a uno de los trastornos neurodegenerativos más comunes actualmente, el Mal de Parkinson, el cual es una enfermedad que ha alcanzado un ritmo creciente entre la población adulta, ya que aún no se tiene un conocimiento completo de la misma, por lo que se necesitan conocer por completo sus causas y la manera de controlarla. Así que se plantea un enfoque sobre el metabolismo de la energía en la neurona como una posible clave para determinar soluciones (Wellstead et. al., 2010)

En este contexto se creó un plan de trabajo que involucra herramientas matemáticas, computacionales y de investigación en las áreas de Biología, Química y Teoría de Sistemas y de Control, basado en un marco teórico sólido en el que se estudiaron métodos de solución numérica de ecuaciones diferenciales ordinarias, las leyes fundamentales para reacciones químicas, la intervención de la Ingeniería de Control en redes bioquímicas, el enfoque de sistemas dinámicos para el control y regulación de redes intracelulares, las estructuras de sistemas de control para el metabolismo energético, el enfoque de sistemas de energía a la enfermedad de Parkinson mediante una descripción neuroanatómica, y por último la linealización de sistemas no lineales.

Todos estos conocimientos teóricos generaron resultados en la aplicación de los métodos a diferentes sistemas básicos y complejos en Biología, entre los que se pueden destacar el modelo de Chance-Cleland para la interacción entre enzima y sustrato (Hannon, 2001), el modelo de glucólisis (Klipp, 2005) y, por último, con una singular importancia para enfocarlo al tema de la enfermedad de Parkinson, el modelo del Metabolismo Energético del Cerebro (Cloutier et. al., 2009).

2. PROBLEMÁTICA, ESTADO DEL ARTE Y OBJETIVOS

2.1 Descripción de la problemática

El proceso de modelado matemático tiene como objetivo generar representaciones abstractas y conceptuales de procesos o sistemas para analizar, simular, controlar y predecir su comportamiento, buscando que sea lo suficientemente sencillo para poder modificarlo y estudiarlo (Hannon, 2001).

Debido a la gran variedad de conocimiento específico se pretenden encontrar soluciones en el área interdisciplinaria de estudios que se enfoca en modelado de procesos dinámicos y biológicos, utilizando técnicas matemáticas, ya que esto tiene grandes aplicaciones teóricas y prácticas en la investigación; a este enfoque se le conoce como Sistemas en Biología o Systems Biology en inglés (Wellstead, 2010).

En nuestros días ha comenzado el incremento acelerado de conjuntos de información debido a la revolución genómica, la cual es difícil de entender sin el uso de herramientas analíticas. El reciente desarrollo de herramientas matemáticas (como por ejemplo la Teoría del Caos) ayuda para el entendimiento de mecanismos complejos y no lineales en Biología, tratando de comprenderlos con ayuda del incremento en la capacidad computacional que permite hacer cálculos y simulaciones que no eran previamente posibles.

El modelado matemático y simulación por computadora ha llegado a ser tan popular como la experimentación y uso del método científico en el área de Biología. La simulación en particular es usada como una herramienta para investigar y evaluar hipótesis, usada frecuentemente en Ingeniería de Control para examinar el comportamiento de máquinas complejas. Mientras tanto, el modelado ha llegado a ser tan importante en áreas como la formación de implicaciones biológicas de los efectos dinámicos y espaciales que conlleva el estudio de señalización celular. En algunos casos estos modelos han mejorado o corregido el conocimiento de los procesos químicos envueltos en trayectorias de señales en células vivas.

La popularidad del modelado matemático comienza con las dificultades para llevar a cabo trabajos de laboratorio en Biología y Fisiología. Junto con la identificación de sistemas, el análisis de modelos dinámicos son fases cruciales en la aproximación de sistemas. En particular, la interacción entre identificación y el proceso de modelado matemático permite descubrir información más relevante. Asimismo, el análisis de la retroalimentación puede indicar áreas donde los modelos pueden ser mejorados.

El tipo de conclusiones basadas en modelos y estimación de parámetros, combinado con la medición de problemas han hecho al modelado y simulación por computadora una herramienta muy útil para la experimentación en el laboratorio. De hecho existe un nombre específico para esta actividad, llamada *in-silico* (Wellstead, 2010), que acompaña a los términos *in-vivo* e *in-vitro* ya existentes en experimentación. Para evitar peligros en la confianza del modelado matemático y análisis con modelos, una proposición es usar experimentación *in-silico* para informar sobre cómo se comporta un proceso en la realidad. Es importante utilizarlo actualmente por el continuo esfuerzo para entender sistemas complejos y patrones no intuitivos de causalidad observado en sistemas vivos o no lineales.

Además de la eficiencia potencial de la experimentación *in-silico*, el modelado matemático, de señalización en células por ejemplo, tiene beneficios de análisis. El más importante es cómo el modelado revela las funciones que tienen las interconexiones anteriores y posteriores, tal que la clarificación de la dinámica no lineal en las trayectorias puedan ser unificadas, aunque parezca que no estén relacionadas dadas algunas observaciones experimentales y generalización de resultados.

Más aún, la simulación basada en modelos determinísticos con ecuaciones diferenciales ordinarias puede proveer una visión útil en muchos casos. Sin embargo, la aleatoriedad de procesos es intrínseca de cualquier mecanismo con o sin vida, por lo que el modelado probabilístico será una herramienta adicional y más sofisticada para modelar sistemas biológicos y dinámicos. Aunque los modelos determinísticos en cascada de señalización bioquímica puedan aportar mucha información, los modelos estocásticos también abren una brecha muy importante de análisis (Wilkinson, 2006)

El modelado matemático provee un importante punto de vista para aproximar sistemas, contribuyendo en el entendimiento de sistemas vivos. Es por esto que la teoría de control actualmente se dirige también a investigar otras propiedades de los sistemas, tales como adaptación, robustez y complejidad. Además se ha descubierto la forma de aplicación en especies que evolucionan para tener procesos óptimos y más efectivos, lo que en ingeniería se toma en cuenta y se rescatan las ventajas de algunas formas de sistemas biológicos y fisiológicos, lo cual se puede generalizar para estos procesos tan abstractos (Wellstead, 2010).

Los temas de problemática que se plantean ayudan a mejorar el entendimiento de diferentes procesos mediante técnicas de modelado y simulación, tales como modelado *in-silico*, inserción de teoría de control en principios de control de sistemas vivos y análisis del comportamiento de sistemas biológicos, lo cual ayudará en términos prácticos a mejorar el entendimiento de enfermedades que hasta la actualidad han derrotado a la humanidad. La

aproximación particular a sistemas con condiciones neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson muestran el grado de complejidad y la necesidad por ser estudiados desde otra perspectiva de análisis de sistemas, para lo cual se pueden usar herramientas en Ingeniería y la reunión de personas talentosas para encontrar la mejor solución.

Existe una necesidad por considerar los objetos vivos como máquinas construidas con partes con funciones específicas. La combinación de modelado matemático y mediciones biológicas es el centro del problema, ya que se ha demostrado que un modelo matemático puede ser usado para predecir el comportamiento de las células, llevando así el trabajo a la simulación de modelos dinámicos. Es aquí donde se reúnen las aspiraciones de los investigadores en sistemas vivos y dinámicos.

2.2 Estado del Arte

El avance en el estudio de sistemas biológicos gracias al reciente modelado matemático de procesos celulares y metabólicos, da muchas oportunidades a los sistemas de control para aplicarse en Biología. Los sistemas en Biología han encontrado una brecha para el desarrollo; en este proyecto se estudiarán este tipo de sistemas a partir del apoyo e interacción con el profesor e investigador en el Instituto Hamilton de Irlanda, el Dr. Peter Wellstead.

Peter Wellstead ha estudiado las aportaciones en el área de Control del ingeniero inglés Arnold Tustin, quien fue un profesor destacado en la Universidad de Birmingham y el Colegio Imperial de Londres (Wellstead, 2010). Dichas aportaciones fueron trasladadas a la investigación y estudio de sistemas complejos en Biología, los cuales pueden ser objeto de identificación, modelado matemático y análisis gracias a técnicas de control. También ha habido un gran desarrollo en el estudio de la dinámica bioquímica y modelos estocásticos en Biología, con un enfoque en trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson, a partir de modelos complejos que tratan el metabolismo del cerebro humano.

Recientemente surgió un movimiento multidisciplinario dirigido a sistemas en Biología, el cual lleva consigo un cambio desde un enfoque de un análisis sistemático y matemático de sistemas físicos al correspondiente análisis de sistemas vivos (Wellstead, 2010). Las herramientas de control, teoría de retroalimentación y análisis de sistemas dinámicos son el centro de la aproximación de sistemas en Biología, dadas las grandes dificultades existentes asociadas a la complejidad de las propiedades dinámicas de estos sistemas. Los requerimientos de los tiempos modernos tienen la necesidad de entender los mecanismos de control de sistemas vivos y regulación de enfermedades.

La descripción de sistemas biológicos está motivada por el uso de modelado matemático y análisis de modelos dinámicos para comprender los patrones de causalidad de enfermedades; esto basado en los intentos del grupo de investigadores en el Instituto Hamilton, que han analizado los procesos celulares y fisiológicos que contribuyen en la enfermedad de Parkinson en el contexto de estudio de sistemas (Wellstead, et.al., 2010)

Además se ha visto la necesidad de tener mejores y más rápidos métodos de medición a partir de la publicidad que se le dio al Proyecto del Genoma Humano en 1990 (Wellstead, 2010). Se ha vivido una lenta maduración en la aceptación del análisis de comportamiento de sistemas dinámicos, los métodos de control y la teoría de sistemas como parte central del entendimiento de las funciones biológicas.

Una importante motivación para la aproximación de sistemas para ciencias de la vida es la necesidad de entender los mecanismos de degeneración que han vencido a la ciencia actual dada su alta complejidad. Una esperanza son los métodos matemáticos y de Ingeniería, que originalmente fueron desarrollados para comprender sistemas físicos, pero que actualmente han ayudado a entender y sistematizar la complejidad de sistemas vivos o trastornos como el mal de Parkinson.

Desde hace siglos se hizo la descripción, en el antiguo sistema médico de la India llamado Ayurveda, de una enfermedad paralizante conocida como Kampavata (de Kampa, temblor, y Vata, humor) la cual era responsable del movimiento y sensaciones agitantes independientes del cuerpo. Sin embargo, muchos años más tarde en 1817, James Parkinson a la edad de 62 años escribió en su obra llamada *An Essay on the Shaking Palsy* (Un Ensayo sobre la Parálisis Agitante) en el cual se describe con profundidad los síntomas de la enfermedad cuyo nombre lleva su apellido. Es importante destacar que la Enfermedad de Parkinson (EP, en adelante) es más común en personas mayores de 50 años, teniendo como mayores afectados a las personas de género masculino.

En el ámbito mundial, las estadísticas ofrecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que la EP afecta a cerca de 40 millones de personas alrededor del mundo, de las cuales el 30% no cuenta con ningún tipo de diagnóstico. Mientras que en México, de acuerdo a los datos ofrecidos por la Secretaria de Salud (SSA), es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, afectando a medio millón de mexicanos con más de 60 años, cifras que se espera crezcan debido al aumento en la esperanza de vida.

La EP ha alcanzado un ritmo creciente entre la población adulta, ya que aún no se tiene un conocimiento completo de la misma, por lo que se necesita estudiar sus causas y la manera de controlarla, mediante un enfoque sobre el metabolismo de la energía de las neuronas como una posible clave para determinar soluciones.

El estado del arte mostrado permite identificar muchas otras áreas de desarrollo del presente trabajo, entre las que se encuentran:

- Análisis de señales y sistemas mediante métodos numéricos.
- Investigación en control automático y control digital.
- Investigación de sistemas biológicos complejos y estocásticos.
- Investigación sobre enfermedades neurodegenerativas.
- Medicina predictiva y personalizada.

2.3 Objetivos del proyecto

A continuación se presentan los objetivos del presente trabajo.

2.3.1 Objetivos generales

- Aplicar técnicas de análisis y modelado de sistemas dinámicos en Ingeniería a sistemas biológicos.
- Utilizar paquetes de simulación para estudiar el comportamiento de modelos dinámicos en Ingeniería y Biología.
- Utilizar los resultados de las simulaciones para establecer patrones de cambios aplicados al análisis de trastornos neurodegenerativos.

2.3.2 Objetivos particulares

- Modelar y simular sistemas dinámicos, sistemas de cinética química y sistemas biológicos básicos y complejos que involucren reacciones químicas.
- Aplicar métodos de integración numérica para la solución de modelos matemáticos de sistemas dinámicos, tales como los métodos de Euler y de Runge-Kutta de cuarto orden.
- Utilizar los paquetes de simulación de Sistemas Biológicos de Matlab para estudiar el comportamiento de modelos dinámicos en Ingeniería, Biología y Química.
- Aplicar técnicas de análisis y simulación de sistemas dinámicos en Ingeniería de control al modelo del Metabolismo Energético del Cerebro (BEM) generalizado y utilizar los resultados de las simulaciones para establecer patrones de cambios aplicados al modelo de la neurona.
- Aplicar métodos de linealización de sistemas al modelo de Chance-Cleland y al BEM generalizado para poder establecer patrones de cambio para ciertas variaciones de parámetros o perturbaciones y obtener funciones de transferencia para realizar estudios de control.
- Documentar los factores metabólicos relacionados a la glucólisis que están involucrados en la evolución de la enfermedad de Parkinson, para permitir una mejor comprensión de cómo se desarrolla la misma.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Métodos de solución numérica de ecuaciones diferenciales ordinarias

Una ecuación diferencial ordinaria de orden n es una relación de funciones de derivadas de una variable dependiente respecto a una variable independiente, tal y como se muestra a continuación:

$$\begin{aligned} y^{(n)} &= f(y^{(n-1)}, y^{(n-2)}, \dots, y, u, t) \\ F(y^{(n-1)}, y^{(n)}, \dots, u, t) &= 0 \end{aligned}$$

donde y es la variable dependiente, t es la variable independiente y u es una función externa en función de t .

El objetivo es encontrar qué función $y(t)$ cumple con la restricción $f(\cdot)$ o $F(\cdot)$, a esa función se le llama la solución de la ecuación diferencial. Normalmente en el estudio de sistemas dinámicos se encuentra frecuentemente que estas relaciones son del tipo no lineal, obligando el uso de métodos numéricos para encontrar la solución buscada. Para propósitos de este trabajo se estudiarán dos métodos de solución numérica de ecuaciones diferenciales ordinarias, el método de Euler y el método de Runge-Kutta. Para un tratamiento más a detalle de los métodos empleados en la solución numérica de ecuaciones diferenciales ordinarias, el lector puede consultar el libro de Nieves (2006).

3.1.1 Método de Euler

El método de Euler es el más simple de los métodos numéricos para resolver un problema de valor inicial PVI (Nieves, 2006) definido como:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dx} &= f(y, u, x) \\ y(x_0) &= y_0 \\ y(x_f) &= ? \end{aligned}$$

Consiste en dividir el intervalo que va de x_0 a x_f en n intervalos de ancho h ,

$$h = \frac{x_f - x_0}{n}$$

Ec. 3.1

de manera que se obtiene un conjunto discreto de $(n+1)$ puntos: $x_0, x_1, x_2, \dots, x_n$ del intervalo de interés $[x_f, x_0]$. Para cualquiera de estos puntos se cumple que

$$x_i = x_0 + ih, \quad 0 \leq i \leq n$$

Ec. 3.2

La condición inicial $y(x_0) = y_0$ representa el punto $P_0 = (x_0, y_0)$ por donde pasa la curva solución, la cual por simplicidad se denotará como $F(x) = y$, en lugar de $F(x, y, c_1) = 0$.

Con el punto P_0 se puede evaluar la primera derivada de $F(x)$ en ese punto; a saber

$$F'(x) = \left. \frac{dy}{dx} \right|_{P_0} = f(x_0, y_0)$$

Ec. 3.3

Con esta información se traza una recta, aquella que pasa por P_0 y de pendiente $f(x_0, y_0)$. Esta recta aproxima $F(x)$ en una vecindad de x_0 . Tómese la recta como reemplazo de $F(x)$ y localícese en la recta el valor de y correspondiente de x_1 . Entonces, de la Figura 1

$$f(x_0, y_0) = \frac{y_1 - y_0}{x_1 - x_0}$$

Ec. 3.4

Se resuelve para y_1

$$y_1 = y_0 + (x_1 - x_0)f(x_0, y_0) = y_0 + hf(x_0, y_0)$$

Ec. 3.5

Es evidente que la ordenada y_1 calculada de esta manera no es igual a $F(x_1)$, pues existe un pequeño error. No obstante, el valor y_1 para aproximar $F'(x)$ en el punto $P = (x_1, y_1)$ es una buena aproximación, por lo que se debe repetir el procedimiento anterior a fin de generar la sucesión de aproximaciones siguiente:

$$\begin{aligned} y_1 &= y_0 + hf(x_0, y_0) \\ y_2 &= y_1 + hf(x_1, y_1) \\ &\dots \\ y_{i+1} &= y_i + hf(x_i, y_i) \\ &\dots \\ y_n &= y_{n-1} + hf(x_{n-1}, y_{n-1}) \end{aligned}$$

Ec. 3.6

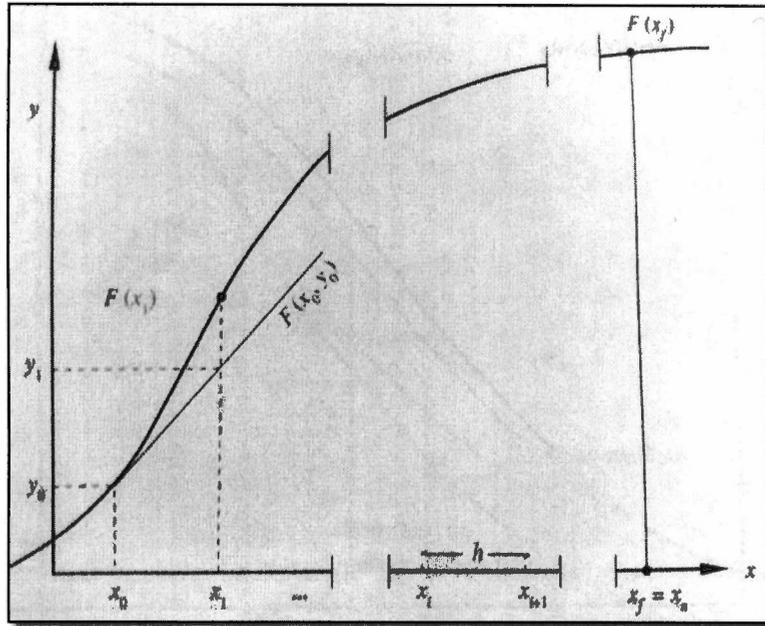


Figura 1. Deducción gráfica del método de Euler (Nieves, 2006)

Como se muestra en la Figura 2, en esencia se trata de aproximar la curva $y = F(x)$ por medio de una serie de segmentos de línea de recta.

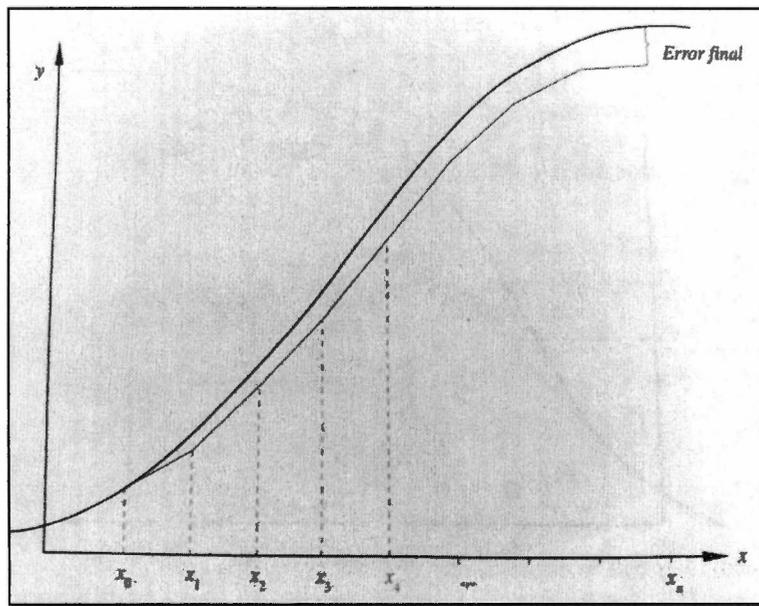


Figura 2. Aplicación repetida del método de Euler (Nieves, 2006)

Como la aproximación a una curva mediante una línea recta no es exacta, se comete un error propio del método mismo llamado error de truncamiento. Dicho error puede disminuirse tanto como se quiera (al menos teóricamente) reduciendo el valor de h , pero a cambio de un

mayor número de cálculos y tiempos de máquina, y por consiguiente de un error de redondeo más alto.

3.1.2 Método de Runge-Kutta de cuarto orden

Los métodos asociados con los nombres de Runge (1885), Kutta (1901), Heun (1900) y otros para resolver el PVI (Nieves, 2006) consisten en obtener un resultado que se obtendría al utilizar un número finito de términos de una serie de Taylor de la forma

$$y_{i+1} = y_i + hf(x_i, y_i) + \frac{h^2}{2!} f'(x_i, y_i) + \frac{h^3}{3!} f''(x_i, y_i) + \dots$$

Ec. 3.7

con una aproximación en la cual y_{i+1} dé una forma del tipo

$$y_{i+1} = y_i + h \left[\alpha_0 f(x_i, y_i) + \alpha_1 f(x_i + \mu_1 h, y_i + b_1 h) + \alpha_2 f(x_i + \mu_2 h, y_i + b_2 h) + \dots + \alpha_p f(x_i + \mu_p h, y_i + b_p h) \right]$$

donde las α, μ, b se determinan de modo que si se expandiera $f(x_i + \mu_j h, y_i + b_j h)$, con $1 \leq j \leq p$ en series de Taylor alrededor de (x_i, y_i) , se observaría que los coeficientes $h, h^2, h^3, \text{etc.}$ coincidirían con los coeficientes correspondientes de la primera ecuación de y_{i+1} .

La ecuación general del método de Runge-Kutta es derivada del método de Euler y es una de las fórmulas más usadas de esta familia, dada como:

$$y_{i+1} = y_i + \frac{h}{6} (K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4),$$

Ec. 3.8

donde se definen ecuaciones de recurrencia

$$\begin{aligned} K_1 &= f(x_i, y_i) \\ K_2 &= f(x_i + h/2, y_i + hK_1/2) \\ K_3 &= f(x_i + h/2, y_i + hK_2/2) \\ K_4 &= f(x_i + h, y_i + hK_3) \end{aligned}$$

Ec. 3.9

Se observa que hay coincidencias con los primeros cinco términos de la serie de Taylor, lo cual significa gran exactitud sin cálculo de derivadas; pero a cambio, hay que evaluar la función $f(x, y)$ cuatro veces en cada subintervalo.

Al igual que en el método de Euler, se tiene una recta, pero ahora de pendiente $(K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4)/6$, que pasa por el punto (x_0, y_0) y que es la que se usa para obtener y_1 (ver Figura 3).

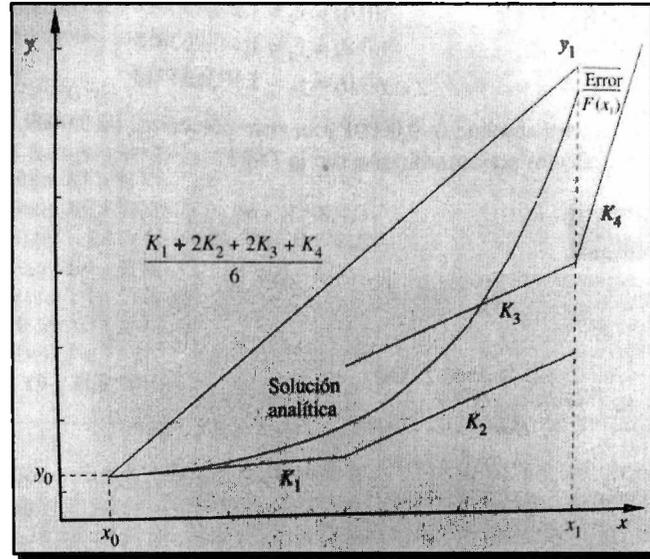


Figura 3. Interpretación gráfica del método de Runge-Kutta de cuarto orden (Nieves, 2006)

3.2 Reacciones químicas. Leyes Fundamentales

Para realizar el estudio de los sistemas dinámicos es necesario aplicar las leyes fundamentales de la Física y la Química. A continuación se representan estas leyes como base para analizar los sistemas biológicos desde el punto de vista de la dinámica de sistemas.

3.2.1 Ecuación de continuidad (Balance de masa)

El balance de masa en un sistema químico está basado en la Ley de Conservación de la materia, la cual puede enunciarse como sigue:

$$[\text{Flujo másico entrando al sistema}] - [\text{Flujo másico saliendo del sistema}] =$$

$$[\text{Razón de cambio respecto al tiempo de la masa dentro del sistema}]$$

3.2.2 Ecuaciones de continuidad de componentes (Balance de componentes)

Para el caso de tener una multiplicidad de componentes en un sistema, es necesario aplicar el balance de cada componente, aparte del balance de masa total:

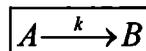
$$[\text{Flujo de moles del componente } j\text{-ésimo hacia el sistema}] - [\text{Flujo de moles del}$$

$$\text{componente } j\text{-ésimo saliendo del sistema}] + [\text{Razón de formación de moles del}$$

$$\text{componente } j\text{-ésimo por reacción química}] =$$

$$[\text{Razón de cambio respecto al tiempo del componente } j\text{-ésimo dentro del sistema}]$$

Las unidades son los moles de cada j -ésimo componente por unidad de tiempo. Por ejemplo, en una reacción química en un tanque agitado continuamente se tiene que



donde A está dada como concentración C_A [moles de A por unidad de volumen] y C_A es la concentración de A en el reactivo. Suponiendo un sistema del tipo siguiente

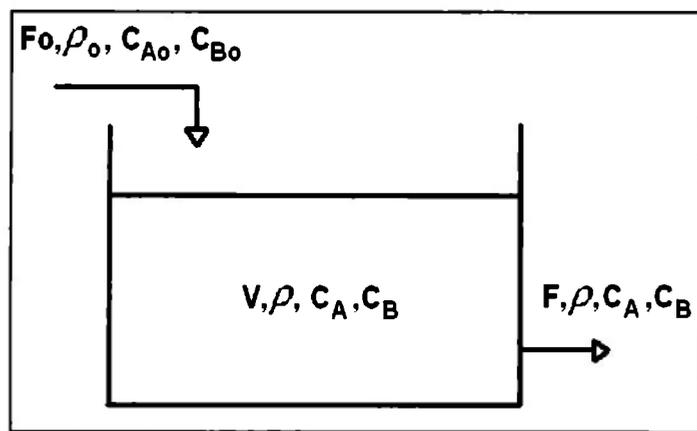


Figura 4. Sistema con diversos componentes

el balance de componentes es el siguiente:

- Para el componente A:

$$\text{Flujo de A hacia el sistema} = F_0 C_{A_0}$$

$$\text{Flujo de A hacia afuera del sistema} = F C_A$$

$$\text{Razón de formación de A por reacción} = -V k C_A$$

$$\text{Razón de cambio de A dentro del tanque} = \frac{d(C_A V)}{dt}$$

donde: F_0 [volumen/tiempo], k [1/tiempo], C_A y C_{A_0} [moles/volumen].

Por lo tanto:

$$\frac{d(C_A V)}{dt} = F_0 C_{A_0} - F C_A - V k C_A$$

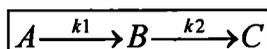
- Para el componente B:

Análogamente

$$\frac{d(C_B V)}{dt} = F_0 C_{B_0} - F C_B + V k C_A$$

Siendo así el balance total definido como $M_A C_A + M_B C_B = \rho$, donde M_A y M_B son las masas de las moléculas de A y B respectivamente.

Un segundo ejemplo de este principio es para la reacción siguiente:



El balance de componentes es el siguiente:

- Para el componente A:

$$\frac{d(VC_A)}{dt} = F_o C_{A_o} - FC_A - Vk_1 C_A$$

- Para el componente B:

$$\frac{d(VC_B)}{dt} = F_o C_{B_o} - FC_B + Vk_2 C_A - Vk_2 C_B$$

- Para el componente C:

$$\frac{d(VC_C)}{dt} = F_o C_{C_o} - FC_C - Vk_2 C_B$$

Siendo así la ecuación de continuidad definida como:

$$M_A C_A + M_B C_B + M_C C_C = \rho$$

3.2.3 Balance de energía

El balance de energía, basado en la Ley de Conservación de la energía, también es un método matemático utilizado en Química que define que la energía en un sistema permanecerá constante, por lo que se debe cumplir la siguiente igualdad:

[Flujo de energía interna, potencial y cinética hacia el sistema por convección o difusión] – [Flujo de energía interna, potencial y cinética hacia afuera del sistema por convección y difusión] + [Calor agregado al sistema por conducción, convección y radiación] – [Trabajo hecho por el sistema en el entorno] = [Razón de cambio respecto al tiempo de la energía interna, potencial y cinética dentro del sistema]

Por ejemplo, una reacción química en un tanque agitado continuamente como el de la figura a continuación:

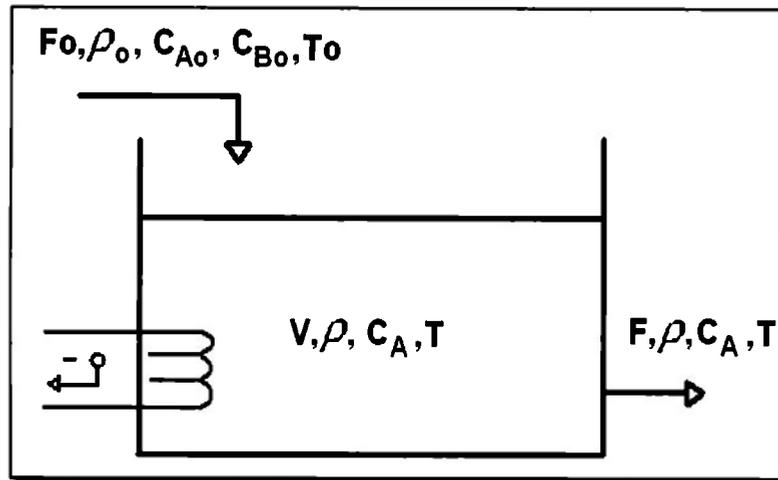


Figura 5. Sistema con diversos cambios de energía

El calor generado por la reacción exotérmica está dado por:

$$Q_G = -\lambda V C_A k$$

donde λ es el calor de reacción [BTU/(lb·mol) de A reaccionado]

El balance de energía es el siguiente:

$$F_o \rho_o (V_o + k_o + \varphi_o) - F \rho (V + k + \varphi) + (Q_G + Q) - (\omega + FP - F_o P_o) = \frac{d}{dt} [(U + k + \varphi) V \rho]$$

$$\omega = 0, k_o \approx k, \varphi_o \approx \varphi$$

$$\frac{d}{dt} (UV \rho) = F_o \rho_o U_o - F \rho U + Q_G + Q - (FP - F_o P_o)$$

$$\frac{d}{dt} (UV \rho) = F_o \rho_o U_o - F \rho U + Q_G + Q - (F \rho \frac{P}{\rho} - F_o P_o \frac{P_o}{\rho_o})$$

$$\frac{d}{dt} (UV \rho) = F_o \rho_o U_o + F_o P_o \frac{P_o}{\rho_o} - (F \rho V + F \rho \frac{P}{\rho}) + Q_G + Q$$

$$\frac{d}{dt} (UV \rho) = F_o \rho_o (U_o + P_o \bar{V}_o) - F \rho (U + P \bar{V}) + Q_G + Q$$

$$\frac{d}{dt} (UV \rho) = F_o \rho_o h_o - F \rho h + Q_G + Q$$

En líquidos $P \bar{V} \approx 0$ y $h \approx U$, siendo h la entalpía tenemos:

$$\frac{d}{dt} (\rho V h) = F_o \rho_o h_o - F \rho h - \lambda V k C_A + Q$$

Usando la capacidad térmica $C_p = \left(\frac{dH}{dT}\right)_p$ y $C_v = \left(\frac{dU}{dT}\right)_v$, entonces $h = C_p T$, donde C_p

es la capacidad térmica a presión constante con $[C_p] = \left[\frac{BTU}{lb \cdot K} \text{ o } \frac{cal}{g \cdot K} \right]$.

Finalmente tenemos

$$C_p \rho \frac{d(VT)}{dt} = C_p \rho (F_o T_o - FT) + Q - \lambda V k C_A$$

3.2.4 Ecuaciones de estado

Este tipo de ecuaciones son constitutivas para sistemas, describiendo matemáticamente el estado de agregación de la materia en términos de parámetros como presión, volumen, densidad, temperatura y energía interna.

Se define una función $\rho = f(P, T, X_i)$ con $h = f(P, T, X_i)$. Para los líquidos $h = C_p T$ y para los gases $H = C_p T + \lambda v$, donde también $h = \int_{T_0}^T C_p(T) dT$ y en mezclas

$$h = \frac{\sum_{j=1}^{nc} X_j \cdot h_j \cdot M_j}{\sum_{j=1}^{nc} X_j \cdot M_j}, \text{ siendo el denominador el peso molecular de la mezcla, } nc \text{ el número de}$$

componentes, X_j la fracción mol del componente, M_j el peso molecular del componente y h_j

la entalpía del componente. Así que para los gases tenemos $PV = nRT$ y $\rho v = \frac{nM}{V} = \frac{MP}{RT}$.

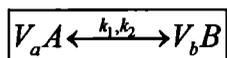
3.2.5 Ecuaciones de equilibrio

Estas ecuaciones se basan en la Segunda Ley de la Termodinámica y son las siguientes:

a) *Equilibrio químico:*

Un sistema con reacción química $\sum_{j=1}^{nc} \nu_j M_j = 0$, donde nc es el número de componentes, ν_j es el coeficiente estequiométrico del componente j con reactivos teniendo signo negativo y productos con signo positivo, y M_j es el potencial químico del componente j .

Con una reacción reversible en fase gaseosa del tipo



se tiene que $V_b M_B - V_a M_A = 0$, con un potencial químico dado por $M_j = M_j^O + RT \ln(P_j)$, donde M_j^O es la energía libre de gases por mol de componentes (en función de T), P_j es la presión parcial, R es la constante de los gases y T es la temperatura absoluta.

De esta forma escribimos $V_b (M_B^O + RT \ln(P_B)) - V_a (M_A^O + RT \ln(P_a)) = 0$. Finalmente despejamos la relación $\ln\left(\frac{P_B^{V_b}}{P_a^{V_a}}\right) = \frac{V_a M_A^O - V_b M_B^O}{RT}$, donde la constante de equilibrio se define

$$\text{como } K_p = \frac{P_B^{V_b}}{P_a^{V_a}}.$$

b) Equilibrio de fases:

Se considera que el potencial químico en una Fase I es igual al potencial químico en Fase II por componente, por lo que $M_j^I = M_j^{II}$.

La Ley de Dalton estudia el comportamiento ideal en fase de vapor como $P_j = P y_j$, donde y_j es la fracción de mol del componente j , P_j es la presión parcial de j y P es la presión total.

En fase líquida se aplica la Ley de Raoult como $P = \sum_{j=1}^{nc} X_j P_j^s$ y $y_j = \frac{X_j P_j^s}{P}$, así que

$$\ln(P_j^s) = \frac{A_j}{T} + B_j, \text{ siendo } P_j^s \text{ la presión de vapor del componente } j.$$

3.2.6 Cinética Química

En Cinética Química se estudia la rapidez de las reacciones bajo diversas condiciones variables. Se basa en los siguientes principios:

a) Dependencia de la temperatura de Arrhenius:

La velocidad de reacción se define como $k = \alpha e^{-E/RT}$, donde E es la energía de activación [BTU/lb·mol o cal/g·mol].

b) Ley de acción de masas:

Sea K la velocidad global de reacción y la rapidez de cambio de moles de cualquier componente por volumen debido a reacciones químicas, dividida por el coeficiente

estequiométrico del componente, se tiene la propiedad intensiva $K = \frac{1}{V_j V} \left(\frac{dn_j}{dt} \right)_K$, con $V_j > 0$

para productos y $V_j < 0$ para reactivos. Si $V_a A + V_b B \xrightarrow{k} V_c C + V_d D$ entonces la velocidad global de reacción es

$$K = -\frac{1}{V_a V} \left(\frac{dn_A}{dt} \right)_K = -\frac{1}{V_b V} \left(\frac{dn_B}{dt} \right)_K = \frac{1}{V_c V} \left(\frac{dn_C}{dt} \right)_K = \frac{1}{V_d V} \left(\frac{dn_D}{dt} \right)_K$$

En conclusión la Ley de Acción de Masas dice que K varía con la temperatura y con las concentraciones de los reactantes elevadas a una potencia:

$$K = k(T)(C_A)^a (C_B)^b \left[\frac{\text{moles}}{\text{tiempo} \cdot \text{volumen}} \right]$$

donde C_A es la concentración de A y C_B es la concentración de B.

3.3 Ingeniería de Control en redes bioquímicas

La teoría de sistemas y células en Biología han tenido una relación a lo largo del tiempo, más aún por el aumento en la atención de sistemas en Biología en los años recientes. Los sistemas biológicos se relacionan con el comportamiento dinámico de reacciones bioquímicas en las redes o trayectorias entre células y poblaciones de células. La concepción de una trayectoria para los biólogos, mostrado en la Figura 6 (Wolkenhauer, 2004), es equivalente al diagrama de bloques en Ingeniería. Una trayectoria muestra el nombre de los componentes moleculares, cuyas interacciones gobiernan las funciones básicas de las células. Estas funciones celulares incluyen la muerte celular o apoptosis, regulada genéticamente, y otras como el crecimiento celular, la diferenciación celular y la división celular.

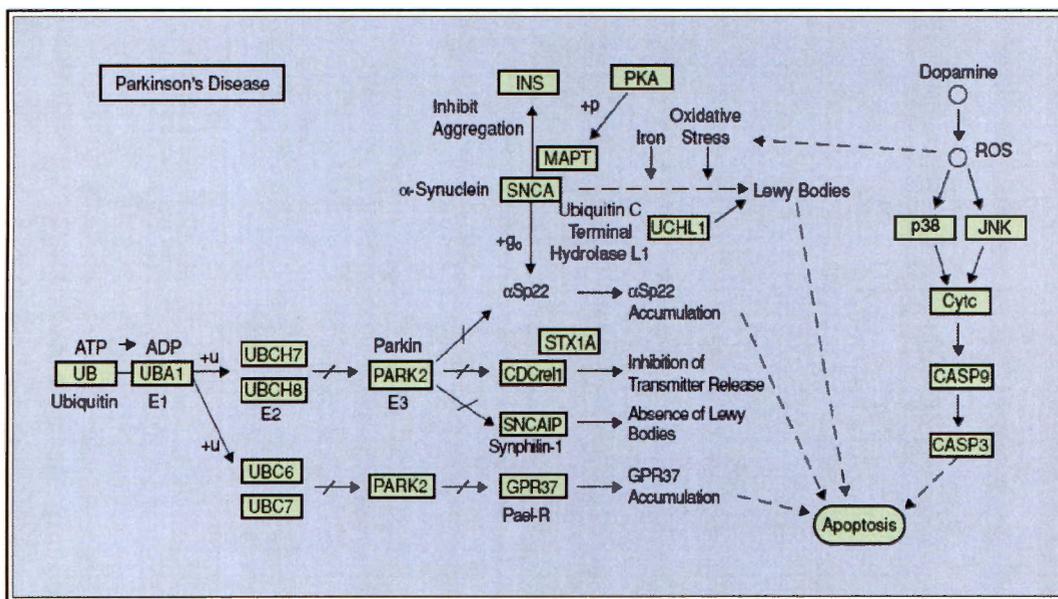


Figura 6. Mapa de trayectoria típico para la enfermedad de Parkinson, capturando proteínas y su relación de activación e inhibición (Wolkenhauer, 2004)

Las diferentes trayectorias se almacenan en una base de datos, y la motivación del estudio de sistemas en Biología es diseñar diagramas para la vida al modelar y simular las reacciones bioquímicas que describen muy bien las funciones celulares, el desarrollo de los organismos y las enfermedades. La Ingeniería en Control, diagramas de bloques y representaciones modulares contribuyen a los sistemas en Biología para facilitar la traslación de conceptos en representaciones matemáticas. El número de variables en una trayectoria

típica pueden representar desde genes hasta proteínas, lo que usualmente ocurre en más de un proceso, sugiriendo la necesidad de representaciones en módulos. Mientras con módulos se representa una aproximación reducida para comprender un sistema complejo, hay evidencia de que la evolución molecular coordina el desarrollo de los bloques organizacionales y módulos de estudio. El modelado, el descubrimiento de esta organización y la coordinación de principios son algunos de los más importantes problemas para el análisis de sistemas en Biología.

Los ingenieros en control y los biólogos celulares hablan casi el mismo idioma, compartiendo vocabulario básico con términos como modelo, amplificación, regulación, control, retroalimentación y relaciones no lineales, aunque la interpretación es diferente en muchos casos. La diferencia más obvia entre el conocimiento es el hecho de que el control y la regulación están implícitas en procesos biológicos, y por tanto no es posible identificar unidades de control para separar procesos. Los lazos de retroalimentación se realizan por la liberación y eliminación de proteínas, como se muestra en la Figura 7 (Wolkenhauer, 2004), donde la principal trayectoria (indicada en líneas azules) es realizada por la activación secuencial de *Raf-1* cerca de la membrana seguida de la activación *MEK* y *ERK* a través de las modificaciones estructurales en forma de fosforilación indicada en *Ps*. El lazo positivo (en rojo) indica el comportamiento modificado de la trayectoria.

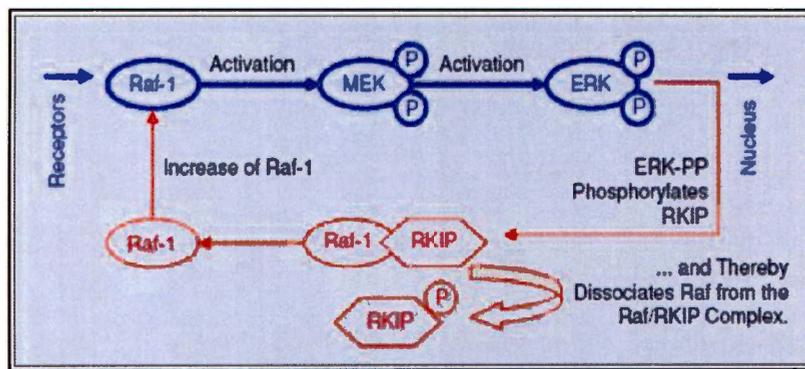


Figura 7. Lazo de retroalimentación positivo para una señal de transducción (Wolkenhauer, 2004)

El ciclo reproductivo de las células es una secuencia de eventos por los cuales la célula se duplica y se divide a sí misma. Este proceso implica una actividad periódica de genes y cambios cíclicos de las concentraciones de proteínas. La información obtenida por este proceso ha capturado la atención de los modeladores de sistemas. La otra área para la cual se ha establecido el modelado matemático es la señalización en células, como lo muestra la Figura 8 (Wolkenhauer, 2004), en la que un estímulo externo a los receptores induce una serie de reacciones bioquímicas intracelulares, traspaso de señales por el sistema y translocación de

proteínas que pueden alterar la transcripción de genes. Las células deben comunicarse para combinarse entre las redes, tales como los tejidos o los órganos, que se encuentran en niveles más altos de organización. La interfaz física entre el interior y el exterior de la célula está compuesto, entre otras cosas, por receptores que pueden funcionar como sensores de señales extracelulares y transmitir información al genoma con el efecto de transcripción de genes. Las reacciones bioquímicas que conllevan señales están organizadas en redes que juegan el rol principal en los lazos de retroalimentación, como también se muestra en la Figura 7. Entonces no es sorpresa el comportamiento biestable y oscilatorio que se ha observado en la señalización de células, la cual está asociada con funciones celulares básicas, como la proliferación, crecimiento y apoptosis. Las consecuencias de fallas en la señalización están asociadas a cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

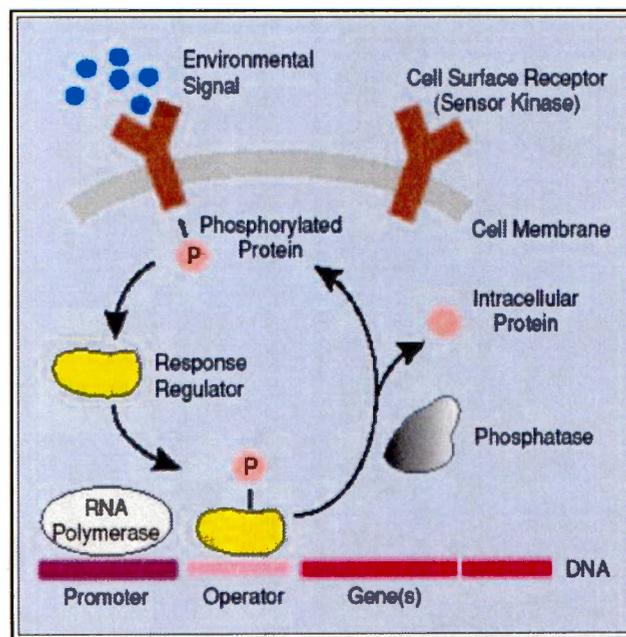


Figura 8. Señalización en células (Wolkenhauer, 2004)

Una variable en un modelo de trayectorias representa una población o concentración de una macromolécula, en particular su estado físico. Las reacciones bioquímicas pueden transformar una molécula cambiando su estructura en tres dimensiones, así que se podrán formar complejas estructuras con una o más moléculas. Los modelos matemáticos capturan cambios en las poblaciones de moléculas en el espacio y tiempo como un flujo de material. El aspecto dinámico ha interesado en la comunidad de ingeniería en sistemas biológicos,

mientras la localización, transporte y difusión de moléculas son importantes y se vuelven en retos para los aspectos que involucran dinámicas intracelulares.

Desafortunadamente aún no es posible generar cuantitativa y suficientemente las series de información en tiempo desde estímulos y respuestas experimentales para permitir a los sistemas de identificación de los ingenieros en control tradicionales. La satisfactoria combinación de la teoría de sistemas dinámicos con Biología molecular y celular requiere el desarrollo de nuevas tecnologías para realizar experimentos cuantitativos y de alto rendimiento. No obstante, ha aumentado el número de publicaciones que demuestran cómo el modelado matemático puede soportar la generación y validación de hipótesis y guías de diseño de experimentos. Aunque muchos procesos biológicos involucran grandes números de variables con interacciones complejas, siempre los modelos matemáticos pueden proveer un marco conceptual para la investigación entre y dentro de las dinámicas de las células.

Aunque la falta de información del tipo estímulo-respuesta para sistemas de identificación en el sentido de Ingeniería es una razón de interés, este obstáculo puede verse como una fuente interesante de retos esperando a ser resueltos. Los sistemas en Biología toman genomas y la Bioinformática para tomar conclusiones y entender las funciones celulares. Los sistemas biológicos promueven un cambio de enfoque en la forma de la caracterización molecular, identificación y clasificación de componentes, para entender las interacciones dinámicas que resaltan las funciones celulares, en paralelo con el desarrollo y funcionalidad del estudio de tejidos, órganos y organismos. Con esta agenda se espera que los sistemas en Biología no sólo sean temas de moda. Debemos ser realistas acerca de las oportunidades que el modelado matemático y la simulación proveen para mejorar nuestro entendimiento.

La complejidad de las células determinadas por un gran número de variables considera interacciones no lineales y dificultades en la observación de los procesos moleculares. El modelado matemático en sistemas en Biología no replica la realidad física de las interacciones moleculares en el espacio y tiempo, sino proveen una representación abstracta de los principios observables en el marco de posibles autómatas celulares y ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales.

El mejor marco de referencia es la teoría en Biología determinada por las interacciones entre teóricos y experimentales, y los modelos de precisión, como el mostrado en la Figura 9 (Wolkenhauer, 2004), en que es muy importante el modelo predictivo, más que el producto final, como lo han venido demostrando los recientes ganadores del Premio Nobel, quienes han tenido un mayor interés en el modelado matemático.

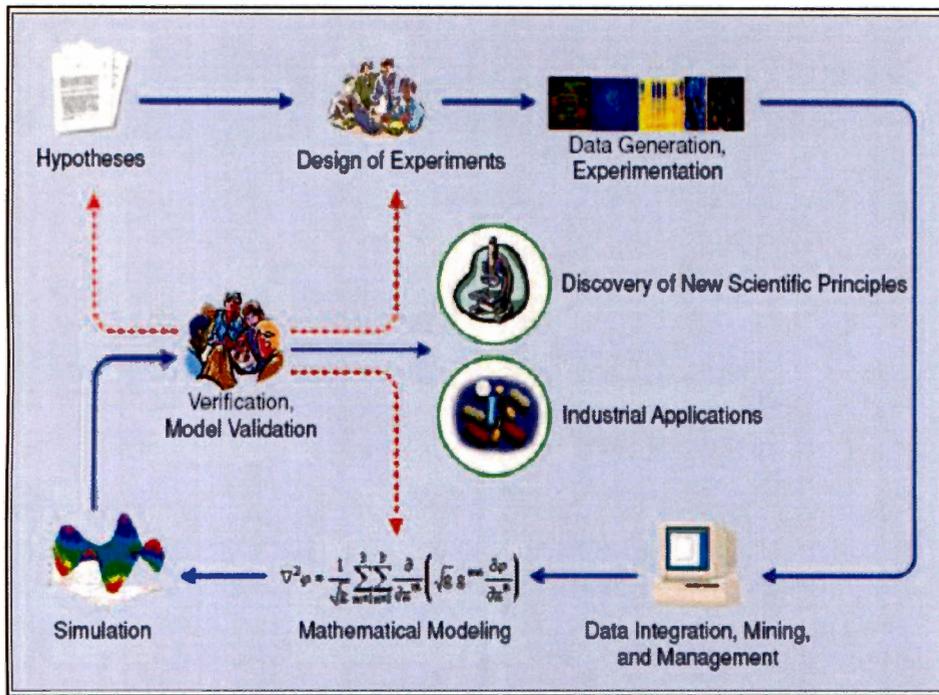


Figura 9. Los modelos iterativos en procesos de sistemas biológicos (Wolkenhauer, 2004)

En contraste con los proyectos de ingeniería, en sistemas en Biología generalmente no es posible separar el análisis de la información desde el contexto en el cual fue generado. Por consecuencia, la mayoría de los datos experimentales no son adecuados para la estimación de parámetros y la estructura del modelo seleccionado.

3.4 Enfoque de sistemas dinámicos para el control y regulación de redes intracelulares

La teoría de sistemas y la biología celular tienen una relación que recientemente ha incrementado en interés en el contexto de sistemas biológicos, definido a través de la aplicación de sistemas y un enfoque orientado a señales en el entendido de procesos dinámicos dentro y entre las células. El objetivo de describir los procesos dentro de un marco biológico es representar variable en redes de reacciones bioquímicas y describir sus relaciones y trayectorias. Una de las metas principales en sistemas en biología es cambiarlos mapeos estáticos en modelos dinámicos que puedan proveer una visión de la evolución temporal de las redes de reacciones bioquímicas. De esta forma se pueden ver los modelos en ecuaciones diferenciales como una representación natural y una vinculación causal de las trayectorias. Los diagramas a bloques comúnmente se usan en ciencias de la ingeniería para introducir y comparar dichas trayectorias, mientras que la representación de las respuestas a estímulos de un sistema molecular es una condición necesaria para entender las interacciones dinámicas entre los componentes que hacen cierta trayectoria. Usando ejemplos se pueden mostrar las reacciones modeladas y el marco de sistemas dinámicos visualizándolo en diagramas a bloques.

Los principales objetivos a entender sobre los procesos dentro y entre las células son los siguientes:

- Cómo los componentes dentro de la célula interactúan para formar la estructura y llevar a cabo sus funciones.
- Cómo interactúan las células para desarrollar altos niveles de organización, incluyendo agrupaciones, tejidos y órganos.

Para comprender los puntos anteriores sobre funcionamiento y funciones celulares, en nuestro estudio de sistemas biológicos tenemos que enfocarnos al modelado matemático y simulación de las dinámicas asociadas con redes de reacciones bioquímicas (trayectorias). Esto se logrará con la tendencia de usar términos matemáticos en técnicas computacionales para modelar y simular los resultados experimentales.

Dentro de este contexto se usan ecuaciones diferenciales como un lenguaje matemático en la observación de cambios, que relacionan el gran número de variables y relaciones no lineales que fuerzan a hacer algunas suposiciones para establecer una réplica *in silico* de los modelos físicos y las interacciones moleculares.

Las funciones celulares, incluyendo el crecimiento celular, diferenciación celular, proliferación, respuestas activas, etc. son procesos dinámicos. Un enfoque natural para describir dichos procesos en términos de tasas de cambio son ecuaciones diferenciales, que pueden ser ordinarias que describen cambios en un tiempo, o pueden ser parciales que describen cambios en el espacio y tiempo.

Por ejemplo, para el cambio de un sustrato en una reacción se puede definir como

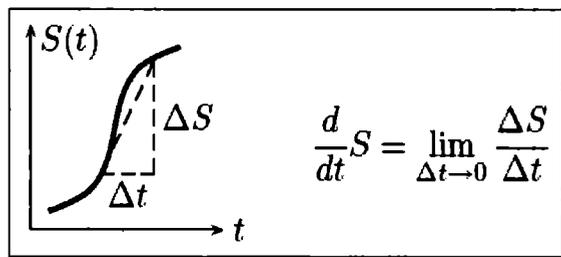


Figura 10. Representación gráfica de una tasa de cambio (Wolkenhauer, 2005)

El modelo matemático de los cambios en la concentración del sustrato es obtenido con la siguiente ecuación

$$\frac{d}{dt} S = -k_p S(t)$$

donde el parámetro k_p define el coeficiente de tasa de cambio que incluye cambios de parámetros como temperatura o volumen. Este modelo tiene una solución simple de la forma

$$S(t) = S_0 e^{-k_p t}$$

Sin embargo, para sistemas más complejos y no lineales en ocasiones no es posible obtener una solución analítica de la forma anterior, por lo que se necesitan emplear métodos de integración numérica de ecuaciones diferenciales. Tal es el caso de complejas redes celulares que atienden a modelos estocásticos, pero que se pretende organizar de una forma fácil y simple. Por esto se puede usar una representación general para modelos dinámicos no lineales en espacio de estados.

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x) + \sum_{i=1}^m g_i(x) \cdot u_i, \\ y_j &= h_j(x) \quad 1 \leq j \leq p \end{aligned}$$

donde \dot{x} es una forma simplificada de escribir la tasa de cambio $\frac{dx(t)}{dt}$ para las n variables resumidas en el vector x . En cualquier momento t , x es representado a través de las variables $x_1(t), \dots, x_n(t)$ definidas en los estados del sistema, el cual tiene m entradas y p salidas.

Se puede establecer una variable de control u que representa un estímulo independiente del sistema y que lo afecta como una entrada a la célula $u(t)$. Sin embargo, en ocasiones no será posible observar y controlar todos los estados mediante esta representación.

Ahora bien, dada las representaciones matemáticas anteriores, se pueden mapear a un diagrama de trayectorias gráficas o en bloques para establecer más fácilmente las relaciones de los elementos. Existen representaciones especiales en bloques para sistemas dinámicos no lineales, que se relacionan con los bloques clásicos en ingeniería de control, los cuales pueden ser de cuatro tipos principales:

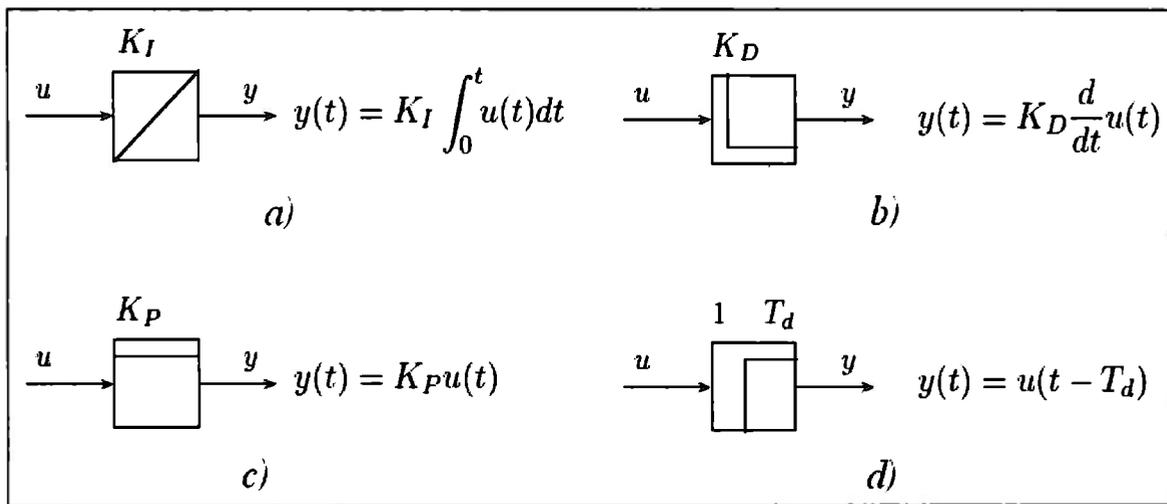


Figura 11. a) Integrador, b) Derivador, c) Proporcional, d) Retraso en el tiempo (Wolkenhauer, 2005)

El bloque al que debemos enfocarnos es a integrador, ya que describe el acumulamiento o progreso de crecimiento. El derivador es simplemente la operación inversa al integrador. El retraso es en particular importante porque simula el efecto de un efecto de estimulación en un tiempo dado. Por último el proporcional da una ganancia o aumenta la magnitud del proceso. Estos procesos pueden relacionarse mediante estructuras básicas de control como uniones, adiciones o sustracciones y multiplicaciones como se muestra:

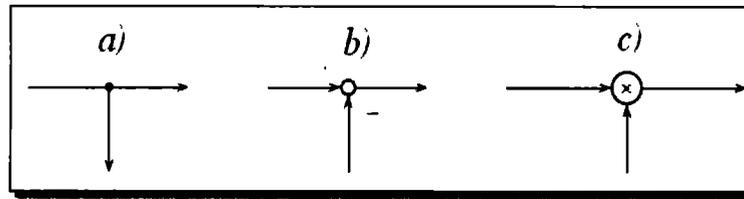


Figura 12. a) Unión, b) Sumador/Restador, c) Multiplicador (Wolkenhauer, 2005)

Estos bloques simulan relaciones entre señales mediante operadores matemáticos, los cuales entrelazan los bloques básicos de control.

Los modelos en ecuaciones diferenciales como los sistemas de control, particularmente sitúan su estudio en el rol de los lazos de retroalimentación para la regulación y/o control para mantener un estado deseable y ser robusto contra perturbaciones. Una regulación que mantiene el nivel de una variable es también referida como homeostasis. Debemos distinguir dos tipos de sistemas de control de robustez. El primero es contra perturbaciones externas formadas por trayectorias de señales adyacentes. La segunda es la tolerancia a algún cambio de parámetro sin que cambie significativamente el desarrollo del proceso. Estos cambios o señales de perturbación pueden estudiarse en forma de señales de prueba para observar el comportamiento del sistema ante dichas variaciones; en ingeniería de control tenemos cuatro principalmente:

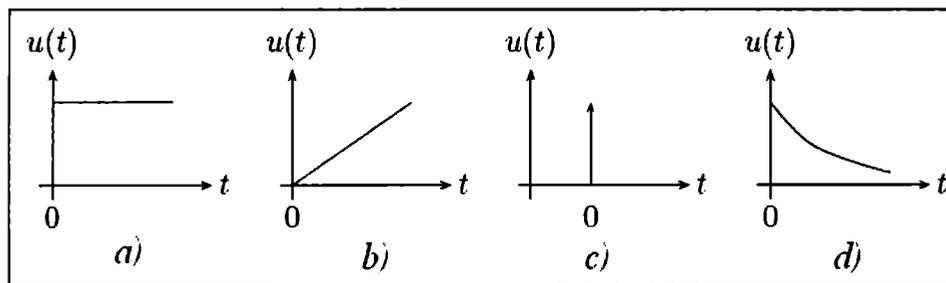


Figura 13. Señales de prueba: a) Escalón, b) Rampa, c) Impulso, d) Exponencial (Wolkenhauer, 2005)

Un objetivo central de sistemas en biología es encontrar métodos que permitan la detección y descripción de trayectorias de retroalimentación. Un importante resultado para teoría de sistemas es que mediante el estudio de perturbaciones bien definidas se pueda conocer el comportamiento de algún sistema.

Un ejemplo prototipo en biología de la interacción de diagramas a bloques, ecuaciones diferenciales y señales de prueba es el modelo del sistema de regulación de síntesis de proteínas de Jacob y Monod (Wolkenhauer, 2004).

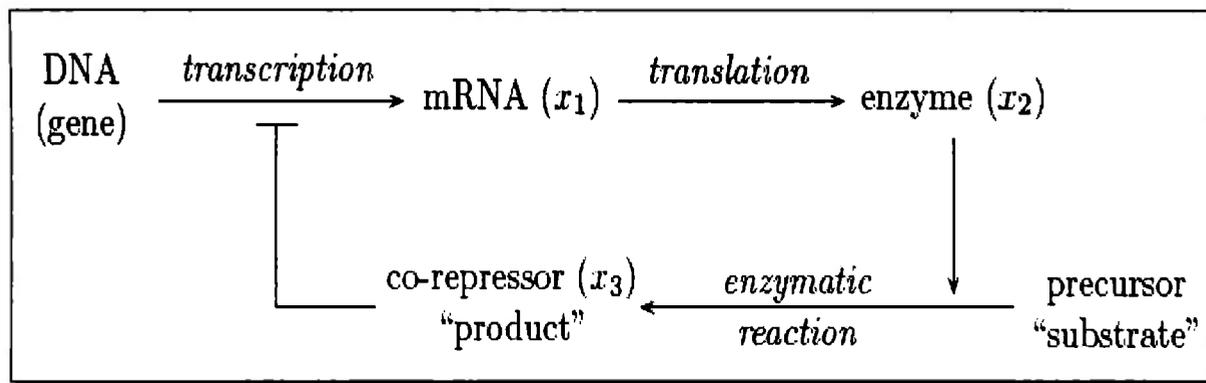


Figura 14. Modelo simplificado de Jacob y Monod (Wolkenhauer, 2005)

Este modelo conceptual explica cómo la producción de mRNA o Ácido Ribonucleico mensajero ($x_1(t)$) es controlado por retroalimentación de un represor ($x_3(t)$).

El modelo en ecuaciones diferenciales para regular el mecanismo de síntesis de proteínas es:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}x_1 &= \frac{k_1}{k_2 + k_3x_3(t)} - k_4x_1(t) \\ \frac{d}{dt}x_2 &= k_5x_1(t) - k_6x_2(t) \\ \frac{d}{dt}x_3 &= k_7x_2(t) - k_8x_3(t) . \end{aligned}$$

Para cada una de las ecuaciones anteriores, el último término describe la degradación de las moléculas. k_5 es la tasa de síntesis para la proteína que facilita la producción de un co-represor. Se observa que entre mayor sea x_3 en el numerador del primer término de la tasa de reacción para x_1 , menor será la contribución hacia la tasa de cambio de x_1 .

La ilustración del uso de diagramas de bloques más claros nos permite hacer más consideraciones en el modelo:

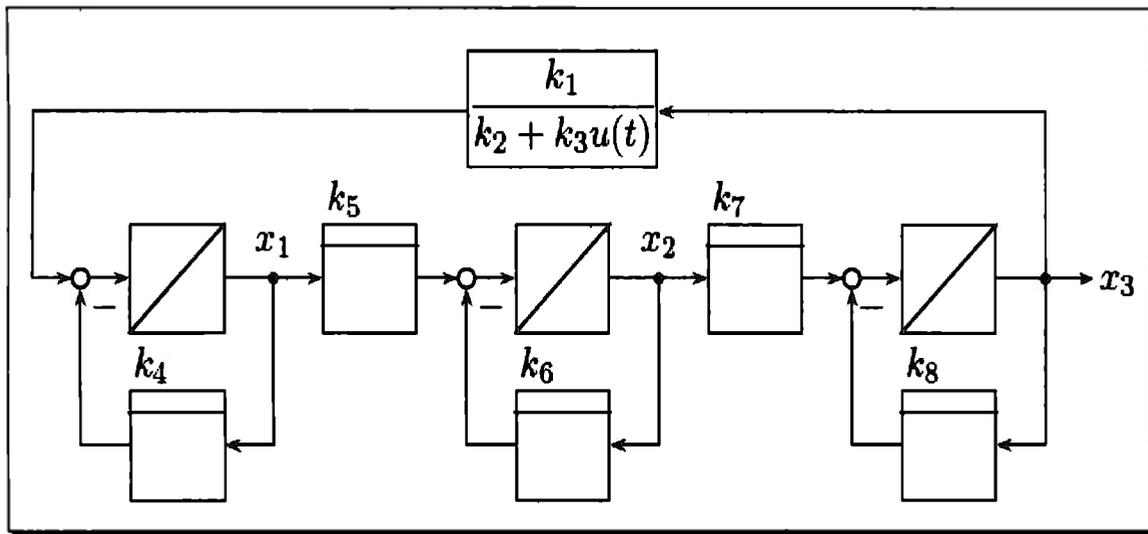


Figura 15. Diagrama a bloque del modelo de Jacob y Monod (Wolkenhauer, 2005)

Observamos el hecho de retroalimentaciones negativas y que las degradaciones pueden ser representadas por un integrador con dicho lazo de retroalimentación negativa, para convertirlo en un bloque sencillo:

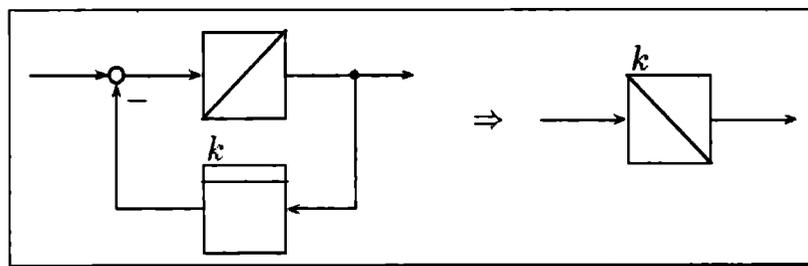


Figura 16. Simplificación de un integrador con lazo negativo (Wolkenhauer, 2005)

Por lo tanto, el diagrama de la Figura 15 puede simplificarse sin perder información o precisión mediante la siguiente representación:

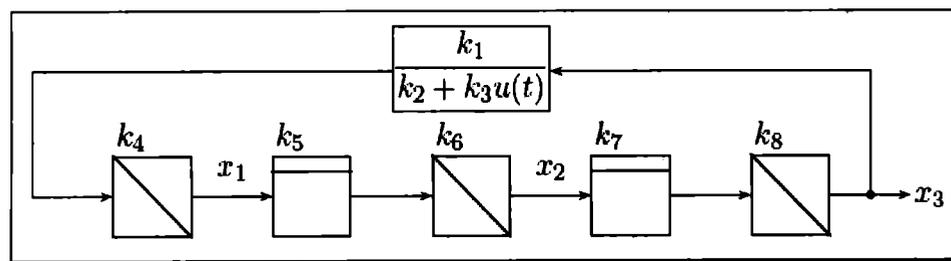


Figura 17. Modelo de Jacob y Monod simplificado (Wolkenhauer, 2005)

Esta es una forma práctica de estudiar sistemas no lineales, ya que es posible observar con mayor facilidad los patrones de causalidad dados ciertos cambios de parámetros o acción de perturbaciones, en donde por ejemplo, se puede establecer una entrada al sistema no lineal en el lazo de retroalimentación definido como $\frac{k_1}{k_2 + k_3 u(t)}$. Todas estas estructuras se aplicarán a los sistemas descritos en secciones posteriores.

Aunque una trayectoria o conjunto de ellas describan moléculas, su estado físico e interacciones son una abstracción, ya que son sólo un modelo con el cual se hacen consideraciones en para experimentos, por esto en ocasiones se le conoce a esta labor como el arte de modelar. Los lazos de retroalimentación son la esencia del control y regulación con lo que un sistema puede ajustarse por sí mismo o responder de alguna forma apropiada para estabilizarse, ser más robustos contra perturbaciones, adaptarse a cambios o comportarse ante algún estímulo.

Para entender el funcionamiento y las funciones de una célula necesitamos entender las relaciones e interacciones entre los componentes que la constituyen. La regla central de los sistemas biológicos es que sus dinámicas determinan las funciones biológicas, y esto determina que los lazos de retroalimentación promueven el desarrollo y mantenimiento de los procesos biológicos.

3.4.1 Estructuras de sistemas de control para el modelo reducido del Metabolismo Energético del Cerebro

La regulación bioquímica del metabolismo energético (ME en adelante) permite que las células modulen su energía externa dependiendo de la disponibilidad de sustratos y requerimientos. Para este fin existen numerosos mecanismos de las biomoléculas que permiten la percepción del estado energético y el correspondiente ajuste enzimático de las tasas de reacción. Esta regulación es conocida para inducir las propiedades de los sistemas dinámicos como oscilaciones y adaptación perfecta. Aunque varios de los mecanismos de regulación de energía se han estudiado a detalle desde muchos ángulos en los niveles teóricos y experimentales, no hay una estructura disponible para el análisis sistemático de ME desde una perspectiva de control de sistemas. Dentro de este estudio se han usado principios conocidos de control para clarificar las características que gobiernan al ME. El mayor resultado es una subdivisión del mecanismo biomolecular de regulación de energía en términos de mecanismos

de ingeniería de control proporcional, integral y derivativo, y estructuras de control por alimentación hacia adelante y hacia atrás y en cascada. Todos los mecanismos y estructuras deben ser demostrados, así como las implicaciones de las propiedades de los sistemas, aunque exista una equivalencia genérica entre los sistemas biológicos y los componentes de control.

3.4.1.1 Modelado de metabolismo energético: presentación del modelo

El modelo del Metabolismo Energético de Cerebro (en adelante BEM, por sus siglas en inglés) reducido, es la forma ideal que tienen las reacciones y mecanismos de regulación, los cuales fueron tomados de diferentes fuentes.

La energía se involucra en casi todos los procesos celulares para el crecimiento, síntesis y organización. Todas las trayectorias de señalización incluyen cascadas de fosforilación de proteínas, en la cual moléculas de fosfato son transferidas como portadoras de gran cantidad de energía. La energía absorbida del rompimiento de sustratos como glucosa (GLC) es transferida por reacciones endergónicas o desfavorables, mientras que la energía en forma de Adenosín Trifosfato (ATP) es la principal fuente de energía en organismos vivos, y tiene que estar disponible continuamente para mantener a la célula en sus capacidades completas para procesar señales y producir respuestas adecuadas.

El metabolismo energético se refiere a las reacciones metabólicas por las cuales las células usan sustratos disponibles para producir energía en forma de ATP. La producción y regulación impropias de energía se reportan en muchas enfermedades neurodegenerativas, e insuficiencia cardiovascular, desórdenes inmunológicos y cáncer. Así que la regulación de energía es de gran importancia en los procesos de operación saludable y condiciones de enfermedad.

El mecanismo de glucólisis se encuentra en todas las especies celulares, en la que se convierte la mayoría de los azúcares (especialmente glucosa) en piruvato (PYR) mientras que se generan dos moléculas de ATP, el PYR puede ser procesado a través de la fosforilación oxidativa (OP) para producir hasta 30 moléculas de ATP por cada molécula de GLC. En los grandes organismos este proceso se realiza en la mitocondria de la célula, por lo que se le conoce como el generador energético de la célula. Estos dos procesos, glucólisis y OP, y su regulación con el objetivo de nuestro estudio.

Aunque la glucólisis y la OP son los principales caminos para generar energía, las células y los tejidos tienen otros mecanismos de producción y almacenamiento de energía. Por ejemplo, la fosfocreatina (PCr) puede actuar temporalmente como un regulador en los periodos

de alta demanda de energía, como es el caso de procesos musculares, en los que, al igual que en procesos metabólicos del cerebro, aparece en grandes cantidades para desarrollar sus funciones de regulador.

Por último, GLC no es el único sustrato involucrado en la glucólisis. Algunas células pueden obtenerlas de otras formas, como del glucógeno (en mamíferos) o almidón (en plantas). Estas reservas locales pueden aprovecharse durante los periodos de alta demanda de energía o durante los periodos de energía limitada. Para el caso de nuestro estudio se supondrá que los nutrientes en forma de GLC y oxígeno molecular (O_2) están presentes en concentraciones suficientes. Sin embargo, otros sustratos pueden entrar a la célula en algún punto intermedio del metabolismo energético.

En este contexto, el lactato (LAC) ha sido considerado como un producto indeseable de la glucólisis anaeróbica, aunque ahora es pensada como que juega un papel importante en el ME en los tejidos neuronales. Específicamente, el LAC es fácilmente convertido en PYR a través de la acción reversible del lactato deshidrogenasa (LDH), y por tanto puede alimentar a la OP. En las neuronas esta reacción puede ocurrir dentro de la mitocondria, la cual sugiere que el LAC, y no el PYR, pueda ser el sustrato para la OP. Como una comparación, GLC tiene que ir en la secuencia de las nueve reacciones de glucólisis para producir PYR. Para la regulación del ME con LAC, puede ser supuesto como un sustrato que complementa el uso de GLC.

La Figura 18 ilustra la estructura de un modelo matemático para el ME. El diagrama muestra en líneas gruesas las trayectorias de las reacciones, mientras que en líneas punteadas muestra los mecanismos de regulación. La regulación bioquímica de las trayectorias del ME deben ser analizadas por la cinética enzimática, y como resultado se tendrán modelos matemáticos detallados del ME de varias células y tejidos. El modelo genérico (Cloutier y Wellstead, 2009) se presenta a continuación, describiendo diferentes subsistemas:

- a) Glucólisis: reducida en tres reacciones (v_{HK} , v_{PFK} y v_{PK}).
- b) Acumulación de fructuosa-2,6-bifosfato (F26P): como activador de la glucólisis a través de la reacción de v_{PFK2} .
- c) Fosforilación Oxidativa, OP (v_{OP}): regulada por la disponibilidad de PYR, ADP y el estado energético.
- d) Fosfocreatina, PCr: regulada con la reacción de creatina quinasa (v_{CK}).

e) Lactato: consumido o excretado por la enzima deshidrogenasa LAC (v_{LDH}) y el suplemento externo de LAC (v_{LAC}).

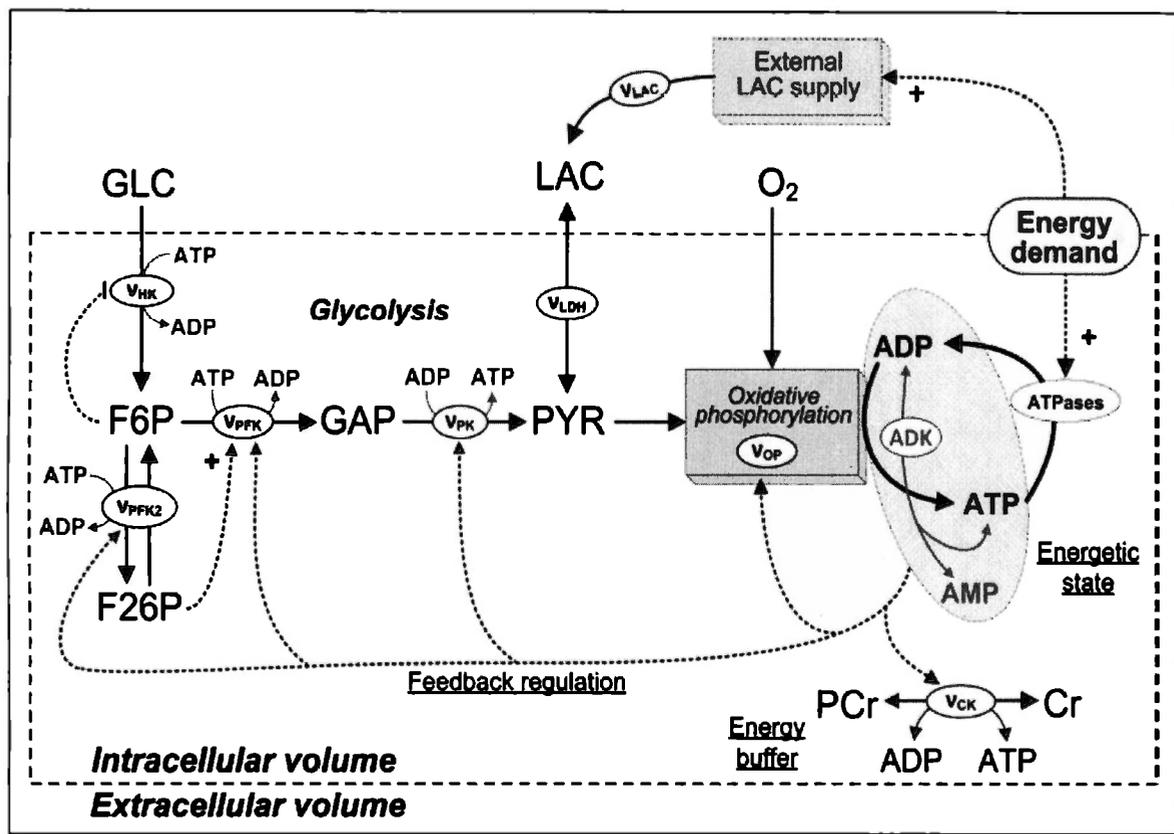


Figura 18. Modelo genérico del metabolismo energético (Cloutier, 2009)

Dentro de este estudio se desarrollará un marco de control para la regulación del ME. El objetivo es revelar las características esenciales de este control mediante un lenguaje clásico enfocado a revelar los mecanismos y estructuras más básicas de control.

Los parámetros y concentraciones de estado estable están basados en modelos genéricos y estudios descritos más adelante en los resultados de las simulaciones de este modelo. Algo que falta por definir cuantitativamente son las estructuras de control que se pretenden observar y estudiar a lo largo del análisis de los sistemas biológicos, y de los cuales se puede tener ya una idea a partir de las ideas descritas en la introducción de la sección 3.4, que en sistemas vivos pueden modelarse como lo muestra la Figura 19, mediante esquemas conocidos de control que pueden abstraerse a los esquemas de metabolismo energético que estamos estudiando y que se determinarán más adelante y que involucran regulaciones enzimáticas, acumulación metabólica y regulación por PCr para la generación de energía (ATP)

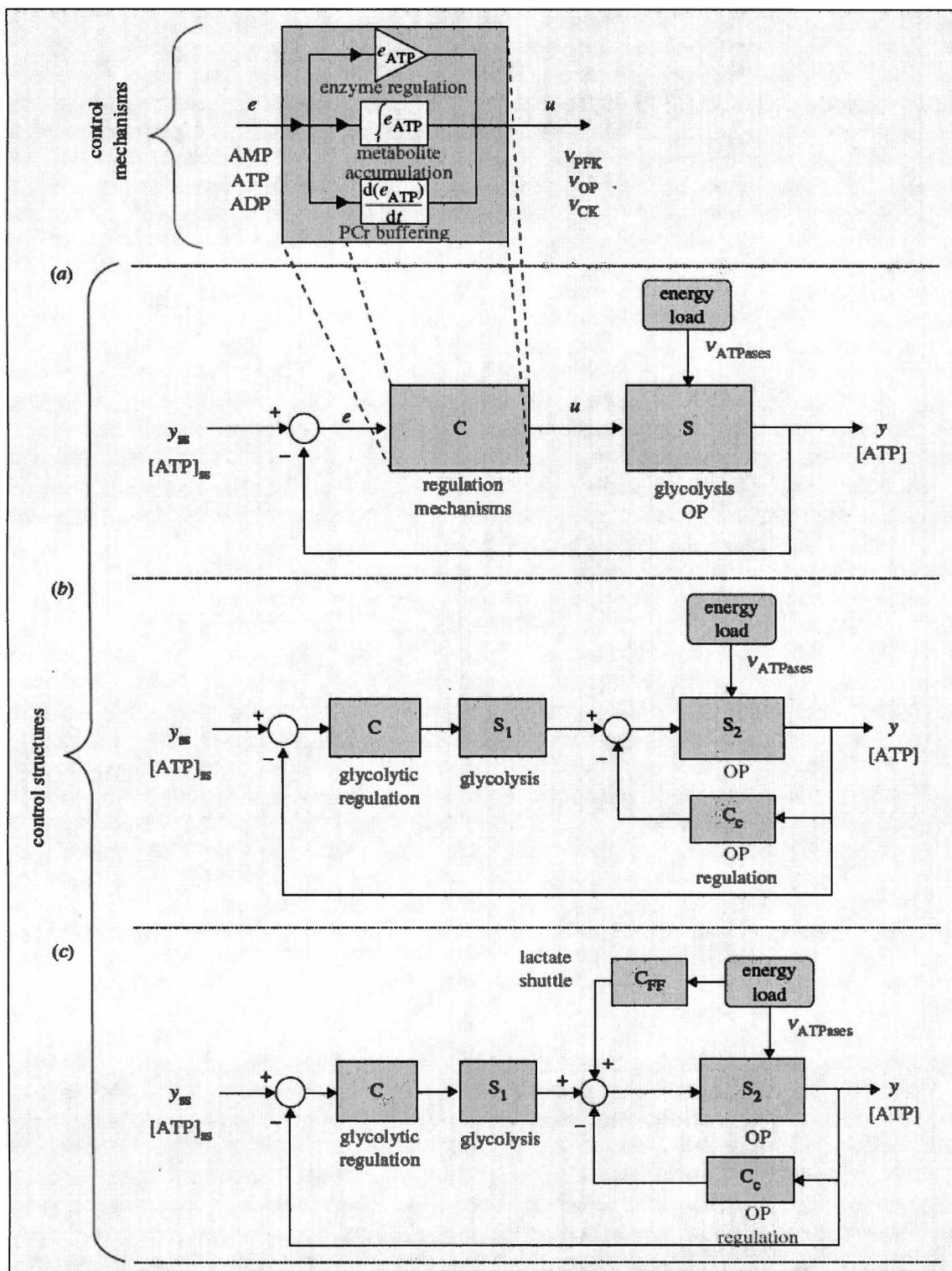


Figura 19. Mecanismos y estructuras de control del ME. (a) Estructura general para el sistema (S), con entrada (u) manejada por el controlador (C). (b) Control en cascada (C_c) para acelerar la respuesta. (c) Control con alimentación hacia adelante (CFF), donde un cambio en la carga es usado directamente para acelerar la regulación. Los mecanismos biológicos se muestran en gris. (Cloutier, 2009)

3.4.2 Un modelo integrador dinámico del metabolismo energético del cerebro usando medidas neuroquímicas *in vivo* (Cloutier et.al., 2008)

Existen aproximaciones de los sistemas del metabolismo energético del cerebro mediante modelado. Algunos mecanismos como el ciclo del glutamato entre neuronas y astrocitos, y el almacenamiento de glucógeno en astrocitos se han implementado. La única característica del modelo es su calibración usando información *in vivo* de la glucosa y lactato en presencia de movimientos libres de una rata ante varios tipos de estímulos. Los modelos matemáticos permiten probar las diferentes hipótesis biológicas que se presentan en el laboratorio mediante simulaciones. Para mediciones locales, cuantitativas y químicas se hace uso de muestras electroquímicas *in vivo*, con lo que se obtienen datos de animales vivos en movimiento sujetos a diferentes estímulos. Para ello se utilizan electrodos voltamétricos en un área específica del cerebro para monitorear los cambios.

El modelo ha sido usado para desarrollar experimentos con perturbaciones estimuladas que muestran que la división del glucógeno en astrocitos es significativamente activa durante la estimulación sensorial. Este mecanismo provee una entrada adicional de sustrato energético durante fases de alto consumo. Para fines de validación, se inyectan 50 μ M de propranolol en el cerebro de la rata comparándolo con el modelo de las salidas. El propranolol afecta la dinámica de la glucosa durante la estimulación, y esto es precisado en el modelo con la reducción en la ruptura de glucógeno en astrocitos. La capacidad de predicción del modelo fue verificada usando información de un sensor de estimulaciones que no fue usado por el modelo de calibración. Finalmente se hizo un análisis sensitivo de los parámetros de modelo, lo que mostró que el control del metabolismo energético y los procesos de transporte son críticos en el comportamiento metabólico del tejido cerebral.

Un método clásico para medir o estimar las tasas de tiempo de las reacciones metabólicas es el análisis de balance de flujos (Varma y Palsson, 1994). Este análisis requiere de estimaciones de flujos en las membranas celulares, pero dicho análisis se complica cuando se incluyen varios tipos celulares, como podrían ser las neuronas y los astrocitos, como se sugiere en el esquema de la Figura 20. Además otra de sus limitaciones es que sólo se pueden utilizar en condiciones de estado estable, dando como resultado que la respuesta del cerebro al estímulo es intrínsecamente transitoria. Al crear un modelo matemático para un sistema biológico una parte fundamental es su validación. Esto puede lograrse probando la capacidad predictiva del modelo para predecir resultados de datos experimentales que no se usaron en el modelo (Haefner, 1996).

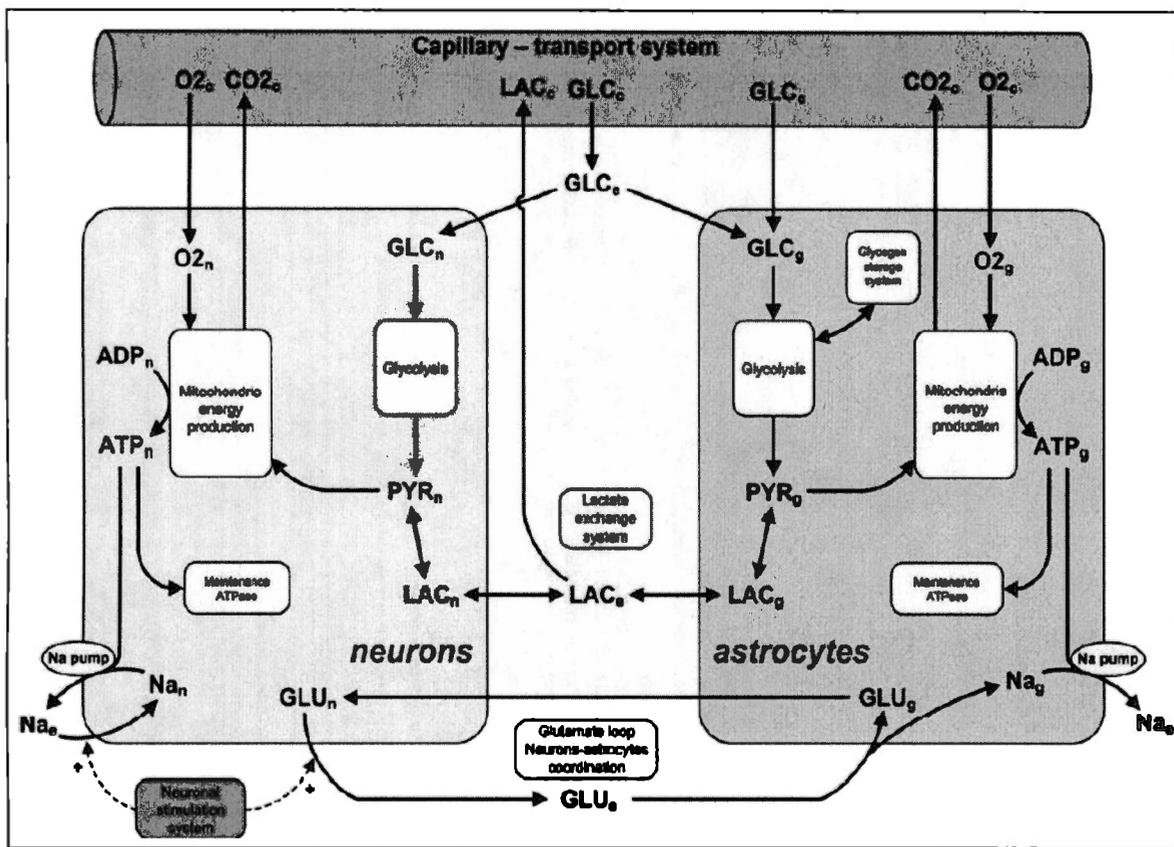


Figura 20. Vista esquemática del modelo para el metabolismo de neuronas y astrocitos. (Cloutier, 2008)

La neuroimagenología permite obtener información sobre las funciones metabólicas del cerebro a través de la cuantificación y localización de la actividad cerebral. La regulación metabólica se compone de todas las posibles interacciones entre moléculas (genes, enzimas, metabolitos, etc). Para poder evaluar de forma correcta el metabolismo energético es necesario integrar:

- Interacciones célula-célula a través del espacio extracelular.
- Condiciones transitorias únicas del ambiente cerebral.
- Interacciones intracelulares y regulaciones que gobiernan todo el metabolismo del tejido.

La coordinación metabólica entre neuronas y astrocitos se da a través del glutamato, los astrocitos lo liberan a través del co-transporte de sodio (Na).

En este modelo se utilizan cinco reacciones para describir la glucólisis incluyendo la regulación mitocondrial que permite realizar bloqueos metabólicos en presencia de altos niveles de energía.

Los datos que maneja el modelo simulan una estimulación de pellizco en la cola de roedores durante cinco minutos. Los parámetros cinéticos están basados en mediciones *in vivo*, para los cuales se consideran cuatro compartimentos: neurona, astrocitos, capilares y el espacio extracelular. El modelo describe:

- 13 estados independientes para las neuronas.
- 14 estados independientes para astrocitos.
- 3 estados extracelulares
- 4 estados capilares

Para un total de 44 ecuaciones cinéticas, 34 ecuaciones diferenciales, con 63 parámetros cinéticos y 26 constantes físicas (Cloutier y Bolger, 2009).

Durante el análisis de sensibilidad del modelo se determinó que el control de la energía metabólica y el transporte son críticos en el comportamiento metabólico del cerebro. Este modelo se utiliza para simular la utilización de glucógeno, cuya degradación aumenta considerablemente durante la estimulación sensorial. El ciclo del glutamato se describe con:

- La liberación de glucógeno por las neuronas.
- Limpieza del espacio extracelular por astrocitos mediante el co-transporte de Na.
- Transferencia no estimulante del glutamato de vuelta a las neuronas.

Para realizar las diferentes simulaciones se variaron los parámetros de V_n^1 , V_n^2 y t_{stim} para los diferentes estímulos, con los valores de la siguiente tabla:

Parámetros	Sujetar	Pellizcar
V_n^1	0.019	0.041
V_n^2	1.6	2.56
t_{stim}	2	2

Tabla 1. Diferentes estímulos aplicados

Muchos de los parámetros cinéticos con excepción de la PFK no provocaron grandes cambios dentro de la respuesta del modelo. Esto sugiere que el modelo metabólico es un generador de energía robusto que es controlado por las diferentes necesidades energéticas.

Los resultados de la reproducción de resultados de estos experimentos y las pruebas a perturbaciones se encuentran en la sección 5.2.3.2 de este documento.

3.5 Enfoque anatómico y de sistemas energéticos a la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson puede comenzar entre los 45 y 55 años. Se asocia con degeneración neuronal en la sustancia negra y, en menor grado, en el globo pálido, el putamen y el núcleo caudado. La degeneración de las neuronas de la sustancia negra que envían sus axones al cuerpo estriado da como resultado la reducción de la liberación de dopamina dentro del cuerpo estriado. Esto lleva a la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos de las neuronas postsinápticas en el tejido estriado. Los pacientes muestran los siguientes signos y síntomas:

- **Temblores:** es el resultado de la contracción alternante de agonistas y antagonistas. El temblor es lento y más evidente cuando los miembros están en reposo. Desaparece durante el sueño. Debe distinguirse del temblor de intención, que sólo ocurre cuando se intenta un movimiento activo dirigido.
- **Rigidez:** si el temblor está ausente, la rigidez se siente como una resistencia al movimiento pasivo y a veces se denomina rigidez plástica. Si hay temblor, la resistencia muscular es superada por una serie de sacudidas, denominada rigidez en rueda dentada.
- **Bradicinesia:** hay dificultad para iniciar y completar movimientos nuevos. Los movimientos son lentos, el rostro es inexpresivo y la palabra es arrastrada y sin modulación. Se pierde el balanceo de los brazos al caminar.
- **Trastornos posturales:** estando de pie, el paciente permanece inclinado y con los brazos flexionados. Camina con pasos cortos y a menudo no puede detenerse.
- **Rigidez:** se refiere principalmente al incremento en la resistencia muscular al llevar a cabo movimientos que aparentemente no presentan ninguna dificultad; como la marcha al caminar, etc.
- **Hipocinesia:** se presenta una reducción en la amplitud de los movimientos del individuo.
- **Acinesia:** es la ausencia de movimientos espontáneos como el movimiento de los brazos al caminar.
- **Hipomimia:** se refiere a la pérdida de la mímica facial.
- **Hipofonía:** es la pérdida del volumen de la voz.
- **Micrografía:** es la disminución de la amplitud y velocidad de la escritura, así como en el tamaño de la misma.

- Pérdida de reflejos: disminución en los reflejos de postura, algunos pacientes presentan caídas y congelamiento principalmente al inicio de movimientos voluntarios como son la marcha, etc.
- Anorexia: se refiere a la falta de apetito en los pacientes.
- Babeo (Dawson, 2003).

La enfermedad puede tratarse mediando la elevación de dopamina en el encéfalo. Lamentablemente la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica pero su precursor inmediato la L-dopa sí, y se puede usar en su lugar. La L-dopa es captada por las neuronas dopaminérgicas en los núcleos basales y convertida en dopamina. La selefilina, una agente que inhibe la monoaminoxidasa (encargada de destruir la dopamina), también es beneficiosa para el tratamiento. Existe evidencia de que la selegilina puede lentificar el proceso de degeneración de las neuronas secretoras de dopa en la sustancia negra (Snell, 2001).

Los tipos de temblores más comunes son en estado de reposo cuando una parte del cuerpo se encuentra descansando sobre una superficie y se mueve de forma involuntaria (descansar un brazo sobre una mesa).

También existen los temblores de acción que ocurren durante una acción voluntaria. Puede ser postural, al tratar de mantener una parte del cuerpo fija contra la fuerza de gravedad (estirar un brazo), o puede ser cinético, durante un movimiento voluntario. Los temblores cinéticos pueden ser isométricos, durante la contracción muscular contra una superficie fija (empujar una pared); de intención, cuando la amplitud del temblor aumenta cuando la extremidad se acerca al objetivo a tocar (movimiento mano nariz); y de tarea específica, cuando el temblor se exagera al cumplir una tarea específica (escribir).

Se estima que la enfermedad de Parkinson afecta al 1% de la población arriba de los 65 años de edad. Generalmente los temblores afectan al 75% de los pacientes con enfermedad de Parkinson. El temblor de la enfermedad tiene una frecuencia de 4-6 Hz, que puede acelerarse con la actividad mental, el estrés o cuando se realiza movimiento con otra parte del cuerpo. Por lo general el temblor afecta las extremidades superiores, las piernas y la mandíbula.

La incapacidad producida por la enfermedad de Parkinson es proporcional a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. El gingo biloba, un suplemento botánico, produce una serie de efectos positivos en el funcionamiento neuronal, incluyendo la mejora en el metabolismo de la glucosa, efectos antioxidantes, aumento en la síntesis y liberación de acetilcolina, así como un aumento en los receptores colinérgicos (Tremor, 2002).

El tratamiento está dividido en el tratamiento inicial y de las complicaciones que los pacientes presentan con posterioridad, cabe mencionar que el tratamiento es personalizado, es decir, depende del paciente y de los síntomas que este presenta. Existen controversias sobre qué tipo de fármacos utilizar para el tratamiento de la EP, a los cuales el más recomendable es la Levodopa, la cual se considera con efectos neuroprotectores a largo plazo, sin embargo existen teorías que proponen que es un factor de complicaciones a futuro, por lo que algunos investigadores proponen agonistas dopaminérgicos.

La causa de la enfermedad de Parkinson sigue siendo desconocida a pesar de ser la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente. Existe consenso en cuanto a que es una enfermedad de factores multifactoriales. Por esta razón un acercamiento por medio de modelos matemáticos puede presentar varias ventajas debido a su bajo costo, se pueden estudiar los mecanismos de la enfermedad sin necesidad de tener un acceso directo al organismo. Junto con esto se encuentra la posibilidad de analizar los diferentes procesos desde muchos puntos diferentes además de que es posible repetir y reproducir dichas pruebas (Wellstead y Cloutier, 2010).

En la hipótesis multifactorial existen una serie de factores que pueden clasificarse de la siguiente manera:

- La carga genética.
- Sucesos a lo largo de la vida.
- El impacto de dichos sucesos en los sistemas neuroquímicos que determinan la evolución de la enfermedad de Parkinson.

Entre otros factores que se ven involucrados en la aparición es la calidad en la alimentación en los pacientes, algunas sustancias tóxicas que se encuentran en el ambiente pueden tener efectos neurodegenerativos (apoptosis o mutaciones genéticas). Algunas de las sustancias tóxicas que se pueden inducir la aparición de la EP son:

- Paraquat: la exposición a este herbicida (N,N'-dimetil-4,4'-bipiridimiun) incrementa el riesgo a presentar enfermedad de Parkinson, debido a que la toxicidad de esta sustancia aparece al presentarse formación de radicales superóxidos. De forma específica provoca la degeneración en las neuronas dopaminérgicas.
- Rotenone: esta sustancia se encuentra de forma natural en algunas plantas tropicales y pertenece a la familia de los rotenoides, puede ser utilizada como insecticida o veneno, esta sustancia se caracteriza por inhibir el complejo I mitocondrial (NADH).

- **MPTP:** (1-metil-4-fenil-1,2,3,5-tetrahidropiridina) es una sustancia neurotóxica contaminante que produce daños irreversibles y severos que son característicos de la enfermedad de Parkinson, esta se descubrió debido a que anteriormente una droga análoga llamada MPPP con una estructura química muy similar a la del MPTP producía en adictos jóvenes el síndrome parkinsoniano. Esta sustancia tiene como efecto la degeneración de la zona cerebral llamada putamen, la cual es rica en neuronas dopaminérgicas (Dauer, 2003).

Siendo estos los principales factores es adecuado pensar que el modelado del metabolismo energético del cerebro utilizando un acercamiento ingenieril podría abrir las puertas a nuevos descubrimientos. Debido a que en dicho modelo se pueden integrar una serie de factores patogénicos, además de un estudio más profundo sobre los efectos del metabolismo cerebral mermado por estos factores.

Se tiene evidencia de que un sistema metabólico disminuido puede facilitar el desarrollo de la enfermedad. El metabolismo único de las neuronas y su gran demanda de energía sugieren que estas células son especialmente sensibles a las fallas energéticas. Las evidencias son las siguientes:

- Las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra son las más vulnerables a daños por EP. A su vez son las neuronas que más energía requieren dado que tienen alrededor de 370,000 sinapsis por neurona dopaminérgica, y tienen axones mucho más largos y complejos. Esto resulta en que su demanda energética sea dos órdenes de magnitud mayor a la de cualquier otra célula en el cerebro.
- Neuronas con gran demanda energética, aquellas con axones largos altamente mielinizados, también son vulnerables.
- El daño mitocondrial debido a toxinas o estrés oxidativo se ha asociado a la EP. El estrés oxidativo se encuentra en mayor proporción en aquellas células con mayor cantidad de sinapsis, como podrían ser las neuronas dopaminérgicas.
- El trauma craneal también se ha asociado a presentar predisposición a la EP debido a que el daño físico de los sistemas capilares o astrocíticos pueden comprometer el sistema encargado de regular la energía neuronal.
- La acumulación de la proteína alfa-sinucleína en pacientes con EP sugieren fallas en los mecanismos de eliminación de proteínas (Wellstead, 2010).

Pero para poder tener una mejor comprensión de los cambios que provoca la EP dentro del cuerpo es necesario ahondar en la anatomía y fisiología en estados normales. Debido a que es una enfermedad neurodegenerativa, el principal órgano afectado es el cerebro, pero no se ve afectado en su totalidad, por lo que sólo se describirán las zonas más afectadas.

3.5.1 Neuroanatomía funcional

La sustancia negra del mesencéfalo y los núcleos subtalámicos del diencefalo están estrechamente relacionados desde el punto de vista funcional con las actividades de los núcleos basales. Las neuronas de la sustancia negra son dopaminérgicas e inhibitorias y tienen muchas conexiones con el cuerpo estriado. Las neuronas de los núcleos subtalámicos son glutaminérgicas y excitadoras y tienen muchas conexiones con el globo pálido y la sustancia negra (Snell, 2001).

La sustancia negra es un gran núcleo motor situado a lo largo del mesencéfalo. El núcleo está compuesto por neuronas multipolares de tamaño intermedio que poseen gránulos de inclusión de pigmento melánico dentro de su citoplasma. La sustancia negra está relacionada con el tono muscular y se conecta con la corteza cerebral, la médula espinal, el hipotálamo y los núcleos basales (Snell, 2001).

Los núcleos basales ayudan en la regulación del movimiento voluntario y en el aprendizaje de las habilidades motoras. En la Figura 21 se muestran las vías de los núcleos basales que muestran los neurotransmisores conocidos.

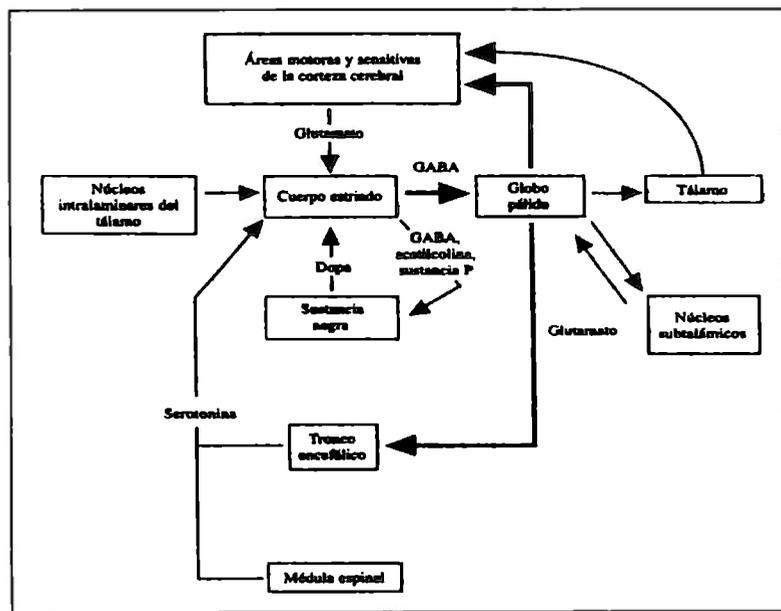


Figura 21. Vías de núcleos basales (Snell, 2001)

Las diferentes células que constituyen el cerebro, son las responsables de la comunicación a través del sistema nervioso y se caracterizan por sus diferentes formas y tamaños. También se incluyen las células de soporte, como son los astrocitos y los oligodendrocitos. Además de otras células especializadas encargadas de optimizar la función neuronal, proveer el mantenimiento de las diferentes funciones y proteger al sistema nervioso.

3.5.2 Proceso de glucólisis

A continuación se describe uno de los procesos químicos específicos que ocurren dentro del cerebro: la obtención de energía por parte de la glucólisis, proceso conocido como glucólisis, y es el proceso fundamental de obtención energética del cerebro.

En los organismos vivos, la energía se obtiene de los alimentos, los cuales aportan nutrientes que se metabolizan para poder realizar sus funciones primordiales. Esto se lleva a cabo primordialmente a través de los procesos metabólicos que se llevan a cabo en el organismo. Uno de las principales vías metabólicas que permiten la mayor aportación de energía al organismo es la vía de la glucólisis, la cuál será de vital importancia en el proyecto a realizar.

Sin embargo, es necesario partir de la generación de una molécula que es vital en el rompimiento de las moléculas de glucosa; el Adenosín Trifosfato (ATP), el cual está formado por una molécula de adenina, una de ribosa y tres moléculas de fosfato, es importante mencionar que dicha molécula tiene su síntesis en los organelos de la célula llamados mitocondrias. Durante la transformación de glucosa, ácidos grasos o proteínas, se captura en las células energía y ésta se utiliza para formar ATP a partir de ADP y fosfato. El ATP es capaz de liberar energía en forma de calor o proporcionar una cantidad considerable de energía a otras moléculas, perdiendo por hidrólisis su fosfato terminal. La molécula de ATP se hidroliza en un proceso exógeno, el cual se define como un proceso en el cual se libera energía calorífica, para dar una molécula de ADP y una molécula de fosfato (Pi).

Una vez terminada la hidrólisis enzimática, el ATP se puede regenerar rápidamente en la célula a partir de una molécula de ADP y Pi para posteriormente volver a ser portador de energía, la mayor parte del ATP se genera de una molécula de ADP mediante un proceso denominado fosforilación oxidativa la cual es el proceso en el que se oxidan nutrientes como la glucosa o los ácidos grasos y se utiliza la energía libre que se obtiene para sintetizar ATP. Este ciclo es de vital importancia para el metabolismo y hace del ATP la pieza fundamental de los sistemas vivos, es decir esta molécula juega un papel importante en la producción de energía, sin embargo su vida media biológica en la célula es de aproximadamente un minuto.

Uno de los principales atributos del ATP es la enorme cantidad de energía libre por mol que esta molécula aporta, la cual es de aproximadamente 7300 calorías, es decir, la energía liberada por la descomposición de la molécula de ATP es suficiente para inducir casi cualquier reacción química en el organismo si y sólo si se logra una transferencia adecuada de la energía.

La molécula de ATP se genera principalmente por tres procesos:

- Combustión de los hidratos de carbono: particularmente de la glucosa, sin embargo es posible obtenerlo de otras azúcares, especialmente las pentosas como la fructosa; este proceso se lleva a cabo en el citoplasma de la célula a través del proceso llamado glucólisis anaerobia y en las mitocondrias por medio del ciclo aerobio del ácido cítrico.
- Combustión de los ácidos grasos: la cual se lleva a cabo en las mitocondrias a través de la β -oxidación.
- Combustión de las proteínas: la cual hidroliza componentes aminoácidos, y la descomposición de éstos lleva hacia compuestos intermedios del ciclo del ácido cítrico, dando como resultado Acetil Coenzima A y dióxido de Carbono.

Entre los principales procesos en los que interviene la molécula de ATP se encuentran la síntesis de glucosa a partir de los ácidos lácticos y ácidos grasos a partir de acetil Coenzima A, colesterol, fosfolípidos, hormonas, contracción muscular, conducción de los impulsos nerviosos, la absorción activa y un número bastante amplio de moléculas que son necesarias para la homeostasis del organismo. Sin embargo la formación de urea en el organismo es un proceso vital en el cuerpo debido a la toxicidad que se origina a partir del amoniaco de los líquidos corporales, por lo tanto esta reacción juega un papel muy importante pues mantiene la concentración de amoniaco en niveles muy bajos.

3.5.2.1 Control de la liberación energética celular

Los mecanismos por los cuales una enzima cataliza una reacción química se basan en la unión inicial de aquella con alguno de los sustratos de la reacción. De esta forma se alteran las fuerzas de unión al sustrato lo suficiente como para que reaccione con otras sustancias. Debido a esto, la velocidad general de la reacción química depende tanto de la concentración de la enzima como del sustrato que posteriormente se une a ella. Esta reacción se puede expresar en la siguiente ecuación:

$$\text{Velocidad de la reacción} = \frac{k_1 x [\text{enzima}] x [\text{sustrato}]}{k_2 x [\text{sustrato}]}$$

Esta ecuación se denomina ecuación de Michelis-Menten y demuestra que cuando existe una gran concentración de sustrato, la velocidad de reacción depende casi exclusivamente de la concentración de la enzima. De esta forma, cuando aumenta la concentración de la enzima, la velocidad de reacción es directamente proporcional a la concentración.

Cabe también mencionar que se puede apreciar que la concentración de sustrato disminuye lo suficiente pues sólo se requiere una pequeña porción de la enzima para la reacción, entonces la velocidad de reacción se vuelve directamente proporcional a la concentración de la enzima y el sustrato.

En el organismo, casi todas las reacciones químicas se producen en serie, es decir, el producto de una reacción actúa como el sustrato de la siguiente y así sucesivamente para una reacción de n pasos). Es por eso que la velocidad global de una serie de reacciones químicas depende de la velocidad de reacción del paso más lento de la serie, el cual es definido como paso limitante de la velocidad de toda la serie reactiva.

ADP como regulador de la velocidad energética

Un punto bastante importante en la regulación de las moléculas de ATP es la concentración celular de ADP, de modo que casi todas las reacciones químicas que dependen del ADP son bastante lentas. Por lo que el ADP es uno de los factores principales que limitan la velocidad de casi todas las reacciones metabólicas energéticas. Es decir, cuando una célula se activa, en cualquiera de sus actividades, el ATP se transforma en ADP, por lo que la concentración de ADP es directamente proporcional al grado de actividad de la célula, es decir, la concentración de ADP aumenta conforme aumenta la actividad de la célula. Es entonces cuando el ADP acelera, a continuación y de forma automática, la velocidad de todas las reacciones que culminan con la liberación metabólica de energía de los alimentos. Así es como la cantidad de energía liberada dentro de las células se controla por su grado de actividad. Es por este motivo que el ADP acelera la velocidad de todas las reacciones que terminan en la liberación de energía.

La principal fuente de energía de cualquier célula es el ATP (Adenosín Trifosfato), es una molécula que está presente en todo el citoplasma y el nucleoplasma de todas las células y prácticamente todos los mecanismos fisiológicos que requieren energía lo obtienen directamente de él. El 90% se obtiene de la glucosa que entra al organismo por medio de la digestión. Determinados compuestos, entre ellos el ácido láctico, el glicerol, el ácido pirúvico y algunos aminoácidos desaminados se pueden transformar también en glucosa.

Los medios más importantes para liberar energía de la molécula de glucosa son iniciados por la glucólisis. Glucólisis significa partición de la molécula de glucosa para formar dos moléculas de ácido pirúvico. Pero este proceso sólo proporciona una eficacia del 43% para la síntesis de ATP, ya que el 57% restante se pierde en forma de calor. En la Figura 22 se ve la secuencia de reacciones químicas necesarias para llevar a cabo la glucólisis.

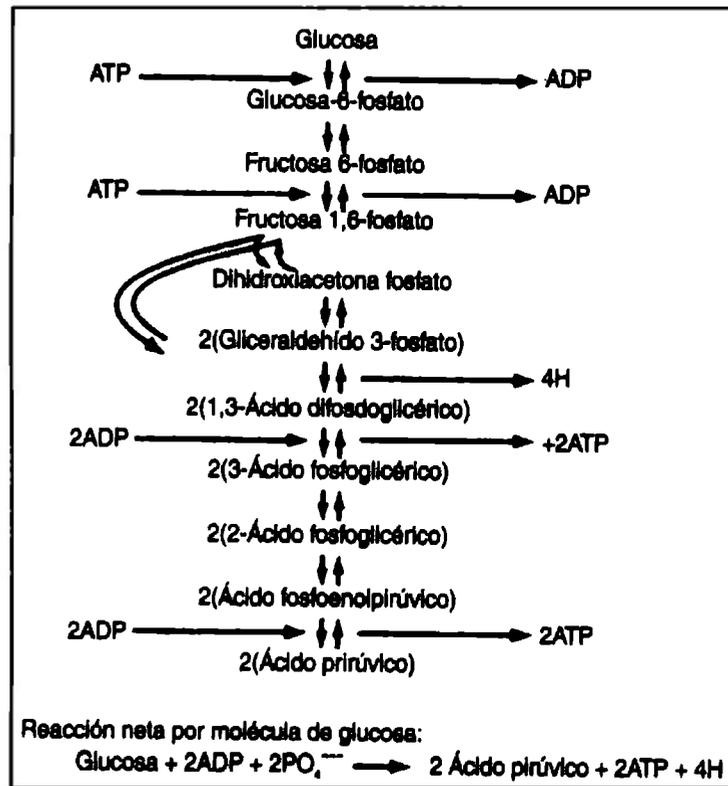


Figura 22. Reacciones de glucólisis (Guyton, 2001)

Durante la glucólisis, se forman cuatro moléculas de ATP, aunque se consumen dos de ellas para la fosforilación inicial de la glucosa con la que empieza el proceso. Esto proporciona una ganancia neta de dos moléculas de ATP.

El siguiente paso en la degradación de la glucosa consiste en convertir dos moléculas de ácido pirúvico en otras dos de acetil coenzima A de acuerdo con las siguientes reacciones, mostradas en la Figura 23.

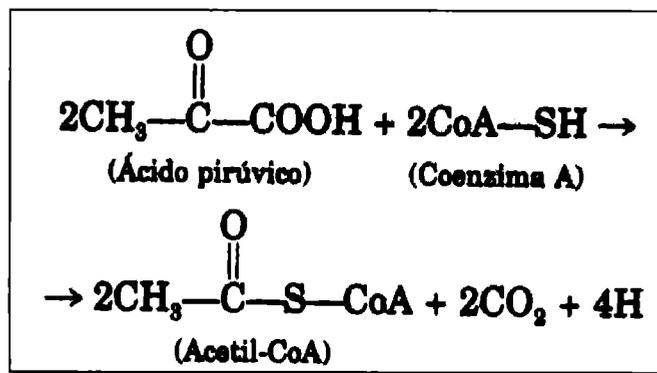


Figura 23. Degradación de glucosa (Guyton, 2001)

Al siguiente paso en la degradación de la molécula de glucosa se le denomina ciclo del ácido cítrico. En este ciclo la porción de acetil-CoA se degrada a CO_2 y átomos de H. En la Figura 24 se puede ver la reacción total de la glucosa después de pasar por el ciclo del ácido cítrico.

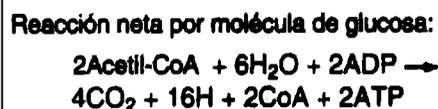


Figura 24. Reacción de glucosa (Guyton, 2001)

Durante cada vuelta por el ciclo del ácido cítrico, se forma una molécula de ATP. Sin embargo, debido a que cada molécula de glucosa se divide en dos moléculas de ácido pirúvico, por cada molécula de glucosa metabolizada ocurren dos vueltas del ciclo con una producción neta de dos moléculas más de ATP.

La reacción mostrada en la Figura 25 permite la liberación del H en paquetes de dos hacia el líquido intracelular.

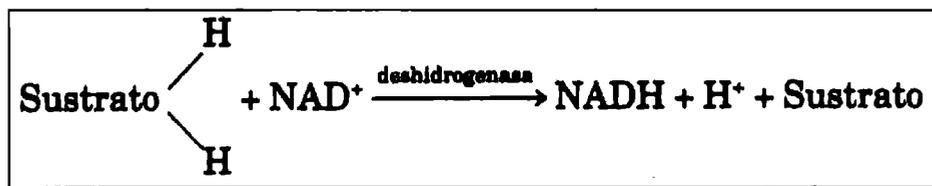


Figura 25. Liberación de hidrógeno (Guyton, 2001)

Sumando todas las moléculas de ATP formadas, nos encontramos con un máximo de 38 moléculas de ATP generadas por cada molécula de glucosa degradada hacia dióxido de carbono y agua. Casi el 90% del ATP total producido en el metabolismo de la glucosa se forma

durante la oxidación posterior de los átomos de hidrógeno que se liberaron en las primeras fases de degradación de la glucosa. Esto representa una eficacia máxima global de transferencia de energía del 66%, lo demás se convierte en calor (Guyton, 2001).

3.5.2.2 Mecanismos de control de glucólisis

La liberación continua de energía a partir de la glucosa cuando las células no necesitan energía supondría un enorme desorden. La glucólisis y la posterior oxidación de los átomos de hidrógeno están controladas según las necesidades de ATP de las células, esto se consigue por múltiples mecanismos de control. Uno de ellos está en los efectos de las concentraciones celulares del ADP y del ATP que regulan el funcionamiento de las reacciones químicas. El ATP ayuda a controlar el metabolismo por su efecto inhibitorio de la enzima fosfofructocinasa. Debido a que esta enzima participa en las etapas iniciales de la glucólisis el proceso se ve frenado al haber un exceso de ATP. Por el contrario el ADP tiene el efecto contrario, junto con el AMP, aumentando su actividad.

Otra forma de control es el ion citrato formado en el ciclo del ácido cítrico. Un exceso de este ion también inhibe la fosfofructocinasa

Incluso en condiciones de anoxia se sigue liberando una pequeña cantidad de energía mediante la glucólisis. Una etapa de este proceso, la obtención de ácido pirúvico, no necesita oxígeno; pero sólo se aprovecha el 3% de la energía. A esta liberación de energía se le conoce como energía anaerobia.

La formación de ácido láctico durante la glucólisis anaerobia permite liberar más energía anaerobia. Cuando las cantidades de ácido pirúvico y NADH+H comienzan a resultar excesivas estos productos reaccionan entre sí para formar ácido láctico de acuerdo a las reacciones de la Figura 26.

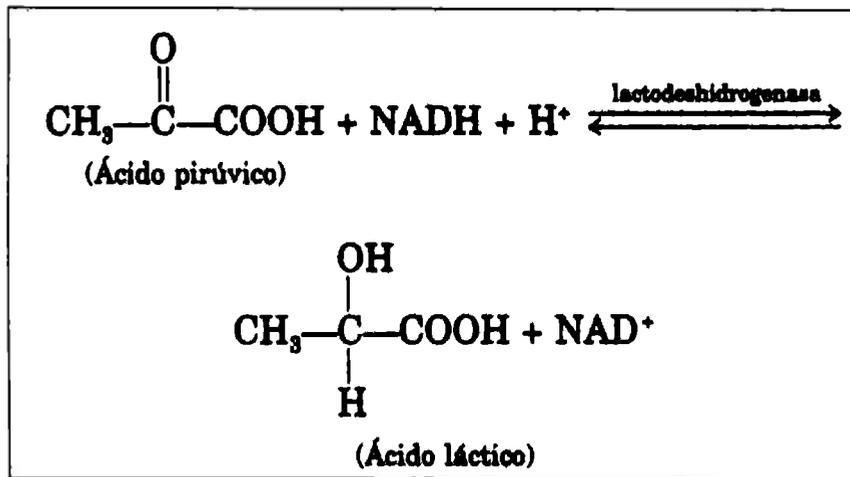


Figura 26. Formación de ácido láctico (Guyton, 2001)

Esto significa que en condiciones anaerobias la mayor parte del ácido pirúvico se convierte en ácido láctico, que se difunde fácilmente fuera de la célula. El ácido láctico representa una especie de desagüe por el que se vierten los productos finales de la glucólisis.

Cuando se vuelve a respirar oxígeno el ácido láctico se convierte rápidamente en ácido pirúvico y NADH+H, que posteriormente son oxidados para dar grandes cantidades de ATP. De esta forma, la gran cantidad de ácido láctico que se forma no se desperdicia, ya que al volver a recibir oxígeno puede convertirse en glucosa o se utiliza directamente para obtener energía (Guyton, 2001).

En la Figura 27 podemos ver la función de la Barrera Hematoencefálica (BHE), que es una interfaz celular entre el sistema nervioso central y el flujo sanguíneo. Sirve para mantener el fluido intersticial del medio para asegurar el funcionamiento óptimo de las neuronas. Esta barrera consiste en una capa endotelial de células con una elaborada red de procesos astrocíticos. El flujo de moléculas y otras sustancias (como podrían ser los fármacos) de la sangre al espacio intersticial de Sistema Nervioso Central (SNC) es restringido por la BHE. Las células endoteliales del SNC exhiben a su vez un bajo nivel de actividad pinocítica a través de la célula, por lo que sistemas de transporte moléculas específicos y del metabolismo de aminoácidos son características de este tipo de células.

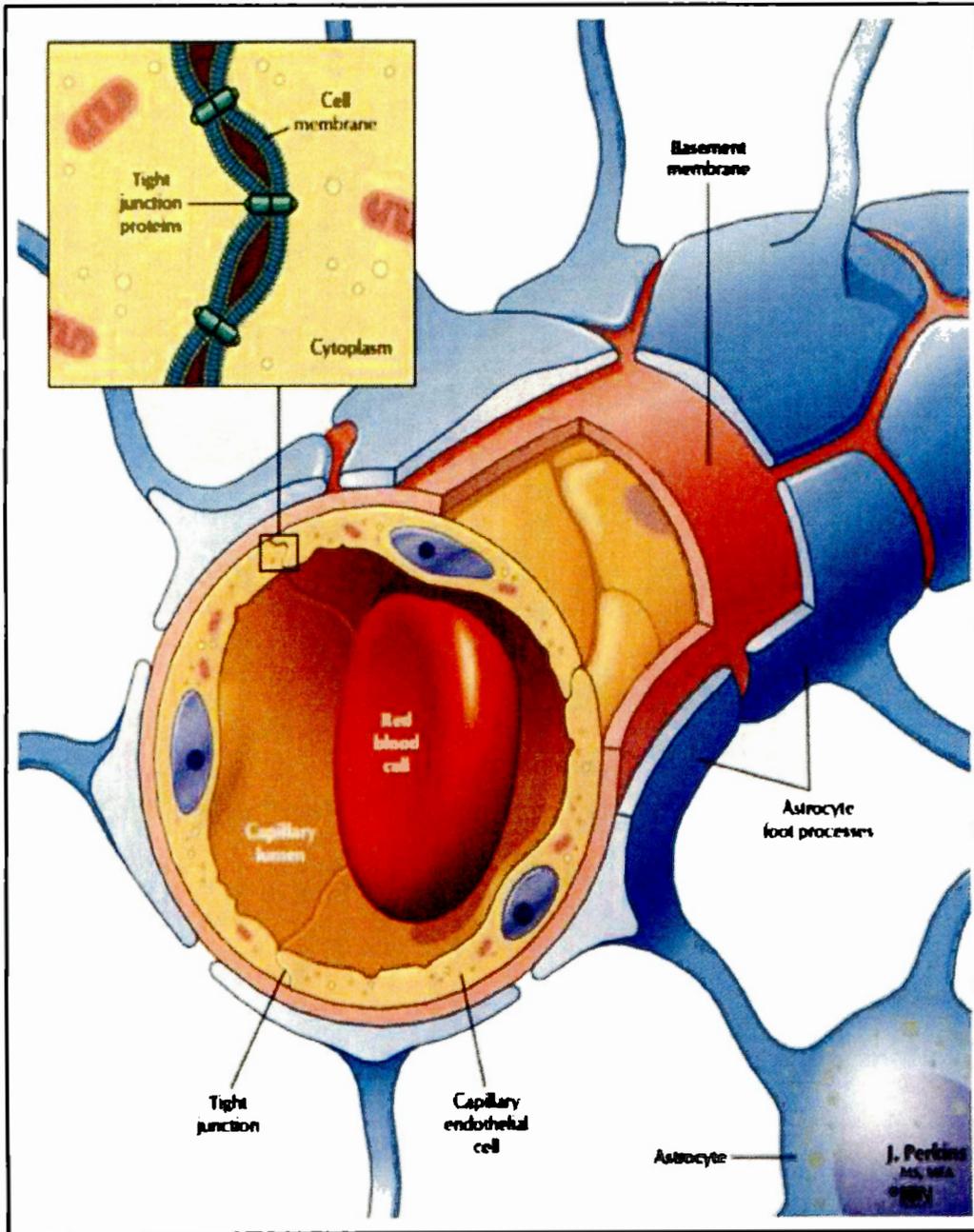


Figura 26. Barrera Hematoencefálica (BHE) (Snell, 2001)

3.5.3 Radicales libres

Se consideran radicales libres a aquellas moléculas que presentan en sus estructura atómica un electrón desapareado o impar en el orbital externo, obteniendo de esta manera una configuración espacial que genera alta inestabilidad, alta reactividad y una vida temporal, con una enorme capacidad para combinarse en la mayoría de los casos con las moléculas orgánicas siguientes: carbohidratos, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y derivados de cada uno de ellos.

Cabe mencionar que los radicales libres son elaborados continuamente como un producto del metabolismo normal de las células e inactivados por un conjunto de mecanismos enzimáticos y de atrapamiento. Al elevarse o disminuir las concentraciones fisiológicas de las especies reactivas de oxígeno puede encaminar importantes alteraciones funcionales. La aterosclerosis, el envejecimiento, el cáncer y enfermedades que son provocadas por degeneración celular son ejemplos de lo que causa el exceso de radicales libres en el organismo.

El oxígeno O_2 juega un papel fundamental ya que la mayor parte del oxígeno utilizado por el organismo humano es reducido a agua por acción del complejo citocromo-oxidasa de la cadena respiratoria mitocondrial. La mitocondria es el constituyente fundamental de la formación de radicales libres. Este fenómeno se efectúa a nivel de la cadena de transporte de electrones, la cual es la última etapa de producción de electrones de alta energía, y cuyo pasaje a través de la membrana interna mitocondrial genera un cambio eléctrico que aporta la energía necesaria para formar el ATP. En este proceso de fosforilación oxidativa el oxígeno actúa como aceptor final de electrones, adquiriendo un total de 4 electrones de moléculas con producción neta de dos moléculas de agua. Una consecuencia directa de este proceso es que entre los nutrientes iniciales y la generación de energía al final del proceso, se forman varias moléculas con diferente grado de oxidación, algunas de ellas pueden entregar 1 o 2 electrones al oxígeno y producir intermediarios parcialmente reducidos los cuales son radicales libres.

Debido a la alta inestabilidad de los radicales libres, estos al chocar con otra biomolécula le sustraen un electrón y como consecuencia la oxidan, perdiendo de esta manera su función específica en la célula, ya que se altera la permeabilidad provocando un edema y posteriormente la muerte celular. Otra molécula que es fundamental y resulta dañada por acción de los radicales libres es el ADN; pues el daño a los ácidos nucleicos produce alteraciones en las bases, lo que da como consecuencias serias el desarrollo de mutaciones y carcinogénesis por una parte, o la pérdida de expresión por daño al gen específico.

El daño a biomoléculas que determinan los radicales libres se ha implicado en el desarrollo de diversas patologías en diferentes sistemas como los que se mencionan a continuación:

- Enfermedades cardiovasculares: aterosclerosis, infarto del miocardio, diabetes.
- Enfermedades neuronales: enfermedad de Parkinson, Alzheimer, hiperoxia, isquemia o infarto cerebral.
- Enfermedades oculares: cataratas, daño degenerativo a la retina, fibroplasia retrolental.
- Enfermedades respiratorias: síndrome de dificultad respiratoria del adulto, cáncer de pulmones.
- Artritis reumatoidea.
- Síndrome autoinmune, nefrotoxicidad por metales.

Para poder defenderse de los radicales libres, el organismo cuenta con múltiples defensas que tiendan a impedir la formación de estos y que neutralicen los que ya están formados. Estas defensas se pueden reducir como se menciona a continuación:

- Modificar la reducción univalente mediante sistemas enzimáticos capaces de efectuar la reducción tetravalente consecutiva sin liberar a los intermediarios parcialmente reducidos. Esto lo logra con gran eficiencia el complejo citocromo-oxidasa de la cadena respiratoria mitocondrial.
- Enzimas especializadas son capaces de captar el radical anión superóxido, las cuales catalizan la dismutación de este radical para dar oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno, con una eficiencia tan grande que se acerque al límite teórico de la difusión.
- Un grupo de enzimas especializadas en neutralizar el peróxido de hidrógeno.
- Radicales hidróxilo pueden ser neutralizados por la vitamina E, el cual es un antioxidante efectivo y debido a su hidrofobicidad se encuentra en las membranas biológicas donde su protección es muy importante. La vitamina C también juega un papel muy importante ya que funciona como un agente reductor o donador de electrones y reacciona rápidamente con el radical hidroxilo y el anión superóxido.
- Está demostrado que los radicales libres son capaces de provocar daños o rupturas en las cadenas de la molécula de ADN e incluso de producir mutagénesis, por lo que existen mecanismos enzimáticos de reparación que permiten establecer la información genética.

Un punto importante en el desarrollo futuro de la investigación es la relación de antioxidantes con los radicales libres, primero es necesario aclarar la definición de un radical libre y este es toda sustancia que hallándose presente en bajas concentraciones respecto a las de un sustrato oxidable, retarda o previene la oxidación de dicho sustrato.

Esta acción se lleva a cabo de la siguiente manera; el antioxidante al colisionar con un radical libre le cede un electrón oxidándose y transformándose en un radical libre no tóxico, y este en algunos casos como en la interacción con la vitamina E, puede regenerarse a su forma primitiva por la acción de otros antioxidantes. Los antioxidantes pueden dividirse en dos grupos fundamentales: exógenos o antioxidantes que ingresan a través de la cadena alimentaria y endógenos, los cuales son sintetizados por la célula.

Cada antioxidante posee una afinidad hacia un determinado radical libre o hacia varios, dependiendo la naturaleza de este. La vitamina E, el betacaroteno y el licopeno actúan en el medio liposoluble de la célula, y la absorción y transporte de estos se hallan muy vinculados con el de los lípidos, es importante para el proyecto hacer mención que la vitamina E es considerada el principal protector de vitaminas lipídicas.

La vitamina C neutraliza el oxígeno en su forma pura, captura radicales hidróxilos, captura unión hiperóxidos y regenera la forma oxidativa de vitamina E.

La vitamina E neutraliza el oxígeno en su forma pura, neutraliza peróxidos y captura anión superóxido.

El betacaroteno al igual que las dos anteriores, neutraliza el oxígeno en su forma pura. Es necesaria la incorporación al organismo de ciertos oligoelementos como el cobre, hierro, cinc, selenio y manganeso, pues estas forman parte del núcleo activo de las enzimas antioxidantes.

La deficiencia de antioxidantes en el organismo se puede asociar a diversos factores entre los que se encuentran:

- Dieta deficiente de antioxidantes.
- Enfermedades que reducen la absorción de antioxidantes (por ejemplo: enfermedad de Cronh).
- Nutrición estrictamente parenteral.
- Diálisis renal.

Una vez establecidos los conceptos de vitaminas y radicales libres es necesario relacionarlos con el modelo a seguir, pues a esta rama se le puede dar una aplicación muy

interesante debido a que como se menciona anteriormente, la nutrición es un factor de vital importancia en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson, debido a que es por medio de los alimentos que el organismo obtiene los nutrientes necesarios para llevar a cabo sus actividades vitales para mantener una homeostasis en sus funciones, y una vez obtenidos los nutrientes son catalizados en moléculas biológicas que cumplen con funciones especiales son transportados a las células, las cuales metabolizan estas biomoléculas para obtener compuestos orgánicos que sirven de aporte de energía a los seres vivos.

De las moléculas orgánicas que se obtienen de los alimentos se generan sustancias que juegan un papel importante en el aporte nutricional, como las vitaminas, las cuales fueron descritas anteriormente, estas ayudan a limitar la producción de radicales libres, que a su vez inducen muerte celular, reduciendo un aporte al metabolismo energético.

Esta actividad se relaciona con el modelo de interacción de neurona-astrocito debido a que el metabolismo energético juega un papel muy importante en la actividad neuronal, es importante mencionar que las neuronas son células que no se pueden regenerar, y de esta manera daños en su estructura pueden alterar de forma significativa la función de estas, por lo que las funciones metabólicas se ven seriamente afectadas y por consiguiente la actividad neuronal se reduce considerablemente

3.5.4 Vitaminas

Las vitaminas son un grupo de sustancias orgánicas de variaciones en su estructura que no tienen valor energético propio, las cuales son necesarias en pequeñas cantidades debido a que el organismo humano es incapaz de sintetizarlas. Las vitaminas actúan como coenzimas y precursores de estos, que regulan a la mayoría de los procesos metabólicos del organismo. A diferencia de los macronutrientes entre los que se encuentran los glúcidos, grasas y proteínas, las vitaminas no proporcionan energía ni se les puede considerar como elementos constructivos.

La ausencia de vitaminas en la dieta conducirá, infaliblemente, a un síndrome carencial, o en otras palabras, a la pérdida en mayor o en menor grado del bienestar de la salud.

Actualmente se consideran trece familias de sustancias con naturaleza vitamínica. Se dividen básicamente, en dos grupos en función de solubilidad en solventes orgánicos o en agua, las cuales se muestran en las tablas 1 y 2 y se describen a continuación:

- *Vitaminas hidrosolubles*: son la mayor parte y tienen un mecanismo de absorción mediante difusión pasiva.

- *Vitaminas liposolubles*: son la, vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K. Requieren para su absorción la presencia de bilis y de enzimas pancreáticas lipolíticas (al igual que las grasas); por tanto, si hay un déficit de absorción de grasas, también se ven afectadas las vitaminas liposoluble

Vitaminas Liposolubles	
Vitamina A	Retinol, β -caroteno
Vitamina E	Tocoferol
Vitamina K	Filoquinona (K ₁), menaquinona (K ₂)
Vitamina D	Colecalciferol (D ₃), ergocalciferol (D ₂)

Tabla 1. Vitaminas Liposolubles.

Vitaminas Hidrosolubles	
Vitamina B ₁	Tiamina
Vitamina B ₂	Riboflavina
Vitamina PP	Ac. Nicotínico
Vitamina B ₅	Ac. Pantoténico
Vitamina B ₆	Piridoxina
Vitamina B ₈	Biotina
Vitamina B ₉	Ac. Fólico
Vitamina B ₁₂	Cianocobalamina
Vitamina C	Ac. Ascórbico

Tabla 2. Vitaminas Hidrosolubles.

Las vitaminas son aportadas bajo formas distintas. Una vez dentro del estómago, son separadas de los alimentos y degradadas en vitaminas libres. Las vitaminas son absorbidas en su mayoría por el intestino delgado, específicamente a nivel del duodeno y yeyuno. Sólo las

vitaminas C y B₁₂ son absorbidas a nivel del íleon terminal. Las menaquinonas (vitamina K₂) pueden ser absorbidas a nivel del colon.

Las vitaminas se diferencian de otros principios inmediatos en que no participan en la formación de estructuras tisulares, ni experimentan degradación para liberar energía, esta descomposición se puede dividir en tres etapas:

- En la primera etapa de degradación de alimentos, los macronutrientes, se descomponen en sus componentes fundamentales. Los polisacáridos son desdoblados en hexosas (como la molécula de glucosa principalmente) y pentosas; los lípidos en ácidos grasos y glicerol, y las proteínas desdobladas en aminoácidos.
- En la segunda etapa, las moléculas orgánicas resultantes de la etapa anterior son convertidas en moléculas de arquitectura simple, para dar origen a moléculas básicas en el metabolismo celular, la acetilcoenzima A el cual es un intermediario común formado por la degradación de la mayoría de los combustibles metabólicos.
- En la tercera y última etapa la acetilcoenzima A es introducida en la mitocondria, donde formará parte del ciclo del ácido tricarbóxico. El cual es el camino más común por medio del cual se llevará a cabo la oxidación de los distintos nutrientes, para ser finalmente convertidos en agua, dióxido de carbono y energía.

Es importante tener conocimiento de que las reacciones bioquímicas del organismo se llevan a cabo sólo gracias a un gran número de moléculas proteínicas, las enzimas las cuales se definen como: sustancias de naturaleza proteica que catalizan las reacciones bioquímicas de los organismos, la cuales están constituidas por una parte proteínica y una parte prostética o coenzima, la cual está constituida por iones de minerales, calcio, magnesio, cinc o por vitaminas.

Para el correcto funcionamiento de esta vía, son absolutamente fundamentales las vitaminas hidrosolubles, las cuales ejercen una función de coenzimas, a excepción de la vitamina C.

Por el contrario, las acciones de las vitaminas liposolubles son más específicas; no actúan como coenzimas, si no en la transferencia de electrones y estabilización de las membranas celulares como agentes antioxidantes, o en reacciones de tipo hormonal y metabolismo del calcio. Las vitaminas liposolubles tienen un papel bioquímico limitado a algunas reacciones más específicas. Las vitaminas hidrosolubles intervienen en el metabolismo intermediario con un papel bastante más amplio que las liposolubles.

3.6 Linealización de sistemas no lineales

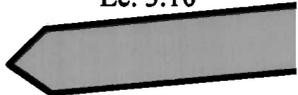
La mayoría de la teoría desarrollada para el diseño de sistemas de control usa modelos matemáticos lineales del proceso que se desea controlar en lazo cerrado. Sin embargo, una gran parte de los sistemas en procesos biológicos, químicos y bioquímicos tienen un comportamiento no lineal, por lo que es necesaria una herramienta de transformación del sistema no lineal en uno lineal. De esta forma el modelo linealizado puede ser empleado para diseñar el sistema de control del modelo original no lineal, mediante el procedimiento de derivación del modelo, para transformarlo en un modelo lineal y poder diseñar así un sistema de control que sirva para ambos modelos, lineal y no lineal.

Una función no lineal $f(x,u)$ puede ser representada por una función lineal aproximada en la vecindad de un punto x_s , comúnmente de estado estacionario del proceso.

Una función lineal definida por una variable y que depende de alguna otra variable x mediante una función $f(x)$ forma una relación lineal si dicha función puede verse de la forma $f(x) = mx + b$. Si la variable y depende de más de una variable x_1, \dots, x_n , entonces la relación será lineal si podemos escribir a $f(x)$ como una combinación lineal de la forma:

$$f(x) = \sum_{i=1}^n m_i x_i$$

Ec. 3.10



Una función no es lineal cuando la relación entre y y $f(x)$ no puede representarse en términos de la Ecuación 3.10. Este es el tipo de funciones que se manejan en procesos que involucran reacciones químicas.

Linealizar una función $f(x,u)$ que no es lineal radica en sustituirla por una función lineal $f'(x,u)$ mediante una aproximación realizada alrededor de un punto definido como (x^s, u^s) como se muestra en la siguiente figura:

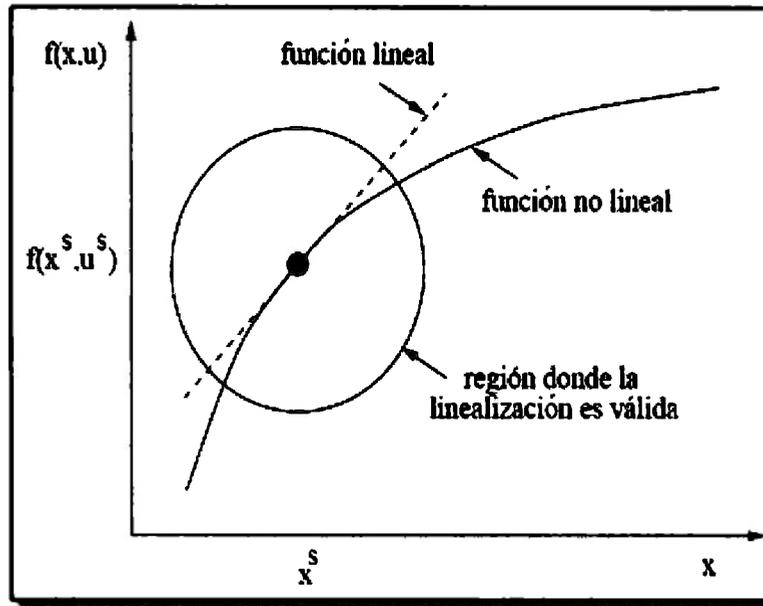


Figura 27. Aproximación de una función no lineal a una lineal en un punto

donde la línea continua curva representa la función no lineal $f(x,u)$, el punto remarcado es el valor (x^s, u^s) en cuya vecindad se realiza la linealización o aproximación de la función no lineal, la cual sólo es válida dentro de la región denotada por la circunferencia, la cual es una zona muy restringida y no cubre todo el dominio de $f(x,u)$, por lo que se conoce como un proceso local, y donde la línea punteada muestra la función linealizada final.

Si suponemos un sistema dinámico no lineal que consiste en n variables y m entradas representado por el conjunto de ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, \dots, x_n, u_1, \dots, u_m) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, \dots, x_n, u_1, \dots, u_m) \end{aligned}$$

Ec. 3.11

Para aproximar el comportamiento de este sistema no lineal por la de uno lineal alrededor de un punto estacionario denotado por

$$p_s = [x_1^s, \dots, x_n^s, u_1^s, \dots, u_m^s]^T$$

se expande el lado derecho del sistema de la Ecuación 3.11 alrededor del estado estacionario para tener

$$\begin{aligned}
 f_1 &\approx f_1(p_s) + \left(\frac{\partial f_1}{\partial x_1}\right)_{p_s} (x_1 - x_1^s) + \dots + \left(\frac{\partial f_1}{\partial x_n}\right)_{p_s} (x_n - x_n^s) + \left(\frac{\partial f_1}{\partial u_1}\right)_{p_s} (u_1 - u_1^s) \\
 &\quad + \dots + \left(\frac{\partial f_1}{\partial u_m}\right)_{p_s} (u_m - u_m^s) + T.O.S. \\
 &\quad \vdots \\
 f_n &\approx f_n(p_s) + \left(\frac{\partial f_n}{\partial x_1}\right)_{p_s} (x_1 - x_1^s) + \dots + \left(\frac{\partial f_n}{\partial x_n}\right)_{p_s} (x_n - x_n^s) + \left(\frac{\partial f_n}{\partial u_1}\right)_{p_s} (u_1 - u_1^s) \\
 &\quad + \dots + \left(\frac{\partial f_n}{\partial u_m}\right)_{p_s} (u_m - u_m^s) + T.O.S.
 \end{aligned}$$

donde T.O.S. representa los términos de orden superior en la expansión de Taylor. El sistema original de ecuaciones diferenciales se reescribe como

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= \frac{d(x_1 - x_1^s)}{dt} = \frac{d\bar{x}_1}{dt} = f_1(x_1, \dots, x_n, u_1, \dots, u_m) \\
 &\quad \vdots \\
 \frac{dx_n}{dt} &= \frac{d(x_n - x_n^s)}{dt} = \frac{d\bar{x}_n}{dt} = f_n(x_1, \dots, x_n, u_1, \dots, u_m)
 \end{aligned}$$

y sustituyendo en la ecuación anterior todas las funciones f_i expandidas en series de Taylor (despreciando los términos de mayor orden) tenemos

$$\begin{aligned}
 \frac{d\bar{x}_1}{dt} &= \left(\frac{\partial f_1}{\partial x_1}\right)_{p_s} \bar{x}_1 + \dots + \left(\frac{\partial f_1}{\partial x_n}\right)_{p_s} \bar{x}_n + \left(\frac{\partial f_1}{\partial u_1}\right)_{p_s} \bar{u}_1 + \dots + \left(\frac{\partial f_1}{\partial u_m}\right)_{p_s} \bar{u}_m \\
 &\quad \vdots \\
 \frac{d\bar{x}_n}{dt} &= \left(\frac{\partial f_n}{\partial x_1}\right)_{p_s} \bar{x}_1 + \dots + \left(\frac{\partial f_n}{\partial x_n}\right)_{p_s} \bar{x}_n + \left(\frac{\partial f_n}{\partial u_1}\right)_{p_s} \bar{u}_1 + \dots + \left(\frac{\partial f_n}{\partial u_m}\right)_{p_s} \bar{u}_m
 \end{aligned}$$

Cabe mencionar que al hacer la expansión alrededor del estado estacionario p_s , obtenemos que $f(p_s) = 0$, con lo que el sistema de ecuaciones anterior se puede recomodar en notación de matrices de la forma

$$\frac{d\bar{x}}{dt} = A\bar{x} + B\bar{u}$$

donde,

$$\frac{d\bar{x}}{dt} = \begin{bmatrix} \frac{d\bar{x}_1}{dt} \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \frac{d\bar{x}_n}{dt} \end{bmatrix}, \quad \bar{x} = \begin{bmatrix} \bar{x}_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \bar{x}_n \end{bmatrix}, \quad \bar{u} = \begin{bmatrix} \bar{u}_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \bar{u}_m \end{bmatrix}$$

$$A = \begin{bmatrix} \left(\frac{\partial f_1}{\partial x_1}\right)_{p_s} & \cdot & \cdot & \cdot & \left(\frac{\partial f_1}{\partial x_n}\right)_{p_s} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \left(\frac{\partial f_n}{\partial x_1}\right)_{p_s} & \cdot & \cdot & \cdot & \left(\frac{\partial f_n}{\partial x_n}\right)_{p_s} \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} \left(\frac{\partial f_1}{\partial u_1}\right)_{p_s} & \cdot & \cdot & \cdot & \left(\frac{\partial f_1}{\partial u_m}\right)_{p_s} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \left(\frac{\partial f_n}{\partial u_1}\right)_{p_s} & \cdot & \cdot & \cdot & \left(\frac{\partial f_n}{\partial u_m}\right)_{p_s} \end{bmatrix}$$

Así pues, este procedimiento puede aplicarse a sistemas no lineales que definen el comportamiento de procesos que involucran reacciones químicas y mecanismos biológicos y que son modelados mediante un conjunto de ecuaciones diferenciales, como se estudiará en la Sección 4.2.

4. ANÁLISIS DE LOS SISTEMAS

4.1 Sistemas Dinámicos

4.1.1 Sistema masa-resorte-amortiguador

El diagrama del sistema mecánico comprendido por un cuerpo de masa m afectado por una fuerza $F(t)$ y sujetado por un resorte de constante k y un amortiguador de coeficiente b es el mostrado a continuación:

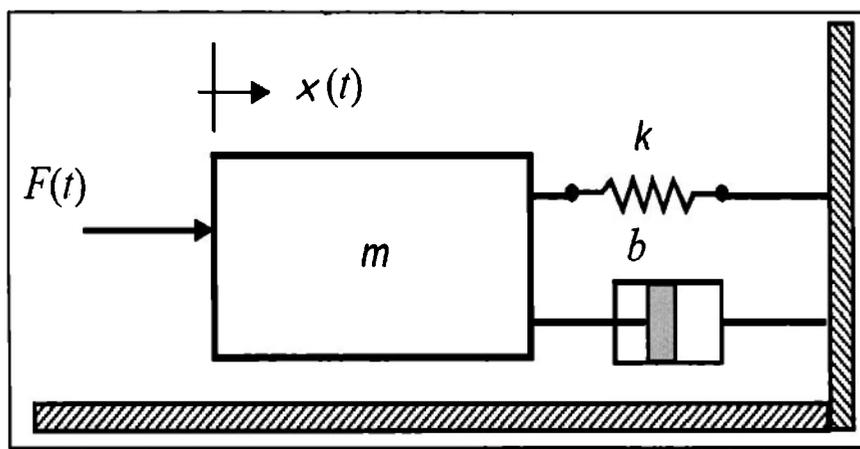


Figura 28. Sistema masa-resorte-amortiguador

Aplicando las Leyes de Newton tenemos la suma de fuerzas del sistema de la Figura 28 representada en una ecuación diferencial como:

$$F = mx'' + bx' + kx$$

Definimos variables de estado para analizar el sistema de la forma $\dot{x} = Ax + Bu$, $y = Cx + Du$:

$$x_1 = x, x_2 = v = \dot{x}_1 = \dot{x}$$

$$\dot{x}_2 = \dot{\dot{x}}_1 = \ddot{x} = \frac{F}{m} - \frac{(b\dot{x} + kx)}{m}$$

Por lo tanto,

$$\dot{x}_1 = x_2$$

$$\dot{x}_2 = -\frac{k}{m}x_1 - \frac{b}{m}x_2 + \frac{F}{m}$$

Se construyen las matrices con las ecuaciones anteriores:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -k/m & -b/m \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 1/m \end{bmatrix} F$$

$$y = [1 \quad 0] \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}$$

Extraemos las matrices que describen el sistema en variables de estados:

$$A = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -k/m & -b/m \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} 0 \\ 1/m \end{bmatrix} \quad C = [1 \quad 0] \quad D = 0$$

Es importante encontrar la función de transferencia $G(s)$, suponiendo condiciones iniciales cero y utilizando la definición de la función de transferencia en términos de las matrices de estados:

$$G(s) = C(sI - A)^{-1}$$

Procedemos a calcular la función de transferencia:

$$(sI - A)^{-1} = \begin{bmatrix} s & -1 \\ k/m & s + b/m \end{bmatrix}^{-1} = \frac{\begin{bmatrix} s + b/m & 1 \\ -k/m & s \end{bmatrix}}{s(s + b/m) + k/m}$$

$$C(sI - A)^{-1} = [1 \quad 0] \frac{\begin{bmatrix} s + b/m & 1 \\ -k/m & s \end{bmatrix}}{s(s + b/m) + k/m} = \frac{[s + b/m \quad 1]}{P(s)}$$

$$C(sI - A)^{-1}B = \frac{[s + b/m \quad 1]}{P(s)} \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} = \frac{1}{P(s)} \rightarrow G(s) = \frac{1/m}{s^2 + b/m s + k/m}$$

4.1.2 Sistema de control en lazo cerrado

Se va a modelar y simular un sistema de control en lazo cerrado que se compone de una planta, una retroalimentación y un controlador. Las funciones de transferencia de cada uno son:

- Planta con un cero y dos polos: $Gp(s) = \frac{3(s+2)}{(s+4)(s+1)}$

- Retroalimentación con un polo: $m(s) = \frac{10}{s+10}$

- Controlador PI: $G_c(s) = 3\left(1 + \frac{1}{10s}\right) = \frac{30s+3}{10s}$

El diagrama a bloques del sistema es el siguiente:

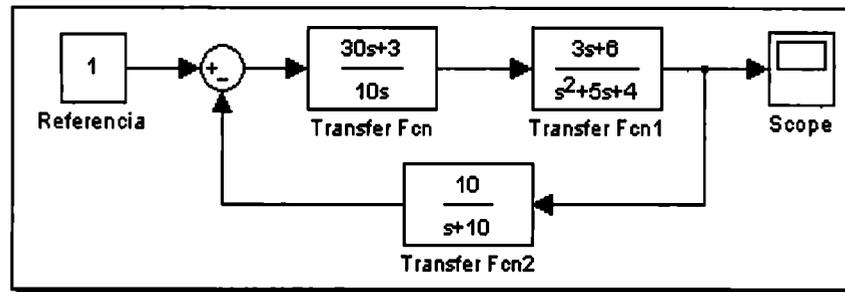


Figura 29. Sistema de control en lazo cerrado

A partir de las funciones de transferencia de cada uno de los bloques, podemos obtener su descripción en variables de estado, mediante la extracción de las matrices, con lo que obtendremos los siguientes parámetros:

$$\begin{array}{l}
 A_p = \begin{bmatrix} -5 & -4 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}, \quad B_p = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad C_p = [3 \quad 6], \quad D_p = 0 \\
 A_c = 0, \quad B_c = 1, \quad C_c = 0.3, \quad D_c = 3 \\
 A_m = -10, \quad B_m = 1, \quad C_m = 1, \quad D_m = 1
 \end{array}$$

Ahora se definen las entradas en un tiempo $t = t_0 - 1$: x_{p1} es la primera entrada a la planta, x_{p2} es la segunda entrada a la planta, x_c es la entrada al controlador, x_m es la entrada de retroalimentación, u es la entrada al sistema, e es el error generado y y es la salida del sistema.

Las salidas en un tiempo $t = t_0$ son x_{p1}, x_{p2}, x_c, x_m .

Con esto se construyen las relaciones en ecuaciones diferenciales a partir de las matrices de entrada:

- Planta: $\dot{x}_{p1} = -5x_{p1} - 4x_{p2} + u$, $\dot{x}_{p2} = x_{p1}$

- Controlador: $\dot{x}_c = e$

- Retroalimentación: $\dot{x}_m = -10x_m + y$

De esta forma se puede construir una matriz general de entradas:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_{p1} \\ \dot{x}_{p2} \\ \dot{x}_c \\ \dot{x}_m \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -5 & -4 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -10 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{p1} \\ x_{p2} \\ x_c \\ x_m \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ e \\ y \end{bmatrix}$$

Finalmente se definen las ecuaciones algebraicas que utilizan las matrices de salida:

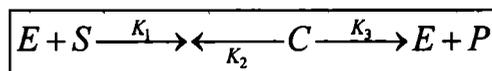
$$\begin{aligned} y &= C_p x_p = 3x_{p1} + 6x_{p2} \\ m &= C_m x_m \\ e &= sp - m \\ u &= C_c x_c + D_c U_c = 0.3x_c + 3e \end{aligned}$$

4.2 Sistemas en Biología

4.2.1 Modelo de Chance-Cleland para la interacción entre enzima y sustrato

Se desarrollará el modelo de una reacción química en la que una enzima E se comporta como catalizador. Existe un valor inicial de la enzima disponible, parte de la cual será temporalmente usada para la producción de una sustancia intermedia C . Finalmente la enzima será liberada en su forma original para formar el producto P . Sea el sustrato S dextrosa y el producto P fructuosa, la enzima E mecánicamente se verá como la molécula de sustrato, que formará una nueva molécula, fructosa, y se liberará después que la reacción química ocurra.

Por simplicidad, vamos a denotar las constantes de velocidad de reacción como K_1 , K_2 y K_3 . Con esta notación, la ecuación básica de reacción es (Hannon, 2001):



Las cuatro ecuaciones diferenciales que definen las expresiones de las velocidades son:

$$\begin{aligned} dC/dt &= K_1 \cdot S \cdot E - (K_2 + K_3) \cdot C \\ dE/dt &= -K_1 \cdot S \cdot E + (K_2 + K_3) \cdot C \\ dP/dt &= K_3 \cdot C \\ dS/dt &= -K_1 \cdot S \cdot E + K_2 \cdot C \end{aligned}$$

Ec. 3.12

Las cuales pueden escribirse en términos de variables de estado como:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= K_1 \cdot x_2 \cdot x_4 - (K_2 + K_3) \cdot x_1 \\ \dot{x}_2 &= -K_1 \cdot x_2 \cdot x_4 + (K_2 + K_3) \cdot x_1 \\ \dot{x}_3 &= K_3 \cdot x_1 \\ \dot{x}_4 &= -K_1 \cdot K_2 \cdot x_4 + K_2 \cdot x_1 \end{aligned}$$

donde $K_1 = 0.005$, $K_2 = 0.005$, $K_3 = 0.1$. Sin embargo, no pueden expresarse en forma matricial, ya que se trata de un sistema no lineal.

En este modelo se tratan todas las sustancias que ocurren en las reacciones químicas como concentraciones. Denotamos el cambio en estas concentraciones como derivadas de la concentración respecto al tiempo, y las definimos en las ecuaciones diferenciales antes descritas. La suposición básica para este modelo es que el producto de las concentraciones es linealmente proporcional a la velocidad de reacción, conocida como Ley de Acción de Masas.

4.2.1.1 Linealización del modelo

El modelo de Chance-Cleland se representa con un conjunto de ecuaciones diferenciales que forman un sistema no lineal, ya que no es posible escribirlo de la forma general de la Ecuación 3.10. Por tanto, se opta por utilizar un método de linealización para aproximar el comportamiento de un sistema mediante una función lineal.

Para esto se transforma el modelo mediante una rutina basada en métodos numéricos, conocida como aproximación por Diferenciación de Paso Complejo (en adelante CSD, por sus siglas en inglés). Se introduce el modelo a dicha subrutina implementada en Matlab, la cual calcula la matriz de transferencia, o mejor conocida como matriz jacobiana J , alrededor de un punto de referencia de un vector x . Esta rutina fue elegida como procedimiento para calcular el jacobiano del sistema, ya que tiene muchas ventajas en eficiencia y precisión en las aproximaciones por diferencias finitas.

Es así como se obtiene una representación lineal en variables de estados del modelo enzima-sustrato de la forma

$$\dot{x} = Jx$$

donde reconocemos que no existe una matriz de entrada ya que no existen elementos que no dependan de la variable x en el modelo no lineal.

Debido a que este procedimiento es tan sólo una aproximación del modelo no lineal, es posible que el sistema se vuelva inestable dadas las condiciones de los puntos vecinos al punto de equilibrio donde se hizo la linealización. Es por esto, que se opta por calcular los valores característicos, eigenvalores o polos del sistema, ya que ahora sí es posible obtenerlos por tratarse de un sistema lineal. Con esto se puede evaluar la estabilidad del sistema, con la posibilidad de definir además una matriz de entradas que dependa de algún cambio en los parámetros constantes K_i del sistema.

4.2.2 Modelo de glucólisis

Consideremos la primera parte de una reacción de glucólisis, en donde las reacciones que suceden balancean la energía que circula en forma de ATP y ADP como se muestra:

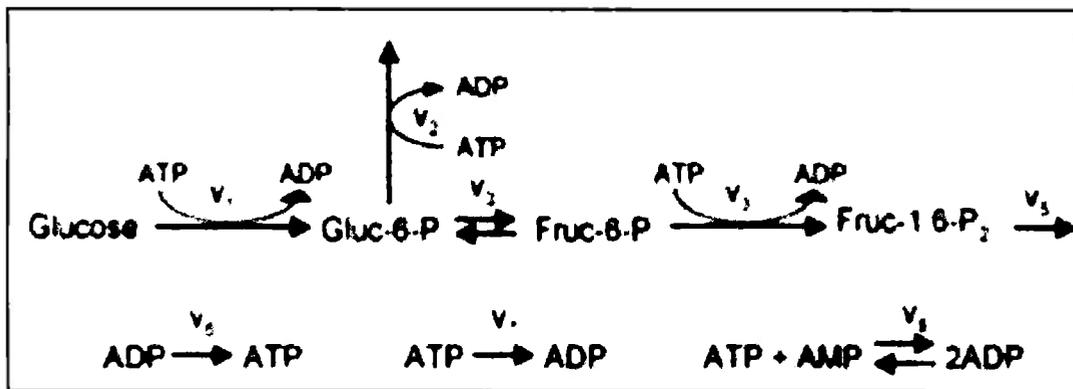


Figura 30. Primera etapa del proceso de glucólisis (Klipp, 2005)

En esta etapa comienza la degradación de glucosa para liberar energía y construir bloques para los procesos celulares.

El sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que caracteriza esta reacción está dado por el sistema a continuación descrito (Klipp, 2005), donde *Gluc6P* es glucosa-6-fosfato, *Fruc6P* es fructuosa-6-fosfato, *Fruc1,6P₂* es fructuosa-1,6-bifosfato, *ATP* es adenosín-trifostato, *ADP* es adenosín-difostato y *AMP* es adenosín monofostato.

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(Gluc6P) &= v_1 - v_2 - v_3, & \frac{d}{dt}(ATP) &= -v_1 - v_2 - v_4 + v_6 - v_7 - v_8 \\ \frac{d}{dt}(Fruc6P) &= v_3 - v_4, & \frac{d}{dt}(ADP) &= v_1 + v_2 + v_4 - v_6 + v_7 + 2v_8 \\ \frac{d}{dt}(Fruc1,6P_2) &= v_4 - v_5, & \frac{d}{dt}(AMP) &= -v_8 \end{aligned}$$

Las variables de estado son:

$$\begin{aligned} x_1 &= Gluc6P(t), & x_2 &= Fruc6P(t), & x_3 &= Fruc1,6P_2(t) \\ x_4 &= ATP(t), & x_5 &= ADP(t), & x_6 &= AMP(t) \end{aligned}$$

donde

$$v_1 = \frac{V_{\max,1} \cdot ATP(t) \cdot Glucose}{1 + \left(\frac{ATP(t)}{K_{ATP,1}} \right) + \left(\frac{Glucose}{K_{Glucose,1}} \right) + \left(\frac{ATP(t) \cdot Glucose}{K_{ATP,1} \cdot K_{Glucose,1}} \right)} \quad \text{o} \quad v_1 = \frac{V_{\max,1} \cdot ATP(t)}{K_{ATP,1} + ATP(t)}$$

$$v_2 = k_2 \cdot ATP(t) \cdot Gluc6P(t)$$

$$v_3 = \frac{\left(\frac{V_{\max,3}^f \cdot Gluc6P(t)}{K_{Gluc6P,3}} \right) - \left(\frac{V_{\max,3}^r \cdot Fruc6P(t)}{K_{Fruc6P,3}} \right)}{1 + \left(\frac{Gluc6P(t)}{K_{Gluc6P,3}} \right) + \left(\frac{Fruc6P(t)}{K_{Fruc6P,3}} \right)}$$

$$v_4 = \frac{V_{\max,4} \cdot (Fruc6P(t))^2}{K_{Fruc6P,4} \cdot \left(1 + k \left(\frac{ATP(t)}{AMP(t)} \right)^2 \right) + (Fruc6P(t))^2}$$

$$v_5 = k_5 \cdot Fruc1,6P_2(t)$$

$$v_6 = k_6 \cdot ADP(t)$$

$$v_7 = k_7 \cdot ATP(t)$$

$$v_8 = k_{8f} \cdot ATP(t) \cdot AMP(t) - k_{8r} \cdot (ATP(t))^2$$

con los parámetros siguientes

$$\begin{aligned} Glucose &= 12.8174mM, & V_{\max,1} &= 1398mM \cdot \min^{-1}, & K_{ATP,1} &= 0.1mM, \\ K_{Glucose,1} &= 0.37mM, & V_{\max,1} &= 50.2747mM \cdot \min^{-1}, & k_2 &= 2.26mM \cdot \min^{-1} \\ V_{\max,3}^f &= 140.282mM \cdot \min^{-1}, & V_{\max,3}^r &= 140.282mM \cdot \min^{-1}, & K_{Gluc6P,3} &= 0.8mM \\ V_{\max,4} &= 44.7287mM \cdot \min^{-1}, & K_{Fruc6P,4} &= 0.021mM^2, & K_{Fruc6P,3} &= 0.15mM \\ k_5 &= 6.04662 \min^{-1}, & k_6 &= 68.48 \min^{-1}, & k_7 &= 3.21 \min^{-1} \\ k_{8f} &= 432.9mM \cdot \min^{-1}, & k_{8r} &= 133.33mM \cdot \min^{-1} & k &= 0.15 \end{aligned}$$

4.2.3 Modelo del Metabolismo Energético del Cerebro

Considerando el mecanismo del Metabolismo Energético del Cerebro (BEM) generalizado y mostrado en la Figura 18, se definen el sistema en ecuaciones diferenciales, tomando en cuenta los estados de las reacciones para producir energía, sus velocidades y los mecanismos de regulación para formar un modelo no lineal descrito como se muestra en la siguiente tabla:

	Variable	Concentración en estado estable [mM]	Ecuación diferencial
F6P	Fructosa-6-P	0.205	$\frac{d(F6P)}{dt} = V_{HK} - V_{PFK} - V_{PFK2}$
F26P	Fructosa-2,6-P2	0.001	$\frac{d(F26P)}{dt} = V_{PFK2}$
GAP	Gliceraldehído	0.04	$\frac{d(GAP)}{dt} = 2V_{PFK} - V_{PK}$
PYR	Piruvato	0.102	$\frac{d(PYR)}{dt} = V_{PK} - V_{CP} - V_{LDH}$
LAC	Lactato	0.5	$\frac{d(LAC)}{dt} = V_{LDH} + V_{LAC}$
ATP	Adenosin trifosfato	2.4	$\frac{d(ATP)}{dt} = [-V_{HK} - V_{PFK} - V_{PFK2} + 2V_{PK} + 15V_{CP} + V_{CK} - V_{ATPact}] \cdot \left(1 - \frac{dAMP}{dATP}\right)^{-1}$
PCr	Fosfocreatina	18.14	$\frac{d(PCr)}{dt} = -V_{CK}$

Tabla 2. Presentación matemática para el modelo BEM (Cloutier, 2009)

Las ecuaciones cinéticas de las velocidades de reacción que definen cada uno de los siete estados en ecuaciones diferenciales se muestran en la tabla

Reacciones	Ecuaciones cinéticas
Hexoquinasa	$v_{HK} = V_{max,HK} \cdot \left[\frac{ATP}{ATP + K_{m,ATP,HK}} \right] \cdot \left[1 + \left(\frac{F6P}{K_{i,F6P}} \right)^4 \right]^{-1}$
Fosfofructoquinasa	$v_{PFK} = V_{max,PFK} \cdot \left[\frac{F6P}{F6P + K_{m,F6P,PFK}} \right] \cdot \left[\frac{ATP}{ATP + K_{m,ATP,PFK}} \right] \cdot \left[\frac{F26P}{F26P + K_{m,F26P,PFK}} \right] \cdot ATP_{inh} \cdot AMP_{act}$
Fosfofructoquinasa-2	$v_{PFK2} = V_{maxf,PFK2} \cdot \left[\frac{ATP}{ATP + K_{m,ATP,PFK2}} \right] \cdot \left[\frac{F6P}{F6P + K_{m,F6P,PFK2}} \right] \cdot AMP_{act2} - V_{maxr,PFK2} \cdot \left[\frac{F26P}{F26P + K_{m,F26P,PFK2}} \right]$
Piruvato quinasa	$v_{PK} = V_{max,PK} \cdot \left[\frac{GAP}{GAP + K_{m,GAP,PK}} \right] \cdot \left[\frac{ADP}{ADP + K_{m,ADP,PK}} \right] \cdot ATP_{inh}$

Fosforilación oxidativa	$v_{OP} = V_{max,OP} \cdot \left[\frac{PYR}{PYR + K_m, PYR, OP} \right] \cdot \left[\frac{ADP}{ADP + K_m, ADP, OP} \right] \cdot \left[\frac{1}{1 + 0.1 \frac{ATP}{ADP}} \right]$
Lactato deshidrogenasa	$v_{LDH} = k_{f,LDH} \cdot PYR - k_{r,LDH} \cdot LAC$
Creatina quinasa	$v_{CK} = k_{f,CK} \cdot PCr \cdot ADP - k_{r,CK} \cdot Cr \cdot ATP$
ATPasa	$v_{ATPasa} = V_{max,ATPasa} \cdot \left[\frac{ATP}{ATP + K_m, ATP} \right] \cdot [1 + \delta_{stim}(t)]$
LAC externo	$v_{LAC} = v_{LAC,0} \cdot [1 + \delta_{stim}(t + \theta) \cdot K_{LAC}] - k_{LAC,eff} \cdot LAC$

Tabla 3. Velocidades de reacción definidas para el modelo (Cloutier, 2009)

Las reacciones de equilibrio para el adenilato quinasa son

$$ADP = \frac{ATP}{2} \cdot [-Q_{ADK} + \sqrt{u}] \quad , \quad u = Q_{ADK}^2 + 4 \cdot Q_{ADK} \cdot \left(\frac{ANP}{ATP} - 1 \right)$$

$$\frac{dAMP}{dATP} = -1 + \frac{Q_{ADK}}{2} - 0.5 \cdot \sqrt{u} + Q_{ADK} \cdot \frac{ANP}{ATP \cdot \sqrt{u}}$$

$$AMP = ANP - ATP - ADP \quad y \quad Cr = PCr_{TOT} - PCr$$

Las reacciones para la señalización de energía (para V_{PFK} , V_{PK} y V_{PFK2}) son

$$ATP_{inh} = \left[\frac{1 + \eta_{ATP} \frac{ATP}{K_{I,ATP}}}{1 + \frac{ATP}{K_{I,ATP}}} \right]^4 \quad , \quad AMP_{act} = \left[\frac{1 + \frac{AMP}{K_{a,AMP}}}{1 + \eta_{AMP} \frac{AMP}{K_{a,AMP}}} \right]^4 \quad , \quad AMP_{act_2} = \left[\frac{\frac{AMP}{K_{a,AMP_2}}}{1 + \frac{AMP}{K_{a,AMP_2}}} \right]^2$$

donde los elementos relacionados a todas las ecuaciones cinéticas que involucran concentraciones o constantes de afinidad tienen unidades en $[mM]$, mientras que las velocidades de reacción tienen unidades en $[mM \cdot (unidad\ tiempo)^{-1}]$

Los parámetros utilizados para la reproducción del modelo son los siguientes:

Parámetro	Valor	Descripción	Unidades
$V_{\max,HK}$	2.5	Máxima tasa de reacción de <i>HK</i>	$mM \cdot t^{-1}$
$V_{\max,PFK}$	3.85	Máxima tasa de reacción de <i>PFK</i>	$mM \cdot t^{-1}$
$V_{\max f,PFK2}$	0.0002	Máxima tasa de reacción hacia adelante de <i>PFK2</i>	$mM \cdot t^{-1}$
$V_{\max r,PFK2}$	0.0001036	Máxima tasa de reacción hacia atrás de <i>PFK2</i>	$mM \cdot t^{-1}$
$V_{\max,PK}$	5	Máxima tasa de reacción de <i>PK</i>	$mM \cdot t^{-1}$
$V_{\max,OP}$	1	Máxima tasa de reacción de la fosforilación oxidativa	$mM \cdot t^{-1}$
$V_{\max,ATPasa}$	0.9355	Tasa de reacción de ATPasa	$mM \cdot t^{-1}$
$K_{f,LDH}$	12.5	Tasa de reacción hacia adelante de <i>LDH</i>	t^{-1}
$K_{r,LDH}$	2.53	Tasa de reacción hacia atrás de <i>LDH</i>	t^{-1}
$K_{f,CK}$	3	Tasa de reacción hacia adelante de <i>CK</i>	t^{-1}
$K_{r,CK}$	1.26	Tasa de reacción hacia atrás de <i>CK</i>	t^{-1}
$V_{LAC,0}$	0.355	Tasa base de producción de <i>LAC</i> desde astrocitos	$mM \cdot t^{-1}$
$K_{LAC,eff}$	0.71	Constante de acción de masa para el flujo de salida de <i>LAC</i>	t^{-1}
K_{LAC}	0.641	Ganancia entre estimulación y producción de <i>LAC</i>	—
$K_{m,ATP}$	0.5	Constante que relaciona demanda de energía y <i>ATP</i>	mM
$K_{m,ATP,HK}$	0.5	Constante que relaciona <i>HK</i> y <i>ATP</i>	mM
$K_{m,ATP,PFK}$	0.05	Constante que relaciona <i>PFK</i> y <i>ATP</i>	mM

$K_{m,ATP,PFK2}$	0.05	Constante que relaciona <i>PFK2</i> y <i>ATP</i>	<i>mM</i>
$K_{m,ADP,PK}$	0.005	Constante que relaciona <i>PK</i> y <i>ADP</i>	<i>mM</i>
$K_{m,ADP,OP}$	0.005	Constante que relaciona <i>OP</i> y <i>ADP</i>	<i>mM</i>
$K_{m,F6P,PFK}$	0.18	Constante que relaciona <i>PFK</i> y <i>F6P</i>	<i>mM</i>
$K_{m,F6P,PFK2}$	0.01	Constante que relaciona <i>PFK2</i> y <i>F6P</i>	<i>mM</i>
$K_{I,F6P}$	0.07	Constante de inhibición de <i>F6P</i>	<i>mM</i>
$K_{m,F26P,PFK}$	0.01	Constante que relaciona <i>PFK</i> y <i>F26P</i>	<i>mM</i>
$K_{m,F26P,PFK2}$	0.0001	Constante que relaciona inversamente <i>PFK2</i> y <i>F26P</i>	<i>mM</i>
$K_{m,GAP,PK}$	0.4	Constante que relaciona <i>PK</i> y <i>GAP</i>	<i>mM</i>
$K_{m,PYR,OP}$	0.5	Constante que relaciona <i>OP</i> y <i>PYR</i>	<i>mM</i>
PCr_{TOT}	20	PCr + Cr	<i>mM</i>
$K_{I,ATP}$	1	Constante de inhibición de <i>ATP</i>	<i>mM</i>
$K_{a,AMP,PFK}$	0.05	Constante de activación de <i>AMP</i> para <i>PFK</i>	<i>mM</i>
$K_{a,AMP,PFK2}$	0.005	Constante de activación de <i>AMP</i> para <i>PFK2</i>	<i>mM</i>
η_{ATP}	0.4	Constante de inhibición para regular <i>ATP</i>	—
η_{AMP}	0.5	Constante de activación para regular <i>AMP</i>	—
ANP	2.51	Concentración de energía total	<i>mM</i>
Q_{ADK}	0.92	Constante de equilibrio de adenilato quinasa	—

Tabla 4. Parámetros constantes del modelo BEM (Cloutier, 2009)

4.2.3.1 Linealización del modelo

El modelo BEM generalizado al representarse con un conjunto de ecuaciones diferenciales que forman un sistema no lineal, se opta por linealizarse la igual que el modelo de interacción entre enzima y sustrato, con el objetivo de escribirlo de una forma más sencilla y poder establecer patrones de comportamiento desde un punto de vista de ingeniería de control a través de la aproximación de su comportamiento con una función lineal.

Igualmente se utilizó la rutina de aproximación por Diferenciación de Paso Complejo (CSD) implementada en Matlab, para poder representar al sistema en variables de estado de la forma

$$\dot{x} = Jx$$

la cual no tendrá una matriz de entradas al no existir elementos que no dependan de la variable x en el modelo no lineal.

Dadas las condiciones de los puntos vecinos al punto de equilibrio donde se hizo la linealización, es posible que el sistema se vuelva inestable, por lo que se procede a calcular los valores característicos del mismo, con lo que se tendrá una idea más clara en cuanto a la forma de la perturbación que permitirá el estudio del comportamiento de las respuestas de los estados cuando haya un estímulo externo, que para este caso se manejará como una demanda de energía en la célula.

Se observa que el desplazamiento máximo son aproximadamente 1.85m y que el movimiento se detiene en al menos un minuto de oscilaciones a 1m de distancia del punto original. Graficando la velocidad de la masa del sistema x_2 en el tiempo tenemos:

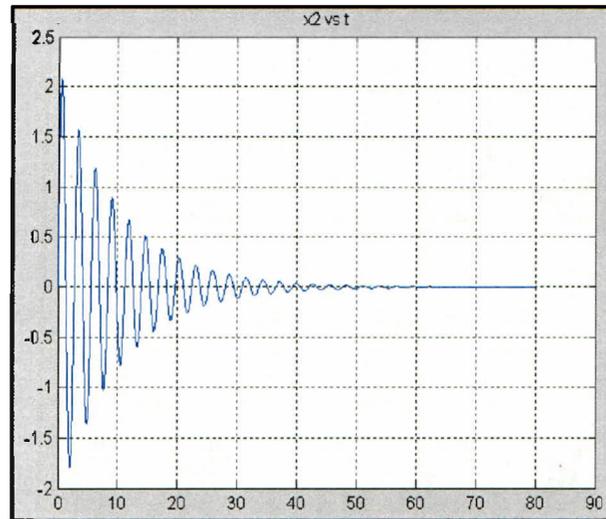


Figura 32. Velocidad de la masa en el tiempo

Se observa que la velocidad máxima son aproximadamente 2m/s y que el movimiento se detiene en al menos un minuto de oscilaciones, para alcanzar una velocidad final de 0m/s. Graficando la velocidad de la masa del sistema x_2 contra su desplazamiento se tiene:

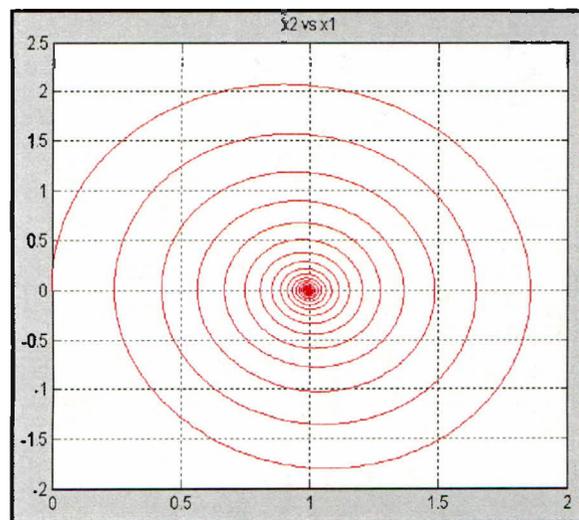


Figura 33. Velocidad contra desplazamiento de la masa

Se observa el comportamiento oscilatorio del desplazamiento y la velocidad en el diagrama de fases, ya que ambos tienen cambios de magnitud y signo, describiendo así una espiral que va desde los puntos iniciales de los estados hacia los puntos finales. Podemos observar que es un sistema estable y que pudo resolverse por métodos de aproximaciones numéricas.

5.1.2 Sistema de control en lazo cerrado

De las ecuaciones y representaciones en variables de estado se implementó el algoritmo para simular el sistema de control en lazo cerrado mostrado en la Figura 29. El código correspondiente se encuentra en el Código 2 dentro de la parte de Apéndices, el cual también fue implementado en el SBToolbox de Matlab, cuyo código se muestra dentro del Código 6 en la sección de Apéndices.

Una prueba representativa que produce resultados importantes es cuando resolvemos el sistema para los siguientes parámetros:

- Paso de integración: $h = 0.01$
- Condiciones iniciales de los estados: $x_1 = 0, x_2 = 0, x_3 = 0, x_4 = 0$
- Tiempo de ejecución: $t_0 = 0 \text{ seg a } t_f = 5 \text{ seg}$
- Punto de referencia o consigna: $sp = 1$
- Método numérico de resolución: Método de Euler

Al resolver el sistema y graficar la salida y el error del sistema se tiene:

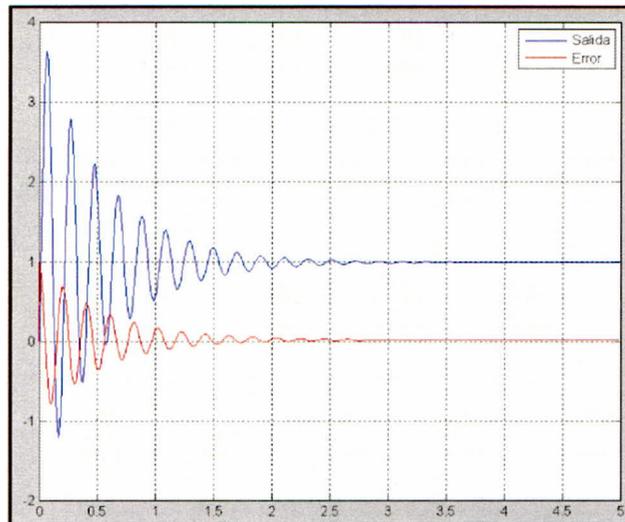


Figura 34. Salida y error en el sistema controlado

Analizando el resultado de la Figura 34, se observa que la salida alcanza en aproximadamente cuatro segundos el valor establecido de la consigna. Esto se logra a partir de un controlador proporcional-integral (PI), el cual se basa en aplicar una ganancia para alcanzar rápido el valor en estado estable y usar la integral del error para eliminar el error en estado estacionario. También se aprecia que el método de Euler para resolver el conjunto de ecuaciones diferenciales fue suficiente para tener los efectos deseados, así que la aproximación que da este método es muy útil. En este sistema se probó que se puede manejar una planta de segundo orden con métodos numéricos lineales y que se logró estabilizar al sistema en un corto plazo, aplicando conceptos de ingeniería de control y resolución de ecuaciones diferenciales ordinarias.



5.2 Sistemas en Biología

5.2.1 Modelo de Chance-Cleland para la interacción entre enzima y sustrato

A partir de las ecuaciones planteadas y representaciones en variables de estado se implementó el algoritmo para simular el sistema que describe la interacción entre enzima y sustrato. El código correspondiente se encuentra en el Código 3 dentro de la parte de Apéndices, el cual también fue implementado en el SBToolbox de Matlab, cuyo código se muestra dentro del Código 7 en la sección de Apéndices.

Una prueba tradicional de este modelo que genera resultados representativos es cuando resolvemos el sistema para los siguientes parámetros:

- Paso de integración: $h = 0.1$
- Condiciones iniciales de los estados:

$$x_1 = 0 \left[\frac{\text{mol}}{\text{m}^3} \right], \quad x_2 = 10 \left[\frac{\text{mol}}{\text{m}^3} \right], \quad x_3 = 0 \left[\frac{\text{mol}}{\text{m}^3} \right], \quad x_4 = 100 \left[\frac{\text{mol}}{\text{m}^3} \right]$$

- Tiempo de ejecución: $t_0 = 0 \text{seg}$ a $t_f = 300 \text{seg}$
- Método numérico de resolución: Método de Euler

Al resolver el sistema y graficar los cuatro estados en el tiempo resulta en la respuesta mostrada en la Figura 35, que muestra un sistema estable en donde la concentración de la sustancia intermedia C y el sustrato (dextrosa) S desaparecen, dando lugar a un producto cuya concentración se estabiliza, siendo estos la (fructuosa) P y la enzima E que sólo actúa como catalizador o acelerador de reacción, con una concentración inicial y final igual.

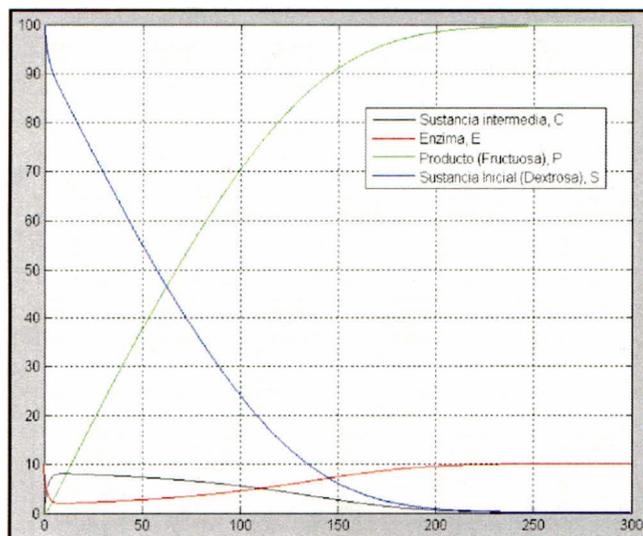


Figura 35. Dinámica de la interacción entre enzima y sustrato

5.2.1.1 Modelo linealizado

La respuesta que muestra la Figura 35 para el modelo de Chance-Cleland puede compararse con la que tiene el modelo linealizado a partir de una aproximación. Para esto se introduce el sistema descrito en ecuaciones diferenciales con los mismos parámetros y condiciones iniciales mostradas en la Sección 5.2.

Al linealizar en los valores de estado estable de la Figura 29, para que el punto de operación sea $x_s = [0 \ 10 \ 100 \ 0]$, se obtiene una matriz de transferencia en forma de la matriz jacobiana como

$$J = \begin{bmatrix} -0.105 & 0 & 0 & 0.05 \\ 0.105 & 0 & 0 & -0.05 \\ 0.105 & 0 & 0 & 0 \\ 0.105 & 0 & 0 & -0.05 \end{bmatrix}$$

A dicha matriz se le calculan los valores característicos, lo que da como resultado

$$\text{eigenvalores}(J) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -0.1092 \\ -0.0458 \end{bmatrix}$$

Se observa claramente que se conserva la estabilidad del sistema, ya que sus polos describen un comportamiento estable, como el original, al tener valores reales negativos o nulos, por lo que esperamos un comportamiento como integrador en dos de las respuestas y un comportamiento con sobretiro en las otras dos respuestas.

En un sentido propio de sistemas de control, se puede proponer una matriz de entradas en las que se varíe un parámetro constante para evaluar cambios en la respuesta. Para esto se calcula dicha matriz como

$$B = \left[\frac{\partial f_1}{\partial K_i} \quad \frac{\partial f_2}{\partial K_i} \quad \frac{\partial f_3}{\partial K_i} \quad \frac{\partial f_4}{\partial K_i} \right]_{x_s}^T$$

donde f_1, f_2, f_3, f_4 son las funciones descritas en la Ecuación 12. Si enfocamos los cambios de parámetros a la constante K_1 , por ejemplo, la matriz es

$$B = \left[\frac{\partial f_1}{\partial K_1} \quad \frac{\partial f_2}{\partial K_1} \quad \frac{\partial f_3}{\partial K_1} \quad \frac{\partial f_4}{\partial K_1} \right]_{x_s}^T$$

para obtener finalmente la matriz de entradas

$$B = \begin{bmatrix} X_2 \cdot X_4 & -X_2 \cdot X_4 & 0 & -X_2 \cdot X_4 \end{bmatrix}^T \Big|_{x_s}$$

Dado los valores de estado estacionario para el punto de equilibrio, se obtiene una matriz de entrada nula, con lo que no podríamos establecer un sistema lineal del tipo

$$\dot{x} = Jx + Bu \rightarrow \dot{x} = Jx + BK_1 u$$

Esto demuestra que es necesario encontrar otro método para evaluar la interacción de las entradas con el sistema y poder observar el comportamiento dado un cambio en algún parámetro.

Sin embargo, sí es posible realizar la comparación entre la respuesta del sistema no lineal y la del sistema lineal aproximado, mediante su implementación en Matlab; el código correspondiente se encuentra en el Código 10 dentro de la parte de Apéndices, el cual nos entrega los siguientes resultados:

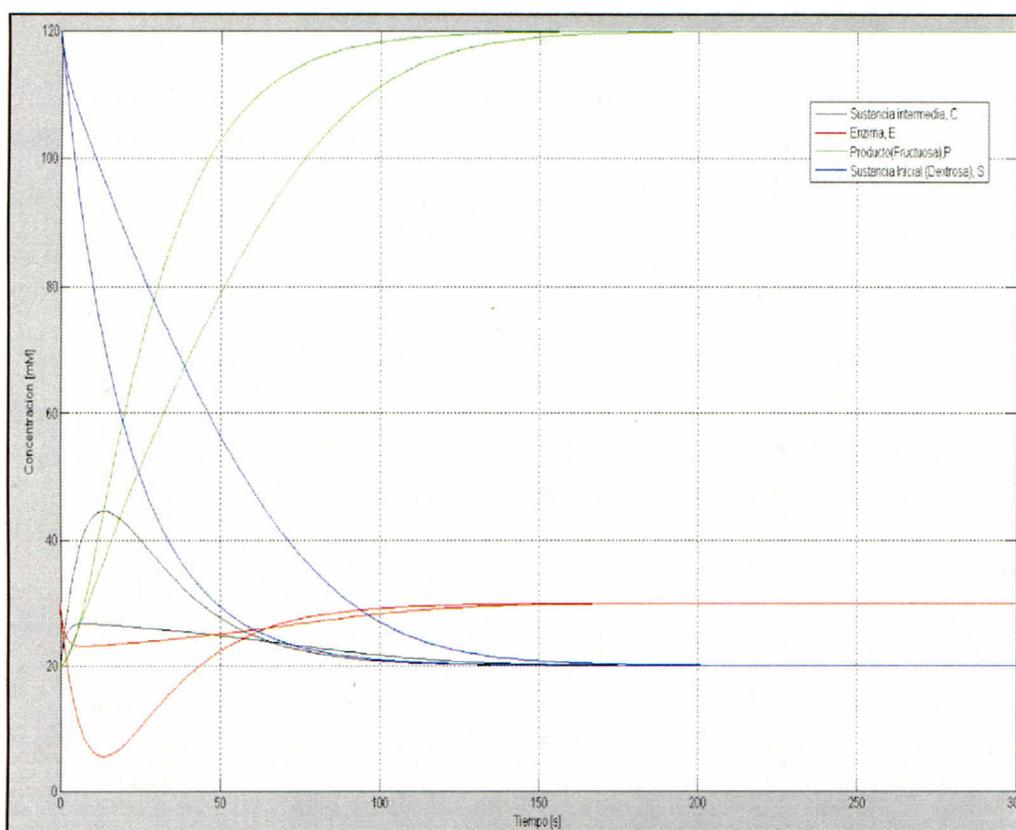


Figura 36. Comparación entre respuestas del modelo enzima-sustrato lineal y no lineal

En la gráfica anterior se observa la respuesta del sistema no lineal para la interacción entre enzima y sustrato, además de la respuesta del mismo sistema linealizado. Se puede notar que el sistema linealizado tiene un comportamiento muy similar al original, aunque se pueden notar algunos cambios. Uno es la rapidez de respuesta para alcanzar el estado estable, ya que el modelo linealizado responde un poco antes para la producción de fructosa, con lo que se consume más rápido la sustancia inicial (dextrosa), respecto a los tiempos que tarda el modelo no lineal. Se observa una diferencia de tiempos aproximada de 25 segundos, la cual podría o no representar un problema dependiendo de la importancia que tiene alcanzar el valor de estado estable en un tiempo indicado. Por otra parte existe también una diferencia en la respuesta que tiene la sustancia intermedia y la enzima, ya que el sistema no lineal tiene un sobrepaso bastante más pronunciado que el que presenta el modelo no lineal, sin embargo, la reducción de dicho sobrepaso se tiene aproximadamente al mismo tiempo, por lo que podemos decir que la respuesta y tiempo de estado estable es prácticamente el mismo. De nuevo observamos que existe un problema al hacer la aproximación y que puede ser de importancia dependiendo de la aplicación o del tipo de estudio, ya que la concentración de la sustancia intermedia y la enzima en el tiempo de sobretiro aumentan bastante respecto al original, pero puede no representar un problema ya que se obtiene la misma respuesta.

5.2.2 Modelo de glucólisis

A partir de las ecuaciones antes descritas se implementó el algoritmo para simular el sistema que describe la etapa de liberación de energía de la glucólisis. El código correspondiente se encuentra en el Código 4 dentro de la parte de Apéndices, el cual también fue implementado en el SBToolbox de Matlab, cuyo código se muestra dentro del Código 8 en la sección de Apéndices.

Una prueba representativa de este modelo que genera resultados importantes es cuando resolvemos el sistema para los siguientes parámetros:

- Paso de integración: $h = 0.01$

- Condiciones iniciales de los estados:

$$x_1 = 1mM, x_2 = 0mM, x_3 = 0mM, x_4 = 2.1mM, x_5 = 1.4mM, x_6 = 0.1mM$$

- Tiempo de ejecución: $t_0 = 0seg$ a $t_f = 80seg$

- Método numérico de resolución: Método de Euler

Al resolver el sistema y graficar los seis estados en el tiempo resulta en una respuesta como la de la siguiente figura, donde se aprecia un sistema estable.

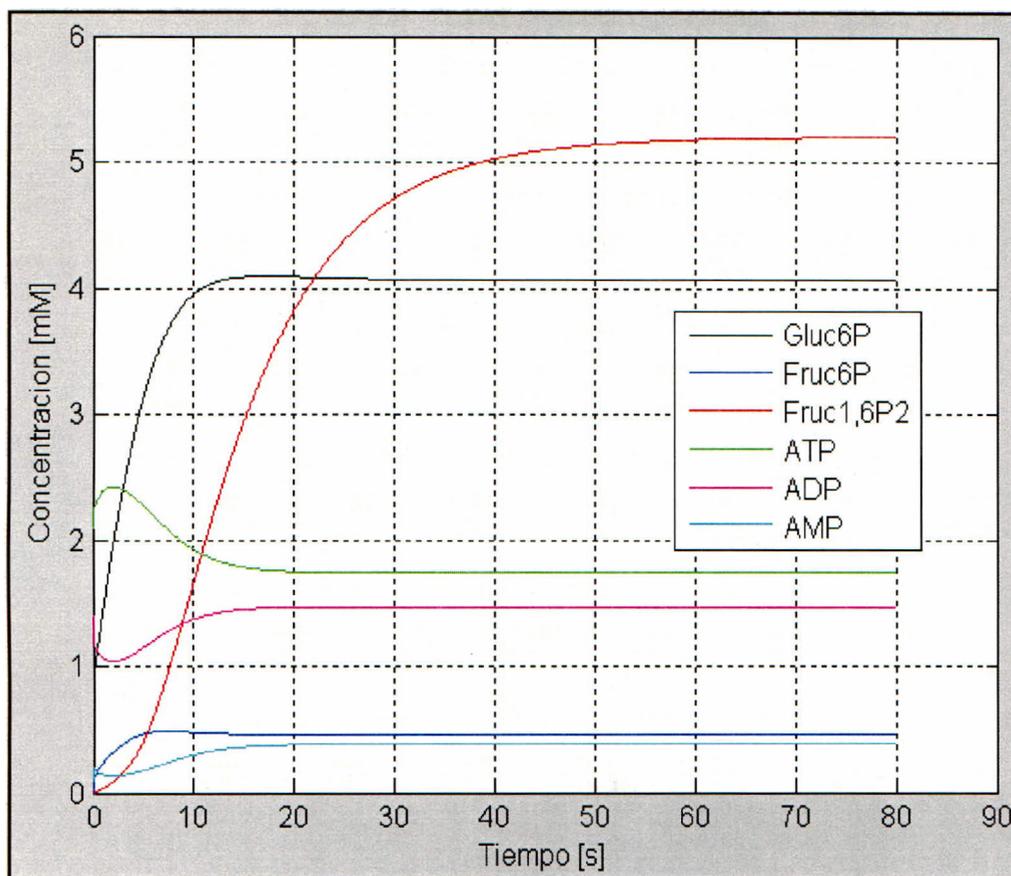


Figura 37. Dinámica del proceso de glucólisis en la liberación de energía

La glucólisis es un proceso bioquímico que relaciona diferentes etapas en el metabolismo celular, que implica reacciones en la cinética de las enzimas, el análisis estequiométrico en el balance de los componentes y el control metabólico para cuantificar el efecto de perturbaciones, este último muy importante para predecir la cantidad de energía liberada y el cambio en las concentraciones.

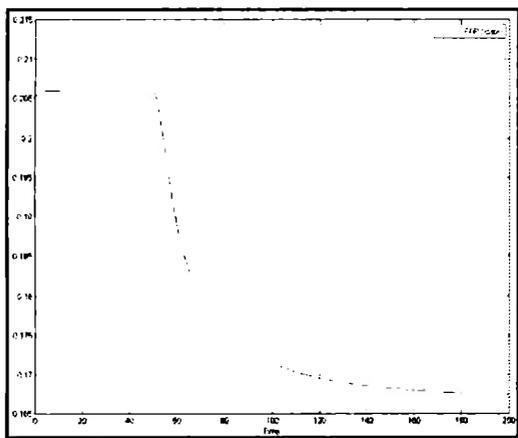
5.2.3 Modelo del Metabolismo Energético del Cerebro

Una vez descrito el modelo BEM en la Sección 4.2.3 se realiza la simulación de la respuesta del sistema. Debido a que si no existe algún cambio, estímulo o perturbación al sistema, la respuesta de los estados no tiene un cambio de comportamiento apreciable, es indispensable simular también esta variación. En este caso se introduce un estímulo como aumento en la demanda de energía, descrito en las ecuaciones de *ATPasas* y definida en la

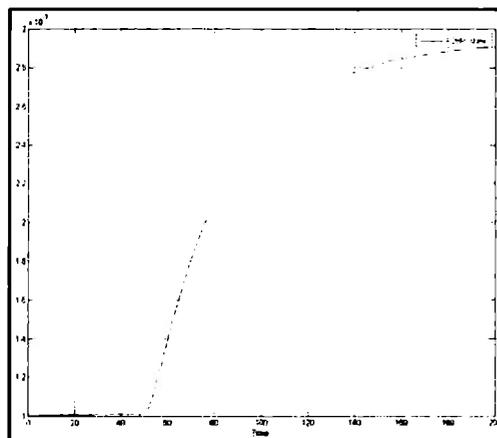
reacción de V_{ATPasa} , tal y como se muestra también en la Figura 18. Así que usamos alguna de las señales de prueba expuestas en la Figura 13; en este caso se utilizará la señal escalón, ya que se puede representar fácilmente con una constante que interviene desde un cierto instante de tiempo. Recordemos que V_{ATPasa} se define como

$$V_{ATPasa} = V_{\max, ATPasa} \cdot \left[\frac{ATP}{ATP + K_{m, ATP}} \right] \cdot [1 + \delta stim(t) \cdot u(t - T)]$$

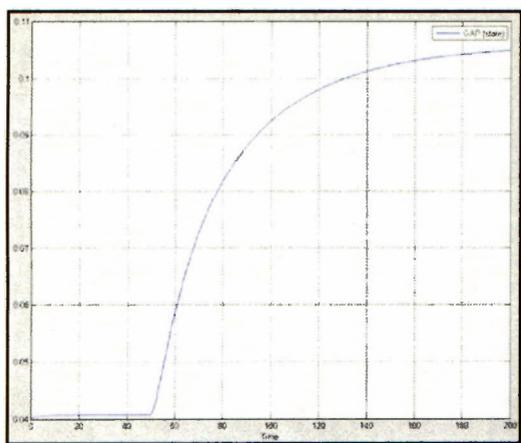
Para nuestra simulación $\delta stim(t) = 0.25$ y $T = 50seg$, lo que significa que la perturbación aumentará la magnitud de la respuesta de $ATPasa$, con lo que se demandará un 25% de energía a los demás componentes en un tiempo igual a 50 segundos. El código de implementación del sistema en el SBTtoolbox de Matlab y la descripción computacional de este proceso de perturbación se describe en el Código 9 en la sección de Apéndices, el cual entrega los siguientes resultados para los estados y velocidades de reacción objeto de nuestro estudio, definidas en la Tabla 1 y Tabla 2, y que reproducen las respuestas del Metabolismo Energético del Cerebro ante demanda de energía (Cloutier, 2009), para los que los estados y velocidades grafican concentración contra tiempo y concentración por tiempo contra tiempo respectivamente.



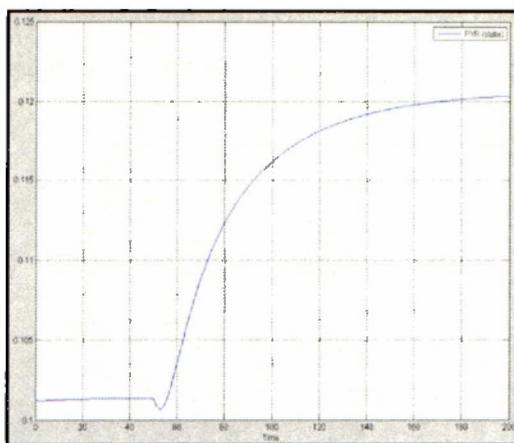
F6P



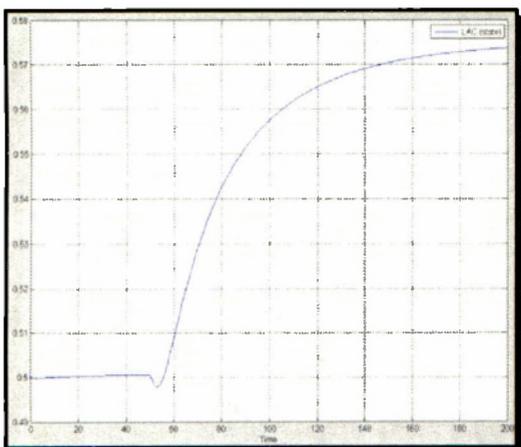
F26P



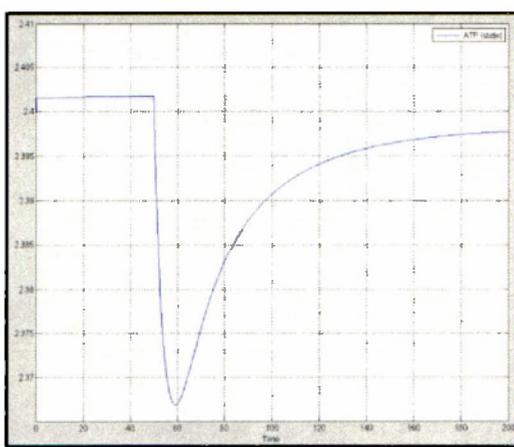
GAP



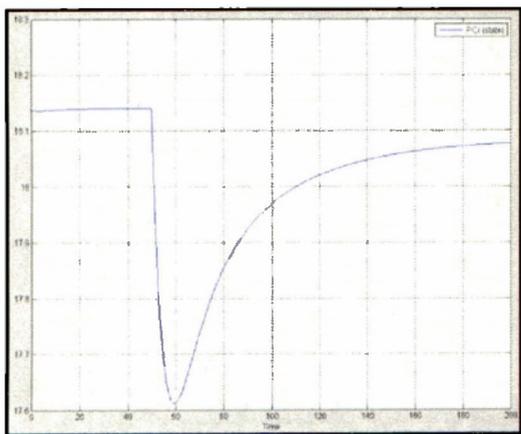
PYR



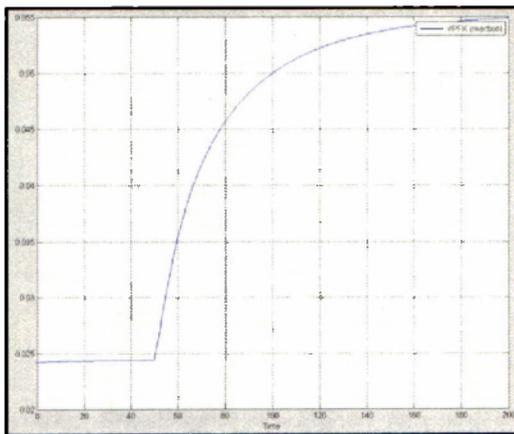
LAC



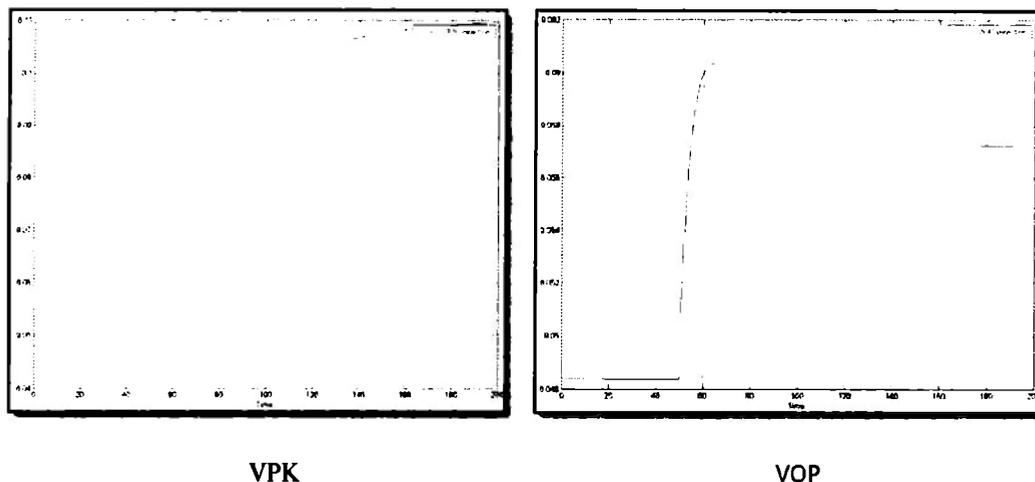
ATP



PCr



VPFK



Figuras 38-47. Dinámica de estados y velocidades de reacción para el modelo BEM

Con estos resultados se observa que en los primeros 50 segundos de simulación, el sistema permanece inmóvil en cierta condición de estado, pero al introducir una demanda de energía mediante un estímulo que afecta en 25% la magnitud de las *ATPasas*, el sistema comienza a variar su comportamiento de una forma no lineal, hasta que los mecanismos de regulación internos estabilizan las reacciones mediante el equilibrio entre masas y energía de los componentes. Con esto se obtienen nuevos valores estables cercanos a los originales.

De esta forma se hacen evidentes los efectos de los procesos de auto-regulación del sistema que pueden modelarse como lazos de retroalimentación, en los que las entradas de los estados dependen de valores de salida de otros estados en tiempos distintos. Si esto sucede, se puede evaluar el comportamiento del sistema para diferentes señales de prueba como rampas o impulsos, e incluso para escalones con diversas magnitudes o acciones de retraso.

Otra prueba que puede hacerse al sistema es la variación de algún parámetro constante que repercuta drásticamente en el proceso de generación de energía, tal como una constante de activación o inhibición de ATP, para lo cual se puede establecer una matriz de entradas a partir del cálculo de las derivadas parciales de las funciones no lineales y evaluadas en un punto de operación bien elegido. Más aún, se pueden combinar conjuntos de señales de prueba que repercutan en las c_i , pero también en el suministro de lactato externo, el cual puede definirse como una fuente de energía adicional a la cual se puede demandar energía. Todas estas pruebas son generalizadas como propuestas en la Sección de Trabajo a futuro de este proyecto.

Con estos resultados se puede ver que el comportamiento de los estados pueden aproximarse con funciones de transferencia de primer o segundo orden, que relacionen la entrada en el estado ATP en las *ATPasas* con los demás estados. Para este fin se utiliza el método de Smith que toma en cuenta la ganancia del sistema K , una constante de tiempo T y el tiempo muerto τ , con lo que se obtiene una función de transferencia de forma:

$$G_{u,y}(s) = \frac{Ke^{-\tau s}}{Ts + 1}$$

Algunos ejemplos de aproximación de estas funciones de transferencia se muestran a continuación, utilizando los valores de las gráficas en las figuras 38 a 44:

a) FAP:

$$\Delta y = 0.1672 - 0.205 = -0.0378, \quad K = \frac{\Delta y}{\Delta u} = \frac{-0.0378}{0.25} = -0.1512$$

$$y(t_1) = 0.632\Delta y + y(0) = 0.632(-0.0378) + 0.205 = 0.1811 \rightarrow t_1 = 18.2 \text{seg}$$

$$y(t_2) = 0.283\Delta y + y(0) = 0.283(-0.0378) + 0.205 = 0.194303 \rightarrow t_2 = 6.9 \text{seg}$$

$$T = \frac{3}{2}(t_1 - t_2) = \frac{3}{2}(18.2 - 6.9) = 11.3 \text{seg}$$

$$\tau = t_1 - T = 18.2 - 11.3 = 6.9 \text{seg}$$

$$G_{ATP,F6P}(s) = \frac{-0.1512 \cdot e^{-6.9s}}{11.3s + 1}$$

b) F26P:

$$\Delta y = 0.0029331 - 0.001 = 0.0019331, \quad K = \frac{\Delta y}{\Delta u} = \frac{0.0019331}{0.25} = 0.0077324$$

$$y(t_1) = 0.632\Delta y + y(0) = 0.632(0.0019331) + 0.001 = 0.00222172 \rightarrow t_1 = 35.3 \text{seg}$$

$$y(t_2) = 0.283\Delta y + y(0) = 0.283(0.0019331) + 0.001 = 0.001547 \rightarrow t_2 = 13.5375 \text{seg}$$

$$T = \frac{3}{2}(t_1 - t_2) = \frac{3}{2}(35.3 - 13.5375) = 32.64375 \text{seg}$$

$$\tau = t_1 - T = 35.3 - 32.64375 = 2.65625 \text{seg}$$

$$G_{ATP,F26P}(s) = \frac{0.0077324 \cdot e^{-2.65625s}}{32.64375s + 1}$$

c) GAP:

$$\Delta y = 0.1056 - 0.04 = 0.0656, \quad K = \frac{\Delta y}{\Delta u} = \frac{0.0656}{0.25} = 0.2624$$

$$y(t_1) = 0.632\Delta y + y(0) = 0.632(0.0656) + 0.04 = 0.08146 \rightarrow t_1 = 29.45 \text{seg}$$

$$y(t_2) = 0.283\Delta y + y(0) = 0.283(0.0656) + 0.04 = 0.05857 \rightarrow t_2 = 9.9555 \text{seg}$$

$$T = \frac{3}{2}(t_1 - t_2) = \frac{3}{2}(29.45 - 9.9555) = 29.24175 \text{seg}$$

$$\tau = t_1 - T = 29.45 - 29.24175 = 0.20825 \text{seg}$$

$$G_{ATP,GAP}(s) = \frac{0.2624 \cdot e^{-0.20825s}}{29.24175s + 1}$$

d) PYR:

$$\Delta y = 0.1206 - 0.102 = 0.0186, \quad K = \frac{\Delta y}{\Delta u} = \frac{0.0186}{0.25} = 0.0744$$

$$y(t_1) = 0.632\Delta y + y(0) = 0.632(0.0186) + 0.102 = 0.1138 \rightarrow t_1 = 36.05 \text{seg}$$

$$y(t_2) = 0.283\Delta y + y(0) = 0.283(0.0186) + 0.102 = 0.1073 \rightarrow t_2 = 16.75 \text{seg}$$

$$T = \frac{3}{2}(t_1 - t_2) = \frac{3}{2}(36.05 - 16.75) = 28.95 \text{seg}$$

$$\tau = t_1 - T = 36.05 - 28.95 = 7.1 \text{seg}$$

$$G_{ATP,PYR}(s) = \frac{0.0744 \cdot e^{-7.1s}}{28.95s + 1}$$

e) LAC:

$$\Delta y = 0.5748 - 0.5 = 0.0748, \quad K = \frac{\Delta y}{\Delta u} = \frac{0.0748}{0.25} = 0.2992$$

$$y(t_1) = 0.632\Delta y + y(0) = 0.632(0.0748) + 0.5 = 0.5473 \rightarrow t_1 = 34.875 \text{seg}$$

$$y(t_2) = 0.283\Delta y + y(0) = 0.283(0.0748) + 0.5 = 0.52117 \rightarrow t_2 = 15.9 \text{seg}$$

$$T = \frac{3}{2}(t_1 - t_2) = \frac{3}{2}(34.875 - 15.9) = 28.4625 \text{seg}$$

$$\tau = t_1 - T = 34.875 - 28.4625 = 6.4125 \text{seg}$$

$$G_{ATP,LAC}(s) = \frac{0.2992 \cdot e^{-6.4125s}}{28.4625s + 1}$$

De esta forma se tiene una función de transferencia cuantitativa aproximada de los estados respecto a la entrada en el ATP; ahora será más sencillo proponer controladores para regular artificialmente el comportamiento de los estados ante algún otro estímulo en la demanda de energía.

5.2.3.1 Modelo linealizado

Se introduce el sistema descrito en ecuaciones diferenciales con los mismos parámetros y condiciones iniciales mostradas en la Sección 4.2.3. El código correspondiente se encuentra en el Código 11 dentro de la parte de Apéndices.

Al linealizar en los valores de estado estable de las Figuras 38-44, para que el punto de operación sea $x_s = [0.205802, 0.00100893, 0.0408231, 0.101337, 0.500527, 2.40178, 18.1408]$, se obtiene una matriz de transferencia en forma de la matriz jacobiana como

$$J = \begin{bmatrix} -0.5234 & -21.9345 & 0 & 0 & 0 & 0.0862 & 0 \\ 0 & -0.0084 & 0 & 0 & 0 & -0.0018 & 0 \\ 0.1105 & 43.8858 & -1.0835 & 0 & 0 & -0.128 & 0 \\ 0 & 0 & 1.0835 & -12.8969 & 2.53 & 0.2949 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 12.8969 & -3.24 & 0 & 0 \\ 0.3797 & -20.1713 & 1.9928 & 5.4748 & 0 & -52.4547 & 3.0682 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 52.008 & -3.3364 \end{bmatrix}$$

A dicha matriz se le calculan los valores característicos, lo que da como resultado

$$\text{eigenvalores}(J) = [-55.5464 \quad -15.4531 \quad -1.0838 \quad -0.6806 \quad -0.5271 \quad -0.1821 \quad -0.0702]^T$$

Se observa que evidentemente se conserva la estabilidad del sistema, ya que sus polos describen un comportamiento estable, tal como el original, al tener valores reales negativos y sin parte imaginaria, por lo que esperamos un comportamiento como el mostrado en las Figuras 38-44.

Sin embargo, la respuesta del sistema lineal que cuenta con la matriz de transferencia J definida anteriormente, no describe un comportamiento similar al del modelo lineal. Esto demuestra que la aproximación de una función lineal alrededor del punto de operación en condiciones de estado estacionario no es la óptimo para aproximar o linealizar el sistema no lineal, donde se pueden ver comportamientos estables, pero que presentan incongruencias

como sobretiros que generan concentraciones negativas, lo que físicamente es imposible de interpretar en el mundo real. Es por esto que se debe tener mayor cuidado al elegir el punto de equilibrio del sistema, que no siempre es el valor de estado estacionario. Con este resultado, además no podría establecerse un análisis de sistemas de control propuesto, sin embargo se continuará trabajando como se describe en la Sección de Trabajo Futuro.

5.2.3.2 Simulación del modelo en OpenCell

Siendo uno de nuestros objetivos reproducir los resultados obtenidos en el artículo de Wellstead y Cloutier (Cloutier et. al., 2008), se variaron una serie de parámetros para poder simular las condiciones en que obtuvieron las gráficas que presentan en su artículo.

Para nuestras simulaciones de las interacciones neurona-astrocito, como se describe en el trabajo, decidimos enfocarnos en la fosfofructocinasa (PFK). Debido a su importancia como punto de control dentro de la glucólisis, las gráficas se pueden ver en el anexo 2. Para estas pruebas aplicamos perturbaciones en puntos específicos del sistema para después analizar la respuesta del modelo a diferentes estímulos. Utilizamos una ecuación sigmoidea para la aplicación de la perturbación, en donde manejamos los siguientes parámetros:

Primero aplicamos la prueba a la fosfofructocinasa que se encuentra dentro de las neuronas. Originalmente la velocidad de reacción de la PKFn opera bajo la siguiente ecuación:

$$Vn_pfk = kn_pfk \times ATPn \times \frac{F6Pn}{F6Pn + Km_F6P_pfk} \times \left(1 + \left(\frac{ATPn}{Ki_ATP} \right)^{nH} \right)^{-1}$$

Escogimos a la PFK como punto de prueba para analizar su respuesta a una perturbación, debido a que es un punto clave dentro de la glucólisis. Para variar su respuesta utilizamos una ecuación sigmoidea, pero tuvimos que definirla en relación con la GAP, obteniendo esta ecuación:

$$Vn_pfk = kn_pfk \times ATPn \times \frac{F6Pn}{F6Pn + Km_F6P_pfk} \times \left(1 + \left(\frac{ATPn}{Ki_ATP} \right)^{nH} \right)^{-1} \times \left(1 - \left(\frac{1}{1 + e^{(-aGAP) \times (1 \times GAPn - rGAP)}} \right) \right)$$

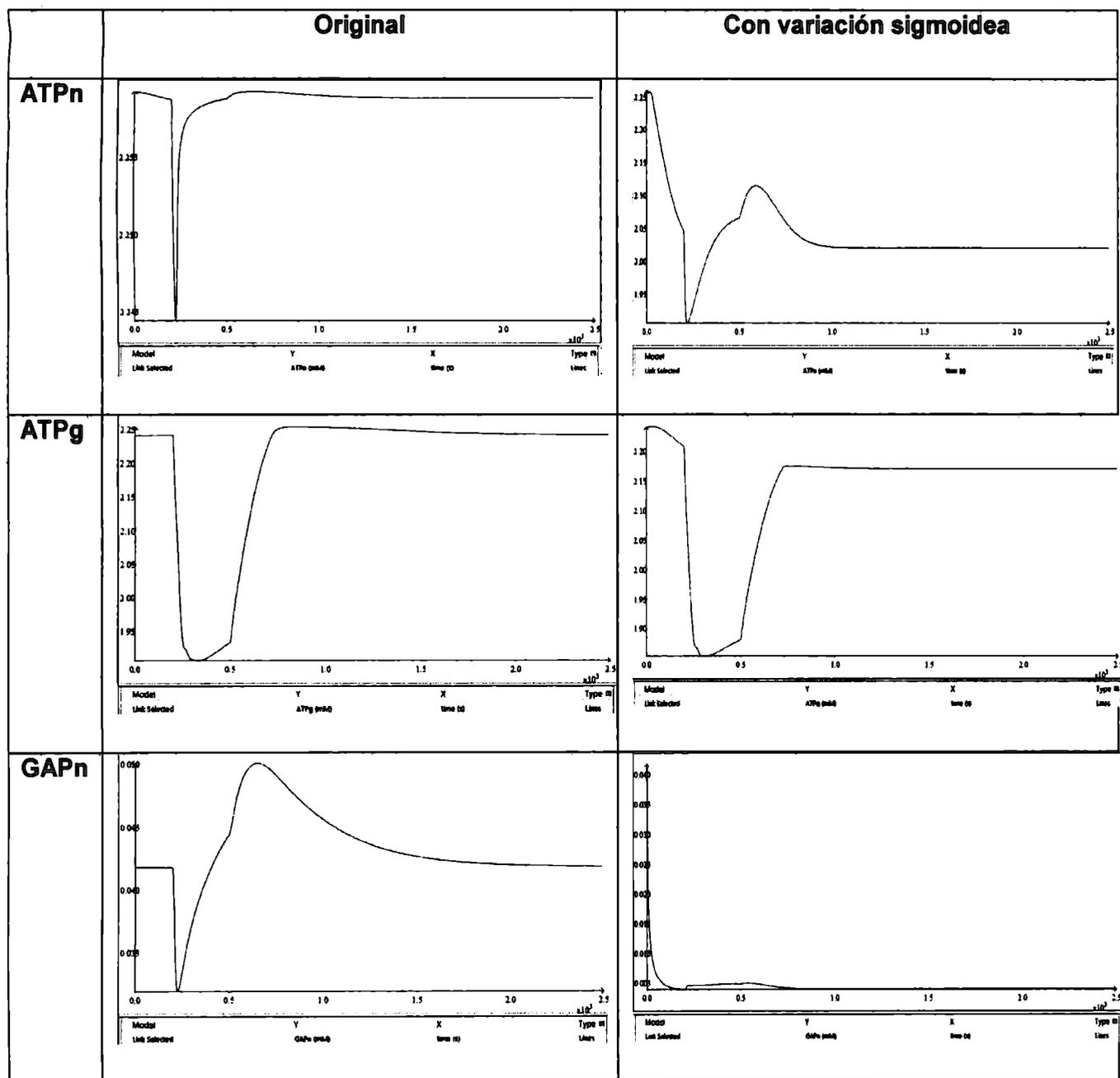
En donde los parámetros tenían los siguientes valores:

$$\begin{aligned} F6Pn &= 0.1091 \text{ mM} \\ ATPn &= 2.2592 \text{ mM} \\ Km_F6P_pfk &= 0.18 \text{ mM} \\ Ki_ATP &= 0.7595 \text{ mM} \\ aGAP &= 10 \end{aligned}$$

GAPn – 0.0418 mM

rGAP – 0.04

Graficamos todas las variables que están directa o indirectamente relacionadas con la PFKn, las respuestas se pueden ver en la Tabla A1 del lado izquierdo vemos la respuesta del sistema en condiciones normales (sin perturbación), y del lado derecho se ve la respuesta al aplicar la ecuación sigmoidea con los parámetros recién descritos.



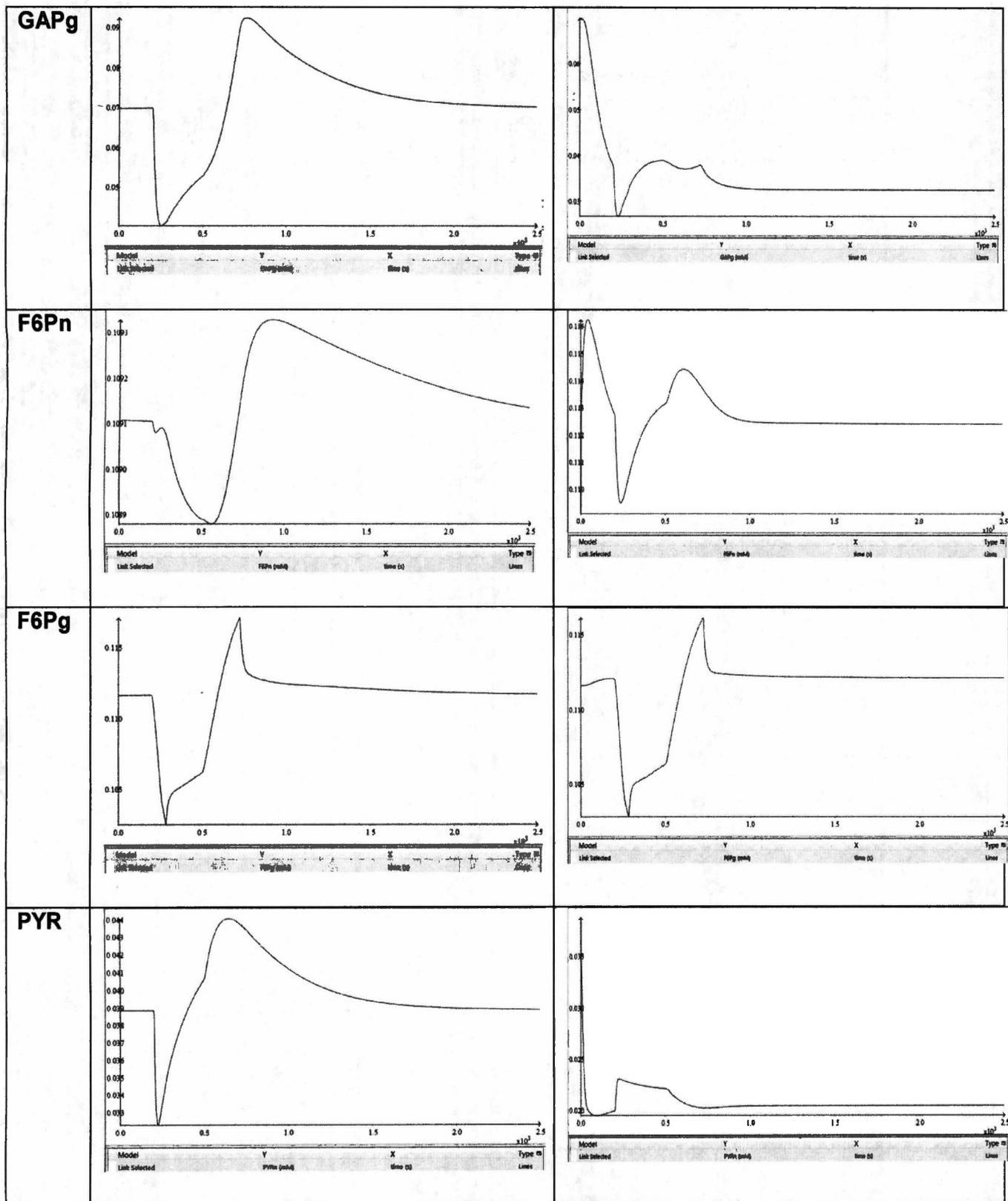


Tabla 3. Respuesta sin perturbación y con perturbación.

Originalmente la velocidad de reacción de la PKFg opera bajo la siguiente ecuación:

$$Vg_pfk = kg_pfk \times ATPg \times \frac{F6Pg}{F6Pg + Km_F6P_pfk} \times \left(1 + \left(\frac{ATPg}{Ki_ATP} \right)^{nH} \right)^{-1}$$

Escogimos a la PFK como punto de prueba para analizar su respuesta a una perturbación, debido a que es un punto clave dentro de la glucólisis. Para variar su respuesta utilizamos una ecuación sigmoidea, pero tuvimos que definirla en relación con la F6P, obteniendo esta ecuación:

$$Vg_pfk = kg_pfk \times ATPg \times \frac{F6Pg}{F6Pg + Km_F6P_pfk} \times \left(1 + \left(\frac{ATPg}{Ki_ATP} \right)^{nH} \right)^{-1} \times \left(1 - \left(\frac{1}{1 + e^{(-bF6P) \times (1 \times F6Pg - cF6P)}} \right) \right)$$

en donde los parámetros tenían los siguientes valores:

$$F6Pg - 0.1116 \text{ mM}$$

$$ATPg - 2.24 \text{ mM}$$

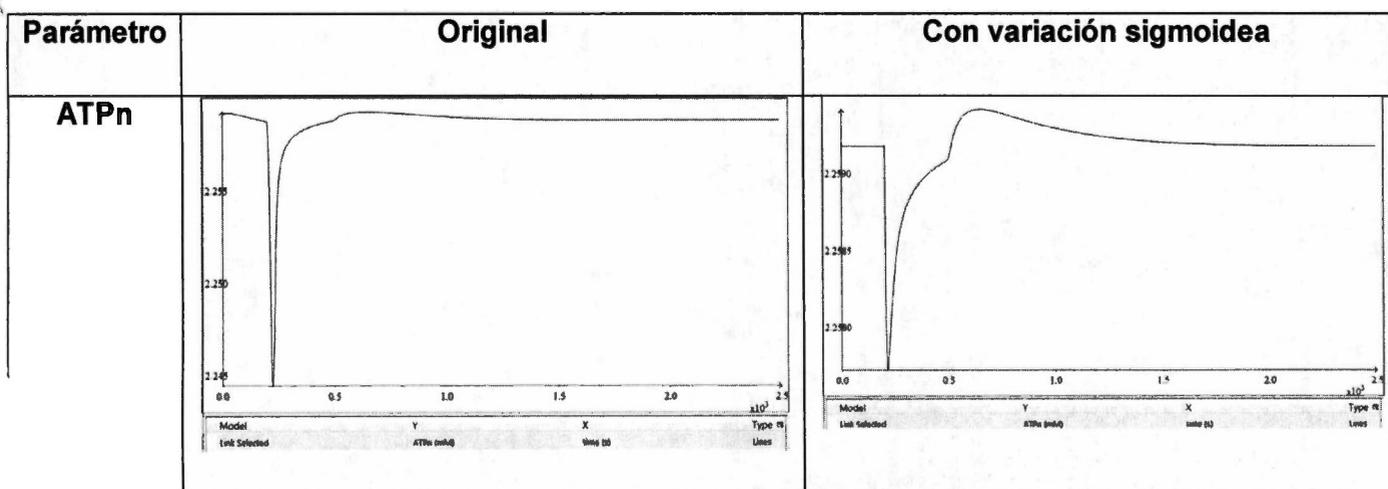
$$Km_F6P_pfk - 0.18 \text{ mM}$$

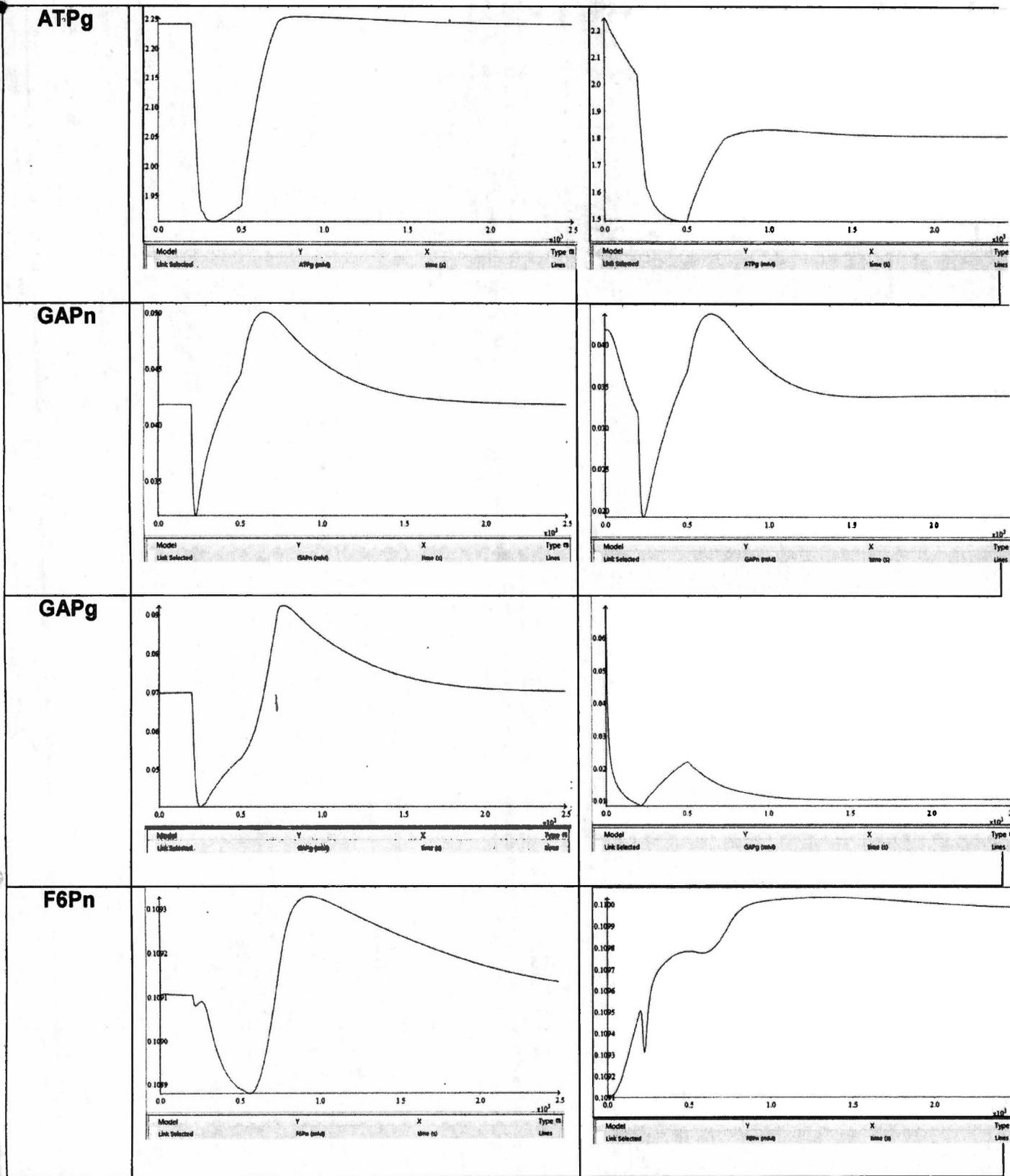
$$Ki_ATP - 0.7595 \text{ mM}$$

$$bF6P - 10$$

$$cF6P - 0.08728$$

Graficamos todas las variables que están directa o indirectamente relacionadas con la PFKg, cuyas respuestas pueden ser observadas en la Tabla A2:





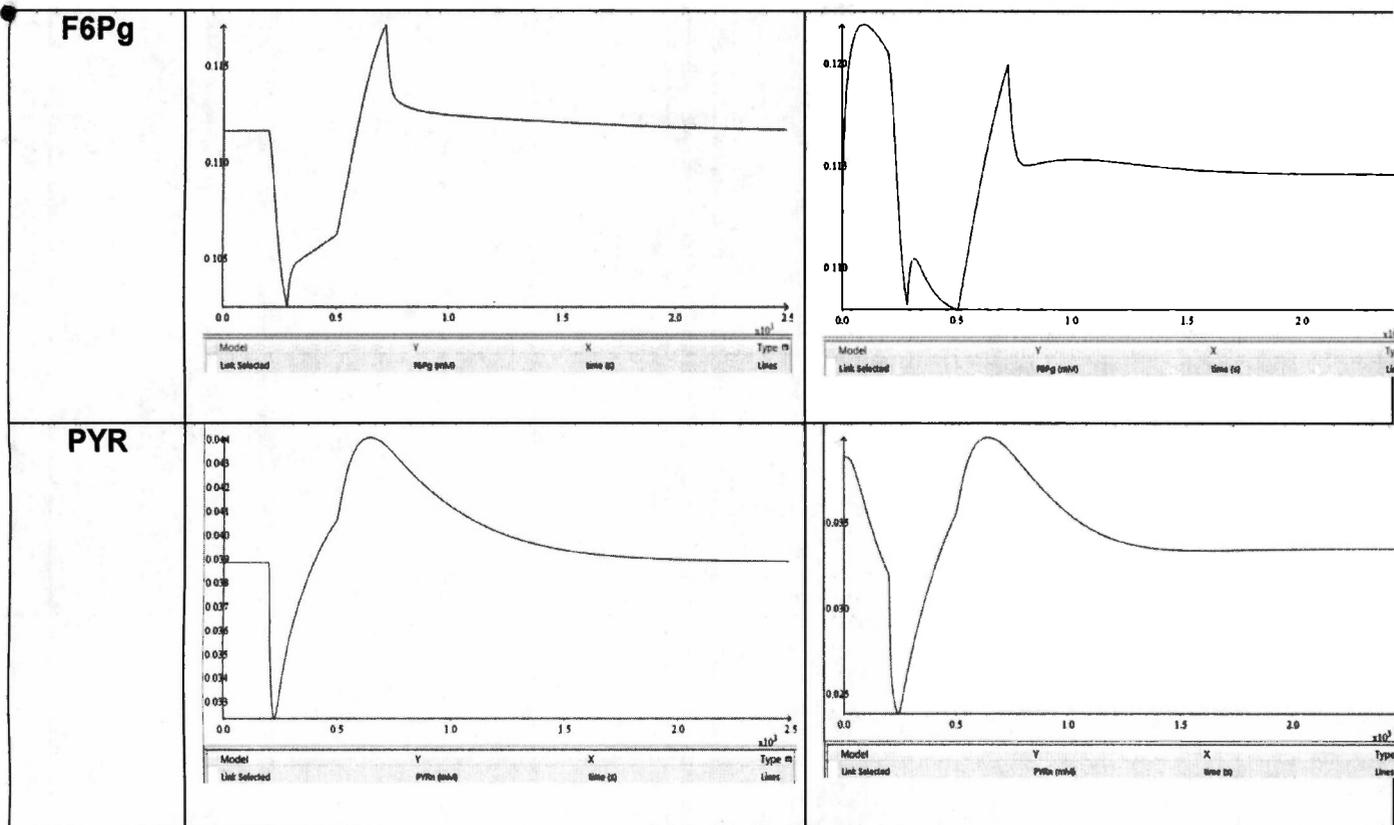
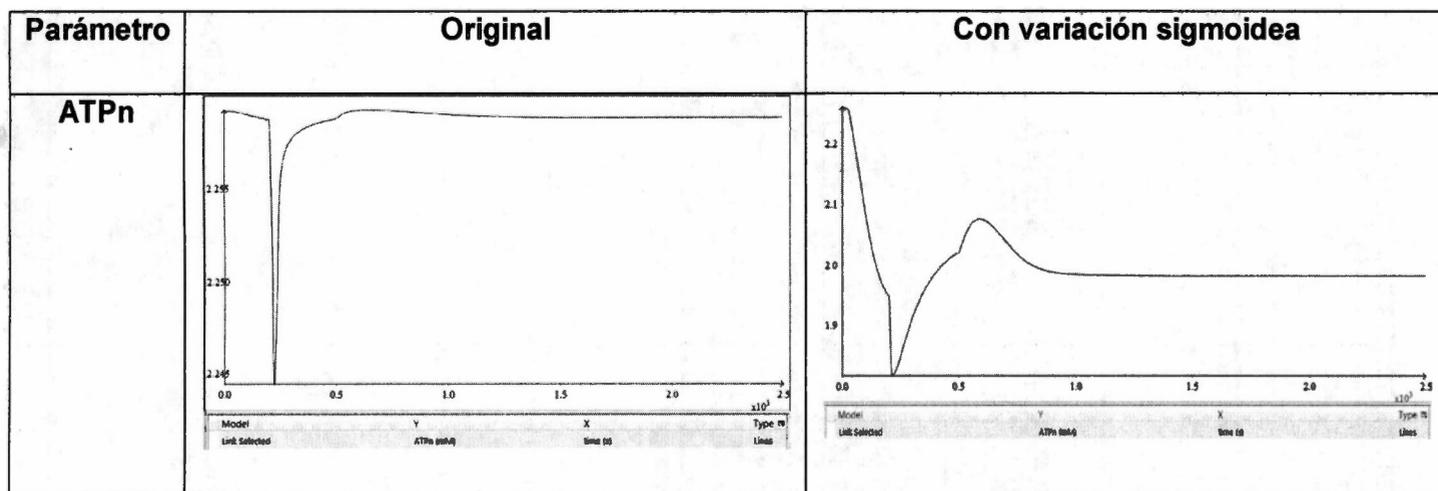
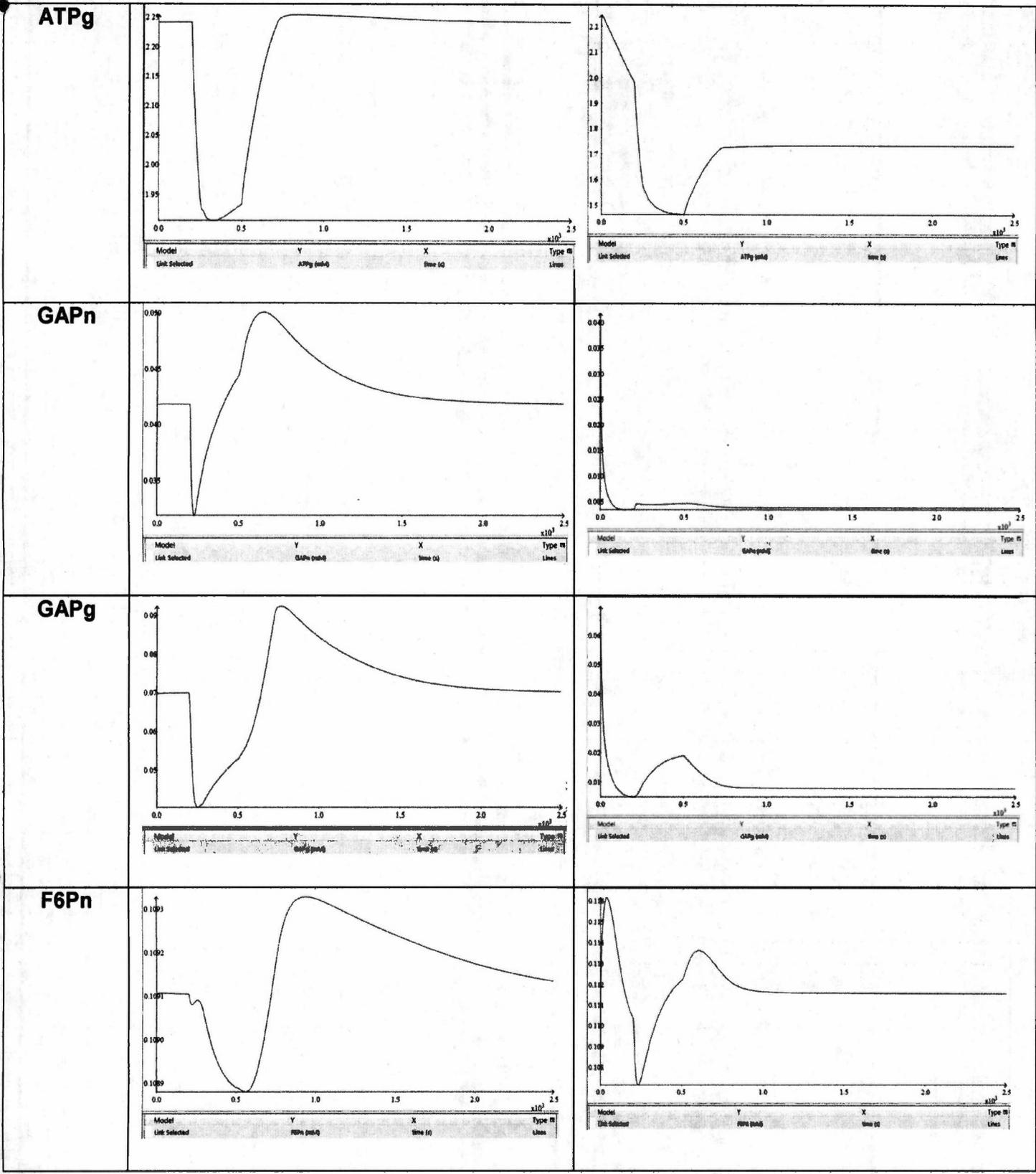


Tabla 4. Variables relacionadas con PFKg

Ahora graficando la respuesta aplicando los dos pulsos simultáneamente se obtiene las gráficas de la Tabla A3:





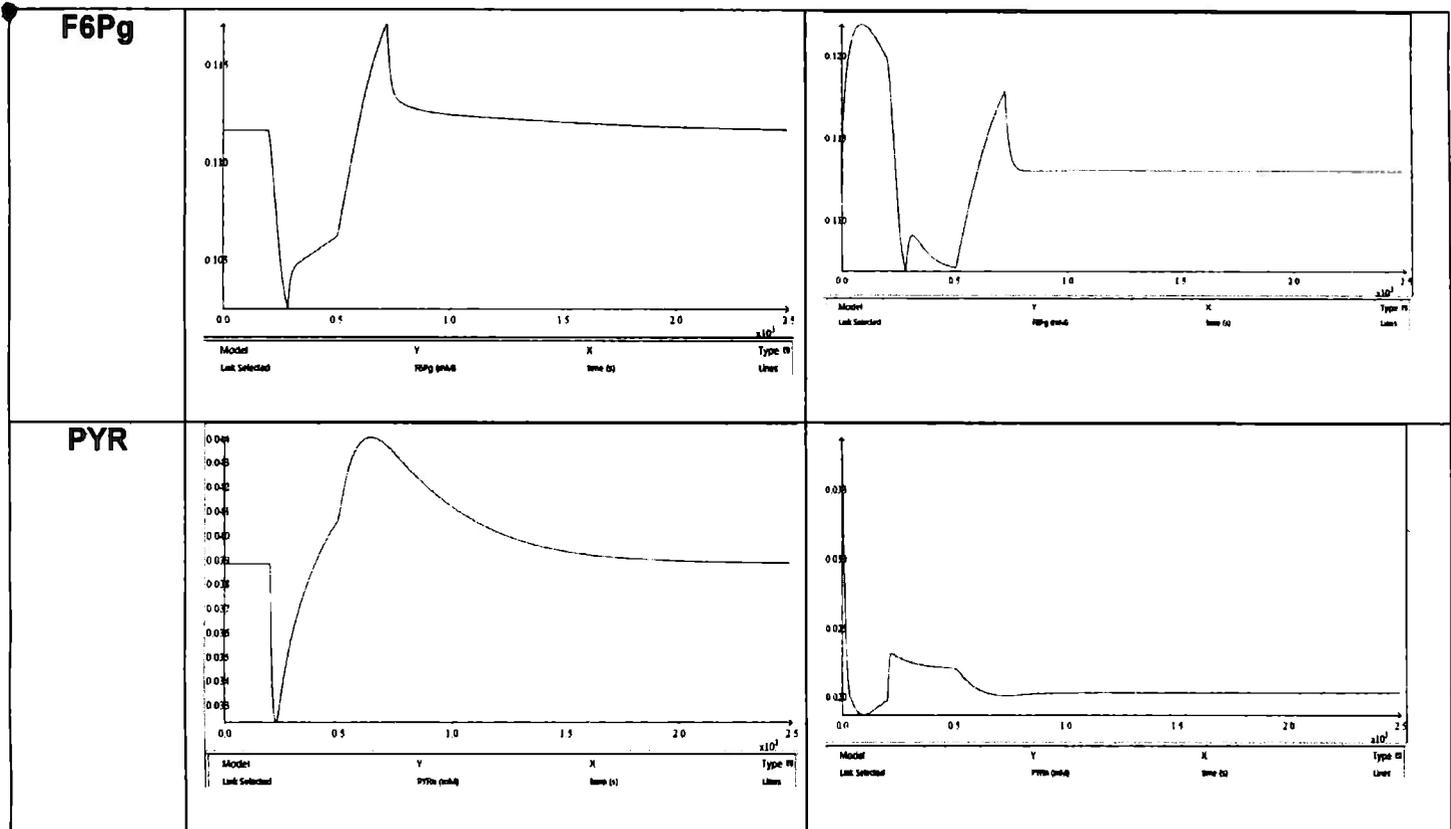


Tabla 5. Variables relacionadas con PFKg con dos impulsos

Debido a que los pulsos que aplicamos fueron respecto a la GAP, los resultados obtenidos son congruentes con lo que se esperaría ver en el laboratorio. Debido a la regulación que se da en la glucólisis, es normal que las concentraciones de ATP se vean disminuidas. Esto es dado que existe una retroalimentación negativa entre el ATP y el GAP, en donde, al aumentar la concentración de ATP, el GAP manda una señal para disminuir su producción. Entonces al meter un pulso que aumenta directamente la concentración de GAP, sería como decirle al sistema que la concentración de ATP se encuentra elevada y por lo tanto es necesario mandar una señal para que su producción se reduzca.

Los resultados obtenidos, nos muestran la posibilidad de aplicar herramientas de control moderno para el control de sistemas biológicos. Esto puede derivar en futuras aplicaciones, ya sean dispositivos o bien de sustancias farmacológicas. Ya que podríamos considerar al fármaco como el pulso aplicado en la simulación.

5.2.3.3 Reproducción de resultados del experimento

Se compararán las simulaciones de las gráficas del artículo (Cloutier et. al., 2008) con las gráficas obtenidas en simulación; todas se encuentran respecto al tiempo.

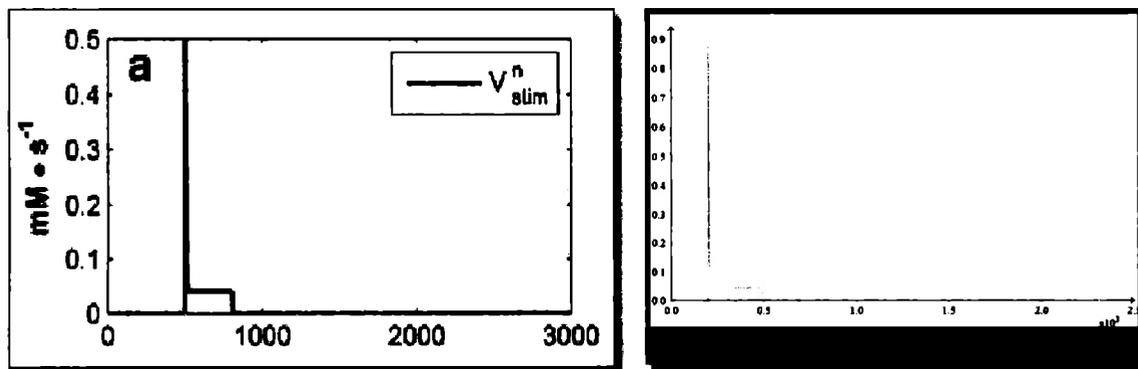
Para realizar las diferentes simulaciones se variaron los parámetros de V_n^1 , V_n^2 y t_{stim} para los diferentes estímulos, con los valores siguientes:

Parámetros	Sujetar	Pellizcar
V_n^1	0.019	0.041
V_n^2	1.6	2.56
t_{stim}	2	2

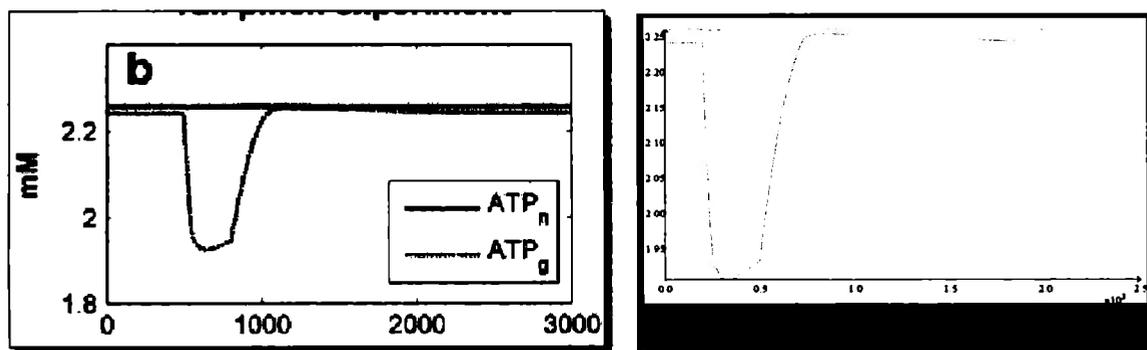
Tabla 4. Variación de parámetros

Estas gráficas corresponden al estímulo de pellizcar la cola de la rata durante 5 minutos.

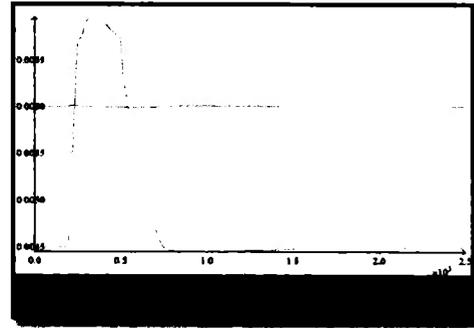
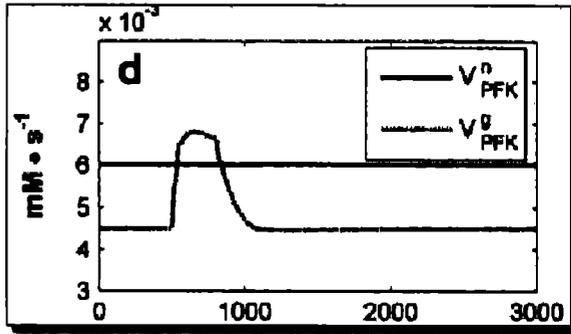
V_n_{stim} :



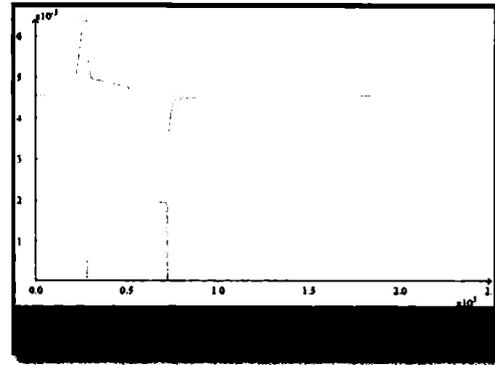
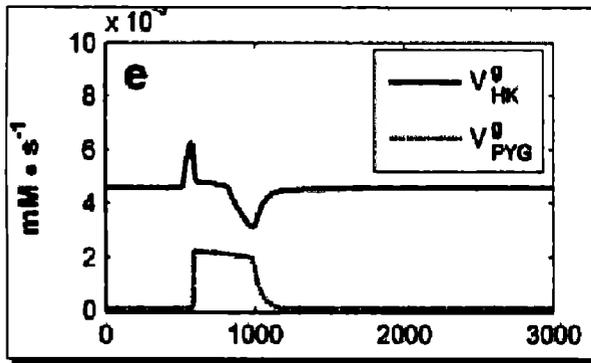
ATPn y ATPg:



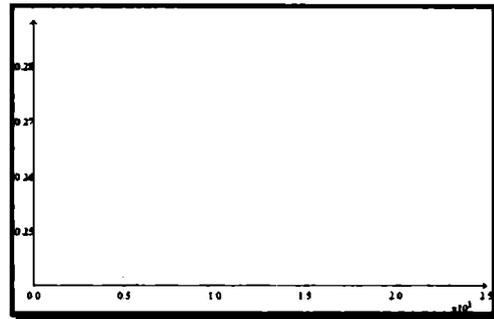
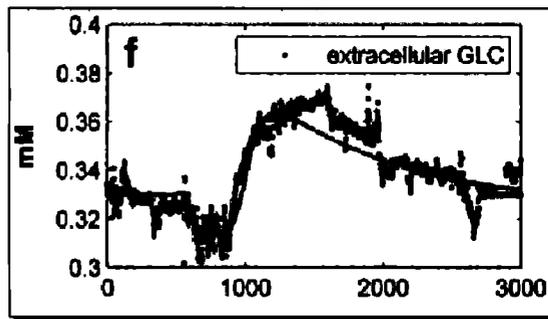
V_n _pfk y V_g _pfk:



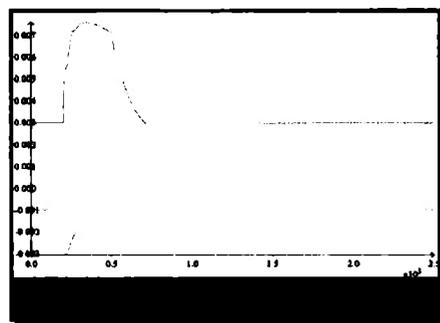
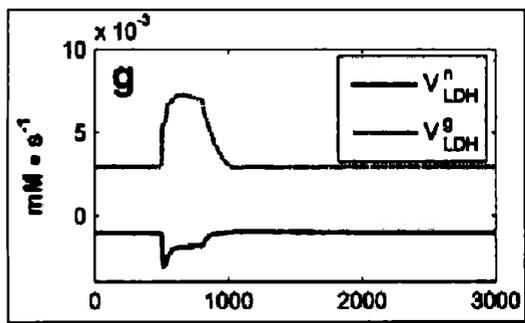
V_g _HK y V_g _glyp:



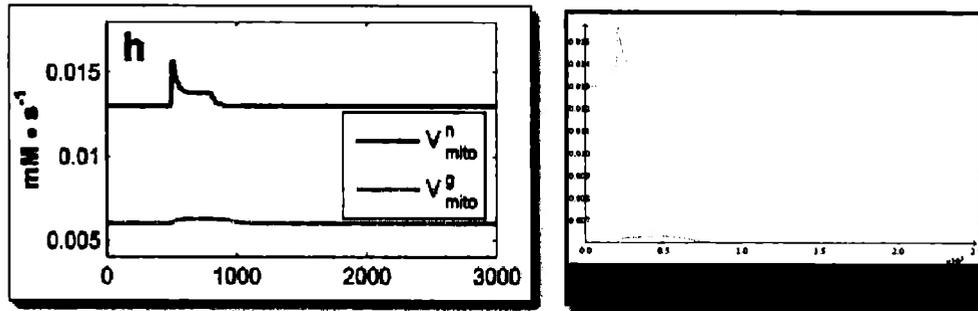
Extracellular GLC:



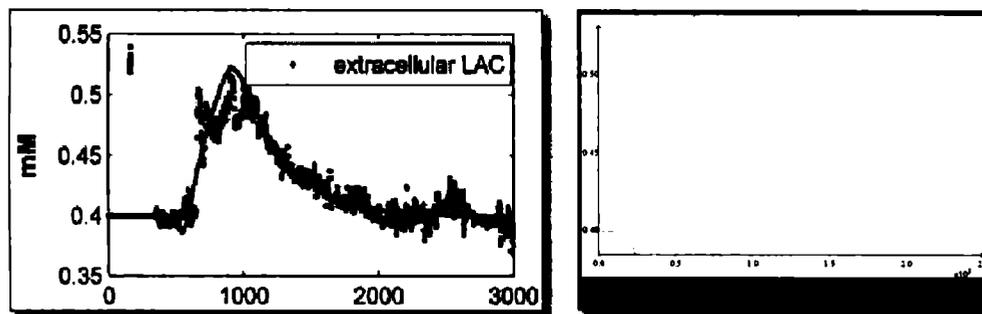
V_n _LDH y V_g _LDH:



V_n _mito y V_g _mito:

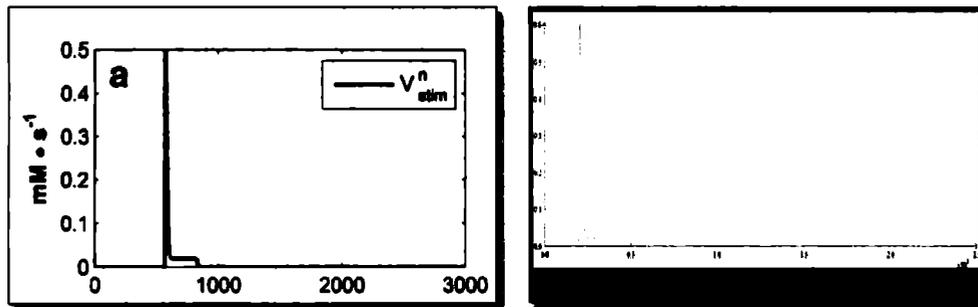


Extracellular LAC:

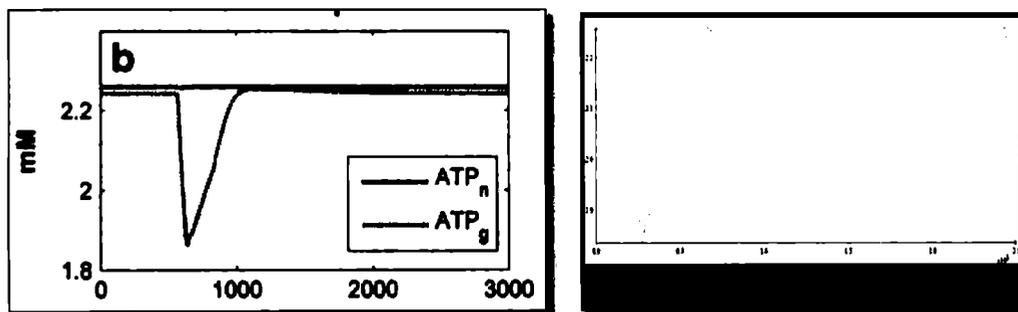


Estas gráficas corresponden al estímulo de sostener a la rata.

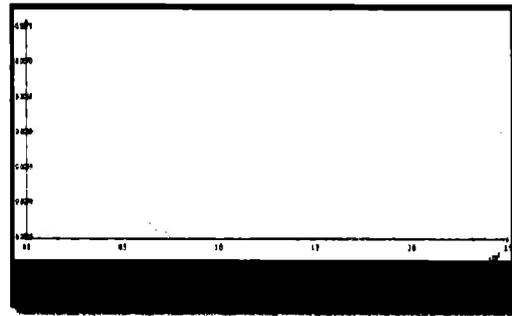
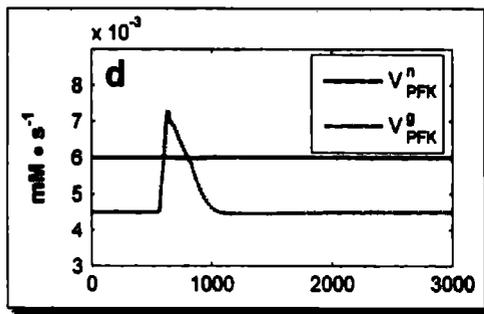
V_n _stim:



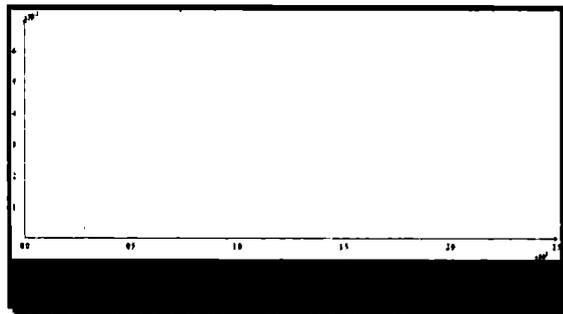
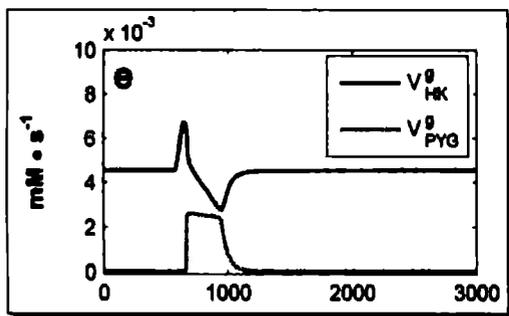
ATPn y ATPg:



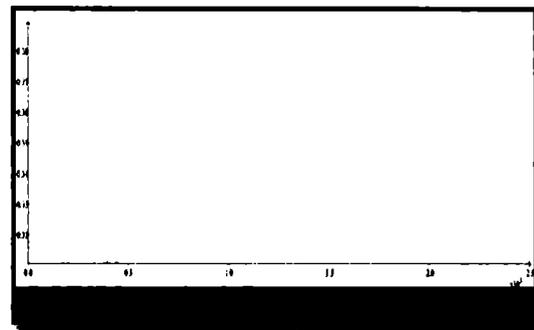
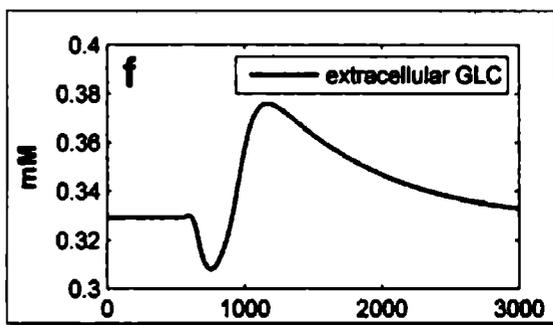
V_n _pfk y V_g _pfk:



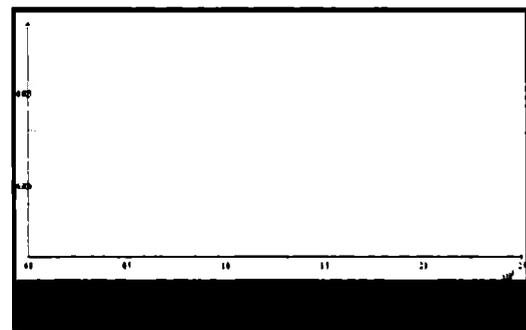
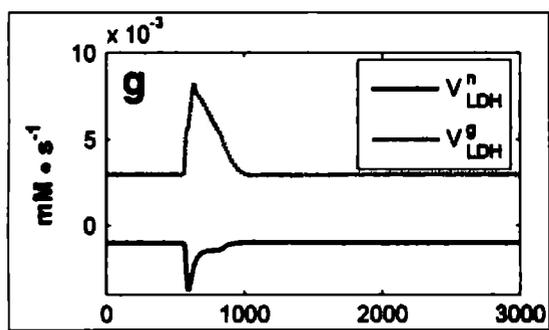
V_g _HK y V_g _glyp:



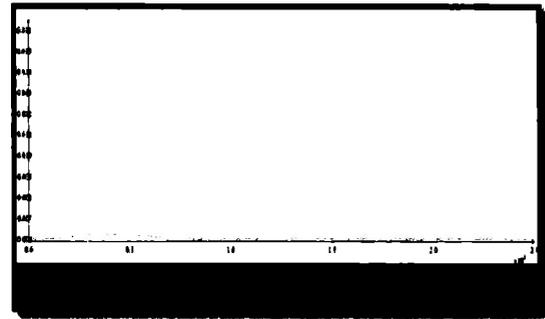
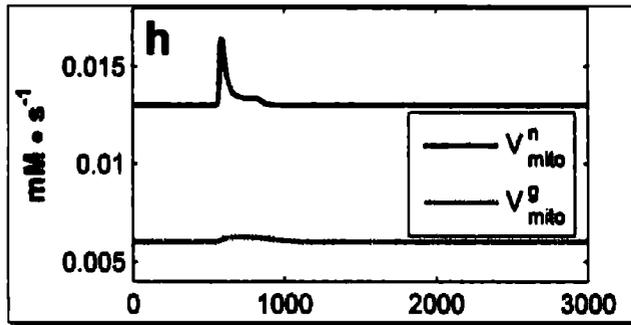
Extracellular GLC:



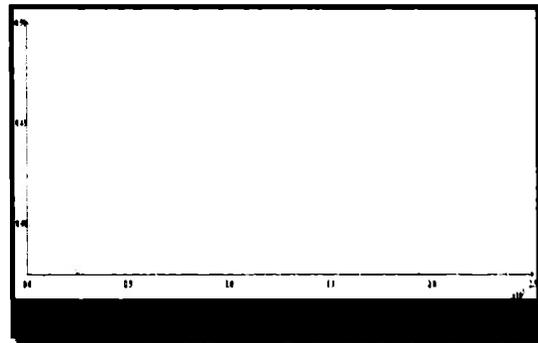
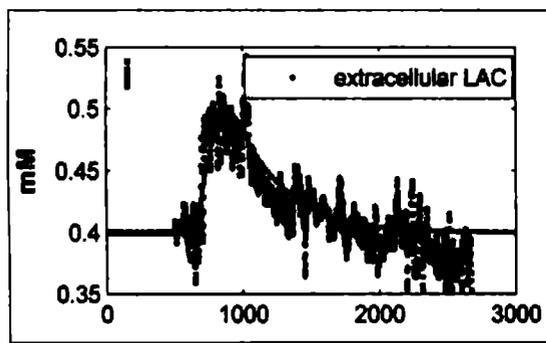
V_n _LDH y V_g _LDH:



V_{n_mito} y *V_{g_mito}*:



Extracellular LAC:



6. CONCLUSIONES

El modelado matemático ayudó a generar representaciones abstractas y conceptuales de diversos procesos o sistemas para analizar, simular y predecir su comportamiento, buscando que sea lo suficientemente sencillo para poder modificarlo y controlarlo. Mediante la implementación de sistemas dinámicos sencillos se logró dominar el uso de métodos numéricos y de herramientas computacionales de simulación para la resolución de sistemas lineales y no lineales descritos en ecuaciones diferenciales ordinarias.

Por otra parte también se aplicaron técnicas de modelado matemático a sistemas biológicos como en la interacción de enzimas y sustratos, o procesos en redes celulares como la glucólisis y la fosforilación oxidativa, en los cuales la dinámica de comportamiento no es lineal, por lo que se deben ajustar o modificar las técnicas en variables de estado que se aplican tradicionalmente en ingeniería de control, mediante el uso de aproximaciones de funciones lineales para representar el comportamiento de dichos sistemas no lineales.

A través de la simulación y modelado se logró estudiar diferentes sistemas, como principio del análisis de sistemas mucho más complejos y que en la actualidad representan un reto para el área de Ingeniería, Biología y Química, para lo cual se trabaja en un modo multidisciplinario gracias a las aportaciones del Dr. Mathieu Cloutier y el Dr. Peter Wellstead del Instituto Hamilton de Irlanda.

El estudio del modelo de Metabolismo Energético del Cerebro permitió establecer relaciones entre los mecanismos de generación y regulación de energía en las células, lo que permite idealizar y proponer un punto de partida para continuar con el análisis del comportamiento de los procesos neuronales naturales para poder aplicarlo en el estudio de las causas y consecuencias de trastornos neurodegenerativas como lo es la enfermedad de Parkinson.

6.1 Perspectivas y trabajo a futuro

Se considera que el trabajo a futuro se enfocará al estudio y análisis de estructuras de control en sistemas con dinámicas complejas y no lineales, por ejemplo, el modelo de Chance-Cleland y el modelo del Metabolismo Energético del cerebro.

En este punto del trabajo se pueden considerar a los sistemas en Biología como un área de estudio muy amplia y que se inspeccionará a través del estudio de sistemas que involucren diferentes reacciones químicas y a los que puedan implementarse técnicas de control para lograr su estabilidad y análisis de su robustez y sensibilidad ante cambios en los parámetros o pequeñas perturbaciones en los balances químicos; esto con ayuda de lenguajes de programación para representar procesos biológicos, como redes metabólicas, señalización celular, redes de regulación y muchos otros tipos de sistemas, los cuales pueden aplicarse para comprender las causas y consecuencias de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson.

Continuará el trabajo en conjunto con el Dr. Mathieu Cloutier y el Dr. Peter Wellstead del Instituto Hamilton de Irlanda para estudiar con mayor profundidad el modelo BEM y su posible linealización, con lo que será más fácil identificar y proponer lazos de retroalimentación de control una vez encontrada una función de transferencia del modelo, para lograr la regulación artificial y detener los efectos y síntomas que tiene la enfermedad de Parkinson sobre un individuo.

7. REFERENCIAS

- Álvarez R. Justino. (2006). *Métodos numéricos I*. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Primera Edición.
- Cloutier, M., Bolger, F., Lowry, J. y Wellstead, P. (2008). An integrative dynamic model of brain energy metabolism using *in vivo* neurochemical measurements. *Journal of the Royal Society Interface*, 7(45), 651-665.
- Cloutier, M. y Wellstead, P. (2009). The control systems structures of energy metabolism. *Journal of Computational Neuroscience*, 3(27), 391-414.
- Coughanowr, D.R. (1991). *Process Systems Analysis and Control*. Segunda Edición. Nueva York, NY, USA: McGraw-Hill, Inc. International Editions.
- Cuellar, A.A., Lloyd, C.M., Nielsen, P.F., Bullivant, D.P., Nickerson, D.P. y Hunter, P.J. (2003) An overview of CellML 1.1, a biological model description language. *SIMULATION: Transactions of The Society for Modeling and Simulation International*, 79(12), 740-747.
- D'Azzo, John Joachim y Houpis Contantine H. (1975). *Linear Control System Analysis and Design: conventional and modern*. Tokio, Japón: McGraw-Hill.
- Dauer W. y Przedborski S. (2003). Parkinson's Disease: Mechanism and Models. *Center for Neurobiology and Behavior Columbia University, New York*.
- Dawson T. M. y Dawson L. V. (2003). Molecular Pathways of Neurdegeneration in Parkinson's Disease. *University School of Medicine, Baltimore*, 819-821.
- Díaz L. (2001). Radicales libres en la medicina y estrés oxidativo. *Revista Cubana Medicina Militar*. 30(1): 36-44.
- Dorf, C. Richard, Bishop H. Robert. (2001). *Modern Control Systems*. Prentice Hall, novena edición.
- Flores L. Raquel, Fernández F. José. (2008). *Las redes neuronales artificiales, fundamentos teóricos y aplicaciones prácticas*. Netbiblo, Primera edición.
- Garrido S. Carmelo. (1995). *Análisis del comportamiento cinético de sistemas enzimáticos con especies inestables*. Colección tesis doctorales. Universidad de Castilla-La Mancha.
- Guyton, A.C. (1991), *Textbook of Medical Phisiology*, 8th. Edition, Filadelfia, PA: W.B. Saunders.

Guyton, A.C. y Hall E. John (2001). *Tratado de fisiología médica*. Editorial McGrawHill/Interamericana, décima edición.

Haefner, J.W. (1996) *Modelling Biological Systems: Principles and Applications*. New York, ITP Chapman & Hall.

Hannon, Bruce y Ruth, Matthias (2001). *Dynamic Modeling*. Nueva York, USA: Springer.

Hannon, Bruce y Ruth, Matthias (1997). *Modelling Dynamic Biological Systems*. Nueva York, NY, USA: Springer.

Iglesias, Pablo e Ingalls, Brian (2010). *Control Theory and Systems Biology*. Londres, Inglaterra: MIT Press.

Klipp, Edda (2005). *System Biology in Practice*. Berlin, Germany: Wiley-VCH.

Luyben, W.L. (1990). *Process Modeling, Simulation and Control for Chemical Engineers*. Segunda Edición. Nueva York, NY, USA: McGraw-Hill, Inc. International Editions.

McGilvery w. Robert (1997). *Conceptos Bioquímicos*. Reverté. Primera Edición.

Müller-Esterl, Werner. (2004). *Bioquímica Fundamentos para medicina y ciencias de la vida*. Reverté. Primera edición.

Nieves, Antonio y Domínguez, Federico C. (2006). *Métodos Numéricos aplicados a la Ingeniería*. Segunda Edición. México D.F, México: Continental.

Northrop, Robert B. (2000). *Endogenous and exogenous regulation and control of physiological systems*. Nueva York, USA: CRC press.

Ogata, K. (2003), *Ingeniería de Control Moderna*, Cuarta Edición. México: Prentice Hall Hispanoamericana. S.A.

Peña D., Antonio. (2004). *Bioquímica*. Limusa. Segunda edición.

Poznyak, Alex S. (2007). *Modelado matemático de los sistemas mecánicos, eléctricos y electromecánicos*. Avandaro, México: Poznyak Alex, S.

Simuni, T., Sirven, I., Malamut, L. (editors). *Clinical Neurology of the Older Adult*, Chapter: Tremor. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. (2002). Philadelphia, PA 19106 USA, Páginas 127-135.

Snell S. Richard. (2001). *Neuroanatomía clínica*. Montevideo, Quinta edición. Uruguay: Editorial Panamericana.

Varma, A., & Palsson, B. O. (1994). Metabolic Flux Balancing: Basic concepts, Scientific and Practical Use. *Bio/Technology*, 12, 994–998. doi:10.1038/nbt1094-994.

Velasquez Z. Jorge, Obeso F. Virgilio. (2007). *Análisis Numérico*. Uninorte. Primera Edición.

Wellstead, Peter (2000). *Introduction to Physical System Modelling*. Chennai, India: Control Systems Principles.

Wellstead, Peter (2010). Systems Biology and the Spirit of Tustin. *IEEE Control Systems Magazine*, 30, 57-102.

Wellstead, P., y Cloutier M., (2010). An energy systems approach to Parkinson's disease. John Wiley & Sons, Inc. WIREs Syst Biol Med.

Wilkinson, Darren J. (2006). *Stochastic Modelling for Systems Biology*. Nueva York, NY, USA: Chapman & Hall/CRC.

Wolkenhauer, O., Ghosh, B. y Cho, K. (2004). Control and Coordination in Biochemical Networks. *IEEE Control Systems Magazine*, 24(4), 30-34.

Wolkenhauer, O., Ullah, M., Wellstead, P. y Cho, K. (2005). The Dynamic Systems Approach to Control and Regulation of IntraCellular Networks. *Febs Letters* 2005, 579(8):1846-1853.

8. APÉNDICE I: CÓDIGOS DE MÉTODOS NUMÉRICOS

Código 1: Solución de un sistema masa-resorte-amortiguador con el método de Runge-Kutta de cuarto orden

```

clc; clear;
h=0.01; x1=0; x2=0; t0=0; tf=80;
k=10; b=0.5; m=2; F=10;
t(1,1)=t0; xp(1,1)=x1; xp(1,2)=x2;

for i=1:(tf/h)
    k1=mra_funcion(xp(i,1),xp(i,2),k,b,m,F);

    k21=mra_funcion(xp(i,1)+h/2,xp(i,2)+h*k1(1)/2,k,b,m,F);
    k31=mra_funcion(xp(i,1)+h/2,xp(i,2)+h*k21(1)/2,k,b,m,F);
    k41=mra_funcion(xp(i,1)+h,xp(i,2)+h*k31(1),k,b,m,F);

    k22=mra_funcion(xp(i,1)+h/2,xp(i,2)+h*k1(2)/2,k,b,m,F);
    k32=mra_funcion(xp(i,1)+h/2,xp(i,2)+h*k21(2)/2,k,b,m,F);
    k42=mra_funcion(xp(i,1)+h,xp(i,2)+h*k31(2),k,b,m,F);

    temp1=xp(i,1)+(h/6)*(k1(1)+2*k21(1)+2*k31(1)+k41(1));
    temp2=xp(i,2)+(h/6)*(k1(2)+2*k22(2)+2*k32(2)+k42(2));

    xp(i+1,1)=temp1;
    xp(i+1,2)=temp2;

    t(i+1)=t(i)+h;
end

plot(t,xp(:,1),'k')
title('x1 vs t')
grid on
figure(2)
plot(t,xp(:,2),'b')
title('x2 vs t')
grid on
figure(3)
plot(xp(:,1),xp(:,2),'r')
title('x2 vs x1')
grid on

function dx = mra_funcion(x1,x2,k,b,m,F)
    A = [0,1;-k/m,-b/m];
    B = [0;1/m];
    dx = A*[x1;x2]+B*F;
end

```

Código 2: Solución de un sistema de control en lazo cerrado con el método de Euler

```

clear; clc;
t0=0; tf=5; x1=0; x2=0; x3=0; x4=0;
t(1)=t0; xp(1,1)=x1; xp(1,2)=x2;
xp(1,3)=x3; xp(1,4)=x4; m(1)=0; y(1)=0; e(1)=0;
h=0.01; sp=1;
nump=[3 6]; denp=[1 5 4];
[Ap,Bp,Cp,Dp]=tf2ss(nump,denp);
numc=[30 3]; denc=[1 0];
[Ac,Bc,Cc,Dc]=tf2ss(numc,denc);
numm=10; denm=[1 10];
[Am,Bm,Cm,Dm]=tf2ss(numm,denm);
Ag=[-5 -4 0 0;1 0 0 0;0 0 0 0;0 0 0 -10];
Bg=[1 0 0;0 0 0;0 1 0;0 0 1];
for i=1:(tf/h)
    temp1 =
xp(i,1)+h*ejemplo_funcion(xp(i,1),xp(i,2),xp(i,3),xp(i,4),
Cc,Cp,Cm,Dc,Ag,Bg,sp);
    temp2 =
xp(i,2)+h*ejemplo_funcion(xp(i,1),xp(i,2),xp(i,3),xp(i,4),
Cc,Cp,Cm,Dc,Ag,Bg,sp);
    temp3 =
xp(i,3)+h*ejemplo_funcion(xp(i,1),xp(i,2),xp(i,3),xp(i,4),
Cc,Cp,Cm,Dc,Ag,Bg,sp);
    temp4 =
xp(i,4)+h*ejemplo_funcion(xp(i,1),xp(i,2),xp(i,3),xp(i,4),
Cc,Cp,Cm,Dc,Ag,Bg,sp);
    xp(i+1,1)=temp1(1);
    xp(i+1,2)=temp2(2);
    xp(i+1,3)=temp3(3);
    xp(i+1,4)=temp4(4);
    y(i+1)=Cp*[xp(i,1);xp(i,2)];
    m(i+1)=Cm*xp(i+1,4);
    e(i+1)=sp-m(i+1);
    t(i+1)=t(i)+h;
end
plot(t,y,'b')
hold on
plot(t,e,'r')
grid on
legend('Salida','Error')

function dx = ejemplo_funcion(x1,x2,x3,x4,Cc,Cp,Cm,Dc,Ag,Bg,sp)
y=Cp*[x1;x2];
m=Cm*x4;
e=sp-m;
u=Cc*x3+Dc*e;
dx = Ag*[x1;x2;x3;x4]+Bg*[u;e;y];
end

```

Código 3: Solución del modelo de Chance-Cleland para la interacción entre enzima y sustrato con el método de Euler

```

clear; clc;
t0=0; tf=300; h=0.1; x1=0; x2=10; x3=0; x4=100;
t(1)=t0; xp(1,1)=x1; xp(1,2)=x2;
xp(1,3)=x3; xp(1,4)=x4;
k1=0.005; k2=0.005; k3=0.1;

for i=1:(tf/h)
    temp1 = xp(i,1)+h*enzima_funcion(xp(i,1),xp(i,2),xp(i,3),
xp(i,4),k1,k2,k3);
    temp2 = xp(i,2)+h*enzima_funcion(xp(i,1),xp(i,2),xp(i,3),
xp(i,4),k1,k2,k3);
    temp3 = xp(i,3)+h*enzima_funcion(xp(i,1),xp(i,2),xp(i,3),
xp(i,4),k1,k2,k3);
    temp4 = xp(i,4)+h*enzima_funcion(xp(i,1),xp(i,2),xp(i,3),
xp(i,4),k1,k2,k3);
    xp(i+1,1)=temp1(1);
    xp(i+1,2)=temp2(2);
    xp(i+1,3)=temp3(3);
    xp(i+1,4)=temp4(4);
    t(i+1)=t(i)+h;
end

plot(t,xp(:,1),'k');
hold on;
plot(t,xp(:,2),'r');
plot(t,xp(:,3),'g');
plot(t,xp(:,4),'b');
grid on
legend('Sustancia intermedia, C','Enzima, E','Producto
(Fructuosa), P','Sustancia Inicial (Dextrosa), S ')

function dx = enzima_funcion(x1,x2,x3,x4,k1,k2,k3)

dx1 = k1*x2*x4-(k2+k3)*x1;
dx2 = -k1*x2*x4+(k2+k3)*x1;
dx3 = k3*x1;
dx4 = -k1*x2*x4+k2*x1;

dx = [dx1;dx2;dx3;dx4];

end

```

Código 4: Solución del modelo de glucólisis con el método de Euler

```

clear; clc;
t0=0; tf=80; h=0.01; x1=1; x2=0; x3=0; x4=2.1; x5=1.4; x6=0.1;
t(1)=t0; xp(1,1)=x1; xp(1,2)=x2; xp(1,3)=x3;
xp(1,4)=x4; xp(1,5)=x5; xp(1,6)=x6;
gluco=12.8174; katp1=0.1; kg1=0.37; vmax1=0.8379;
k2=0.0377; vfm3=2.338; vrmax3=2.338;
kg6p3=0.8; kf6p3=0.15; vmax4=0.7455; kf6p4=0.021;
k=0.15; k5=0.1008; k6=1.1413; k7=0.0535; k8f=7.215; k8r=2.2222;
for i=1:(tf/h)
    v1 = (vmax1*xp(i,4))/(katp1+xp(i,4));
    v2 = k2*xp(i,4)*xp(i,1);
    v3 = ((vfm3*xp(i,1)/kg6p3)-(vrmax3*xp(i,2)/kf6p3))/
(1+(xp(i,1)/kg6p3)+(xp(i,2)/kf6p3));
    v4 = ((vmax4*(xp(i,2)^2))/((kf6p4*(1+k*(xp(i,4)/
xp(i,6))^2))+xp(i,2)^2));
    v5 = k5*xp(i,3);
    v6 = k6*xp(i,5);
    v7 = k7*xp(i,4);
    v8 = k8f*xp(i,4)*xp(i,6)-k8r*(xp(i,5)^2);
    temp1 = xp(i,1)+h*glucolisis_funcion(v1,v2,v3,v4,v5,v6,v7,v8);
    temp2 = xp(i,2)+h*glucolisis_funcion(v1,v2,v3,v4,v5,v6,v7,v8);
    temp3 = xp(i,3)+h*glucolisis_funcion(v1,v2,v3,v4,v5,v6,v7,v8);
    temp4 = xp(i,4)+h*glucolisis_funcion(v1,v2,v3,v4,v5,v6,v7,v8);
    temp5 = xp(i,5)+h*glucolisis_funcion(v1,v2,v3,v4,v5,v6,v7,v8);
    temp6 = xp(i,6)+h*glucolisis_funcion(v1,v2,v3,v4,v5,v6,v7,v8);
    xp(i+1,1)=temp1(1);
    xp(i+1,2)=temp2(2);
    xp(i+1,3)=temp3(3);
    xp(i+1,4)=temp4(4);
    xp(i+1,5)=temp5(5);
    xp(i+1,6)=temp6(6);
    t(i+1)=t(i)+h;
end
plot(t,xp(:,1),'k');
hold on;
plot(t,xp(:,2),'b');
plot(t,xp(:,3),'r');
plot(t,xp(:,4),'g');
plot(t,xp(:,5),'m');
plot(t,xp(:,6),'c');
grid on
legend('Gluc6P','Fru6P','Fru1,6P2','ATP','ADP','AMP')
xlabel('Tiempo [s]');
ylabel('Concentracion [mM]');

function dx = glucolisis_funcion(v1,v2,v3,v4,v5,v6,v7,v8)
    dx1 = v1-v2-v3;
    dx2 = v3-v4;
    dx3 = v4-v5;
    dx4 = -v1-v2-v4+v6-v7-v8;
    dx5 = v1+v2+v4-v6+v7+2*v8;
    dx6 = -v8;
    dx = [dx1;dx2;dx3;dx4;dx5;dx6];
end

```

9. APÉNDICE II: CÓDIGOS EN SBTOOLBOX

Código 5: Solución de un sistema masa-resorte-amortiguador

```

***** MODEL NOTES
      x1 = velocidad; x2 = aceleración; t = 80
***** MODEL STATES
      d/dt(x1) = x2
      d/dt(x2) = (-k/m)*x1-(b/m)*x2+F/m
      x1(0) = 0
      x2(0) = 0
***** MODEL PARAMETERS
      m = 2
      k = 10
      b = 0.5
      F = 10

```

Código 6: Solución de un sistema de control en lazo cerrado

```

***** MODEL NOTES
      x1 = xp1; x2 = xp2; x3 = xc; x4 = xm; t = 5
***** MODEL STATES
      d/dt(x1) = -5*x1-4*x2+u
      d/dt(x2) = x1
      d/dt(x3) = e
      d/dt(x4) = -10*x4+y
      x1(0) = 0
      x2(0) = 0
      x3(0) = 0
      x4(0) = 0
***** MODEL PARAMETERS
      sp = 1
***** MODEL VARIABLES
      y = 3*x1+6*x2
      m = 10*x4
      e = sp-m
      u = 3*x3+30*e

```

Código 7: Solución del modelo de Chance-Cleland para la interacción entre enzima y sustrato

***** MODEL NOTES

x1 = C; x2 = E; x3 = P; x4 = S; t = 300

***** MODEL STATES

$d/dt(x1) = k1*x2*x4 - (k2+k3)*x1$
 $d/dt(x2) = -k1*x2*x4 + (k2+k3)*x1$
 $d/dt(x3) = k3*x1$
 $d/dt(x4) = -k1*x2*x4 + k2*x1$

x1(0) = 0
x2(0) = 10
x3(0) = 0
x4(0) = 100

***** MODEL PARAMETERS

k1 = 0.005
k2 = 0.005
k3 = 0.1

Código 8: Solución del modelo de glucólisis con el método de Euler

```

***** MODEL NOTES
      x1=GLUC6p; x2=Fruc6P; x3=Fruc1,6P2; x4=ATP; x5=ADP; x6=AMP; t=80

***** MODEL STATES

      d/dt(x1) = v1-v2-v3
      d/dt(x2) = v3-v4
      d/dt(x3) = v4-v5
      d/dt(x4) = -v1-v2-v4+v6-v7-v8
      d/dt(x5) = v1+v2+v4-v6+v7+2*v8
      d/dt(x6) = -v8

      x1(0) = 1
      x2(0) = 0
      x3(0) = 0
      x4(0) = 2.1
      x5(0) = 1.4
      x6(0) = 0.1

***** MODEL PARAMETERS

      vmax1 = 0.8379
      gluco = 12.8174
      katp1 = 0.1
      kg1 = 0.37
      k2 = 0.0377
      vfm3 = 2.338
      vrmax3 = 2.338
      kg6p3 = 0.8
      kf6p3 = 0.15
      vmax4 = 0.7455
      kf6p4 = 0.021
      k = 0.15
      k5 = 0.1008
      k6 = 1.1413
      k7 = 0.0535
      k8f = 7.215
      k8r = 2.2222

***** MODEL REACTIONS

      v1 = (vmax1*x4)/(katp1+x4)
      v2 = k2*x4*x1
      v3 = ((vfm3*x1/kg6p3)-(vrmax3*x2/kf6p3))/(
      (1+(x1/kg6p3)+(x2/kf6p3)))
      v4 = ((vmax4*(x2^2))/((kf6p4*(1+k*((x4/x6)^2)))+(x2^2)))
      v5 = k5*x3
      v6 = k6*x5
      v7 = k7*x4
      v8 = k8f*x4*x6-k8r*(x5^2)

```

Código 9: Solución del modelo del Metabolismo Energético del Cerebro [BEM] reducido con perturbación en ATPasa

***** MODEL STATES

```
d/dt (F6P) = VHK-VPFK-VPFK2
d/dt (F26P) = VPFK2
d/dt (GAP) = (2*VPFK)-VPK
d/dt (PYR) = VPK-VOP-VLDH
d/dt (LAC) = VLDH+VLAC
d/dt (ATP) = (-VHK-VPFK-VPFK2+2*VPK+15*VOP+VCK-VATPase) * (1-DAMDAT)^(-1)
d/dt (PCr) = -VCK
```

```
F6P(0) = 0.205
F26P(0) = 0.001
GAP(0) = 0.04
PYR(0) = 0.102
LAC(0) = 0.5
ATP(0) = 2.4
PCr(0) = 18.14
```

***** MODEL PARAMETERS

```
VMAXHK = 2.5  VMAXPFK = 3.85  VMAXFPFK2 = 0.0002  VMAXRPFK2 =
0.0001036  VMAXPK = 5  VMAXOP = 1  VMAXATPase = 0.9355  KFLDH =
12.5  KRLDH = 2.53  KFCK = 3  KRCK = 1.26  VLACO = 0.355  KLACEFF
= 0.71  KLAC = 0.641  KMATP = 0.5  KMATPHK = 0.5  KMATPPFK = 0.05
KMATPPFK2 = 0.05  KMADPPK = 0.005  KMADPOP = 0.005  KMF6PPFK =
0.18  KMF6PPFK2 = 0.001  KIF6P = 0.068  KMF26PPFK = 0.01
KMF26PPFK2 = 0.0001  KMGAPPK = 0.4  KMPYROP = 0.5  PCrTOT = 20
KIATP = 1  KaAMP = 0.05  nATP = 0.4  nAMP = 0.5  ANP = 2.51  QADK
= 0.92  dstimt = 0.25  dstimta = 0  KaAMP_PFK2 = 0.005  Tstim =
50
```

***** MODEL VARIABLES

```
U = (QADK)^2+4*QADK*((ANP/ATP)-1)
ADP = 0.5*ATP*(-QADK+U^(1/2))
DAMDAT = -1+0.5*QADK-0.5*U^(1/2)+QADK*(ANP/(ATP*U^(1/2)))
ATPinh = ((1+nATP*(ATP/KIATP))/(1+(ATP/KIATP)))^(4)
AMP = ANP-ATP-ADP
AMPact = ((1+(AMP/(KaAMP)))/(1+nAMP*AMP/(KaAMP)))^(4)
Cr = PCrTOT-PCr
AMPact_PFK2 = ((AMP/KaAMP_PFK2)^2)/(1+(AMP/KaAMP_PFK2)^2)
```

***** MODEL REACTIONS

```

VHK = VMAXHK * (ATP) / (ATP+KMATPHK) * (1 + ((F6P) / (KIF6P))^4)^(-1)
VPFK
VMAXPFK * ((F6P) / (F6P+KMF6PPFK)) * (ATP) / (ATP+KMATPPFK) * ((F26P) / (F2
6P+KMF26PPFK)) * ATPinh * AMPact
VPFK2
VMAXFPFK2 * ((ATP) / (ATP+KMATPPFK2)) * ((F6P) / (F6P+KMF6PPFK2)) * AMPact_
PFK2 - VMAXRPFK2 * ((F26P) / (F26P+KMF26PPFK2))
VVK = VMAXVK * ((GAP) / (GAP+KMGAPPK)) * ((ADP) / (ADP+KMADPPK)) * ATPinh
VOP
VMAXOP * ((PYR) / (PYR+KMPYROP)) * ((ADP) / (ADP+KMADPOP)) * (1 / (1 + 0.1 * (ATP
/ADP)))
VLDH = +KFLDH * PYR - KRLDH * LAC
VCK = +KFCK * PCr * ADP - KRCK * Cr * ATP
VATPase
VMAXATPase * ((ATP) / (ATP+KMATP)) * (1 + dstimt * unitstepSB(time - Tstim))
VLAC = VLACO * (1 + dstimta * KLAC * unitstepSB(time - Tstim - 5)) -
(KLACEFF * LAC)

```

10. APÉNDICE III: CÓDIGOS DE LINEALIZACIÓN

Código 10: Linealización del modelo de Chance-Cleland para la interacción entre enzima y sustrato

```
function dy = jacob_enzima(t,y)
    k1=0.005; k2=0.005; k3=0.1;
    f=@(x) [k1*x(2)*x(4)-(k2+k3)*x(1);-
k1*x(2)*x(4)+(k2+k3)*x(1);k3*x(1);-k1*x(2)*x(4)+k2*x(1)];

    x=[0 10 100 0];
    [J,z]=jacobian(f,x);
    polos=eig(J);

    y1=y(1); y2=y(2); y3=y(3); y4=y(4);
    dy = J*[y1;y2;y3;y4];
end

function [A,z]=jacobian(fun,x)
    z=fun(x); % Valor de la función
    n=numel(x); % Tamaño de variable independiente
    m=numel(z); % Tamaño de variable dependiente
    A=zeros(m,n); % Almacenamiento de la matriz jacobiana
    h=n*eps; % Tamaño de paso de diferenciación
    for k=1:n % Lazo para cada variable independiente
        x1=x; % Punto de referencia
        x1(k)=x1(k)+h*i; % Incremento en k de variable independiente
        A(:,k)=imag(fun(x1))/h; % Paso complejo de diferenciación
    end
end

% Correr el código con las instrucciones

>> [t,y] = ode45(@jacob_enzima,[0 300],[0;10;0;100]);
    plot(t,y(:,1),'k'); hold on; plot(t,y(:,2),'r'); plot(t,y(:,3),'g');
        plot(t,y(:,4),'b'); grid on;
    legend('Sustancia intermedia, C','Enzima, E','Producto (Fructuosa),
        P','Sustancia Inicial (Dextrosa), S ')
    xlabel('Tiempo [s]'); ylabel('Concentracion [mM]');
```

Código 11: Linealización del modelo del Metabolismo Energético del Cerebro [BEM] reducido con perturbación en ATPasa

```
function dy = jacob_bem_fin(t,y)

    VMAXHK = 2.5; VMAXPFK = 3.85; VMAXFPPK2 = 0.0002; VMAXRPFK2 = 0.0001036;
    VMAXPK = 5; VMAXOP = 1; VMAXATPase = 0.9355; KFLDH = 12.5;
    KRLDH = 2.53; KFCCK = 3; KRCK = 1.26; VLACO = 0.355; KLACEFF = 0.71; KLAC
    = 0.641; KMATP = 0.5; KMATPHK = 0.5; KMATPPFK = 0.05;
    KMATPPFK2 = 0.05; KMADPPK = 0.005; KMADPOP = 0.005; KMF6PPFK = 0.18;
    KMF6PPFK2 = 0.001; KIF6P = 0.068; KMF26PPFK = 0.01;
    KMF26PPFK2 = 0.0001; KMGAPPK = 0.4; KMPYROP = 0.5; PCrTOT = 20; KIATP =
    1; KaAMP = 0.05; nATP = 0.4; nAMP = 0.5; ANP = 2.51; QADK = 0.92;
    dstimt = 0.25; dstimta = 0; KaAMP_PFK2 = 0.005; Tstim = 50; time=0:200;

    f=@(x) [(VMAXHK*(x(6))/(x(6)+KMATPHK))* (1+(x(1))/(KIF6P))^4)^(-1))-
    (VMAXPFK*(x(1))/(x(1)+KMF6PPFK))* (x(6))/(x(6)+KMATPPFK))* (x(2))/(x(2)+KMF2
    6PPFK))* ((1+nATP*(x(6)/KIATP))/(1+(x(6)/KIATP)))^4))* ((1+(ANP-x(6)-
    (0.5*x(6)*(-QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-
    1))^1/2))))/(KaAMP)))/(1+nAMP*(ANP-x(6)-(0.5*x(6)*(-
    QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-1))^1/2))))/(KaAMP))^4))-
    (VMAXFPPK2*(x(6))/(x(6)+KMATPPFK2))* (x(1))/(x(1)+KMF6PPFK2))* (((ANP-x(6)-
    (0.5*x(6)*(-QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-
    1))^1/2))))/KaAMP_PFK2)^2)/(1+(ANP-x(6)-(0.5*x(6)*(-
    QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-1))^1/2))))/KaAMP_PFK2)^2))-
    VMAXRPFK2*(x(2))/(x(2)+KMF26PPFK2));

    (VMAXFPPK2*(x(6))/(x(6)+KMATPPFK2))* (x(1))/(x(1)+KMF6PPFK2))* (((ANP-x(6)-
    (0.5*x(6)*(-QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-
    1))^1/2))))/KaAMP_PFK2)^2)/(1+(ANP-x(6)-(0.5*x(6)*(-
    QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-1))^1/2))))/KaAMP_PFK2)^2))-
    VMAXRPFK2*(x(2))/(x(2)+KMF26PPFK2));

    2*(VMAXPFK*(x(1))/(x(1)+KMF6PPFK))* (x(6))/(x(6)+KMATPPFK))* (x(2))/(x(2)+KM
    F26PPFK))* ((1+nATP*(x(6)/KIATP))/(1+(x(6)/KIATP)))^4))* ((1+(ANP-x(6)-
    (0.5*x(6)*(-QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-
    1))^1/2))))/(KaAMP)))/(1+nAMP*(ANP-x(6)-(0.5*x(6)*(-
    QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-1))^1/2))))/(KaAMP))^4))-
    (VMAXPK*(x(3))/(x(3)+KMGAPPK))* (0.5*x(6)*(-
    QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-1))^1/2))/((0.5*x(6)*(-
    QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-
    1))^1/2)))+KMADPPK))* ((1+nATP*(x(6)/KIATP))/(1+(x(6)/KIATP)))^4));

    (VMAXPK*(x(3))/(x(3)+KMGAPPK))* (0.5*x(6)*(-
    QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-1))^1/2))/((0.5*x(6)*(-
    QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-
    1))^1/2)))+KMADPPK))* ((1+nATP*(x(6)/KIATP))/(1+(x(6)/KIATP)))^4))-
    (VMAXOP*(x(4))/(x(4)+KMPYROP))* (0.5*x(6)*(-
    QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-1))^1/2))/((0.5*x(6)*(-
    QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-
    1))^1/2)))+KMADPOP))* (1/(1+0.1*(x(6)/(0.5*x(6)*(-
    QADK+((QADK)^2+4*QADK*(ANP/x(6))-1))^1/2)))))- (KFLDH*x(4)-KRLDH*x(5));
```

```

(KFLDH*x(4)-KRLDH*x(5))+VLACO*(1+dstimta*KLAC*unitstepSB(time-Tstim-5))-
(KLACEFF*x(5));

(-(VMAXHK*((x(6))/(x(6)+KMATPHK))* (1+((x(1))/(KIF6P))^4)^(-1))-
(VMAXPFK*((x(1))/(x(1)+KMF6PPFK))* ((x(6))/(x(6)+KMATPPFK))* ((x(2))/(x(2)+KMF2
6PPFK))* (((1+nATP*(x(6)/KIATP))/(1+(x(6)/KIATP)))^4))* ((1+((ANP-x(6)-
(0.5*x(6))* (-QADK+((QADK)^2+4*QADK*((ANP/x(6))-
1))^(1/2)))))/(KaAMP)))/(1+nAMP*(ANP-x(6)-(0.5*x(6))* (-
QADK+((QADK)^2+4*QADK*((ANP/x(6))-1))^(1/2)))))/(KaAMP))^4))-
(VMAXFPFK2*((x(6))/(x(6)+KMATPPFK2))* ((x(1))/(x(1)+KMF6PPFK2))* (((ANP-x(6)-
(0.5*x(6))* (-QADK+((QADK)^2+4*QADK*((ANP/x(6))-
1))^(1/2)))))/KaAMP_PFK2)^2)/(1+((ANP-x(6)-(0.5*x(6))* (-
QADK+((QADK)^2+4*QADK*((ANP/x(6))-1))^(1/2))))/KaAMP_PFK2)^2))-
VMAXRPFK2*((x(2))/(x(2)+KMF26PPFK2))+2*(VMAXPK*((x(3))/(x(3)+KMGAPPK))* ((0.5
*x(6))* (-QADK+((QADK)^2+4*QADK*((ANP/x(6))-1))^(1/2)))/((0.5*x(6))* (-
QADK+((QADK)^2+4*QADK*((ANP/x(6))-
1))^(1/2))))+KMADPPK))* (((1+nATP*(x(6)/KIATP))/(1+(x(6)/KIATP)))^4))+15*(VM
AXOP*((x(4))/(x(4)+KMPYROP))* ((0.5*x(6))* (-QADK+((QADK)^2+4*QADK*((ANP/x(6))-
1))^(1/2)))/((0.5*x(6))* (-QADK+((QADK)^2+4*QADK*((ANP/x(6))-
1))^(1/2))))+KMADPOP))* (1/(1+0.1*(x(6)/(0.5*x(6))* (-
QADK+((QADK)^2+4*QADK*((ANP/x(6))-1))^(1/2)))))))+(KFCK*x(7))* (0.5*x(6))* (-
QADK+((QADK)^2+4*QADK*((ANP/x(6))-1))^(1/2)))-KRCK*(PCrTOT-x(7))*x(6))-
(VMAXATPase*((x(6))/(x(6)+KMATP))* (1+dstimt*unitstepSB(time-Tstim)))* (1-(-
1+0.5*QADK-0.5*((QADK)^2+4*QADK*((ANP/x(6))-
1))^(1/2))+QADK*(ANP/(x(6))* ((QADK)^2+4*QADK*((ANP/x(6))-1))^(1/2))))^(-1);

-(KFCK*x(7))* (0.5*x(6))* (-QADK+((QADK)^2+4*QADK*((ANP/x(6))-1))^(1/2)))-
KRCK*(PCrTOT-x(7))*x(6)];

x=[0.205802 0.00100893 0.0408231 0.101337 0.500527 2.40178 18.1408];

[J,z]=jacobiancsd(f,x);
polos=eig(J);

y1=y(1); y2=y(2); y3=y(3); y4=y(4); y5=y(5); y6=y(6); y7=y(7);
dy = J*[y1;y2;y3;y4;y5;y6;y7];
end

function [A,z]=jacobiancsd(fun,x)
z=fun(x); % Valor de la función
n=numel(x); % Tamaño de variable independiente
m=numel(z); % Tamaño de variable dependiente
A=zeros(m,n); % Almacenamiento de la matriz jacobiana
h=n*eps; % Tamaño de paso de diferenciación
for k=1:n % Lazo para cada variable independiente
x1=x; % Punto de referencia
x1(k)=x1(k)+h*i; % Incremento en k de variable independiente
A(:,k)=imag(fun(x1))/h; % Paso complejo de diferenciación
end
end

```

11. APÉNDICE IV: USO DEL SOFTWARE OPENCELL

El lenguaje CellML (Cuellar, 2003) es un estándar abierto basado en el lenguaje XML, dicho software fue desarrollado por el Instituto Biotecnológico de Auckland y grupos de investigación afiliados. Su principal propósito es el de proveer un extenso contenido de modelos matemáticos relacionados con sistemas biológicos. Dicho lenguaje permite al usuario trabajar con los modelos que se encuentran cargados en la página, o bien de crear sus propios modelos mediante el uso de herramientas de programación. Para llevar a cabo nuestra investigación se decidió trabajar con dicho software. El cual tiene las siguientes características:

- Integra modelos biológicos a través de ecuaciones biológicas que se encuentran en su portal web www.cellml.org
- Tiene la capacidad de realizar gráficas y editarlas.
- Soporte para la simulación y de la bases de datos.
- Es capaz de trabajar con ecuaciones diferenciales ordinarias y ecuaciones diferenciales algebraicas (index-DAE's).

La interfaz del programa OpenCell se muestra en la Figura A1. Este programa cuenta con la capacidad de trabajar con ecuaciones diferenciales lineales, graficar el comportamiento de estos, trabajar con unidades de los parámetros y establecer conexiones entre las distintas variables que se encuentran en el modelo. Todo esto con la intención de llevar a cabo una simulación del comportamiento de algún sistema biológico, con la opción de cambiar los valores de los parámetros y modificar las ecuaciones que definen las variables con la intención de obtener cambios en las respuestas deseados al aplicarles o eliminar operaciones dentro de las ecuaciones.

La interfaz del software se compone básicamente de cuatro paneles principales:

- El selector de modelo: es el área de la interfaz en la que se muestra la información de los modelos con los que se está trabajando.
- El panel de interacción: en el que se pueden modificar las ecuaciones, así como seleccionar el método numérico con el que se desea trabajar en la simulación del sistema.
- El panel de gráficas: donde se muestran las gráficas obtenidas al aplicar algún método numérico a las ecuaciones definidas dentro del panel de interacción con los valores de los parámetros del sistema.
- Panel integrador: en esta sección de la interfaz es la que contiene la información del sistema a modelar, es decir, contiene los valores de los parámetros con los que van a

trabajar las ecuaciones que se aplican en el panel de interacción, las conexiones con las que el sistema trabaja, las unidades que tienen cada uno de los parámetros, así como el sentido en el cual se establecen las reacciones por la ley de acción de masas del sistema.

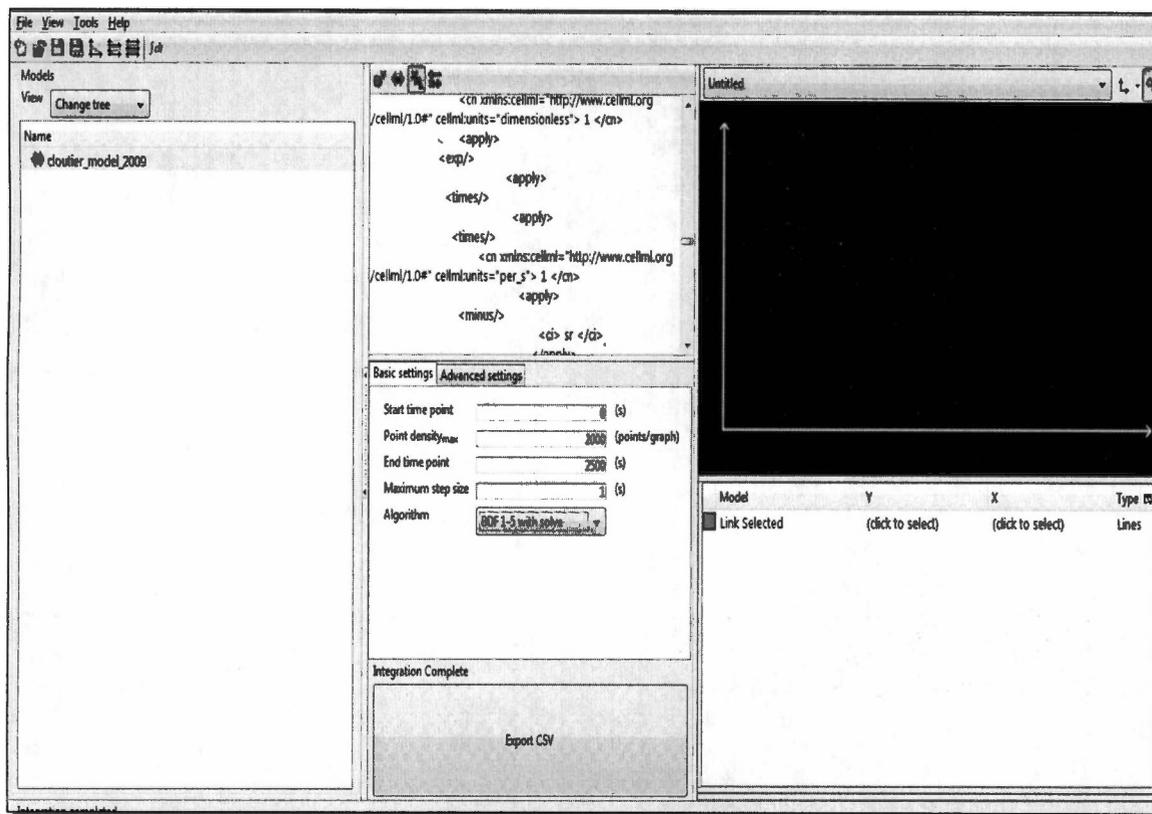


Figura A1. Interfaz del programa OpenCell.

Cabe mencionar que para llevar a cabo las simulaciones en el programa es posible utilizar métodos numéricos para obtener los resultados de acuerdo a los parámetros establecidos en un principio.

Es importante conocer los tipos de métodos numéricos que facilita el software para llevar a cabo las simulaciones. Para comenzar es necesario conocer la definición básica de modelo matemático y método numérico como se presenta a continuación.

Los modelos matemáticos son herramientas básicas para solucionar problemas científicos que se presentan en las ciencias naturales y sociales. En estos algunas leyes naturales fundamentales son utilizadas para derivar una o varias ecuaciones que modelan el problema que se estudia. Los métodos numéricos pueden ser de un paso o multipasos. Un método es de un paso si utiliza la información de un sólo punto para predecir un valor de la

variable dependiente en un punto posterior. Son métodos de un paso el de Runge-Kutta-Fehlberg, por citar conocidos. Un método es multipasos si retiene la información de los últimos puntos para evaluar el siguiente. La curvatura de las líneas que conectan estos puntos anteriores proporciona información referente a la trayectoria de la solución. Son métodos multipaso el de Adams-Moulton (dos, tres y cuatro pasos), Adams-Bashforth (dos, tres, cuatro y cinco pasos) y Gear (tres pasos).

Los métodos de Adams-Moulton son métodos implícitos y al igual que para los explícitos se puede deducir por medio de los polinomios de Lagrange. La idea fundamental del método de Adams-Moulton de n pasos es usa un polinomio de interpolación de $f(t, y(t))$ que pasa por lo n puntos:

$$(t_i, f_i), (t_{i-1}, f_{i-1}), \dots, (t_{i-n+1}, f_{i-n+1})$$

El método BDF (Backward Differentiation Formulas) se basa en la siguiente fórmula:

$$\sum_{i=0}^k \alpha_i x_{n-i} = h\beta_0 f_n$$

donde las Ecuaciones Diferenciales Algebraicas de forma-explicita:

$$\begin{aligned} x'_n &= f(x_n, y_n, u_n, t_n) \\ g(x_n, y_n, u_n, t_n) &= 0 \end{aligned}$$

Para un sistema de ecuaciones a resolver:

$$\begin{aligned} x_{n+1} &= h\beta_0 f(x_{n+1}, y_{n+1}, u_{n+1}, t_{n+1}) + \sum_{i=0}^k \alpha_i x_{n-i} \\ g(x_{n+1}, y_{n+1}, u_{n+1}, t_{n+1}) &= 0 \end{aligned}$$

donde para cada caso de integración hay que resolver este sistema de ecuaciones algebraicas.

Una vez definido el método numérico con el que se desea trabajar y proporcionar los datos necesarios para obtener resultados es posible observar el comportamiento del sistema introducido por el usuario, mediante las curvas obtenidas en el panel de gráficas que se mencionó con anterioridad. Es importante tener el conocimiento o las herramientas para interpretar dichas muestras, específicamente es recomendable trabajar con un especialista en la materia que cuente con los conocimientos necesarios para una buena interpretación de los resultados obtenidos. Generalmente cuando se habla de sistemas biológicos y su simulación, la representación en la gráfica de éstos en un tiempo determinado llega a un estado estacionario después de un determinado lapso debido a la homeostasis que existe en el cuerpo en condiciones normales, por lo que en las representaciones de la mayoría de los componentes biológicos que se tienen en el organismo se encuentran regulados por enzimas,

productos resultantes entre interacciones moleculares, concentraciones de productos iniciales y finales, catalizadores orgánicos, etc. tal y como se muestra en la Figura A2.

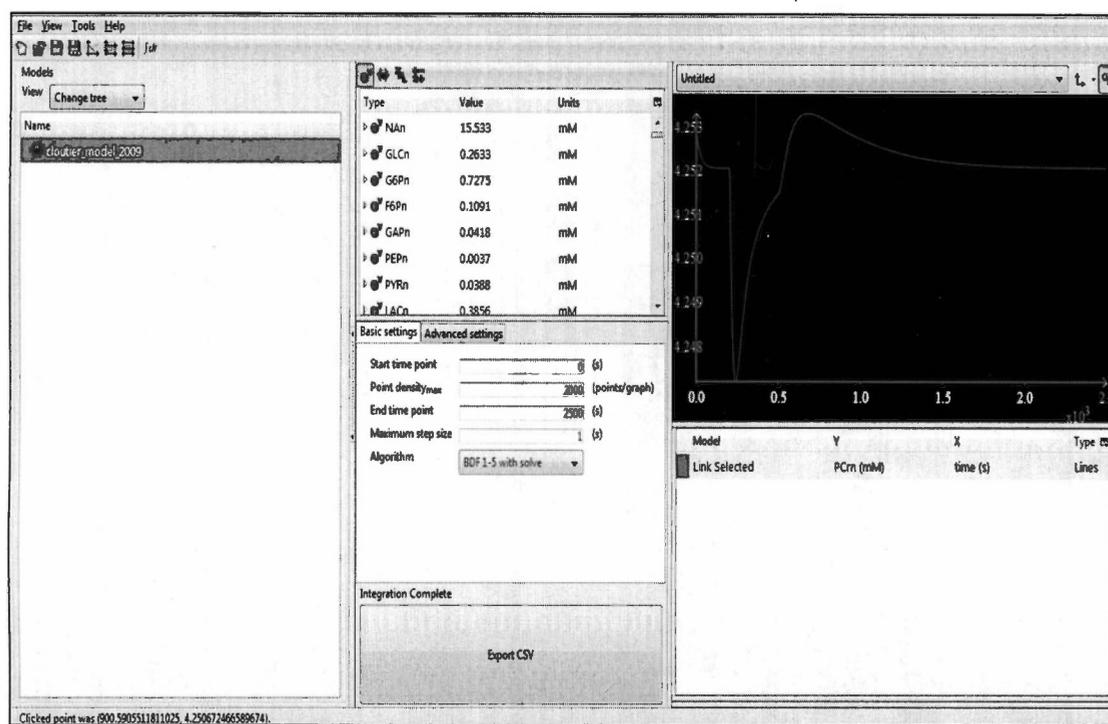


Figura A2. Simulación que muestra en un estado estacionario a determinado tiempo, la actividad de la PCrn. Metabolismo glucosa-cerebro.

Los cuales mantienen un equilibrio en su concentración debido al control natural que existe en el organismo para mantener una homeostasis interna en condiciones normales. Por lo que al aplicar a alguna de las variables un estímulo externo por medio de funciones que se proponen más adelante es posible obtener un cambio en la respuesta, lo que demuestra un cambio significativo en el proceso biológico o fisiológico que se está simulando. Es importante destacar que al aplicar un estímulo en forma de alguna función a alguna ecuación que representa un proceso en el modelo a simular, los parámetros de la ecuación también cambian debido a que al ser sistemas no lineales, y las ecuaciones están en función de otros parámetros; es decir, dependen de valores anteriores y posteriores en el proceso, debido a la ley de acción de masas, la cual se describió con anterioridad. Por lo que además de existir cambios en los parámetros deseados, también se observarán variaciones en los parámetros que forman parte de la ecuación deseada.

Otro punto importante a destacar del software es la exportación de valores en el tiempo de todas las variables que componen al sistema a una hoja de cálculo electrónica con la intención de utilizar éstos en otras aplicaciones como software matemático, o simplemente conocer las

variaciones en el tiempo de las variables utilizadas al aplicarse los métodos numéricos descritos anteriormente. Dependiendo de cuáles sean las necesidades de los usuarios, éstos pueden manipular una gran cantidad de datos exportados para obtener resultados que se adapten a las necesidades del proyecto a realizar.

Se encontró que una de las principales dificultades en el uso del programa es la relación de las diferentes variables de las que depende el modelo; debido a que existía un gran número de componentes, lo cual presenta complicaciones al compilar el sistema en el programa, debido a que debe definirse el sentido y la dependencia de las variables con sus respectivos parámetros y unidades, además de tomar en cuenta la dependencia de las variables en las ecuaciones que describen el modelo, para aclarar estos conceptos se presentan las siguientes ecuaciones, las cuales describen dependencia de variables del sistema:

$$\frac{\partial F6P_n}{\partial t} = v_{PGI}^n - v_{PFK}^n - v_{PPP}^n$$

$$\frac{\partial GAP_n}{\partial t} = 2 \cdot v_{PFK}^n - v_{PGK}^n - v_{PPP}^n$$

En estas ecuaciones se puede observar claramente que están en función de parámetros iguales, lo que significa que al aplicar variaciones en estas, existirán modificaciones en los parámetros dependientes, llevando a un cambio en el sistema.

Esto aclara la complicación que se tiene al llevar a cabo las conexiones dentro del sistema al existir un gran número de parámetros que se encuentran en función de ecuaciones sucesivas que describen el comportamiento de otras variables, que a su vez tienen un impacto significativo sobre la conducta del sistema, es decir pequeñas variaciones en el sistema, pueden ocasionar cambios significativos en éste, debido a la no linealidad que presentan los sistemas biológicos y fisiológicos, la respuesta no necesariamente será proporcional a la entrada. Por lo que trabajar con estos sistemas es bastante complejo en el sentido de determinar la sensibilidad de los parámetros claves que se desean manipular.

Para poder realizar los cambios dentro del modelo tuvimos que agregar una serie de pulsos que afectarían a las variables de forma gradual. Para ello fue necesario establecer una serie de nuevas conexiones dentro del sistema. En donde los pasos a seguir fueron:

- Crear las variables que se utilizarían dentro del parámetro a modificar, para cada caso creábamos de dos a tres variables dependiendo de lo que se requiriera.
- Modificar la ecuación matemática del parámetro agregando el pulso deseado, en este caso utilizamos ecuaciones sigmoideas para realizar los cambios en el tiempo. Al ingresar la ecuación es necesario poner atención con el manejo de unidades.

- Crear esas mismas variables dentro de sus respectivos componentes, para tener una variable local y otra global.
- Para realizar las conexiones es necesario seleccionar la *Public Interface: in* para la variables local, y *Public Interface: out* para la global, y hacer lo mismo con cada variable creada.
- Después en la parte de *connections* hay que localizar la conexión del parámetro con sus variables globales y crear un *new variable mapping*, seleccionando las dos variables que buscamos conectar.

Una vez realizados todos los cambios pertinentes pasamos a integrar el modelo con modificaciones en las enzimas que nos parecieron más significativas

Las enzimas que llevan a cabo la conversión de glucosa a fructosa 6 fosfato y de fructosa-2,6-fosfato son la fosfofructocinasa y la fosfofructocinasa-2 juegan un papel importante en nuestro modelo debido a que en estas se lleva a cabo un proceso fundamental debido a que estas son las que permiten que se lleve a cabo los demás pasos consecutivos de la glucólisis, es decir hasta este punto el sistema es reversible, por lo que juegan un papel crucial en el comportamiento del metabolismo de la glucosa. El comportamiento de esta enzima en condiciones normales se muestra en la figura 1. Cabe mencionar que debido a que son parte fundamental del proceso se decidió aplicar variaciones a dichas enzimas mencionadas anteriormente las cuales se pueden definir con las siguientes ecuaciones:

$$v_{PFK} = v_{max,PFK} \cdot \left[\frac{F6P}{F6P + K_{m,F6P,PFK}} \right] \cdot \left[\frac{ATP}{ATP + K_{m,ATP,PFK}} \right] \cdot \left[\frac{F26P}{F26P + K_{m,F26P,PFK}} \right] \cdot ATP_{inh} \cdot AMP_{act}$$

$$v_{PFK2} = v_{maxf,PFK2} \cdot \left[\frac{ATP}{ATP + K_{m,ATP,PFK2}} \right] \cdot \left[\frac{F6P}{F6P + K_{m,F6P,PFK2}} \right] \cdot AMP_{act} \\ - v_{maxr,PFK2} \cdot \left[\frac{F26P}{F26P + K_{m,F26P,PFK2}} \right]$$

Para motivos de este proyecto se seleccionaron las variables de fosfofructocinasa y fosfofructocinasa-2,6-fosfato, debido a que son un factor clave dentro del metabolismo energético del cerebro. Para excitar el comportamiento de sus velocidades de reacción se procedió a aplicar una función cuyas características permitieran un cambio en el comportamiento de sistemas fisiológicos. Esta función también conocida como función de transferencia sigmoidea se utilizó con la aplicación de los siguientes parámetros:

$$f(t, \delta, \alpha) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha(t-\delta)}}$$

La función sigmoidea está definida en un determinado intervalo monótonico que cuenta con límites superiores e inferiores. Entre las funciones sigmoideas de transferencia más importantes se encuentran la función sigmoide o logística, la función tangente hiperbólica, y la función sigmoide modificada.

En general las funciones sigmoideas se caracterizan por presentar una derivada siempre positiva e igual a cero en sus límites asintóticos, que toman su valor máximo cuando el valor de $X=0$. De esta forma, estas funciones admiten la aplicación de las reglas de aprendizaje típicas de una función escalón, con la ventaja adicional que la derivada se encuentra definida en todo el intervalo. La gráfica de la función sigmoideal se puede apreciar en la Figura A3.

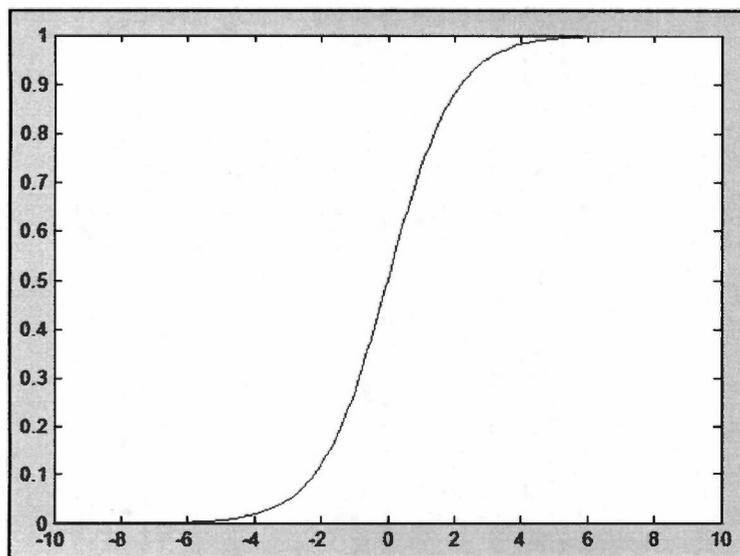


Figura A3. Comportamiento de una función sigmoideal

El control se debe definir como la acción o el efecto de poder decidir sobre el desarrollo de un proceso o sistema. Se puede referir a la forma de manipular ciertas variables para conseguir que estas o nuevas variables actúen de la forma deseada.

La automatización es una disciplina que reúne gran cantidad de áreas del conocimiento y las sintetiza para lograr su objetivo: el adecuado control de un proceso. El desarrollo en los últimos 50 años ha permitido una expansión enorme en el ámbito de la automatización.

El objetivo fundamental de la teoría de control es el estudio matemático formal de los problemas que se presentan al analizar y sintetizar leyes y esquemas de control para sistemas

dinámicos. Se puede dividir en distintos campos como son el control adaptable, control difuso, etc; sin embargo el proyecto se centró en:

- Control no lineal: en el cual se analizan problemas de síntesis de los esquemas de control en los cuales el modelo del sistema queda descrito por ecuaciones no lineales; por ejemplo, interacciones enzima-sustrato la cual consta de 4 ecuaciones fundamentales en su ejemplo más simple:
 - $d(E)/d(\text{time}) = -(k_1) * E * S + (k_2 + k_3) * C$
 - $d(C)/d(\text{time}) = k_1 * E * S - k_2 * C - k_3 * C$
 - $d(S)/d(\text{time}) = -(k_1) * E * S + k_2 * C$
 - $d(P)/d(\text{time}) = k_3 * C$

En particular se estudian técnicas de control adaptable no lineal considerando un nivel fundamental de las propiedades físicas y los sistemas hamiltonianos con aplicaciones a motores de inducción y robótica.

- Control robusto: esta línea de investigación tiene como objeto buscar esquemas y sistemas de control capaces de conservar propiedades definidas de antemano ante perturbaciones e incertidumbres.

El objetivo del diseño de sistemas robustos es la de garantizar la retención de sistemas de desempeño a pesar de las inexactitudes y cambios en el modelo. Un sistema es robusto cuando el sistema tiene cambios aceptables en el desempeño debido a los cambios e inexactitudes en el mismo. Un sistema de control robusto exhibe el desempeño deseado a pesar de la presencia de la incertidumbre de la planta (proceso).

Un sistema de control es robusto cuando

1. Tiene baja sensibilidad.
2. Es estable en el rango de variaciones de los parámetros.
3. El desempeño final mantiene las especificaciones en la presencia de un conjunto de cambios en los parámetros del sistema.

Robustez se refiere a la sensibilidad cuyos efectos no son considerados en el análisis y diseño, como pueden ser: perturbaciones, ruido en las mediciones, y sistemas no modelados. Para considerarse robusto el sistema debe ser capaz de soportar estos efectos.

Mientras que un sistema sensible se define como:

$$S_{\alpha}^T = \frac{\frac{\partial T}{\partial \alpha}}{\alpha}$$

donde α es el parámetro y T es la función de transferencia del sistema.

La sensibilidad de las raíces se define como:

$$S_{\alpha}^{r_i} = \frac{\partial r_i}{\partial \alpha}$$

donde los ceros de $T(s)$ son independientes del parámetro α , observamos que para un sistema de orden n :

$$S_{\alpha}^T = - \sum_{i=1}^n S_{\alpha}^{r_i} \cdot \frac{1}{(s + r_i)}$$

También debe hacerse un análisis de robustez, que consiste en mantener errores de seguimiento $[e(t) = r(t) - y(t)]$ para una entrada y conservar la salida $y(t)$ pequeña para una perturbación $d(t)$ en el sistema. La función de sensibilidad se da como se muestra a continuación:

$$S(s) = [1 + G_c(s)G(s)]^{-1}$$

y la función de lazo cerrado se define como:

$$T(s) = \frac{G_s(s)G(s)}{1 + G_s(s)G(s)}$$

donde $G_p(s)=1$. Se obtiene:

$$S(s) + T(s) = 1$$

Es importante que $S(s)$ tenga un valor pequeño. Para sistemas realizables físicamente, la ganancia del lazo $L(s)=G_cG(s)$ debe ser pequeña para altas frecuencias. Esto significa que $S(j\omega)$ se aproxima a 1 en altas frecuencias.

Una perturbación aditiva caracteriza un arreglo de plantas posibles como se presenta a continuación (se asume que $G_c(s)=1$):

$$G_a(s) = G(s) + A(s)$$

donde $G(s)$ es la planta nominal, y $A(s)$ es la perturbación, la cual es limitada en magnitud. Se asume que $G_a(s)$ y $G(s)$ tienen el mismo número de polos en el plano derecho del eje, es importante resaltar que la estabilidad de este sistema no cambiará si:

$$|A(j\omega)| < |1 + G(j\omega)| \quad \text{para cualquier valor de } \omega$$

lo cual garantiza estabilidad, pero no su desempeño dinámico.

Una perturbación multiplicativa de la planta:

$$G_m(s) = G(s)[1 + M(s)]$$

La perturbación limitada en magnitud, y se asume nuevamente que $G_m(s)$ y $G(s)$ tienen el mismo número de polos en el plano derecho del eje. Entonces la estabilidad del sistema no cambiará si:

$$|M(j\omega)| < \left| 1 + \frac{1}{G(j\omega)} \right| \quad \text{para toda } \omega$$

Esta ecuación es llamada *criterio de estabilidad robusta*. El cual es una prueba para la robustez con respecto a la perturbación multiplicativa. Esta forma de perturbación siempre es usada porque satisface las propiedades intuitivas de ser pequeño a bajas frecuencias, donde el modelo de planta nominal es usualmente conocido, y es alto a altas frecuencias, donde el modelo nominal es siempre inexacto.

Sistemas con parámetros inciertos

Algunos sistemas cuentan con varios parámetros que son constantes pero inciertos dentro de un rango dentro de un sistema con una ecuación característica:

$$s^n + a_{n-1}s^{n-1} + a_{n-2}s^{n-2} + \dots + a_0 = 0$$

la cual cuenta con coeficientes conocidos dentro del límite

$$\alpha_i \leq a_i \leq \beta_i, \quad i = 0, \dots, n$$

donde $a_n = 1$.

Para establecer la estabilidad del sistema, se tienen que investigar todas las posibles combinaciones de parámetros. Afortunadamente es posible investigar un número reducido de estos, debido a que el análisis de cuatro polinomios es suficiente para llevar a cabo un correcto análisis. A continuación se muestra dicho análisis, el cual es específico para ecuaciones de tercer orden. Para una ecuación:

$$s^3 + \alpha_2s^2 + \alpha_1s + \alpha_0 = 0$$

Los cuatro polinomios para buscar el "peor caso" del polinomio son:

$$q_1(s) = s^3 + \alpha_2s^2 + \beta_1s + \beta_0$$

$$q_2(s) = s^3 + \beta_2s^2 + \alpha_1s + \alpha_0$$

$$q_3(s) = s^3 + \beta_2s^2 + \beta_1s + \alpha_0$$

$$q_4(s) = s^3 + \alpha_2s^2 + \alpha_1s + \beta_0$$

donde uno de los cuatro polinomios representa el peor caso y puede indicar inestabilidad en el desempeño (Dorf, 2001).

12. PÓSTERS



**TECNOLÓGICO
DE MONTERREY**

Campus Ciudad de México
Departamento de Ingeniería Mecatrónica

MODELADO Y SIMULACIÓN DE SISTEMAS EN BIOLOGÍA

Autor: Luis Osvaldo Díaz Kim (A01210105)

Asesor: Dr. Ricardo Fernández del Busto y Espata Noviembre, 2010

DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

El Parkinson es un trastorno neurodegenerativo que ha alcanzado un ritmo creciente entre la población adulta, ya que aun no se tiene un conocimiento completo de la misma, por lo que se necesitan estudiar sus causas y la manera de controlarla, mediante un enfoque sobre el metabolismo de la energía en las neuronas como una posible clave para determinar soluciones.

OBJETIVOS

- Aplicar técnicas de análisis y modelado de sistemas dinámicos en Ingeniería a sistemas biológicos.
- Utilizar resultados de simulaciones para establecer patrones de cambios aplicados al modelo de una neurona.
- Obtener funciones de transferencia para realizar estudios de control.

METODOLOGÍA

Métodos numéricos

$$y_{i+1} = y_i + hf(x_i, y_i) \quad y_{i+1} = y_i + \frac{h}{b} (K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4)$$

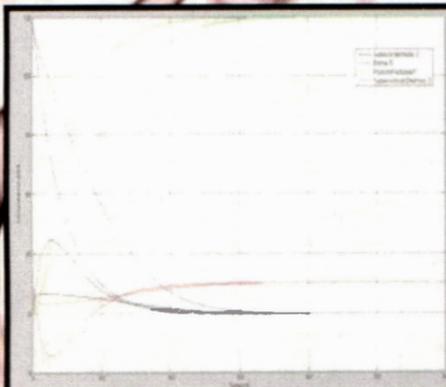
Linealización

$$\frac{dx}{dt} = f_n(x_1, \dots, x_n, u_1, \dots, u_m)$$

$$P = [x_1^1 \dots x_n^1 \dots x_n^2 \dots x_n^m \dots u_1^1 \dots u_m^1 \dots u_1^2 \dots u_m^2 \dots u_1^m \dots u_m^m]$$

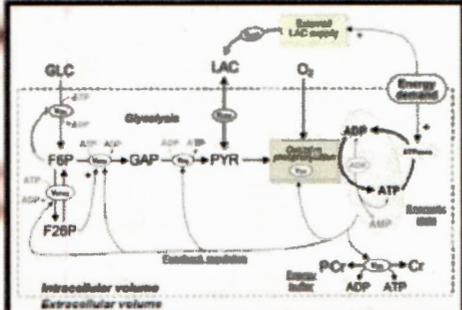
$$\dot{x} = Ax + Bu$$

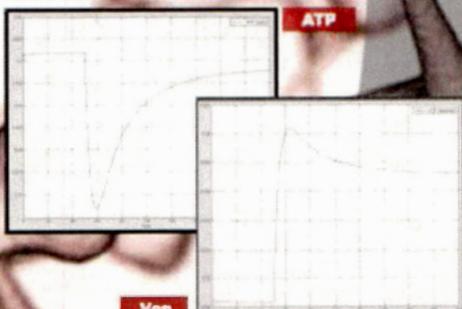
Simulación del modelo de interacción enzima-sustrato



TRABAJO DESARROLLADO

Simulación del Modelo para el Metabolismo Energético del Cerebro (BEM)





CONCLUSIONES:

Modelado y aplicación de técnicas de Teoría de Sistemas y de Control para generar representaciones abstractas y conceptuales de procesos dinámicos en biología, para analizar y predecir su comportamiento y poder modificarlo o controlarlo en la vida real.

TRABAJO A FUTURO:

Trabajo en conjunto con el Instituto Hamilton de Irlanda para profundizar en el estudio del modelo BEM e identificar y proponer funciones de transferencia y lazos de retroalimentación para lograr una regulación artificial y detener los efectos de la enfermedad de Parkinson.

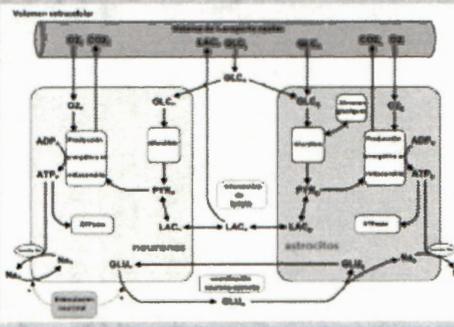
ESTUDIO DEL METABOLISMO CELULAR APLICADO A SISTEMAS NEURONALES UTILIZANDO TÉCNICAS DE INGENIERÍA DE CONTROL

Olga Gisela Lechuga López¹, Luis Eder Muñoz Hernández¹, Dr. Ricardo Fernández del Busto²

¹Departamento de Ingeniería Biomédica, ²Departamento de Ingeniería Mecatrónica, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey Campus Ciudad de México

Noviembre de 2009

MODELO METABÓLICO DE LA ENERGÍA EN EL CEREBRO



OBJETIVOS

- Emplear un modelo metabólico de la energía en el cerebro mostrando la interacción que se presenta entre las neuronas y los astrocitos, enfocándose a los ciclos del lactato y glucosa en dichas células.
- Documentar los factores metabólicos relacionados a la gluólisis que están involucrados en la evolución de la enfermedad de Parkinson, para permitir una mejor comprensión su desarrollo.

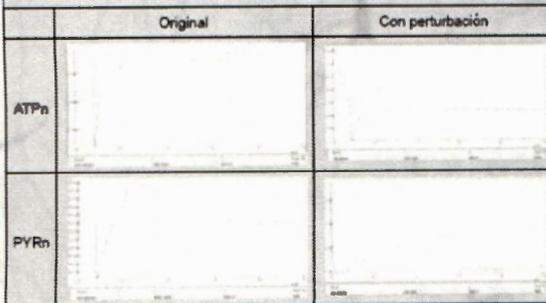
RESULTADOS

- Simulación en el paquete de Openoil.
- Desarrollo de una guía de usuario básica del programa.
- Ecuación de la velocidad de reacción de la fosfofructoquinasa:

$$V_{PFK} = k_{PFK} \cdot ATP_n \cdot \frac{F6P_n}{F6P_n + k_{m,PFK}} \cdot \left(1 + \left(\frac{ATP_n}{k_{i,ATP}} \right)^{nH} \right)^{-1}$$

- Ecuación con perturbación:

$$V_{PFK} = k_{PFK} \cdot ATP_n \cdot \frac{F6P_n}{F6P_n + k_{m,PFK}} \cdot \left(1 + \left(\frac{ATP_n}{k_{i,ATP}} \right)^{nH} \right)^{-1} \cdot \left(1 - \frac{1}{1 + e^{-\alpha \cdot (ATP_n - ATP_{n,ref})}} \right)$$



CONCLUSIONES

- Utilización de la plataforma Cellmi para la simulación de modelos bioquímicos complejos.
- El modelo funcional de la interacción neurona – astrocito ante las variaciones en la fosfofructoquinasa.
- Las pruebas desarrolladas comprueban los resultados publicados.
- Adaptación del modelo para la introducción de perturbaciones en enzimas específicas.
- Identificación de los componentes de las rutas metabólicas.

TRABAJO A FUTURO

- Continuar con los análisis de sensibilidad y robustez del modelo energético del cerebro.
- Incluir nuevos factores de regulación, como podría ser el calcio.
- Relacionar los factores alimenticios en el desarrollo de la Enfermedad de Parkinson.
- Establecer la relación entre la nutrición, radicales libres y la aparición de la Enfermedad de Parkinson.