

# MODELO MATEMÁTICO GENÉRICO ESTOCÁSTICO Y CREDIBILISTICO PARA CICLO CELULAR EN MAMÍFEROS

## STOCHASTIC AND CREDIBILISTIC GENERIC MATHEMATICAL MODEL FOR MAMMALIAN CELL CYCLE

**Chiş Oana<sup>1,2</sup>, Opriş Dumitru<sup>2</sup> y Bairong Shen<sup>1</sup>**

(1) Universidad Oeste de Timișoara, calle Vasile Pârvan, numero 4, Timișoara, 300223, Romania

(2) Universidad Soochow, Center for Systems Biology, calle Shizi, numero 1, Suzhou, Jiangsu 215006, China  
(e-mail: chisoana@yahoo.com)

*Recibido: 20/07/2010 - Evaluado: 27/07/2010 - Aceptado: 10/08/2010*

### RESUMEN

Este trabajo presenta un modelo genérico detallado sobre las células de mamíferos, desde el punto de vista matemático. A causa de regulación celular aparecen las oscilaciones, cuyos complejos procesos de retroalimentación se expresan usando un gran número de variables. Las simulaciones matemáticas son muy útiles para entender la transición del comportamiento oscilatorio, de simple a complejo y determinar las condiciones en que se producen. El modelo clásico, que representa el ciclo de división celular de mamífero, fue propuesto por Tyson Lab (<http://mpf.biol.vt.edu/Tyson%20Lab.html>), y será analizado, considerando los procesos de Wiener y de Liu. Se estudiarán el sistema híbrido de ecuaciones diferenciales, como una combinación de aleatoriedad y borrosidad. De estos acercamientos, pueden evidenciarse diferentes comportamientos. Las simulaciones numéricas se realizaron utilizando el software Maple 13, y se ha dado la interpretación biológica respectiva. A partir del modelo matemático determinístico genérico para las células de mamíferos, se ha construido la dinámica estocástica del sistema correspondiente.

### ABSTRACT

This paper presents a detailed generic model for mammalian cells, from a mathematical point of view. Because of cellular regulation, oscillations arise. The complexity of feedback processes that generate oscillations are expressed using a large number of variables. Mathematical simulations are very useful to understand the transition from simple to complex oscillatory behavior and to identify the initial conditions under which they arise. Classical model, representing mammalian cell division cycle, was proposed and analyzed by Tyson Lab (<http://mpf.biol.vt.edu/Tyson%20Lab.html>). Our purpose is to analyze this model by considering Wiener and Liu processes. The hybrid system of differential equations will be studied, as a combination of randomness and fuzziness. Different behavior can be noticed for these approaches. Our numerical simulations were done in Maple 13 software, and biological interpretations were given. A stochastic dynamics has been generated based on the generic deterministic mathematic model for mammalian cells.

Palabras clave: modelo matemático, células de mamíferos, ecuaciones diferenciales, regulación celular  
Keywords: mathematical model, mammalian cells, differential equations, cellular regulation

## INTRODUCCIÓN

El principal propósito de la biología de sistemas es predecir la dinámica de las redes moleculares que controlan los organismos vivos. Las vías bioquímicas son las más comúnmente modeladas por ecuaciones diferenciales. Esta aproximación reescribe la cinética de reacción en términos de razones y concentraciones bioquímicas, y el nuevo modelo matemático contiene información detallada sobre la evolución en el tiempo del proceso. Tales métodos son hoy en día muy desarrollados y ampliamente aplicados a los modelos de predicción dinámicos de vías simples a complejas redes bioquímicas (Tyson et al., 2003). Cuando se está interesado en la evolución de una célula, la dinámica con respecto al tiempo puede no ser necesaria, sin embargo, su modelación toma la mayor parte de los esfuerzos y, a menudo se necesita conocer un gran número de parámetros bioquímicos que no son obtenidos fácilmente (Tyson et al., 2001).

Cuando el análisis se basa en la experimentación, la biología computacional proporciona una herramienta esencial para el estudio de estos mecanismos que, por su complejidad, no puede ser comprendido por simple intuición. Es por eso que se muestra como los modelos y simulaciones se utilizan para abordar el origen, propiedades y funciones de algunos de los principales ritmos celulares. También se describe como la biología computacional puede ayudar, considerando diferentes aproximaciones de las ecuaciones diferenciales determinísticas, que simulan el modelo biológico propuesto.

La secuencia de los acontecimientos, por el cual una célula se divide y se duplica, es llamada ciclo de división celular. En la mayoría de las células, el ciclo de replicación-división de ADN se suma a la duplicación de otros componentes de la célula (ribosomas, las membranas, maquinaria metabólicas, etc.), por lo que el tiempo entre la división de la célula es idéntico al tiempo de duplicación de su masa (Sveiczzer et al., 1996). La duplicación de la masa es un proceso lento, es por eso que aparecen lagunas temporales (G1 y G2) entre la fase S (síntesis de ADN) y la fase M (mitosis). La fase G1 es la fase donde las células aumentan de tamaño. En la fase de síntesis, la replicación del ADN se lleva a cabo. En la fase G2, la masa de células sigue creciendo y la célula se prepara para entrar en la última fase, en la mitosis, donde los cromosomas se separan en dos núcleos hijos. Los puntos de control son presentados cuando la célula quiere pasar de una fase a otra. Un punto de control está en la transición G1/S, y controla la entrada en la fase S. En la fase G2, existe un punto de control y asegura que la replicación de ADN se ha completado, antes de avanzar a la fase M. Al final de la transición G2/M, el núcleo y la división celular, y las células hijas comienzan un nuevo ciclo de división (Qu et al., 2003a).

Los principales acontecimientos del ciclo celular de las eucariotas se ven influenciados por la activación periódica de varias quinasas dependientes de ciclinas (CDK), enzimas y los inhibidores que afectan sus actividades. CDK es activada por una clase especial de proteínas llamadas ciclinas. Las proteínas de la súper familia de CDK en los mamíferos se denota por Cdk seguido de un número (Morgan, 1997). En los mamíferos, diferentes ciclinas son designadas como A, B, C, D y así sucesivamente. Los organismos unicelulares, como levadura, crecen y se dividen tan rápidamente como las condiciones nutricionales lo permitan (20-30 minutos), pero esta estrategia podría ser desastrosa en los organismos pluricelulares, para lo cual el crecimiento celular y la división debe ser muy limitada (sin contar la fase G0, un ciclo celular necesita de 12-24 horas). Estas "limitaciones sociales" son ejecutadas por una red compleja de inhibidores de las actividades de Cdk (Sherr y Roberts, 1999), CDK inhibidores: reguladores positivos y negativos por la progresión de la fase G1 (Thron, 1999). Para los organismos pluricelulares, la proliferación de las células se mantiene solo cuando es permitido por los factores de crecimiento específicos (GFs). Si GF está inactivada, las células en fase G1 salen rápidamente del ciclo y entran en un estado de reposo (G0), las células más antiguas acaban el ciclo en curso y entran en el estado de reposo después de la mitosis (Novak y Tyson, 2004). En los mamíferos, el ciclo celular se inicia por la unión de la ciclina D (CycD) para Cdk4 o Cdk6. La fase final es catalizada por la unión de la ciclina B (CycB) y Cdk1. El complejo CycB-Cdk1 se conoce como MPF, "factor de estímulo de maduración" (maturation promoting factor). Muchos grupos han modelado diversos aspectos de la maquinaria molecular, que controlan los ciclos de células de mamíferos (Novak y Tyson, 2004; Qu et al., 2003b). En este trabajo, se utilizan los valores de parámetros de

Tyson Lab (<http://mpf.biol.vt.edu/Tyson%20Lab.html>) para simular un modelo genérico de células de mamíferos.

El presente estudio tendrá tres partes: planteamiento estocástico, por la introducción de ruido, expresado por un proceso Wiener (Chiş y Opriş, 2009), la aproximación de Liu (Liu, 2006a), al considerar un fenómeno fuzzy y la tercera parte consiste en la mezcla de las dos anteriores procesos, dando como resultado el proceso híbrido (Kwakernaak, 1978), expresado como perturbación del modelo determinístico de los procesos de Wiener y Liu. Todos estos procesos se ejemplifican por el modelo genérico de células de mamíferos y la interpretación estará dada a partir de la interpretación gráfica realizada por el software Maple 13.

Los modelos estocásticos se utilizan para captar la incertidumbre sobre el entorno en el cual es operativo el sistema, la estructura y los parámetros de los modelos que son objeto de estudios. Esta incertidumbre se expresa al considerar un parámetro aleatorio y el proceso estocástico se estudia considerando la aproximación de Itô. Un proceso estocástico se caracteriza por una función de densidad de probabilidad, que está caracterizada de la ecuación Fokker-Planck. Las variables aleatorias se representan usando la distribución normal y los fenómenos tienen una característica repetitiva.

Otra aproximación considerada fue el uso de la teoría de la credibilidad, que representa otra incertidumbre en la naturaleza. En este caso no se trabaja en un espacio de probabilidades, como en el caso estocástico, pero si en uno de credibilidad. La teoría de la credibilidad se basa en cinco axiomas, de la cual se define una medida de credibilidad, y fue introducido para medir un evento fuzzy. Esto fue introducido por primera vez por Li y Liu en su trabajo. Esta es una nueva teoría que se ocupa de fenómenos fuzzy. La teoría fuzzy aleatoria y la teoría aleatoria fuzzy pueden ser vistas como una extensión de la teoría de la credibilidad. Una variable fuzzy aleatoria puede ser vista como una función de un espacio de probabilidad a un conjunto de variables fuzzy, y una variable aleatoria fuzzy es una función de un espacio de credibilidad a un conjunto de variables aleatorias (Liu, 2006a). Si el proceso es creíble, se está trabajando con la distribución de una variable fuzzy, pero el proceso no tiene este aspecto de repetitividad.

Si los procesos fuzzy y aleatorio aparecen simultáneamente, el proceso se denomina híbrido. En este sentido, se tiene el concepto de la variable aleatoria fuzzy que fue presentado por Kwakernaak (Kwakernaak, 1978; 1979). Una variable aleatoria fuzzy es una variable aleatoria que toma valores fuzzy. En términos más generales, una variable híbrida fue propuesta por Liu (Liu, 2006a) para describir los fenómenos con falta de claridad y la aleatoriedad. En el presente estudio se trabajará con las ecuaciones diferenciales caracterizadas de un proceso Wiener-Liu. Esto puede ser calculado usando la fórmula de Itô-Liu (You, 2008).

## MODELO MATEMÁTICO

En la última década, los modelos matemáticos se han desarrollado para proveer una visión de los mecanismos dinámicos fundamentales del ciclo celular (Aguda y Tang, 1999; Hatzimanikatis et al., 1999; Tyson y Novak, 2001). Las dinámicas del ciclo celular han sido modeladas como ciclos límites (Tyson et al., 2001), sistemas biestables por la regulación de la masa celular (Tyson et al., 2003), sistemas biestables y excitables (Thron, 1997), y procesos transitorios (Aguda y Tang, 1999). Mientras cada una de estas aproximaciones ha dado lugar a modelos que nominalmente replican la dinámica del ciclo celular en condiciones específicas, una teoría no unificada de la dinámica del ciclo celular ha surgido (Zhilin et al., 2003).

El mejor método para modelar la complejidad de un ciclo celular es analizar cada componente individual, antes de enlazarlos. El soporte biológico de esta aproximación proviene de la existencia de dos puntos de control fuertes, uno al principio de cada transición (Elledge, 1996).

El ciclo de replicación-división del ADN, en todas las células eucariotas es controlado por un conjunto común de proteínas que interactúan entre sí, por un conjunto de reglas comunes (Nurse, 1990), pero cada organismo

particular se caracteriza por sus propias interacciones de proteínas, llevando a sus propias particularidades del crecimiento celular y división. Generalmente, se tienen los mismos genes y proteínas comunes y principios dinámicos generales que conducen a la replicación y división del genoma de una célula madre a hija, pero no se sabe con seguridad que partes de la maquinaria común están funcionando en una célula tipo determinada, dados los antecedentes genéticos y etapa de desarrollo de un organismo (Csiksz-Nagy et al., 2006).

El modelo matemático para el modelo genérico de células de mamíferos se puede encontrar en los estudio de Tyson Lab (<http://mpf.biol.vt.edu/Tyson%20Lab.html>). El sistema se caracteriza por tres ciclinas: Ciclina E, primero activada en la transición G1/S, la ciclina A activada de fase S a fase M, y la ciclina B que es esencial para mitosis, que son reguladores clave en el control de la transición G1/S. Modelos matemáticos de regulación por G1/S transición han sido propuestos y simulado en (Aguda y Tang, 1999). Reguladores de este control son también proteínas fosfatasa Cdc25a, factor de transcripción E2F, el retinoblastoma proteína (Rb) y los inhibidores CDK (CKIs). Ciclina B debe fosforilar APC, y luego APC se asocia con Cdc20, pero no con Cdh1. Cdh1 puede ser inactivado por fosforilacion por quinasas dependientes de ciclina. Cdc14 es una fosfatasa que se opone a CDK por defosforilar y activar Cdh1 (Csiksz-Nagy et al., 2006). Ciclina se combina con el CDK para formar la promocion de la MPF. El complejo de promoción del anafase (APC) trabaja en conjunto con Cdc20 y Cdh1 para ubiquitilar ciclina B. La autoamplificacion de MPF domina otros eventos como la replicación del ADN, los puntos de control, etc. La activación de APC por el MPF marca la ciclina por la degradación, terminando el ciclo. Las interacciones de los reguladores se han realizado de forma experimental, y proporcionan el desarrollo de un modelo fisiológicamente realista.

El modelo matemático para estudio es el modelo genérico para células de mamíferos propuesto por Tyson, en TysonLab - Biología Celular Computacional (<http://mpf.biol.vt.edu/Tyson%20Lab.html>). Este modelo fue reescrito en términos de  $x_1(t) = CycA$ ;  $x_2(t) = CycB$ ;  $x_3(t) = CycE$ ;  $x_4(t) = APCP$ ;  $x_5(t) = BCKI$ ;  $x_6(t) = Cdc20A$ ;  $x_7(t) = Cdc20i$ ;  $x_8(t) = Cdh1$ ;  $x_9(t) = CKI$ ;  $x_{10}(t) = Mass$ ;  $x_{11}(t) = \rho B$ ;  $x_{12}(t) = \rho BCKI$ ;  $x_{13}(t) = TriA$ ;  $x_{14}(t) = TriE$ . Así, el modelo determinístico consta de 14 ecuaciones diferenciales deterministas que expresan la concentración de proteínas en células de mamífero. El crecimiento de la masa es exponencial. El modelo matemático determinístico se presenta a continuación por el sistema de ecuaciones diferenciales (1):

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1(t) &= -(a_{36}x_5(t) + B_3)x_1(t) + (a_{37} + B_1)x_{13}(t) + B_2, \\
 \dot{x}_2(t) &= -(a_{23}x_9(t) + B_5 + B_7)x_2(t) + (a_{24} + B_1)x_5(t) + B_6x_{11}(t) + B_4, \\
 \dot{x}_3(t) &= -(B_9 + a_8x_9(t))x_3(t) + (a_9 + B_1)x_{14}(t) + B_8, \\
 \dot{x}_4(t) &= M(x_2(t), a_{53}, a_{51}, a_{84} - x_4(t)) - M(1.0, a_{54}, a_{52}, x_4(t)), \\
 \dot{x}_5(t) &= a_{23}x_2(t)x_9(t) - (a_{24} + B_1 + B_5 + B_7)x_5(t) + B_6x_{12}(t), \\
 \dot{x}_6(t) &= M(x_4(t), a_{62}, a_{60}, x_7(t)) - M(1.0, a_{63}, a_{61}, x_6(t)) - a_{59}x_6(t), \\
 \dot{x}_7(t) &= a_{55} + a_{56}x_2^n(t)/(a_{58}^n + x_2^n(t)) - a_{59}x_7(t) - M(x_4(t), a_{62}, a_{60}, x_7(t)) + M(1.0, a_{63}, a_{61}, x_6(t)), \\
 \dot{x}_8 &= M(B_{10}, a_{71}, 1.0, a_{85} - x_8(t)) - M(B_{11}, a_{72}, 1.0, x_8(t)), \\
 \dot{x}_9 &= -(a_{23}x_2(t) + a_{23}x_{11}(t) + B_1 + a_{36}x_1(t) + a_8x_3(t)) + (a_{24} + B_5)x_5(t) + (a_{24} + B_5)x_{12}(t) + \\
 &\quad + (a_{37} + B_3)x_{13}(t) + (a_9 + B_9)x_{14}(t) + B_{12}, \\
 \dot{x}_{10}(t) &= a_{86}x_{10}(t)(1 - x_{10}(t)/a_{87}), \\
 \dot{x}_{11}(t) &= B_7x_2(t) - (a_{23}x_9(t) + B_5 + B_6)x_{11}(t) + (a_{24} + B_1)x_{12}(t), \\
 \dot{x}_{12}(t) &= B_7x_5(t) + a_{23}x_9(t)x_{11}(t) - (a_{24} + B_1 + B_5 + B_6)x_{12}(t), \\
 \dot{x}_{13}(t) &= a_{36}x_1(t)x_9(t) - (a_{37} + B_1 + B_3)x_{13}(t), \\
 \dot{x}_{14}(t) &= a_8x_3(t)x_9(t) - (a_9 + B_1 + B_9)x_{14}(t),
 \end{aligned} \tag{1}$$

$$\begin{aligned}
 B_1 &= (a_{40} + a_{41}x_1(t) + a_{42}x_2(t) + a_{44}x_3(t) + a_{43}a_1x_{10}(t)) = (1 + a_{45}x_6(t)); \\
 B_2 &= (a_{31} + a_{32}GK(a_{10} + a_{11}x_1(t) + a_{13}x_3(t) + a_{12}a_1x_{10}(t); a_{14} + a_{15}x_1(t) + a_{16}x_2(t); a_{17}; a_{18}))x_{10}(t); \\
 B_3 &= a_{33} + (a_{34} + a_{35})x_6(t) + a_{35}x_7(t); \\
 B_4 &= (a_{88} + a_{58}GK(a_{27}x_2(t); a_{28}; a_{29}a_{30}; a_{31}))x_{10}(t); \\
 B_5 &= a_{20} + a_{21}x_8(t) + a_{22}x_6(t); \\
 B_6 &= a_{89} + a_{90}GK(a_{78} + a_{79}x_2(t); a_{80} + a_{81}x_6(t); a_{82}; a_{83}); \\
 B_7 &= a_{25} + a_{27}GK(a_{23} + a_{24}x_6(t); a_{75} + a_{76}x_2(t); a_{77}; a_{78}); \\
 B_8 &= (a_2 + a_3GK(a_{10} + a_{11}x_1(t) + a_{13}x_3(t) + a_{12}a_1x_{10}(t); a_{14} + a_{15}x_1(t) + a_{16}x_2(t); a_{17}; a_{18}))x_{10}(t); \\
 B_9 &= a_4 + a_7x_3(t) + a_5x_1(t) + a_6x_2(t); \\
 B_{10} &= a_{64} + a_{65}x_6(t); \\
 B_{11} &= a_{66} + a_{67}x_1(t) + a_{68}x_2(t) + a_{70}x_3(t) + a_1a_{69}x_{10}(t); \\
 B_{12} &= a_{38} + a_{39}GK(a_{14}x_6(t); a_{47} + a_{48}x_2(t); a_{49}; a_{50});
 \end{aligned}$$

M es la función Michaelis-Menten dada por  $M(m_1, m_2, m_3) = \frac{m_3 m_4 m_1}{m_2 + m_4}$ ,

$GK(m_1, m_2, m_3, m_4) = 2m_4 m_1 / (BB(m_1, m_2, m_3, m_4) + (BB(m_1, m_2, m_3, m_4)^2 - 4(m_2 - m_1)m_4 m_1)^{0.5})$ , con  $BB(m_1, m_2, m_3, m_4) = m_2 - m_1 + m_3 m_2 + m_4 m_1$ . Los valores de los coeficientes  $n_i, a_i, i=1, \dots, 90$  son los que figuran en (Tyson Lab; <http://mpf.biol.vt.edu/Tyson%20Lab.html>). El comportamiento de dicho sistema es totalmente determinista, y para un conjunto determinado de condiciones iniciales (Tyson Lab; <http://mpf.biol.vt.edu/Tyson%20Lab.html>), las concentraciones se desarrollaran de acuerdo con el sistema de ecuaciones dado en (1).

Después de especificar los valores numéricos de las constantes de velocidad y constantes de Michaelis en las ecuaciones anteriores, el sistema dinámico puede resolverse numéricamente, para determinar las concentraciones de todas las variables en función del tiempo.

### MODELO ESTOCÁSTICO GENÉRICO PARA LAS CÉLULAS DE MAMÍFEROS

En el presente trabajo se considera la aproximación estocástica expresada como una perturbación del ruido del modelo determinístico. El ruido se representa como el ruido extrínseco que indica la perturbación fuera de la red, como consecuencia de las fluctuaciones que ocurren en condiciones fisiológicas. Estas perturbaciones son producidas por la replicación del ADN o la división celular. Se considerará una suposición sobre la naturaleza de las fluctuaciones estocásticas con respecto a los parámetros aleatorios. Estos parámetros influyen en la función de interacción. La amplitud del ruido se considera pequeña, lo que modifica ligeramente las ecuaciones determinísticas. Si la interacción es cero, el caso estocástico se reduce al modelo determinístico.

El modelo presentado representa las activaciones de CDK, las enzimas e inhibidores por levadura, pero también para los mamíferos. La diferencia es que la levadura, en general organismos unicelulares, se divide tan rápidamente como las condiciones ambientales lo permitan. Por organismos multicelulares la división se ve limitada por un factor de crecimiento específico. Si el factor de crecimiento no está activado, entonces las células abandonan la fase G1 y entran en la fase G0. Si esta activado, entonces las células terminan el ciclo de división y entrar a la fase de reposo después de la mitosis (Novak y Tyson, 2004).

El modelo estocástico esta modelado en el espacio probabilístico  $(\Omega, F, P)$  donde  $\Omega$  es el conjunto de eventos,  $F$  es un subconjunto de  $\sigma$ -álgebras y  $P$  es una medida de probabilidad. Si se tiene en cuenta que  $W = W(t)$  es un proceso Wiener definido en un espacio de probabilidad, se denomina una ecuación diferencial estocástica, la ecuación integral esta dada por:

$$x(t) = x(0) + \int_0^t f(x(s), s) ds + \int_0^t g(x(s), s) dW(s), \tag{2}$$

con  $f$  y  $g$  funciones con valores reales. La primera integral es una integral de Riemann, y la segunda es una integral Wiener (Oksendal, 2005).

Formalmente, el sistema de ecuaciones diferenciales estocásticas que caracteriza el modelo de ciclo celular está dada por:

$$dx(t) = f(x(t), t)dt + g(x(t), t)dW(t), \quad (3)$$

donde  $f = (f_1, \dots, f_{14})^T$  representa las ecuaciones deterministas,  $g = (g_1, \dots, g_{14})^T$  las funciones de interacción y  $W = (W^1, \dots, W^{14})^T$  es el ruido gaussiano con media cero y unidad de la varianza. La aleatorización se realiza mediante el proceso Wiener  $W(t)$ . El sistema asociado viene dado por:

$$dx_i(t) = f_i(x_1(t), \dots, x_{14}(t))dt + \beta_i g_i(x_1(t), \dots, x_{14}(t))dW_i(t), \quad (4)$$

con  $\beta_i \geq 0$ , y  $f_i$ ,  $i=1, \dots, 14$  representan el lado derecho de la sistema determinístico (1).

La evolución de una célula de mamífero se inicia en el estado estacionario G1, donde este se encuentra bloqueado por el punto de control, hasta que el factor de crecimiento hasta es suficientemente grande. Si la célula se trata a tiempo en el ciclo de la división, entonces van a sufrir un retraso, pero las células tratadas al final del ciclo de división celular están el estado normal, pero retrasadas en el próximo ciclo de división.

Para simular la ecuación (3), se utiliza el método de discretización de Euler. Se considera una división del intervalo  $[0, T]$ , con el paso de iteración  $h = T/n$ ,  $n \in \mathbb{N}^*$  y  $t_j = jh$ ,  $j = 0, 1, \dots, n$ . Se utiliza la notación  $x[j] = x(t_j)$ ,  $j = 0, \dots, n$ . La discretización de (3) viene dada por

$$x_i[j] = x_i[j-1] + hf_i(x_1[j-1], \dots, x_{14}[j-1]) + \beta_i x_i[j-1]\Delta W_i(j),$$

$\beta_i \geq 0$ ,  $j=1, \dots, n$ ,  $i=1, \dots, 14$ , donde  $W_j$  representa un proceso Wiener con valor medio cero y la desviación estándar 1.

La masa está dividida en diferentes tamaños, representada en la Figura 1a, como una alternancia de ciclos largos y cortos. Esto sucede debido a fluctuaciones estocásticas. En el modelo determinístico la masa celular al nacer es constante en todas las divisiones (Tyson Lab; <http://mpf.biol.vt.edu/Tyson%20Lab.html>), que pueden no tener éxito, y ser realista.

CycB tiene un rol importante en un ciclo de división celular. Deben ser degradadas completamente, antes de la anafase, asegurando un éxito en la mitosis. Su destrucción es el resultado de su poli-ubiquitinación por la APC, que es importante para la mitosis, pero también para la destrucción de Cdc20, dirigiendo los eventos en la fase G1. Un inactivo APC estabiliza CycA y CycB, asegurando así la terminación de la síntesis del ADN y la progresión a través de la fase G2. En prometafase el APC/C se activa de nuevo, pero está controlada por un punto de control (van Leuken et al., 2008). La órbita de CycB se presenta en la Figura 1b. Ciclina A funciona en la fase S y en la mitosis (Figura 1c).

Al principio, Cdh1 deben estar inactivo, de modo que ciclinas mitóticas pueden volver a aparecer. Este es el trabajo de CycA/Cdk2 (Lukas et al., 1999). Al final, Cdh1 debe ser reactivado (ver Figura 2a). El rol de Cdc20 es de degradar CycA y CycB en el anafase, pero también activa Cdh1 (Bardin y Amon, 2001). Para modelar el hecho de que Cdc20 se acumula en S/G2/M y desaparece en G1 (Weinstein, 1997), se supone que se sintetiza con CycB de una manera dependiente (ver Figura 2c). Cdc20 recién sintetizado es inactivo. Se convierte en

activo en anafase, en un proceso que depende indirectamente de CycB/Cdk1 y puede retrasarse si los cromosomas no son debidamente alineados con el huso mitótico.

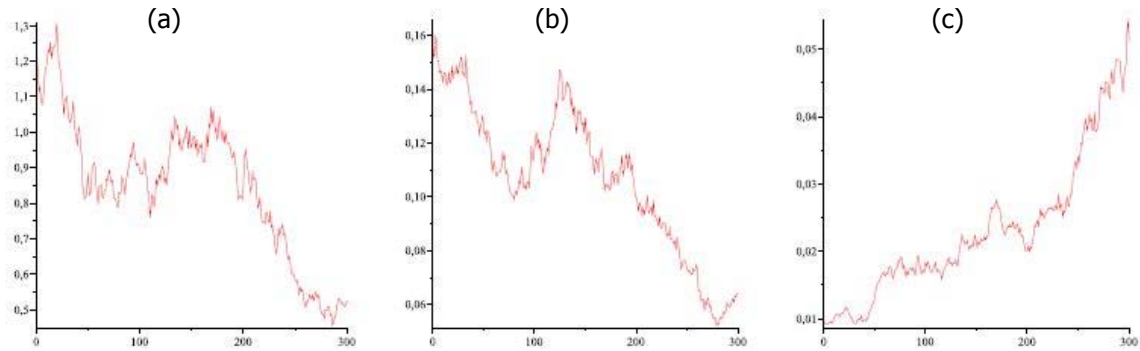


Fig. 1: (a) Masa-estocástico, (b) CycB-estocástico y (c) CycA-estocástico

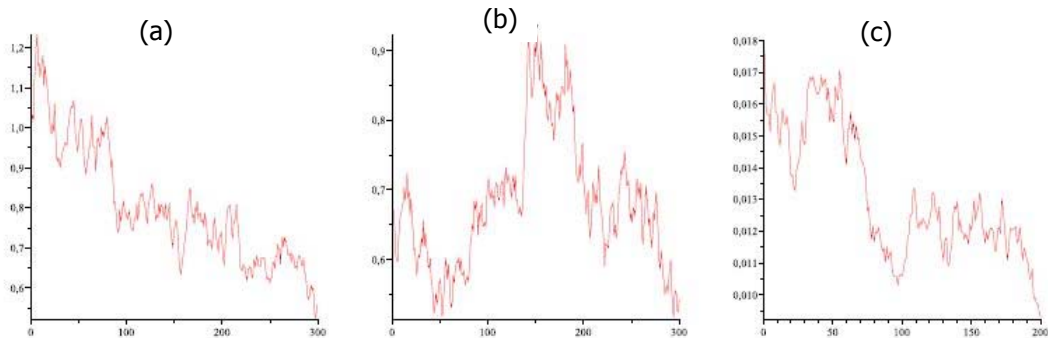


Fig. 2: (a) Cdh1-estocástico, (b) APCP-estocástico y (c) Cdc20-estocástico

### MODELO CREDIBILISTICO GENÉRICO PARA LAS CÉLULAS DE MAMÍFERO

En esta sección se estudiará el modelo genérico para células de mamífero en el espacio credibilístico, como es descrito por Li y Liu. Esta teoría se trata de los fenómenos fuzzy. La teoría fuzzy aleatoria y la teoría aleatoria fuzzy se pueden interpretar como una extensión de la teoría de la credibilidad. Una variable aleatoria fuzzy puede ser vista como una función del espacio de probabilidad al conjunto de variables fuzzy, y una variable aleatoria fuzzy es una función del espacio de credibilidad al conjunto de variables aleatorias (Liu, 2006a).

Considerando  $(\theta, P, C_t)$  un espacio de credibilidad, con  $\theta$  un conjunto no vacío,  $P$  es un subconjunto de  $\theta$ , la  $\sigma$ -álgebra más grande sobre  $\theta$  y  $C_t$  es una medida credibilidad. Si se considera  $C_t = C(t)$  un proceso de Liu en el espacio de credibilidad, se denomina una ecuación diferencial fuzzy, la ecuación integral, dada por:

$$x(t) = x(0) + \int_0^t f(x(s), s) ds + \int_0^t h(x(s), s) dC(s), \tag{5}$$

con  $f$  y  $h$  funciones con valores reales y  $x(t) = x(t, z)$ , con  $z \in \theta$ . La primera integral, es una integral de Riemann, y la un segunda es una integral Liu (Liu, 2006b).

La ecuación (5) se puede escribir en una forma similar a una ecuación diferencial estocástica, es decir,

$$dx(t) = f(x(t), t)dt + h(x(t), t)dC(t), \tag{6}$$

El proceso fuzzy se realiza teniendo en cuenta los procesos de Liu (Liu, 2006b),  $C_i(t, z_i)$  con  $i=1, \dots, 14$ , y  $z_i > 0$ ,  $i=1, \dots, 14$  son números positivos que definen las funciones de pertenencia de las distribuciones normales fuzzy.

$$\mu_i(z_i, t) = 2(1 + \exp(\frac{\pi|z_i|}{\sqrt{6t}}))^{-1}, \quad i = 1, \dots, 14. \tag{7}$$

El sistema de ecuaciones diferenciales fuzzy asociadas a (1) tiene la forma;

$$dx_i(t) = f_i(x_1(t), \dots, x_{14}(t))dt + \alpha_i h_i(x_1(t), \dots, x_{14}(t))dC_i(t, z_i), \tag{8}$$

donde  $f_i$  representan la parte derecha del sistema de ecuaciones diferenciales determinísticas (1),  $z_i > 0$  y  $\alpha_i \in [0, 1]$  y considerando  $h(x_1(t), \dots, x_{14}(t)) = x(t)$ ,  $i=1, \dots, 14$ . Por  $\alpha_i = 0$ , restringimos el sistema (8) al caso determinístico (1).

La simulación numérica del sistema de ecuaciones diferenciales fuzzy (8) es realizada usando la siguiente discretización,

$$x_i[j] = x_i[j - 1] + hf_i(x_1[j - 1], \dots, x_{14}[j - 1]) + L_i(j, z_i), \tag{9}$$

$\alpha_i \geq 0$ ,  $i = 1, \dots, 14$ ,  $j = 1, \dots, n$ , donde  $h$  es el paso de iteración y

$$L_i(j, z_i) = 2(1 + \exp(\frac{\pi|z_i|}{\sqrt{6S_i(j)}}))^{-1}, \quad S_i(j) = \alpha_i \sum_{k=1}^{j-1} x_i[k].$$

Para los valores de los parámetros dados por Tyson Lab (<http://mpf.biol.vt.edu/Tyson%20Lab.html>), se obtienen las orbitas del sistema de ecuaciones diferenciales fuzzy, representadas en las siguientes valores, con  $z_1= 2$ ;  $z_2 = 1$ ;  $z_3= 5$ ;  $z_4 = 3$ ;  $z_5 = 2$ ;  $z_6 = 1.5$ ;  $z_7 = 2$ ;  $z_8 = 1$ ;  $z_9 = 5$ ;  $z_{10} = 3$ ;  $z_{11} = 2$ ;  $z_{12} = 1.5$ ;  $z_{13} = 2$ ;  $z_{14} = 1$ . Para valores diferentes de  $z_i > 0$ , se consiguen diferentes gráficos, este proceso caracteriza un fenómeno fuzzy.

Las células acumulan masa citoplasmática de forma exponencial (Figura 4a) y se divide cuando Cdc20 y Cdh1 son activados al final del ciclo (Figuras 4b y 4c). CycA aumenta y Cdh1 disminuye y CycA CycE-quinasa dependientes estimulan la síntesis de ADN (ver Figuras 3a y 3c). La carencia de mayores evidencias, se supone que la transición G1/S es aproximadamente coincidente con la inactivación de Cdh1. Posteriormente, la alta actividad de CycB-quinasa conduce a la célula para la mitosis (Figura 3b). Después de una postergación



adecuada de tiempo, debido a la enzima intermediaria (IE), Cdc20 es activado, permitiendo a las células salir de la mitosis (Novak y Tyson, 2004).

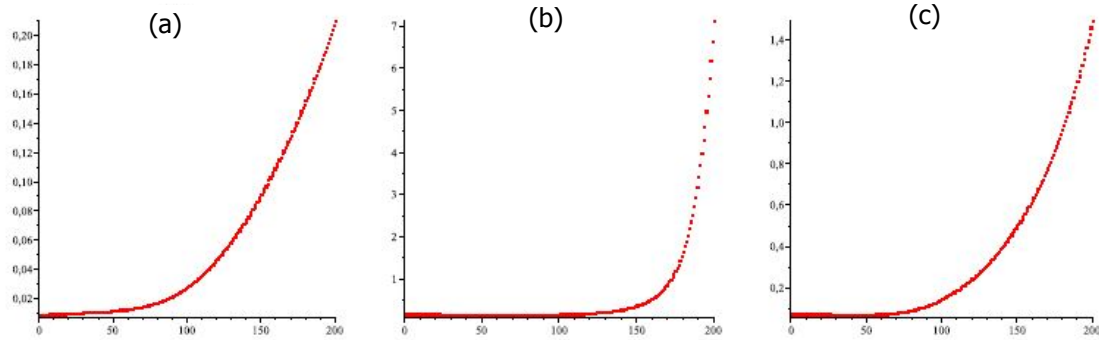


Fig. 3: (a) CycA-fuzzy, (b) CycB-fuzzy y (c) CycE-fuzzy

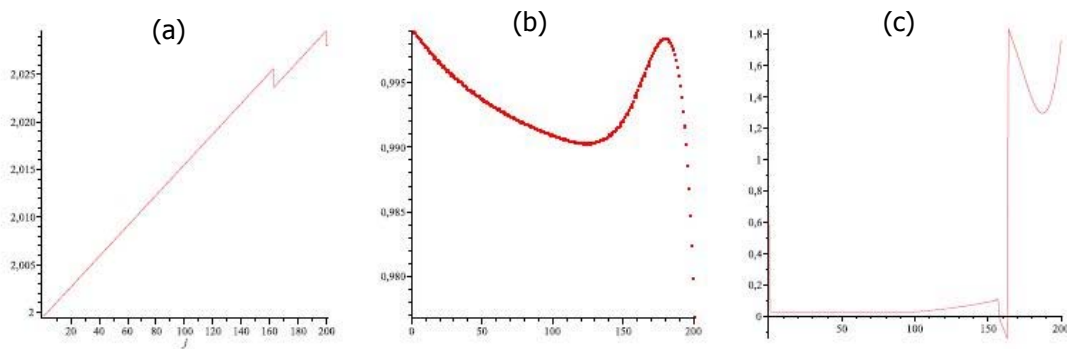


Fig. 4: (a) Masa-fuzzy, (b) Cdh1-fuzzy y (c) Cdc20-fuzzy

### MODELO WIENER-LIU (HIBRIDO) GENÉRICO PARA LAS CÉLULAS DE MAMÍFERO

La mezcla entre la imprecisión y aleatoriedad conduce a un proceso híbrido. En este sentido, se tiene el concepto de variable aleatoria fuzzy que fue presentada por Kwakernaak (Kwakernaak, 1978; 1979). Una variable aleatoria fuzzy es una variable que toma valores de variables fuzzy. De manera general, la variable híbrida fue propuesta por Liu (Liu, 2006a) para describir los fenómenos con imprecisión y aleatoriedad. Basados en el procesos híbridos, se trabajarán con ecuaciones diferenciales caracterizadas por el proceso Wiener-Liu. Esto puede ser calculado usando la formula Itô -Liu (You, 2008).

Permitiendo que  $(\Omega, F, P)$  sea un espacio probabilístico y  $(\theta, P, C)$  un espacio de credibilidad. Si se considera que  $W_t = W(t)$  es un proceso de Wiener en el espacio de probabilidades, y  $C_t = C(t)$  es un proceso de Liu en el espacio de credibilidad, se denomina ecuación diferencial híbrida, a la ecuación integral, dada por:

$$x(t) = x(0) + \int_0^t f(x(s), s) ds + \int_0^t g_1(x(s), s) dW + \int_0^t g_2(x(s), s) dC(s), \tag{10}$$

con  $f$  y  $g_1, g_2$  funciones con valores reales y  $x(t) = x(t, \omega, z)$ ,  $\omega \in \Omega$ ,  $z \in \theta$ . La primera integral es una integral Riemann, la segunda es una integral Wiener y la tercera es una integral Liu (Liu, 2006b).

Formalmente, la ecuación (10) se puede escribir de una forma similar a una ecuación diferencial estocástica de la siguiente manera:

$$dx(t) = f(x(t), t)dt + g(x(t), t)dW(t) + h(x(t), t)dC(t). \tag{11}$$

En la sección anterior, se presentó el proceso fuzzificación. Un proceso híbrido es presentado, considerando también la aleatoriedad del modelo determinístico. La fuzzificación y la aleatorización permiten considerar un sistema de ecuaciones diferenciales híbridos, como una perturbación del modelo determinístico con un término estocástico y uno fuzzy.

La fuzzificación se consigue considerando un proceso Liu (Liu, 2006b),  $C_i(t, z_i)$ , y  $z_i$ ,  $i=1, \dots, 14$  son números positivos que definen las funciones de pertenencia de la distribución normal fuzzy dada por la relación (7). La aleatorización se hace mediante la consideración de un proceso Wiener  $W(t)$ . El sistema híbrido de ecuaciones diferenciales asociados a (1) viene dada por:

$$dx_i(t) = f_i(x_1(t), \dots, x_{14}(t)) + \beta_i g_i(x_1(t), \dots, x_{14}(t))dW_i(t) + h_i(x_1(t), \dots, x_{14}(t))dC(t, z_i), \tag{12}$$

$i=1, \dots, 14$ ,  $f_i$  representan la parte derecha del sistema determinístico de ecuaciones diferenciales (1),  $z_i(t) = x_i(t, z_i, \omega)$  y  $\beta_i \geq 0$ ,  $i = 1, \dots, 14$ .

La simulación numérica del sistema de ecuaciones diferenciales fuzzy (12), se realiza mediante la siguiente discretización:

$$x_i[j] = x_i[j - 1] + hf_i(x_1[j - 1], \dots, x_{14}[j - 1]) + \beta_i x_i[j - 1]\Delta W(j) + L_i(j, z_i), \tag{13}$$

$i=1, \dots, 14$ ,  $j=1, \dots, n$ , donde  $h$  es el paso de iteración y,

$$L_i(j, z_i) = 2(1 + \exp(\frac{\pi|z_i|}{\sqrt{6}S_i(j)}))^{-1}, \quad S_i(j) = \alpha_i \sum_{k=1}^{j-1} x_i[k].$$

Para los valores de los parámetros indicados en Tyson Lab (<http://mpf.biol.vt.edu/Tyson%20Lab.html>), se obtienen las orbitas del sistema híbrido de ecuaciones diferenciales. Se consideraron los valores de  $z_i$ ,  $i = 1, \dots, 14$  dados por  $z_1 = 0.1$ ;  $z_2 = 0.1$ ;  $z_3 = 0.5$ ;  $z_4 = 0.3$ ;  $z_5 = 0.2$ ;  $z_6 = 0.15$ ;  $z_7 = 0.2$ ;  $z_8 = 0.1$ ;  $z_9 = 0.5$ ;  $z_{10} = 0.3$ ;  $z_{11} = 0.2$ ;  $z_{12} = 0.15$ ;  $z_{13} = 0.2$ ;  $z_{14} = 0.1$ .

En este caso la masa tiene ciclos alternantes cortos y largos, no constante en todas las divisiones, como en el caso determinístico. En la Figura 5b la concentración de CycB alcanza su máximo en la mitosis y luego la degradación. En la fase G1 CycA se activa, como se muestra en la Figura 5c.

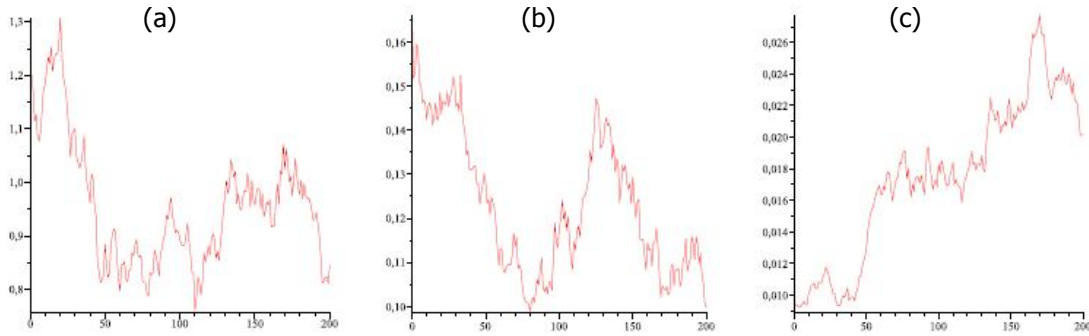


Fig. 5: (a) Masa-híbrido, (b) CycB-híbrido y (c) CycA-híbrido

Durante las fases S, G2 y M, varios sitios de Cdh1 son fosforilados. La alternación de activación e inactivación de Cdh1 están representados en la Figura 6a. Cdh1 fosforilado no se une con APC y se exporta en citoplasma (Jaquenoud et al., 2002). La actividad de APC se restaurada, cuando Cdh1 es desfosforilada al final de mitosis (Jaspersen et al., 1999).

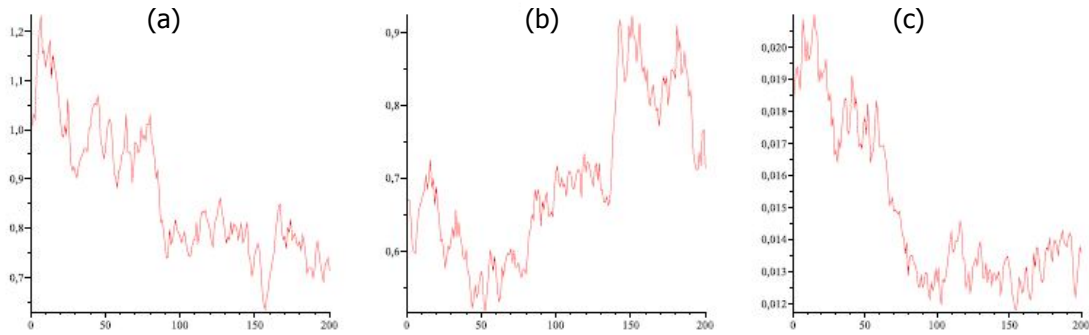


Fig. 6: (a) Cdh1-híbrido; (b) APCP-híbrido y (c) Cdc20-híbrido

**CONCLUSIONES**

A partir del modelo matemático determinístico genérico para las células de mamíferos, se ha construido la dinámica estocástica del sistema correspondiente. Esta se caracteriza por un proceso Wiener con parámetros aleatorios. De los gráficos se observa que no se tiene una simetría alternante de ciclos cortos y largos, así como salida de la célula de la mitosis e inicia otro ciclo de división celular, como en el caso determinístico. En el caso de la credibilidad, el modelo fuzzy se obtiene considerando un proceso Liu, un proceso que se caracteriza por un parámetro variable. La diferencia entre técnicas estocásticas y credibilísticas es la forma en que se toma el parámetro: aleatorio, respectivamente variable. El proceso estocástico es caracterizado por la repetitividad, pero por un proceso Liu se obtienen diferentes resultados cada vez.

Se ha ilustrado el caso de un ciclo celular normal, con una perturbación estocástica (con ruido). El modelo híbrido es implementado considerando un control estocástico y uno fuzzy. El resultado se muestra como una alternancia de ciclos cortos y largos, pero no es constante en todas las divisiones (como en el caso clásico). Algoritmos para todos los modelos son implementados en Maple 13. La aleatorización se realiza mediante el uso de ruido gaussiano, con promedio cero y unidad de la varianza. Fuzzificaciones se hace considerando un proceso Liu expresado en términos de números positivos que define las funciones de pertenencia de la distribución normal fuzzy.

## REFERENCES

- Aguda, B.D.; Tang, Y. (1999); *The kinetic origins of the restriction point in the mammalian cell cycle*, Cell Prolif.: 32, 321-335.
- Bardin, A.J.; Amon, A. (2001); *Men and sin: what's the difference?*, Nat. Rev. Molec. Cell Biol.: 2, 815-826.
- Chiş, O.; Opreş, D. (2009); *Mathematical analysis of stochastic models for tumor-immune systems*, arXiv:0906.2794v1[math.DS] (online article).
- Csiksz-Nagy, A.; Battogtokh, D.; Chen, K.C.; Novak, B.; Tyson, J.J. (2006); *Analysis of a generic model of eukaryotic cell-cycle regulation*, Biophysical Journal: 90(12), 4361-44379.
- Elledge, S.J. (1996); *Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis*, Science: 274, 1664-1672.
- Hatzimanikatis, V.; Lee, K.H.; Bailey, J.E. (1999): *A mathematical description of regulation of the G1-S transition of the mammalian cell cycle*, Biotechnol Bioeng.: 65, 631-637.
- Jaquenoud M.; van Drogen F.; Peter M. (2002); *Cell cycle-dependent nuclear export of Cdh1p may contribute to the inactivation of APC/C(Cdh1)*, Embo. J.: 21, 6515-6526.
- Jaspersen, S.L.; Charles, J.F.; Morgan, D.O. (1999); *Inhibitory phosphorylation of the APC regulator Hct1 is controlled by the kinase Cdc28 and the phosphatase Cdc14*, Curr. Biol.: 9, 227-236.
- Kwakernaak, H. (1979); *Fuzzy random variables-II: Algorithms and examples for the discrete cases*, Information Science: 17, 253-278.
- Kwakernaak, H. (1978); *Fuzzy random variables-I: Definition and theorem*, Information Science: 15, 1-29.
- Liu, B. (2006a); *A survey of credibility theory*, Fuzzy Optim Decis Making: 5, 387-408.
- Liu, B. (2006b), *Fuzzy process, hybrid process and uncertain process*, Journal of Uncertain Systems: 2(1), 3-16.
- Lukas, C.; Sorensen, C.S.; Kramer, E.; Santoni-Rugiu, E.; Lindeneg, C.; Peters, J.M.; Bartek, J.; Lukas, J. (1999); *Accumulation of cyclin B1 requires E2F and cyclin-A-dependent rearrangement of the anaphase-promoting complex*, Nature: 401, 815-818.
- Morgan, D.O. (1997); *Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors*, Annu. Rev. Cell Dev. Biol.: 13, 261-291.
- Novak, B.; Tyson, J.J. (2004); *A model for restriction point control of the mammalian cell cycle*, Journal of Theoretical Biology: 230(4), 563-579.

- Nurse, P. (1990); *Universal control mechanism regulating onset of M-phase*, Nature: 344, 503-508.
- Oksendal, B. (2005); *Stochastic Differential Equations*, 6th ed., Springer-Verlag, Berlin.
- Qu, Z.; MacLellan, R.; Weiss, J. (2003a); *Dynamics of the Cycle: Checkpoints, Sizers, and Timers*, Biophys J.: 85(6), 3600-3611.
- Qu, Z.L.; Weiss, J.N.; MacLellan, W.R. (2003b); *Regulation of the mammalian cell cycle: a model of the G(1) to S transition*, Am. J. Physiol. Cell Physiol.: 284, C349-C364.
- Sherr, C.J.; Roberts, J.M. (1999); *CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression*, Genes Dev.: 13, 1501-1512.
- Sveiczer, A.; Novak, B.; Mitchison, J.M. (1996); *The size control of fission yeast revisited*, J. Cell Sci.: 109, 2947-2957.
- Thron, C.D. (1997); *Bistable biochemical switching and the control of the events of the cell cycle*, Oncogene: 15, 317-325.
- Thron, C.D. (1999); *Mathematical analysis of binary activation of a cell cycle kinase which down-regulates its own inhibitor*, Biophys. Chem.: 79, 95-106.
- Tyson, J.J.; Chen, K.; Novak, B. (2001); *Network dynamics and cell physiology*, Nature Rev. Mol. Cell. Biol.: 2, 908-916.
- Tyson, J.J.; Novak, B. (2001); *Regulation of the eukaryotic cell cycle: molecular antagonism, hysteresis, and irreversible transitions*, J. Theor. Biol.: 210, 249-263.
- Tyson, J.J.; Chen, K.C.; Novak, B. (2003); *Sniffers, buzzers, toggles and blinkers: dynamics of regulatory and signaling pathways in the cell*, Curr Op Cell Biol: 15, 221-231.
- van Leuken, R.; Clijsters, L.; Wolthuis, R. (2008); *To cell cycle, swing the APC/C*, Biochimica et Biophysica Acta: 1786, 49-59.
- Weinstein, J. (1997); *Cell cycle-regulated expression, phosphorylation, and degradation of p55Cdc. A mammalian homolog of CDC20/ Fizzy/slp1*, J. Biol. Chem.: 272, 28501-28511.
- You, C. (2008); *Some extensions of Wiener-Liu process and Itô-Liu integral*, Proceedings of the Seventh International Conference on Information and Management Sciences, Urumchi, August 12-19, 226-232.
- Zhilin, Q.; Weiss, J.N.; MacLellan, W.R. (2003); *Regulation of the mammalian cell cycle: a model of the G1-to-S transition*, Am. J. Physiol. Cell Physiol.: 284, 349-364.

