

EFFECTO DE UNA PROTEÍNA EN LA DIFUSIÓN DEL CALCIO

JAIME EDUARDO JIMÉNEZ SARMIENTO



UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

PROGRAMA DE MATEMÁTICAS

CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA

2014

EFFECTO DE UNA PROTEÍNA EN LA DIFUSIÓN DEL CALCIO

JAIME EDUARDO JIMÉNEZ SARMIENTO

Asesores:

ANA MAGNOLIA MARIN RAMIREZ

Y

RUBEN DARIO ORTIZ ORTIZ

**PROYECTO DE GRADO PRESENTADO COMO PRACTICANTE EN
EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN ONDAS COMO REQUISITO PARA
OPTAR AL TÍTULO DE MATEMÁTICO**



CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA

2014

A mis padres

Delcy y Eduardo

Y todas las personas que me han apoyado en mis estudios

Índice general

Introducción .	v
1. Metodos	1
1.1. Método de expansión asintótica	1
1.2. Método de doble escala	3
2. Problema de biología celular	5
2.1. Planteamiento del problema	5
2.2. Solución por el método de expansión asintótica	12
2.3. Solución por el método de doble escala	15
Conclusiones .	18

Índice de figuras

1.	Resumen de los principales mecanismos ON y OFF que regulan la concentración intracelular de Ca^{2+}	VIII
2.	Diagrama de velocidad de reacción y constante de Michaelis-Menten . .	IX
2.1.	Concentración de calcio adimensional vs. distancia a través de la célula	15
2.2.	Flujo de calcio adimensional vs. tasa de bombeo γ para varios valores de la proteína adimensional s	15

Introducción

Determinar el efecto de una proteína en la difusión del calcio a través de las paredes intestinales es fundamental para establecer el metabolismo de este, con lo cual se puede pronosticar posibles efectos de medicamentos o cualquier sustancia suministrada.

En este trabajo estudiaremos el efecto que causa una proteína en la difusión del calcio.

Para esto tenemos un modelo matemático, el cual consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales, con funciones que describen las concentraciones de calcio, proteína y el compuesto calcio-proteína. Se asume una concentración constante de calcio al interior de la membrana de una célula y es expulsado afuera por una bomba de Michalis-Menten.

La membrana es impermeable a la proteína, es decir, que la proteína no puede escapar de la célula, lo cual determina las condiciones iniciales del modelo. Teniendo en cuenta estas condiciones y el modelo dado, detallaremos los cálculos necesarios para combinar el sistema de ecuaciones en una sola, luego utilizaremos el método de doble escala en la ecuación obtenida para encontrar la función que describe la concentración de calcio a través del tiempo, posteriormente se procede a comparar la solución obtenida con el método de expansiones asintóticas.

El calcio en las células

El calcio iónico (Ca^{2+}) es un importante mensajero intracelular usado por las células. Una vez diferenciadas las células, el Ca^{2+} es utilizado como una señal intracelular para el control de diferentes procesos, entre los cuales se encuentran la contracción muscular, la secreción, el metabolismo, la excitabilidad y la proliferación celular. El Ca^{2+} no puede ser degradado como ocurre con otras moléculas que actúan como segundos mensajeros, por lo tanto, las células regulan estrictamente las concentraciones intracelulares de este ion. Las principales fuentes de Ca^{2+} son el medio extracelular y algunos organelos intracelulares: el retículo endoplasmático (RE) o el retículo sarcoplasmático (RS) en las células musculares.

Se plantea que el mecanismo general de acción del Ca^{2+} es el siguiente: cuando las concentraciones del Ca^{2+} citoplasmático se mantienen en niveles bajos (10-00 nmol/L), las células permanecen quiescentes (En estado G_0 del ciclo celular); sin embargo, cuando esas concentraciones se elevan (500-1 000 nmol/L) dichas células se activan para realizar sus funciones específicas. Existen sensores intracelulares responsables de la detección de los aumentos de Ca^{2+} , como son la calmodulina (CAM) y la troponina C (TnC). Esta señal es traducida en respuestas específicas de las células.

Mecanismos de entrada de Ca^{2+} hacia el citoplasma (ON)

Las células presentan dos fuentes principales de Ca^{2+} : la extracelular y la existente en organelos intracelulares. El reservorio más importante de Ca^{2+} intracelular es el retículo endoplasmático. Por ser la concentración de Ca^{2+} en el exterior de la célula

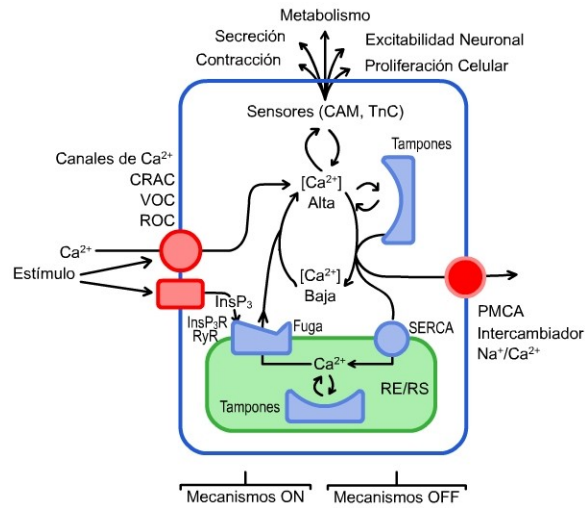


Figura 1: Resumen de los principales mecanismos ON y OFF que regulan la concentración intracelular de Ca^{2+}

20,000 veces mayor que en el citoplasma y que el interior de la célula, y está cargado negativamente con respecto al exterior, existe un gradiente electroquímico que favorece la entrada de Ca^{2+} .

La activación de las células está determinada por un balance entre mecanismos Ca^{2+} -ON y Ca^{2+} -OFF Figura(1). Todos los elementos que promueven la entrada de Ca^{2+} hacia el citosol forman parte de los mecanismos ON, y los que realizan la función contraria se incluyen en los mecanismos OFF.

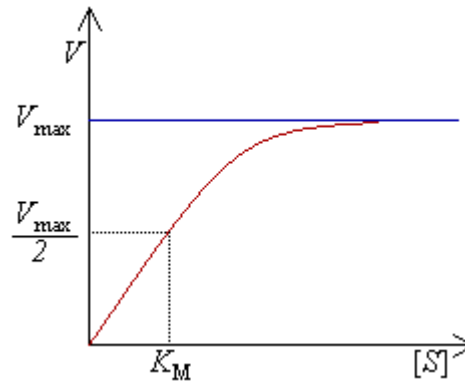


Figura 2: Diagrama de velocidad de reacción y constante de Michaelis-Menten

Cinética de Michaelis-Menten

La cinética de Michaelis-Menten describe la velocidad de reacción de muchas reacciones enzimáticas. Recibe este nombre en honor a Leonor Michaelis y Maude Menten. Este modelo sólo es válido cuando la concentración del sustrato es mayor que la concentración de la enzima, y para condiciones de estado estacionario, es decir, cuando la concentración del complejo enzima-sustrato es constante.

Determinación de constantes Para determinar la velocidad máxima de una reacción enzimática, la concentración de sustrato ($[S]$) se aumenta hasta alcanzar una velocidad constante de formación de producto. Esa es la velocidad máxima (V_{max}) de la enzima. En ese caso, los sitios activos de la enzima están saturados con sustrato.

Velocidad de reacción

La velocidad V indica el número de moléculas del sustrato que se convierten en producto por segundo. Con concentraciones crecientes de sustrato $[S]$, la enzima va acercándose asintóticamente a su velocidad máxima V_{max} , pero nunca la alcanza. Por esta razón, no hay un valor de $[S]$ determinado para la V_{max} . De todas formas, se puede definir un parámetro característico de la enzima empleando la concentración de sustrato a la cual se alcanza la mitad de la velocidad máxima ($V_{max}/2$).

Constante de Michaelis

Como se acaba de mencionar, aunque es imposible medir exactamente la concentración de sustrato que da V_{max} , las enzimas pueden caracterizarse mediante la concentración de sustrato a la cual la velocidad de reacción es la mitad de la velocidad máxima. Esta concentración de sustrato se conoce como constante de Michaelis-Menten (K_M).

Para enzimas que exhiben una cinética de Michaelis-Menten simple esta constante representa la constante de disociación del complejo enzima-sustrato (E-S) (o la inversa de la afinidad entre enzima y sustrato). Valores bajos indican que el complejo E-S está unido muy fuertemente y raramente se disocia sin que el sustrato reaccione para dar producto. En estos casos se obtendrá una K_M diferente según el sustrato específico sobre el que actúe la enzima (como sucede en el caso de enzimas que actúan sobre sustratos análogos) y según las condiciones de reacción en que se realicen las mediciones.

Nelson, DL., Cox, MM. (2000) Lehninger Principles of Biochemistry, 3rd Ed., Worth Publishers, USA

Se supone que la reacción enzimática es irreversible, y que el producto no se liga con la enzima después de la reacción. Bajo estas condiciones la ecuación que nos relaciona la velocidad de reacción con la concentración de sustrato y la constante (K_M) es:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[E_0] \frac{[S]}{K_m + [S]} = V_{max} \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

Dónde,

E_0 es el total de la enzima.

$d[P]/dt$ es la velocidad de formación del producto.

$k_2[E_0]$ es la velocidad máxima. k_2 se denomina con frecuencia k_{cat} .

No es práctico medir la cantidad de complejo enzima-sustrato durante la reacción, por lo que debe escribirse ésta en términos de cantidad total o inicial de enzima, que es una cantidad conocida.

En [1] y [2] se estudiaron métodos de perturbación aplicables a estos modelos. En [4] se estudiaron ejemplos de los métodos utilizados en la resolución del problema. En [3] se estudió el método de doble escala. En [6] se amplió la teoría biológica del problema. En [7] se amplia información sobre la función y utilidad del calcio en las células así como la regulación de su concentración y en [8] se analizan en forma matemática las condiciones iniciales del problema.

Capítulo 1

Método de expansión asintótica y método de doble escala

Existen muchas situaciones físicas que se pueden ver afectadas por una “pequeña” constante, es decir un ϵ lo suficiente cercano a cero, a los cuales se les denomina sistemas perturbados. En este capítulo se presenta un resumen sobre los métodos matemáticos utilizados para resolver el problema de biología de este tipo.

1.1. Método de expansión asintótica

Sea ϕ_n , con $n = 0, 1, 2, \dots$ una sucesión de funciones continuas, definidas en algún dominio D , y sea x_0 un punto límite de D . Se dice que ϕ_n es una sucesión asintótica si $\phi_{n+1}(x) = o(\phi_n)$, cuando $x \rightarrow x_0$ para todo n .

Este método aplicado principalmente a sistemas perturbados consiste en suponer una

solución de una ecuación diferencial, dicha solución es la que se denomina expansión asintótica y puede ser escrita de la siguiente manera:

$$y(x, \epsilon) = y_0(x) + \epsilon y_1(x) + \epsilon^2 y_2(x) + \dots \quad (1.1.1)$$

Ejemplo 1.1.1. Utilicemos el método de expansión asintótica para encontrar los dos primeros términos de la expansión de la ecuación de Duffing con las condiciones iniciales $y(0) = 1, y'(0) = 0$.

Solución:

La ecuación de Duffing está dada por:

$$y'' + y = \epsilon y^3 \quad (1.1.2)$$

Sustituimos (1.1.1) en (1.1.2) y se obtiene

$$\begin{aligned} \frac{d^2}{dx^2}(y_0(x) + \epsilon y_1(x) + \epsilon^2 y_2(x) + \dots) + (y_0(x) + \epsilon y_1(x) + \epsilon^2 y_2(x) + \dots) = \\ = \epsilon (y_0(x) + \epsilon y_1(x) + \epsilon^2 y_2(x) + \dots)^3 \end{aligned} \quad (1.1.3)$$

Factorizamos ϵ y agrupamos los términos que no multiplican ϵ

$$[y_0'' + y_0] + \epsilon[y_1'' + y_1 - y_1^3] + O(\epsilon^2) = 0 \quad (1.1.4)$$

Luego,

$$O(1) : y_0'' + y_0 = 0, \quad y_0(0) = 1, y_0'(0) = 0.$$

$$O(\epsilon) : y_1'' + y_1 = 0, \quad y_1(0) = 1, y_1'(0) = 0.$$

La solución de $O(1)$ es $y_0 = \cos(x)$.

La solución de $O(\epsilon)$ es

$$y_1 = \frac{3}{8}x\text{sen}(x) + \frac{1}{16}\text{sen}(2t). \quad (1.1.5)$$

1.2. Método de doble escala

Para obtener una expansión regular uniformemente válida, debemos de algún modo “deshacernos” de una parte del efecto de ϵ en la primera aproximación de la solución.

Para aplicar el método debemos suponer que la solución exacta y depende de dos variables independientes de dos escalas, t y $\tau = \epsilon t$. En la terminología de Cole y Kevorkian, t es la variable “rápida” y τ la variable “lenta”.

Ejemplo 1.2.1. Consideremos el problema de valor inicial

$$y'' + 2\epsilon y' + y = 0, \quad 0 < t, \quad y(0) = 0, \quad y'(0) = 1. \quad (1.2.1)$$

Asumiendo $y = y(t, \tau, \epsilon)$ y aplicando la regla de la cadena tenemos

$$y'(t, \tau, \epsilon) = y_t + \epsilon y_\tau$$

$$y''(t, \tau, \epsilon) = y_{tt} + 2\epsilon y_{t\tau} + \epsilon^2 y_{\tau\tau}$$

Reemplazando las ecuaciones anteriores en (1.2.1) se tiene

$$y_{tt} + y + 2\epsilon(y_{t\tau} + y_t) + \epsilon^2(y_{\tau\tau} + 2y_\tau) = 0, \quad 0 < t, \tau \quad (1.2.2)$$

$$y(0, 0, \epsilon) = 0, \quad y_\tau(0, 0, \epsilon) + \epsilon y_\tau(0, 0, \epsilon) = 1. \quad (1.2.3)$$

Suponiendo ahora que y tiene una expansión uniformemente válida

$$y(t, \tau, \epsilon) = y^0(t, \tau) + \epsilon y^1(t, \tau) + \dots + \epsilon^N y^N(t, \tau) + R_{N+1}(t, \tau, \epsilon). \quad (1.2.4)$$

$$R_{N+1} = O(\epsilon^{N+1}) \quad (1.2.5)$$

donde, y^i indica la i -ésima componente de la expansión Insertando (1.2.4) en (1.2.2) se obtienen las siguientes ecuaciones diferenciales parciales

$$\epsilon^0 : y'' + y = 0, \quad y(0,0) = 0, \quad y_t(0,0) = 1 \quad (1.2.6)$$

$$\epsilon^1 : y_{tt}^1 + y^1 + 2(y_{t\tau}^0 + y_t^0) = 0, \quad y_t^1(0,0) + y_\tau^0(0,0) = 0 \quad (1.2.7)$$

La solución para y^0 está dada por

$$y = y^0 + O(\epsilon), \quad \text{aplicando las condiciones iniciales,} \quad (1.2.8)$$

$$y = e^{-ct} \text{sent} + O(\epsilon) \quad (1.2.9)$$

Capítulo 2

Problema de biología celular

2.1. Planteamiento del problema

Debemos determinar que efecto causa una proteína en la difusión del calcio en las paredes intestinales, para ello analizamos la concentración de estos en una determinada célula en la cual se cumplen las siguientes condiciones.

- Asumimos que la proteína forma un compuesto con el calcio, y ambos son transportados por difusión.
- La concentración del calcio es constante en el interior de la membrana .
- El calcio es bombeado afuera por una bomba de Michalis-Menten
- La proteína no puede escapar de la célula.

Asumamos la siguiente notación:

A: Concentración de proteína [mol/cm^3]

B: Concentración de calcio.

\overline{AB} : Concentración de proteína-calcio.

Dalos los parámetros celulares:

$B_0 = 3,16 \times 10^{-9} \text{ mol/cm}^3$, concentración de calcio en la pared interna.

$D_A = 2,0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$, constante de difusión para la proteína.

$D_{\overline{AB}} = 2,0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$, constante de difusión para el compuesto.

$D_B = 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$, constante de difusión para el calcio.

$k_{on} = 10^1 \text{ cm}^3/\text{mol s}$, tasa de formación del compuesto.

$k_{off} = 10^2 \text{ s}^{-1}$, tasa de descomposición del compuesto.

$V_{max} = 5 \times 10^{-2} \text{ mol/cm}^2\text{s}$, máxima tasa de la bomba Michaelis – Menten.

$L = 5 \times 10^{-3} \text{ cm}$, grosor de la membrana.

Teniendo en cuenta las condiciones del problema, obtenemos lo siguiente

$$B(0) = B_0, -D_B \frac{dB}{dx}(L) = \frac{V_{max}B(L)}{B(L) + K_m},$$

$$\frac{dA}{dx} = \frac{d\overline{AB}}{dx} = 0, x = 0, L.$$

Además, Proteína total: $\frac{1}{L} \left(\int_0^L A dx + \int_0^L \overline{AB} dx \right) (\text{mol/cm}^3)$

Podemos escribir el modelo matemático del problema de la siguiente forma:

$$D_B \frac{d^2 B}{dx^2} - k_{on} AB + k_{off} \overline{AB} = 0 \quad (2.1.1)$$

$$D_A \frac{d^2 A}{dx^2} - k_{on} AB + k_{off} \overline{AB} = 0 \quad (2.1.2)$$

$$D_{\overline{AB}} \frac{d^2 \overline{AB}}{dx^2} + k_{on} AB - k_{off} \overline{AB} = 0 \quad (2.1.3)$$

$$B(0) = B_0, \quad (2.1.4)$$

$$-D_B \frac{dB}{dx}(L) = \frac{V_{max}B(L)}{B(L) + K_m}, \quad (2.1.5)$$

$$\frac{dA}{dx} = \frac{d\overline{AB}}{dx} = 0, x = 0, L. \quad (2.1.6)$$

Realizando las siguientes sustituciones y reemplazando en el modelo.

$$\xi = x/L, \quad y = B/B_0, \quad u = a/B_0, \quad v = \overline{AB}/B_0, \quad \lambda = V_{max}L/D_B B_0, \quad \mu = K_m/B_0, \quad K_1 = (B_0 L^2/D_A)k_{on},$$

$$K_2 = (L^2/D_A)k_{off}, \quad \sigma = D_B/D_A, \quad s = \text{Proteína total}/B_0$$

Dado que,

$$\begin{aligned} \frac{dy}{d\xi} \frac{d\xi}{dx} &= \frac{1}{B_0} \frac{dB}{dx} \rightarrow \frac{dy}{d\xi} \frac{1}{L} = \frac{1}{B_0} \frac{dB}{dx} \\ \frac{1}{L^2} \frac{d^2 y}{d\xi^2} &= \frac{1}{B_0} \frac{d^2 B}{dx^2} \rightarrow \frac{y''}{L^2} = \frac{1}{B_0} \frac{d^2 B}{dx^2} \rightarrow \frac{d^2 B}{dx^2} = \frac{B_0 y''}{L^2} \end{aligned}$$

Análogamente,

$$\begin{aligned} \frac{d^2 A}{dx^2} &= \frac{B_0 u''}{L^2} \\ \frac{d^2 \overline{AB}}{dx^2} &= \frac{B_0 v''}{L^2} \end{aligned}$$

Luego el modelo se puede escribir como:

$$\begin{aligned} D_B \frac{B_0 y''}{L^2} - k_{on} AB + k_{off} \overline{AB} &= 0 \\ D_A \frac{B_0 u''}{L^2} - k_{on} AB + k_{off} \overline{AB} &= 0 \\ D_{\overline{AB}} \frac{B_0 v''}{L^2} + k_{on} AB - k_{off} \overline{AB} &= 0 \end{aligned}$$

Multiplicando las ecuaciones por $\frac{L^2}{D_A B_0}$ y el segundo término de cada una por $\frac{B_0}{B_0}$ se obtiene:

$$\frac{D_B}{D_A} \frac{B_0 L^2 y''}{B_0 L^2} - k_{on} \frac{B_0 A B L^2}{D_A B_0^2} + k_{off} \frac{\overline{A B L^2}}{D_A B_0} = 0$$

$$\begin{aligned} \frac{D_A}{D_A} \frac{B_0 L^2 u''}{B_0 L^2} - k_{on} \frac{B_0 A B L^2}{D_A B_0^2} + k_{off} \frac{\overline{A B L^2}}{D_A B_0} &= 0 \\ \frac{D_{\overline{A B}}}{D_A} \frac{B_0 L^2 v''}{B_0 L^2} + k_{on} \frac{B_0 A B L^2}{D_A B_0^2} - k_{off} \frac{\overline{A B L^2}}{D_A B_0} &= 0 \end{aligned}$$

Además de las condiciones (2.1.4), (2.1.5) y (2.1.6) se tiene:

$$\frac{B(0)}{B_0} = 1 \rightarrow y(0) = 1$$

$$\frac{y'(1)}{L} = \frac{1}{B_0} \frac{dB(L)}{dx},$$

$$así - D_B \frac{B_0 y'(1)}{L} = \frac{V_{max} y(1) B_0}{y(1) B_0 + K_m} \rightarrow -y'(1) [y(1) B_0 + K_m] = \frac{V_{max} L y(1) B_0}{D_B D_0},$$

$$de\ donde, -y'(1) [y(1) + K_m / B_0] = \frac{V_{max} L y(1)}{D_B B_0},\ esto\ es, -y'(1) = \frac{\lambda y(1)}{y(1) + \mu}$$

$$\frac{u'(0)}{L} = \frac{1}{B_0} \frac{dA(0)}{dx} = \frac{0}{B_0} = 0$$

$$\frac{v'(0)}{L} = \frac{1}{B_0} \frac{d\overline{A B}(0)}{dx} = \frac{0}{B_0} = 0$$

Análogamente,

$$\frac{u'(1)}{L} = \frac{1}{B_0} \frac{dA(L)}{dx} = 0 = v'(1)$$

$$Finalmente, \frac{Proteína\ total}{B_0} = \frac{1}{B_0 L} \left(\int_0^L A dx + \int_0^L \overline{A B} dx \right) = \frac{1}{L} \left(\int_0^L \frac{A}{B_0} dx + \int_0^L \frac{\overline{A B}}{B_0} dx \right)$$

Puesto que $\xi = x/L \rightarrow dx = L d\xi$, si $x = 0, \xi = 0$, si $x = L, \xi = 1$

Así,

$$\frac{Proteína\ total}{B_0} = \frac{1}{L} \left(\int_0^1 L u d\xi + \int_0^1 L v d\xi \right) = \int_0^1 u d\xi + \int_0^1 v d\xi$$

Por tanto, el modelo se puede expresar como:

$$\sigma y'' - k_1 u y + k_2 v = 0 \quad (2.1.7)$$

$$u'' - k_1 u y + k_2 v = 0 \quad (2.1.8)$$

$$v'' + k_1 u y - k_2 v = 0 \quad (2.1.9)$$

$$y(0) = 1, \quad (2.1.10)$$

$$-y'(1) = \frac{\lambda y(1)}{y(1) + \mu}, \quad (2.1.11)$$

$$u'(0) = v'(0) = 0, u'(1) = v'(1) = 0 \quad (2.1.12)$$

Consideremos las ecuaciones (2.1.7), (2.1.8) y (2.1.9).

Al sumar (2.1.8) y (2.1.9) se obtiene:

$$u'' + v'' = 0 \quad (2.1.13)$$

Integrando (2.1.13)

$$u' + v' = C_0$$

Aplicando las condiciones iniciales se tiene:

$$u'(0) + v'(0) = C_0$$

$$0 = C_0$$

Luego,

$$u' + v' = 0 \quad (2.1.14)$$

Integrando (2.1.14)

$$u + v = C_1$$

Ahora,

$$\begin{aligned} s &= \int_0^1 (u + v) d\xi = \int_0^1 C_1 d\xi \\ &= C_1 \xi \Big|_0^1 = C_1(1 - 0) \end{aligned}$$

$$= C_1$$

Sumando ahora (2.1.7) con (2.1.9) se tiene

$$\sigma y'' + v'' = 0 \tag{2.1.15}$$

Integrando (2.1.15) y aplicando las condiciones iniciales

$$\sigma y' + v' = C_2$$

$$\sigma y'(0) + v'(0) = C_2$$

$$\sigma y'(0) = C_2$$

Multiplicando (2.1.8) por -1 y sumando con (2.1.7) se tiene

$$\sigma y'' - u'' = 0$$

y análogamente a (2.1.15) obtenemos

$$\sigma y'(0) = C_3$$

Con lo cual obtenemos el sistema

$$\sigma y' - u' = \sigma y'(0)$$

$$\sigma y' + v' = \sigma y'(0)$$

Integrando ambas ecuaciones

$$\sigma y - u = \sigma y'(0)\xi + C_4$$

$$\sigma y + v = \sigma y'(0)\xi + C_5$$

Despejando u en la primera y v en la segunda obtenemos

$$u = -\sigma y'(0)\xi - C_4 + \sigma y$$

$$v = \sigma y'(0)\xi + C_5 - \sigma y$$

Reemplazando los valores de u y v en (2.1.7)

$$\sigma y'' - k_1(-\sigma y'(0)\xi - C_4 + \sigma y)y + k_2(\sigma y'(0)\xi + C_5 - \sigma y) = 0$$

$$\sigma y'' + k_1\sigma y'(0)\xi y + k_1C_4y - k_1\sigma y^2 + k_2\sigma y'(0)\xi + k_2C_5 - k_2\sigma y = 0$$

$$\sigma y'' + (k_1\sigma y'(0)\xi + k_1C_4 - k_2\sigma)y - k_1\sigma y^2 + k_2\sigma y'(0)\xi + k_2C_5 = 0$$

dividimos por $k_2\sigma$

$$\frac{1}{k_2}y'' + \left(\frac{k_1}{k_2}y'(0)\xi + \frac{k_1C_4}{k_2\sigma} - 1\right)y - \frac{k_1}{k_2}y^2 + y'(0)\xi + \frac{C_5}{\sigma} + y'(0)\xi = 0$$

$$\frac{1}{k_2}y'' - \left(1 - \frac{k_1C_4}{k_2\sigma} - \frac{k_1}{k_2}y'(0)\xi\right)y - \frac{k_1}{k_2}y^2 + y'(0)\xi + \frac{C_5}{\sigma} + y'(0)\xi = 0$$

Por otro lado sumando $u + v$ obtenemos

$$v + u = C_5 - C_4$$

Cambiamos $-C_4$ por C_4 Así,

$$s = \int_0^1 v + u d\xi = \int_0^1 C_5 + C_4$$

$$= (C_5 + C_4)\xi \Big|_0^1 = C_5 + C_4$$

Luego,

$$s = C_5 + C_4, \text{ de donde}$$

$$C_5 = s - C_4$$

Finalmente podemos resumir el sistema de ecuaciones diferenciales en una sola

$$\epsilon y'' - [1 + A\gamma - Cy'(0)\xi]y - Cy^2 + D(s - \gamma) + y'(0)\xi = 0 \quad (2.1.16)$$

Con

$$A = \frac{-k_1}{k_2\sigma}, C = \frac{k_1}{k_2}, D = \frac{1}{\sigma}, C_4 = \gamma$$

2.2. Solución por el método de expansión asintótica

Si hacemos $\epsilon = 0$ en (2.1.16), obtenemos la ecuación

$$-[1 + A\gamma - Cy'(0)\xi]Y - CY^2 + D(s - \gamma) + y'(0)\xi = 0 \quad (2.2.1)$$

La cual es simplemente una ecuación cuadrática en Y con constantes desconocidas γ y $y'(0)$, puesto que queremos soluciones positivas, hacemos

$$Y(0) = L$$

Donde L representa ahora “izquierda”, es la solución de (2.2.1) en $\xi = 0$. Cerca de $\xi = 0$ hagamos

$$y = Y + y_{BL} \quad (2.2.2)$$

Donde y_{BL} representa la solución en la “capa límite” (Boundary layer)

Cuando sustituimos (2.2.2) en (2.1.16), obtenemos

$$\epsilon y_{BL}'' - [1 + A\gamma - Cy'(0)\xi + 2CY]y_{BL} - Cy_{BL}^2 + \epsilon Y'' = 0$$

Con $\tau = \xi\epsilon^{-1/2}$ como la coordenada de la capa límite. Expandimos y_{BL} en potencias de $\epsilon^{1/2}$ para obtener el menor orden

$$\begin{aligned}\eta'' &= (1 + A\gamma + 2CL)\eta + C\eta^2 \\ &= P^2Q^2\eta + \frac{3}{2}Q^2\eta^2\end{aligned}\quad (2.2.3)$$

Aquí $y_{BL} = \eta + \epsilon^{1/2}\eta_1 + \dots$. La solución de (2.2.3), la cual tiende a cero cuando τ tiende a ∞ es

$$\eta = P^2 \operatorname{csch}^2\left(\frac{1}{2}\epsilon^{-1/2}\xi + \alpha\right)$$

Donde α es tal que $1 - L = P^2 \operatorname{csch}^2\alpha$

La ecuación anterior asegura que $y(0) = 1$ Lo que implica que para un orden pequeño ($O(\epsilon)$)

$$\begin{aligned}y'(0) &\approx \frac{d\eta(0)}{d\xi} \\ &= \frac{P^3Q}{\epsilon^{1/2}} \operatorname{csch}^2\alpha \operatorname{cosh}\alpha = \frac{Q(1-L)(1-L+P^2)^{1/2}}{\epsilon^{1/2}}\end{aligned}\quad (2.2.4)$$

En el final derecho del intervalo, introducimos la coordenada de la capa límite

$\tau = (1 - \xi)\epsilon^{-1/2}$ y expandimos y_{BL} en potencias de $\epsilon^{1/2}$ para obtener el menor orden.

$$\begin{aligned}\zeta'' &= [1 + A_1\gamma - Cy'(0) + 2CR]\zeta - C\zeta^2 \\ &= \bar{P}Q^2\zeta - \frac{3}{2}Q^3\zeta^2\end{aligned}$$

Donde $y_{BL} = -\zeta + \epsilon^{1/2}\zeta_1 + \dots$ y $Y(1) = R$. La solución, la cual decae cuando ξ decrese es

$$\zeta = \bar{P}^2 \operatorname{sech}^2\left[\frac{1}{2}\bar{P}Q\epsilon^{1/2}(1 - \xi) + \beta\right]$$

El valor de β se obtiene de

$$y'(0) = y'(1) = -\frac{d\zeta}{d\xi}\Big|_{\zeta=1} = \frac{\bar{P}^3 Q}{\epsilon^{1/2}} \operatorname{sech}^3 \beta \operatorname{senh} \beta \quad (2.2.5)$$

Finalmente la condición de la bomba se satisface si

$$-y'(0) = \eta'(0) = \lambda[R - \zeta(1)]/[R - \zeta(1)\mu] \quad (2.2.6)$$

Escogiendo una valor para L ($0 < L < 1$), usando (2.2.4) para encontrar $y'(0)$. Entonces se puede determinar β de (2.2.5). Finalmente, (2.2.6) se satisface escogiendo λ . En este procedimiento se debe escoger R y verificar que $R - \zeta(1)$ es positivo. La solución es

$$y = Y + \eta - \zeta + O(\epsilon^{1/2}) \quad (2.2.7)$$

Basándonos en la solución (2.2.7) se pueden graficar las siguientes imagenes.

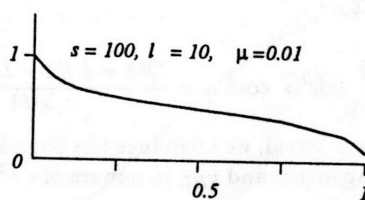


Figura 2.1: Concentración de calcio adimensional vs. distancia a través de la célula

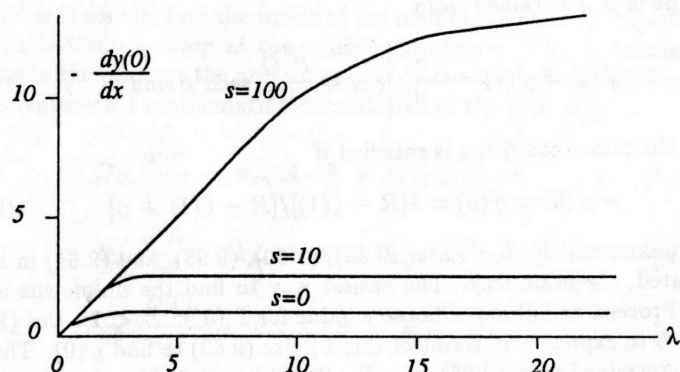


Figura 2.2: Flujo de calcio adimensional vs. tasa de bombeo γ para varios valores de la proteína adimensional s

2.3. Solución por el método de doble escala

Sea $\tau = \epsilon\xi$. Si y ahora depende de ξ y τ , por la regla de la cadena tenemos que:

$$y'(\xi, \tau, \epsilon) = y_\xi + \epsilon y_\tau$$

$$y''(\xi, \tau, \epsilon) = y_{\xi\xi} + 2\epsilon y_{\xi\tau} + \epsilon^2 y_{\tau\tau}$$

Supongamos que y tiene la expansión $\bar{y}(\xi, \tau, \epsilon)$, definida por:

$$\bar{y}(\xi, \tau, \epsilon) = y^0(\xi, \tau) + \epsilon y^1(\xi, \tau) + \dots + \epsilon^N y^N(\xi, \tau) + R_{N+1}(\xi, \tau, \epsilon).$$

Entonces,

$$\bar{y}' = (y_\xi^0 + \epsilon y_\xi^1 + \dots) + \epsilon(y_\tau^0 + \epsilon y_\tau^1 + \dots)$$

$$\bar{y}'' = (y_{\xi\xi}^0 + \epsilon y_{\xi\xi}^1 + \dots) + 2\epsilon(y_{\xi\tau}^0 + \epsilon y_{\xi\tau}^1 + \dots) + \epsilon^2(y_{\tau\tau}^0 + \epsilon y_{\tau\tau}^1 + \dots),$$

donde, y^i indica la i -ésima componente de la expansión

Se reemplazan $\bar{y}, \bar{y}', \bar{y}''$ en (2.1.16), obteniendo:

$$\begin{aligned} & \epsilon[(y_{\xi\xi}^0 + \epsilon y_{\xi\xi}^1 + \dots) + 2\epsilon(y_{\xi\tau}^0 + \epsilon y_{\xi\tau}^1 + \dots) + \epsilon^2(y_{\tau\tau}^0 + \epsilon y_{\tau\tau}^1 + \dots)] - \{1 + A\gamma - C[(y_{\xi}^0(0,0) + \\ & \epsilon y_{\xi}^1(0,0) + \dots) + \epsilon(y_{\tau}^0(0,0) + \epsilon y_{\tau}^1(0,0) + \dots)]\xi\}(y^0 + \epsilon y^1 + \dots) - C(y^0 + \epsilon y^1 + \dots)^2 \\ & + D(s - \gamma) + [(y_{\xi}^0(0,0) + \epsilon y_{\xi}^1(0,0) + \dots) + \epsilon(y_{\tau}^0(0,0) + \epsilon y_{\tau}^1(0,0) + \dots)]\xi = 0 \end{aligned}$$

Esto es equivalente a:

$$\begin{aligned} & (\epsilon y_{\xi\xi}^0 + \epsilon^2 y_{\xi\xi}^1 + \dots) + 2\epsilon^2(y_{\xi\tau}^0 + \epsilon y_{\xi\tau}^1 + \dots) + \epsilon^3(y_{\tau\tau}^0 + \epsilon y_{\tau\tau}^1 + \dots) - 1 - A\gamma + C[(y_{\xi}^0(0,0) + \\ & \epsilon y_{\xi}^1(0,0) + \dots) + \epsilon(y_{\tau}^0(0,0) + \epsilon y_{\tau}^1(0,0) + \dots)]\xi y^0 + C[(y_{\xi}^0(0,0) + \epsilon y_{\xi}^1(0,0) + \dots) + \epsilon(y_{\tau}^0(0,0) + \\ & \epsilon y_{\tau}^1(0,0) + \dots)]\xi \epsilon y^1 + \dots - C(y^0)^2 + 2y^0 \epsilon y^1 + \epsilon^2 (y^1)^2 \dots \\ & + D(s - \gamma) + [(y_{\xi}^0(0,0) + \epsilon y_{\xi}^1(0,0) + \dots) + \epsilon(y_{\tau}^0(0,0) + \epsilon y_{\tau}^1(0,0) + \dots)]\xi = 0 \end{aligned}$$

Ahora se factorizan los términos según las potencias de ϵ

$$\epsilon^0 : (-1 - A\gamma + C y^0(0,0)_{\xi} \xi) y^0 - C(y^0)^2 + D(s - \gamma) + y^0(0,0)_{\xi} \xi = 0$$

$$\epsilon^1 : y_{\xi\xi}^0 + C y_{\xi}^1(0,0) y^0 \xi + C y_{\tau}^0(0,0) y^0 \xi + C y_{\xi}^0(0,0) y^1 \xi - 2C y^0 y^1 + y_{\xi}^1(0,0) \xi + y_{\tau}^0(0,0) \xi = 0$$

$$\text{Sean } K = D(s - \gamma) + y_{\xi}^0(0,0) \xi, \quad b = -1 - A\gamma + C y_{\xi}^0(0,0) \xi$$

Luego,

$$\epsilon^0 : -C(y^0)^2 + b y^0 + K$$

$$y^0 = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4(-CK)}}{-2C} \quad (2.3.1)$$

Despejando y^1 de ϵ^1

$$y^1 = \frac{-y_{\xi\xi}^0 - Cy_{\xi}^1(0,0)y^0\xi - Cy_{\xi}^0(0,0)y^0\xi - y_{\xi}^1(0,0)\xi - y_{\tau}^0(0,0)\xi}{Cy_{\xi}^0(0,0)\xi - 2Cy^0} \quad (2.3.2)$$

Conclusiones

Algunas conclusiones que se obtienen de acuerdo a lo realizado en este trabajo son:

- Con el método de expansiones asintóticas es más complicado hallar las expansiones de la solución.
- Las condiciones iniciales aplicadas a la solución obtenida con el método de expansión asintótica brindan más información sobre la solución general del problema, por lo cual es posible exhibir una solución más exacta.
- La primera expansión de la solución hallada coincide en ambos métodos, puesto que es la solución de la misma ecuación cuadrática y es esta la que provee la mayor parte de la información de la solución del problema.
- La concentración de calcio disminuye a medida que nos acercamos a la membrana de la célula, como se observa en la figura (2.1)
- El flujo de calcio aumenta considerablemente al incrementar la tasa de bombeo (Michaelis-Menten) y al incrementar la cantidad de proteína en la célula, como se observa en la figura (2.2)

- De lo anterior se puede afirmar que la proteína genera un efecto de aceleración en la difusión del calcio a través de la membrana.

Bibliografía

- [1] SIMMONDS, JAMES G. A first look at perturbation theory. 2ed. Malabar, Florida: Courier Dover Publications, 1998. 139 p.

- [2] BUSH, ALAN W. Perturbation methods for engineers and scientists. Boca Raton ; London : CRC Press, 1992. 303 p.

- [3] J.K. KEVORKIAN, J.D. COLE. Multiple scale and singular perturbation methods. Seattle: Springer, 1996. 648 p.

- [4] L. STEPHEN, Dynamical Systems with Applications using MAPLE, Birkhäuser, Boston, (2001).

- [5] RAM P. KANWAL. Generalized Functions: Theory and Technique. Seattle: Springer Science Business Media, 1998. 462 p.

- [6] KRETSINGER, R.H., MANN, J.E., AND SIMMONDS, J.G., “Evaluation of the Role of Intestinal Calcium Binding Protein in the transcellular diffusion of calcium”. Proc. 5th *Workshop on vitamin D* (A.W.Norman,Ed) 1982, pp. 233-248
- [7] Dr. OSCAR DÍAZ HORTA. El ion calcio: su regulacin y función en la célula pancreática [en línea] <http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol14_3_03/end08303.htm> [citado el 26 de octubre de 2014]
- [8] Cinéntica de Michaelis-Menten. <http://es.wikipedia.org/wiki/Cin%C3%A9tica_de_Michaelis-Menten> [Citado el 26 de octubre de 2014]