Capítulo II Efectos de feedback: oscilador de Goodwin

- En cultivos celulares: existencia de fluctuaciones periódicas de algunas enzimas durante la división celular; esto causa oscilaciones en la síntesis de enzimas

- La regulación requiere algún tipo de control feedback.

- En 1961 – en un artículo clásico – Monod y Jacob propusieron algunos varios modelos de "autoregulación" y "control" en la síntesis de enzimas

  * En uno de éstos: ciertos metabolitos inhiben la producción de la enzima que regula su síntesis

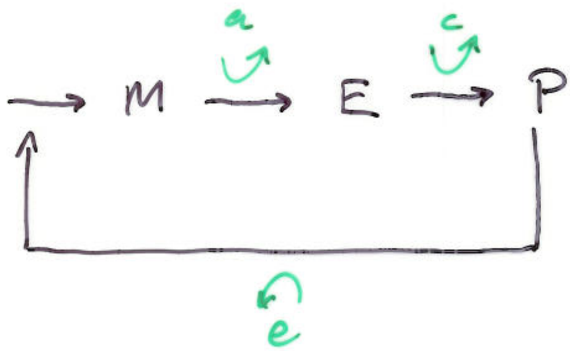
$$\text{DNA} \longrightarrow \underset{}{\overset{(M)}{\text{RNAm}}} \longrightarrow \overset{(E)}{\text{Enzima}} \longrightarrow \text{Substrato} \longrightarrow \text{Producto } (P)$$

inhibición de la transcripción de la molécula de DNA a RNAm: el molde para fabricar la enzima

- Este es el esquema del modelo de Goodwin (1965): "Oscillatory behaviour in enzymatic control processes", Adv. in Enz. Reg. 3, 425-438.

$$\begin{cases} M' = \dfrac{V}{K + P^m} - aM \\[2ex] E' = bM - cE \\[2ex] P' = dE - eP \end{cases}$$

degradaciones cinéticas de primer orden



feedback negativo

• Versión adimensional

$$\begin{cases} x' = \dfrac{1}{1 + z^m} - \alpha x \\[2ex] y' = x - \beta y \\[2ex] z' = y - \gamma z \end{cases} \qquad \alpha, \beta, \gamma > 0$$

Equilibrio :

$$(x_0, y_0, z_0) = (\beta\gamma z_0, \gamma z_0, z_0) \quad ,$$

$$\frac{1}{1 + z_0^m} = \alpha\beta\gamma \, z_0$$

Inestabilidad: la condición es,

$$(1)\quad (\alpha+\beta+\gamma)(\alpha^{-1}+\beta^{-1}+\gamma^{-1}) < 1 + m\,(1-K z_0)$$

con $K = \alpha\beta\gamma$.

La matriz de la linealización es:

$$A = \begin{pmatrix} -\alpha & 0 & -f \\ 1 & -\beta & 0 \\ 0 & 1 & -\gamma \end{pmatrix}$$

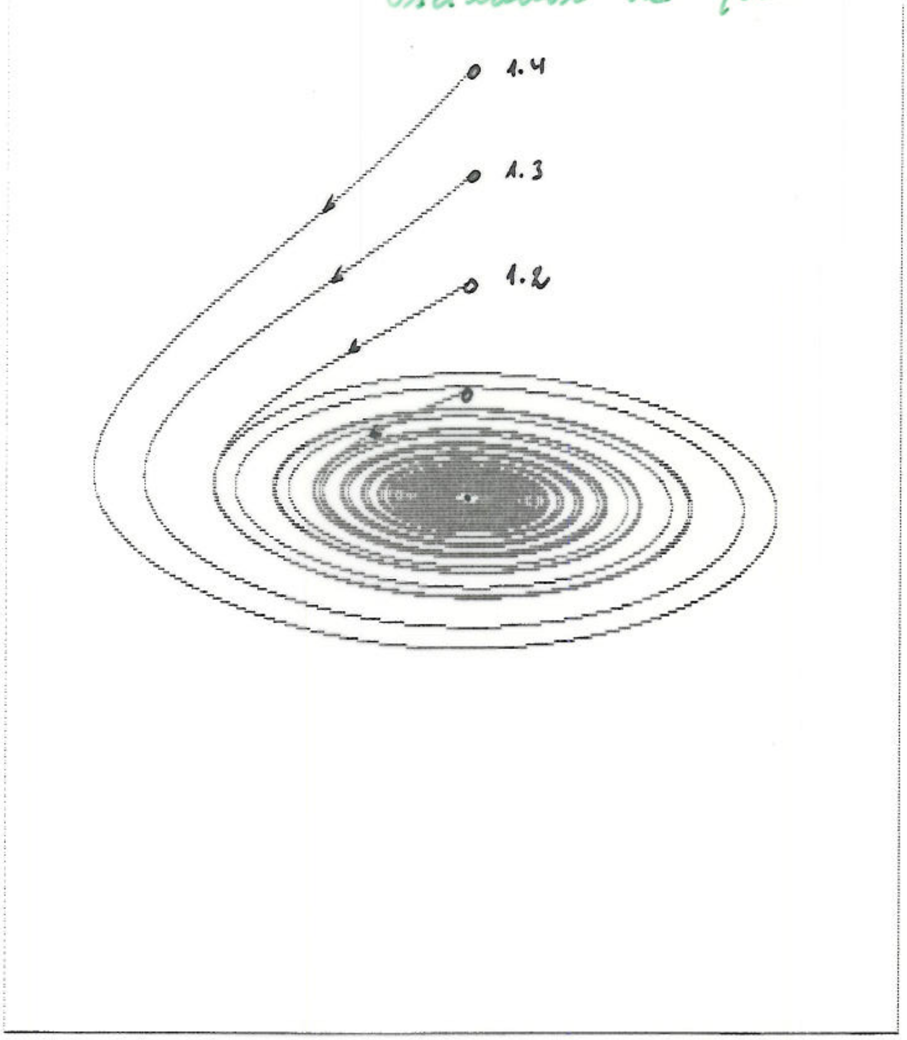
$$f = m\,K\,(1-K z_0) \;,$$

el polinomio característico:

$$p(\lambda) = \lambda^3 + (\alpha+\beta+\gamma)\lambda + (\alpha\beta+\alpha\gamma+\beta\gamma)\lambda$$
$$+\,\alpha\beta\gamma + f\,.$$

Siempre hay una raíz con la parte real negativa; en el caso (1) las dos restantes, reales ó complejas conjugadas, son positivas ó tienen la parte real positiva.

Oscilador de Goodwin



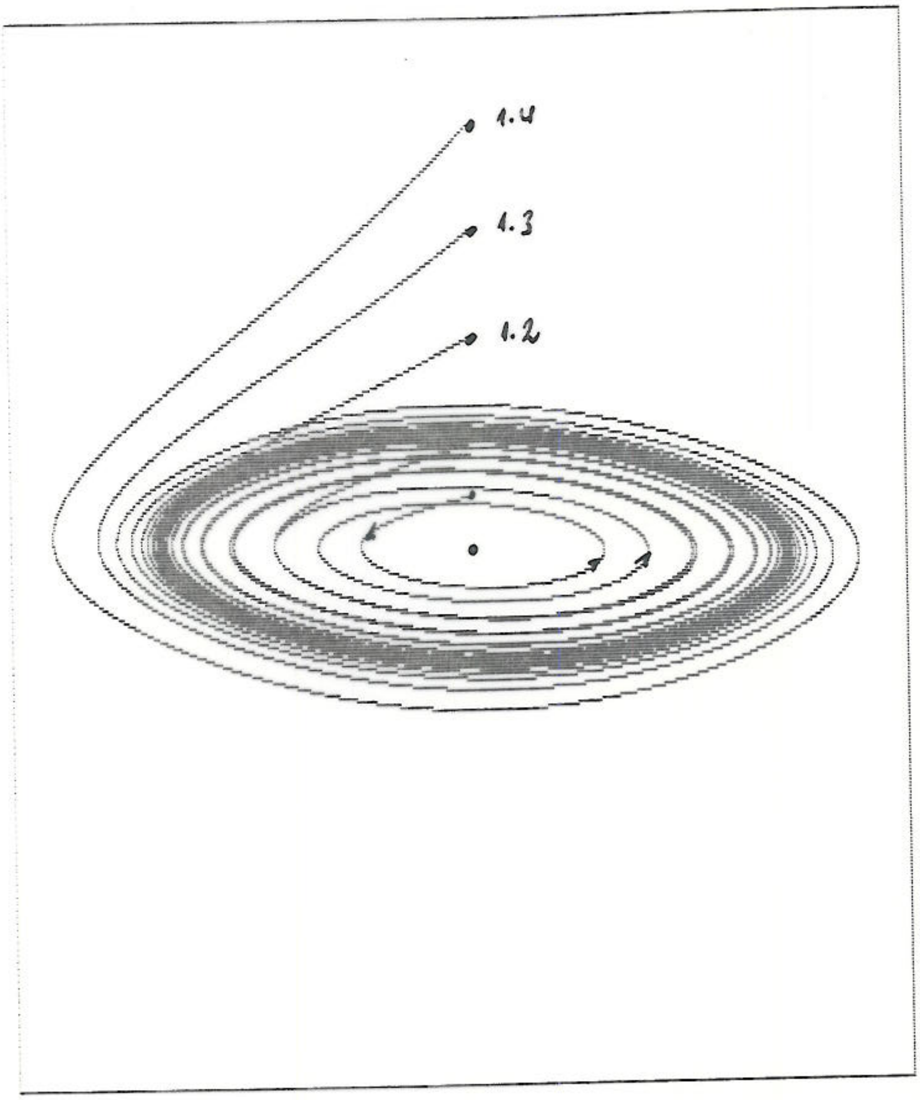
$\alpha = 0.5$ $\quad$ $m = 16$

$\beta = \gamma = 1$

- $h = 0.001$
- Régimen de estabilidad asintótica

$(x_0, y_0, z_0) = (1, 1, 1)$

Oscilador de Goodwin



$m = 25$ $\alpha = 0.5$

$\beta = \gamma = 1$

$h = 0.001$

. Régimen de inestabilidad

$(x_0, y_0, z_0) = (1, 1, 1)$.

- Existencia de oscilaciones libres con carácter global

- J. J. Tyson: "On the existence of oscillatory solutions in negative feedback cellular control processes", J. Math. Biology 1 (1975), 311-315.

a) Existencia de un bloque invariante $\mathcal{B}$:

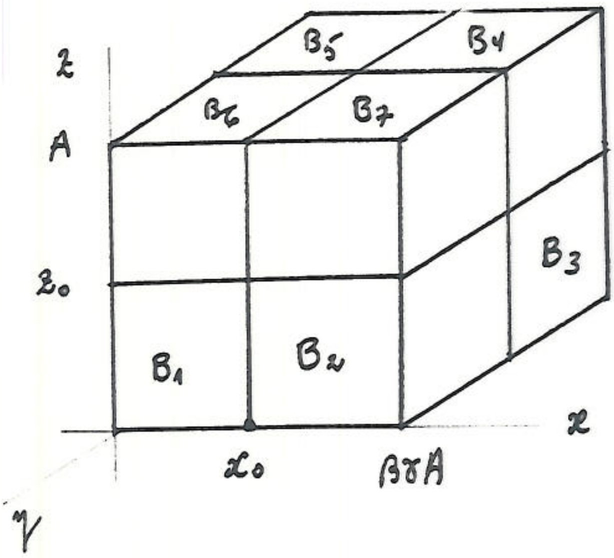
$$B \begin{cases} 0 \le x \le \beta\gamma A \\ 0 \le y \le \gamma A \\ 0 \le z \le A \end{cases} \qquad A = \frac{1}{\alpha\beta\gamma}$$

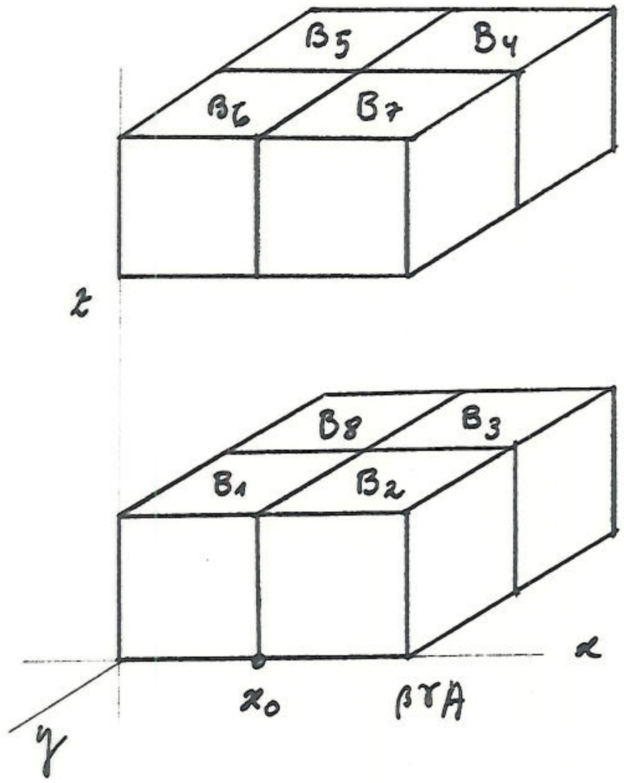
con 8 subbloques:

B_1:	$x < x_0$	$y < y_0$	$z < z_0$
B_2:	$x > x_0$	$y < y_0$	$z < z_0$
B_3:	$x > x_0$	$y > y_0$	$z < z_0$
B_4:	$x > x_0$	$y > y_0$	$z > z_0$
B_5:	$x < x_0$	$y > y_0$	$z > z_0$
B_6:	$x < x_0$	$y < y_0$	$z > z_0$
B_7:	$x > x_0$	$y < y_0$	$z > z_0$
B_8:	$x < x_0$	$y > y_0$	$z < z_0$

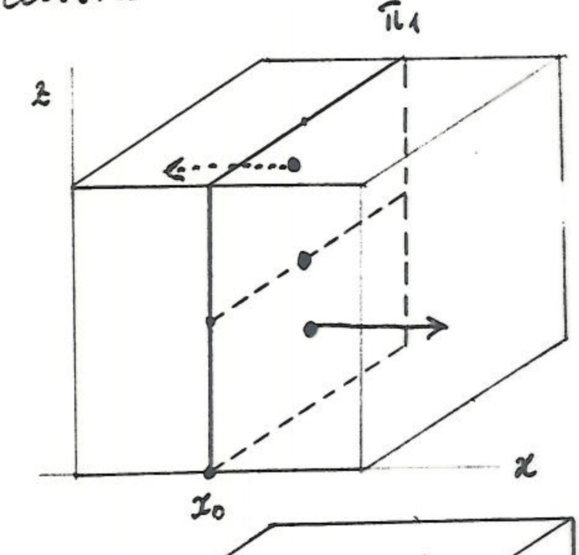
$(x_0, y_0, z_0) = (\beta\gamma z_0, \gamma z_0, z_0)$ pto. equilibrio.

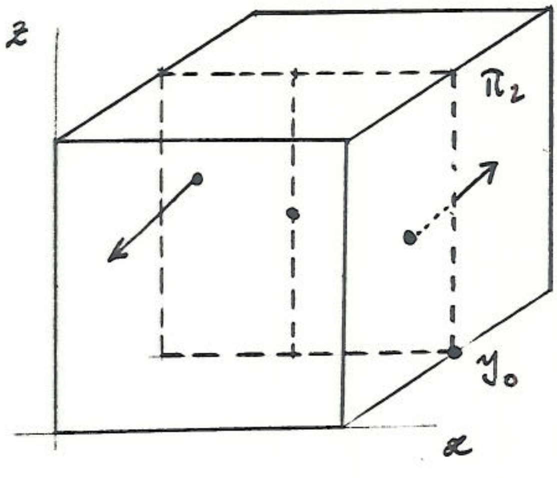
b) Análisis de la recurrencia del flujo dentro de B

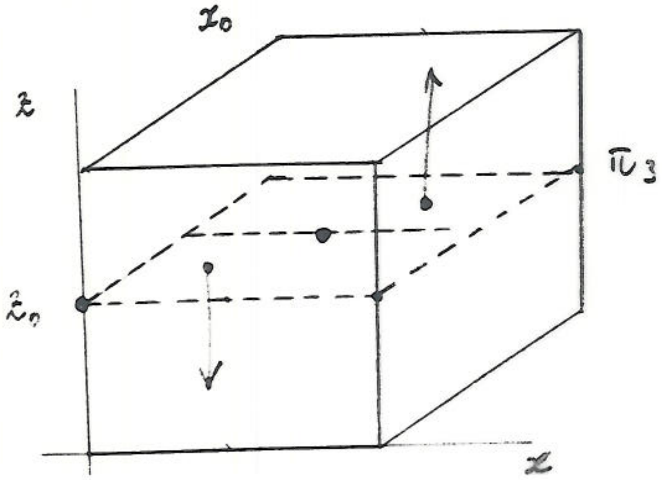


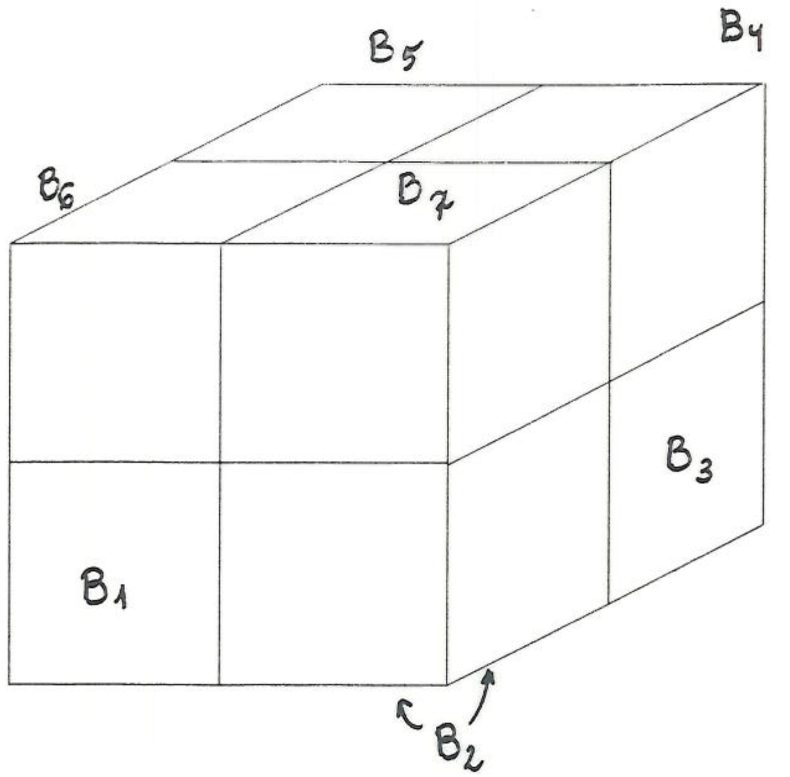


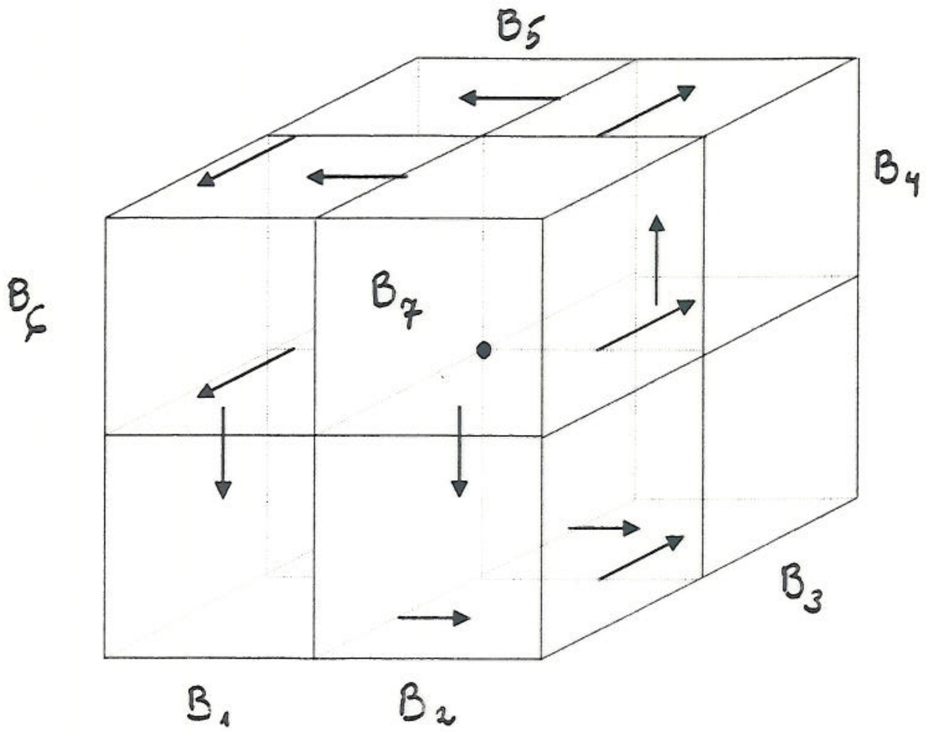
Circulación del campo dentro de B. Planos centrales

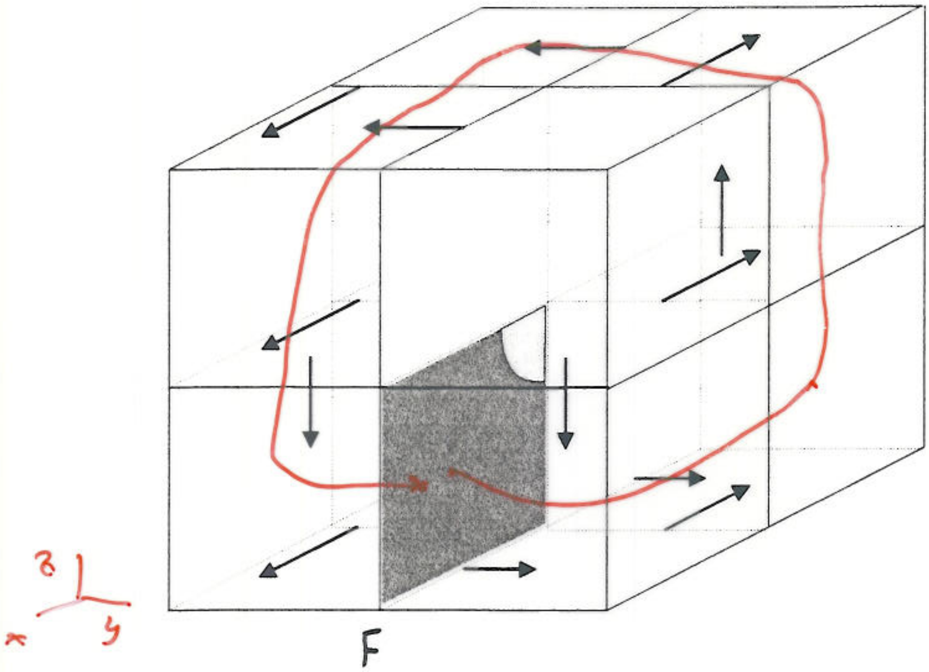


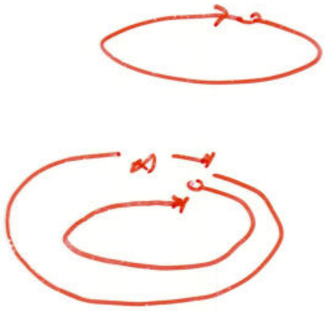





B5
B4
B6
B7
B3
B1
B2


B5
B4
B6
B7
B3
B1
B2


F
z
x
y


∞