



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**ANÁLISIS DE UN MODELO CINÉTICO DE ENSAMBLAJE DEL
VIRUS DE INFLUENZA A TRAVÉS DEL ALGORITMO DE
GILLESPIE**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

Maestro en Ciencias (Matemáticas Aplicadas e Industriales)

Presenta:

Federico Porras Bautista

Director de Tesis:

Dr. José Héctor Morales Bárcenas

Sinodales:

Presidente: Dr. Baltazar Aguirre Hernández

Secretario: Dr. José Héctor Morales Bárcenas

Vocal: Dra. Irene Vergara Bahena

CIUDAD DE MÉXICO

15 DE NOVIEMBRE DE 2019



Casa abierta al tiempo
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00192
Matrícula: 2153805935

Análisis de un modelo cinético de ensamblaje del virus de influenza a través del algoritmo de Gillespie.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 15:00 horas del día 15 del mes de noviembre del año 2019 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

- DR. BALTAZAR AGUIRRE HERNANDEZ
- DRA. IRENE VERGARA BAHENA
- DR. JOSE HECTOR MORALES BARCENAS




FEDERICO PORRAS BAUTISTA
ALUMNO

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (MATEMÁTICAS APLICADAS E INDUSTRIALES)
DE: FEDERICO PORRAS BAUTISTA

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTE

DR. BALTAZAR AGUIRRE HERNANDEZ

VOCAL

DRA. IRENE VERGARA BAHENA

SECRETARIO

DR. JOSE HECTOR MORALES BARCENAS

Análisis de un modelo cinético de ensamblaje del
virus de influenza a través del algoritmo de Gillespie

Mat. Federico Porras Bautista

fpb2453@hotmail.com

Director de Tesis: Dr. José Héctor Morales Bárcenas

jhmb@xanum.uam.mx

15 de noviembre de 2019

A Lourdes por su infinita impaciencia ...

Agradecimientos

Agradezco a los profesores de la MCMAI con quienes tome cada curso de la maestría y de quienes aprendí no sólo temas de la escuela sino también lecciones de vida.

Gracias Dr. Mario y al Dr. Gabriel, que siempre me brindaron su apoyo en la parte académica, en los trámites escolares y sobre todo gracias por sus consejos.

A mi hermano Javier y a mis amigos Carmen, Fanny, Beatriz, Alicia, Sonia, Ernesto, Alejandro y Ulises también gracias.

Agradezco a los sinodales de tesis, en particular a mi asesor, el Dr. Héctor Morales que me brindo todo el apoyo para terminar esté trabajo y también gracias por sus consejos.

Gracias al CONACYT por el la beca otorgada.

Índice general

1. Introducción y motivación	9
1.1. Sistemas bajo estudio: los virus	9
1.1.1. Acerca de las escalas espaciales del sistema: Tamaño celular	11
1.2. Objetivos	15
1.3. Descripción del fenómeno biológico	15
1.3.1. Inicio del ciclo de vida del virus	16
1.3.2. Entrada, replicación y salida del virus	17
2. Modelo cinético determinista	21
2.1. El modelo de Michaelis-Menten	21
2.2. Un oscilador peculiar de epidemias	23
2.3. El proceso de formación y liberación de un virus	25
2.4. Modelo cinético de formación de un dímero	26
2.5. Modelo de ensamblaje de un complejo que da lugar a los viriones	28
2.6. Análisis de sensibilidad del modelo	32
2.6.1. Algunos resultados	33
3. Modelo cinético estocástico	57
3.1. Algoritmo de Gillespie	58
3.1.1. Ejemplo 1: Integración del modelo SIS	58
3.1.2. Ejemplo 2: Reacciones químicas	61
3.2. Tiempo de primer paso de la reacción	61
4. Conclusiones	69

5. Apéndice	73
5.1. Método de Runge-Kutta de cuarto orden.	73
6. Glosario	75
7. Bibliografía	77

Índice de cuadros

2.1.	Variables involucradas en el modelo cinético de ensamblaje de los viriones.	29
2.2.	En este cuadro se muestran los respectivos parámetros que más influyen sobre los cambios en la concentración de viriones recién formados. Destacan los parámetros a_j , los que corresponden con las concentraciones iniciales de los ribonucleoproteínas (RNPs), los cuales han sido señalados por medio de la marca ✓ en la tabla. Los que menos influyen, dado que no varían significativamente la concentración y fueron marcados con ✗, como se puede apreciar en las respectivas figuras.	54
2.3.	En este cuadro mostramos lo que denominamos la sensibilidad paramétrica, o bien, lo sensible que es el modelo matemático (2.7), cuando derivamos el lado derecho de dicha ecuación diferencial respecto a distintos parámetros. Aquí no observamos un patrón bien definido de parámetros que determinen la sensibilidad del modelo. No obstante, destacan cambios significativos en las derivadas de F respecto a $\{k_f, a_j, K_{j \neq 1}, K_{j \neq 3}, K_{j \neq 5}, k_d\}$, tomando en cuenta que se obtuvieron valores $\Delta F > 50\%$	55

Capítulo 1

Introducción y motivación

El presente trabajo está motivado por el hecho de que cierto tipo de *virus* están siendo empleados en terapias anticáncer, los llamados *virus oncolíticos* u *oncovirus* [19]. De entre todos los aspectos que se pueden analizar, desde el punto de vista de la modelación matemática, destacan las distintas etapas de su ciclo de vida [5]. Estamos interesados en la descripción y análisis justamente de la última etapa de la formación del virus, lo que da lugar a la muerte de la célula huésped mediante un proceso complejo llamado lisis, que es el objetivo final de los oncovirus. Sin embargo, la eficacia de esta terapia no ha sido suficiente para eliminar *in vivo* y por completo a las células en un tumor canceroso, lo que abre la posibilidad de seguir explorando en la comprensión cabal del fenómeno de dispersión y del ciclo de vida del virus en las células y los tejidos biológicos. El enfoque que empleamos, para plantear el modelo matemático, tiene sus bases en la cinética química de formación y disociación de moléculas en reacciones químicas. Dicho enfoque cinético implica, de forma implícita, una descripción promedio de un proceso molecular aleatorio. Por lo anterior, introducimos una descripción estocástica en nuestro modelo a partir del algoritmo de Gillespie.

1.1. Sistemas bajo estudio: los virus

De acuerdo con Yewdell [1], los *virus* son pequeños segmentos de ácidos nucleicos envueltos en una capa protéica o lipoprotéica, con la habilidad de penetrar células hospederas y secuestrar su maquinaria huésped para generar progenie. El más simple de los virus consiste de unos pocos miles de nucleótidos que comprenden el virión. El virus más complejo contiene cientos de genes que codifican numerosas proteínas estructurales vira-

les, proteínas que alteran el metabolismo celular en favor de la replicación del virus (o que permiten la persistencia del virus en un estado latente), y proteínas que modifican las respuestas inmunitarias hospederas innatas o adquiridas, en favor de la transmisión del virus. Desde el punto de vista de la fisico-química y de la termodinámica, los virus siempre dependen por completo de las células hospederas para producir energía, nuevo material (por ejemplo, aminoácidos, lípidos, azúcares), y síntesis protéica.

Los virus representan una clase importante de microorganismos, pero no son células, ya que carecen de muchos atributos de las mismas. Un virus sólo adquiere el atributo clave de los sistemas vivos, es decir, la reproducción, cuando infecta a una célula. A diferencia de las células, los virus no tienen capacidad metabólica propia. Además, aunque contienen sus propios genomas, los virus carecen de ribosomas, y por tanto dependen de la maquinaria biosintética de las células que infectan para sintetizar proteínas. Por otra parte, los virus contienen sólo un tipo de ácido nucleico, DNA o RNA; pero no la maquinaria de replicación ni la de síntesis de proteínas. Los virus infectan todo tipo de células, incluso las células microbianas. Los virus son mucho más pequeños que las células, mucho menores todavía que las células procarióticas. El tamaño de los virus es muy variable y el más pequeño conocido tiene un diámetro de tan solo 10 nm [31].

Se estima que actualmente existen en el planeta unos 10^{31} virus con una gran diversidad genética; la mayoría de los cuales son fagos que infectan las bacterias. Se sabe también que su papel en los ecosistemas y en la evolución son claves para entender la vida en el planeta. Los análisis metagenómicos han demostrado que las comunidades virales ambientales son muy diferentes. Hay un estimado de 5,000 genotipos virales en 200 litros de agua de mar y posiblemente un millón de genotipos virales diferentes en un kilogramo de sedimentos marinos. Por el contrario, algunos cultivos y los estudios moleculares han encontrado que los virus se mueven entre diferentes biomas (ecosistemas). Junto con estos hallazgos se sugiere que la diversidad viral podría ser alta en una escala local pero relativamente limitada a nivel global. Además de poderse desplazar geográficamente por diversos mecanismos, los virus pueden facilitar la transferencia horizontal de genes entre especies distintas [25].

Las características de los virus, que son de nuestro interés para la modelación, se pueden resumir de la siguiente manera (ver [6, 7]):

- Un virus es un parásito intracelular infeccioso.
- El genoma viral incluye ADN o ARN, y dirige la síntesis de sus componentes por medio de los mecanismos internos apropiados de la célula hospedera.
- Las partículas de virus de progenie infecciosa, llamadas viriones, son autoensambladas de nuevo desde componentes recién sintetizados.
- Un virión de progenie, ensamblado durante el ciclo infeccioso, es el vehículo para la transmisión del genoma viral a la próxima célula hospedera u organismo huésped, donde su desmontaje inicia el siguiente ciclo infeccioso.
- El modelo considera únicamente los virus de tipo lítico .

1.1.1. Acerca de las escalas espaciales del sistema: Tamaño celular

En general, las células microbianas son muy pequeñas, particularmente las procarióticas. Por ejemplo, un bacilo procariótico típico mide de 1 a 5 μm de largo por 1 μm de ancho, y por lo tanto resulta invisible a simple vista. Por lo general, las células eucarióticas son mucho mayores que las procarióticas, pero el tamaño puede variar dentro de un amplio margen. Existen células eucarióticas con diámetros tan pequeños como 0.8 μm o tan grandes como varios centenares de micrómetros.

Entre otros, los **adenovirus oncolíticos** (Ad) están siendo empleados mayormente en inmunoterapias en cáncer, debido a su habilidad para infectar selectivamente células tumorales y replicarse en ellas con el fin de destruirlas. Sin embargo, se ha observado que la actividad antitumoral de los virus *per se* no es suficiente para eliminar de forma efectiva o completa a los tumores, por lo que sigue siendo un tema abierto de investigación el diseño de estrategias para mejorar su eficacia terapéutica [19]. La actividad de los virus oncolíticos se supone que se lleva al cabo mediante dos mecanismos distintos, a saber, (i) una replicación rápida selectiva dentro de las células tumorales, resultando en un efecto lítico directo sobre dichas células y (ii) se promueve la actividad del sistema inmunitario en contra del tumor promovida por la replicación viral. La contribución relativa de ambos mecanismos puede diferir dependiendo de la naturaleza y tipo de célula cancerosa, las características del virus y su interacción con el microambiente tumoral y el sistema

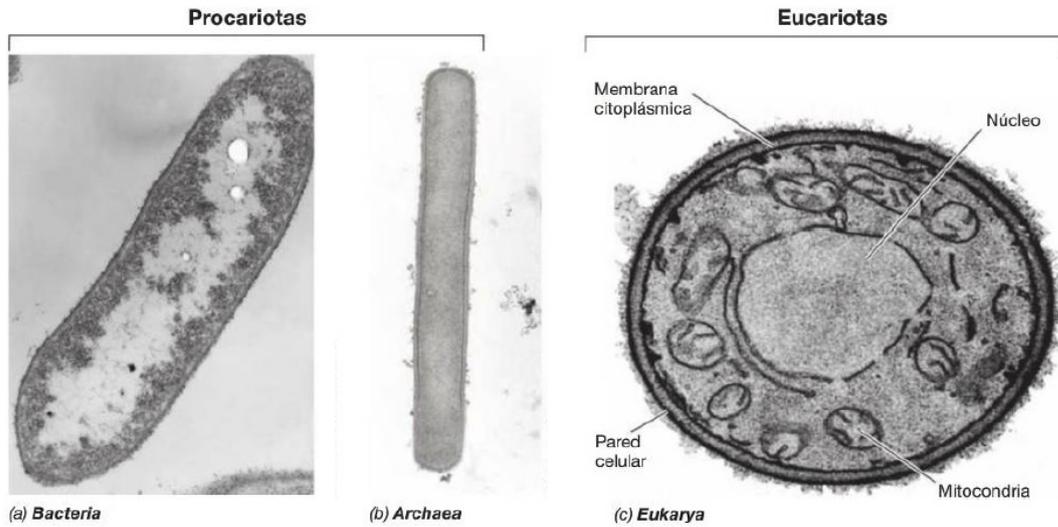


Figura 1.1: Tipos de células. [31]

inmunitario huésped [17]. Los adenovirus son virus de tamaño pequeño (90 - 100 nm), sin envoltura, de 16 lados, con ADN de doble cadena. Hay 49 tipos inmunológicamente distintos (en 6 subgéneros: nombrados del A al F) que pueden causar enfermedad en los seres humanos. [33]

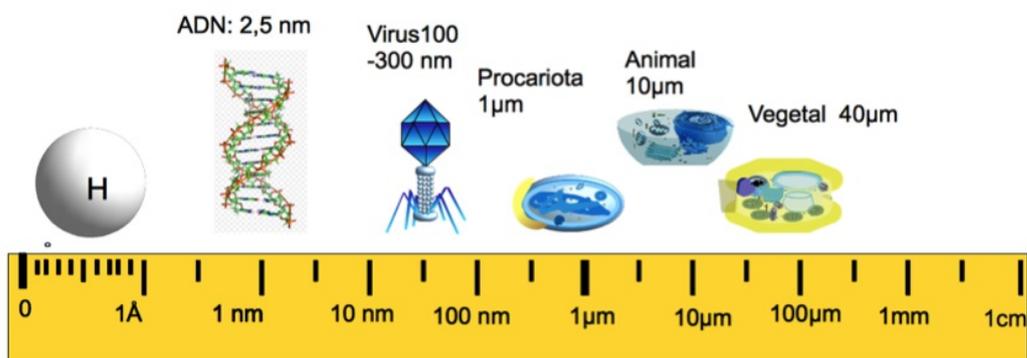


Figura 1.2: Comparación del tamaño de un virus con el de una célula. [34]

Los virus de la influenza A y B son los principales virus de la influenza que infectan a las personas, son virus del tipo RNA que cuentan con ocho segmentos de genes. Estos genes contienen “instrucciones” para fabricar virus nuevos; un virus de la influenza utiliza estas instrucciones después de infectar una célula humana para engañarla de modo que comience a fabricar más virus de la influenza y así diseminar la infección. [35] Los virus de influenza están constituidos por nucleocápside y envoltura. La nucleocápside está compuesta por el genoma viral, ARN y proteínas de empaquetamiento, nucleoproteínas. La envoltura está formada de una bicapa lipídica con composición similar a la membrana de la célula hospedera y tres proteínas transmembranales de superficie codificadas por el virus: hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA) y la proteína M2. La HA es la proteína responsable de la unión al receptor celular y fusión de membranas; la NA es una enzima que actúa sobre el receptor y participa en la liberación de partículas virales, y finalmente la proteína M2 forma un canal iónico. La HA y NA son glucoproteínas que definen a los subtipos virales por diferencias antigénicas. El tamaño de los virus varía de 80 a 120 nm tienen un genoma de ARN de cadena sencilla fragmentado, característica sobresaliente de esta familia. El número de fragmentos varía dependiendo del tipo: Influenza A y B tienen ocho fragmentos; y en cambio C, tiene siete. [23]

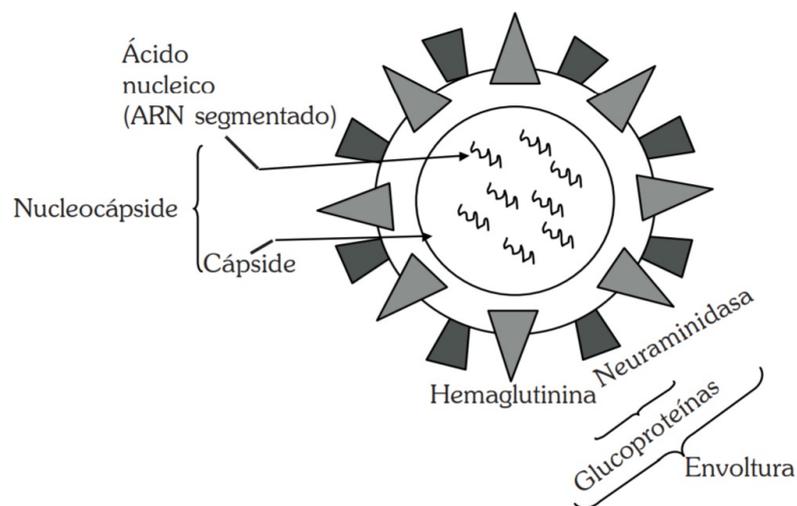


Figura 1.3: Representación esquemática del virus de influenza. Es un virus envuelto, los tipos A y B tienen 8 segmentos de ARN y el tipo C, tiene 7 segmentos que codifican diferentes proteínas. [23]

En el presente trabajo planteamos y analizamos sólo un aspecto del problema general: la etapa final de formación del virus. En particular, *estamos interesados en un modelo de empaquetamiento del genoma del virus de influenza A, justo antes de la formación del virión. Para ello proponemos un modelo matemático estocástico que describe la formación de los viriones dentro de una sola célula hospedera.*

El proceso de ensamblaje del virión no se conoce por completo, pero se sabe que involucra una serie de interacciones entre proteínas, las proteínas de la cápside, la proteína matriz y las ribonucleo-proteínas o RNPs (por sus siglās en inglés). Los ocho segmentos individuales (componentes de las RNPs) se replican independientemente en el núcleo celular antes de ser exportados al citoplasma y migrar a la membrana plasmática, allí interactúan con otras proteínas estructurales virales y las nuevas partículas virales se forman cuando emergen. Al respecto, existen dos modelos de ensamblaje del genoma del virión: (i) el modelo aleatorio de empaquetamiento, que sugiere que más de ocho RNPs se pueden incorporar en un sólo segmento no específico, de tal modo que existe una proporción estadística de viriones que contienen al menos una copia de cada segmento; por otro lado, (ii) el modelo específico propone que un único segmento específico opera para empaquetar un arreglo definido de exactamente ocho RNPs, con una copia de cada segmento [4].

La tesis la desarrollamos de la siguiente manera. Primeramente, estudiamos el problema biológico del llamado *ciclo de vida* de un virus. Nos enfocamos en el virus de la influenza A y en la última fase de su ciclo; es decir, previo a la formación y salida de una nueva generación de virus. Analizamos el proceso de formación de sus constituyentes primordiales conocidos como *ribonucleoproteínas* (RNPs), producidas en el núcleo de la célula por su maquinaria genética, las cuales son exportadas al citoplasma de la célula para, posteriormente, migrar hasta la parte interna de la membrana e interactuar entre ellas, dando lugar a nuevas partículas virales completas conocidas como viriones, las cuales son producto de la fusión de la misma membrana celular que termina siendo su envoltura, completando así el ciclo, despegándose y rompiéndola, provocando la muerte por lisis de la célula hospedera.

El propósito del modelo es la descripción cuantitativa del proceso biológico antes descrito *in vitro*, con énfasis en la escala microscópica (celular). En la parte metodológica, destacamos los aspectos deterministas del modelo como un proceso de cinética química,

el cual da lugar a una ecuación diferencial ordinaria no lineal que describe la formación de un *heterodímero*; es decir, de un complejo molecular producto de la fusión de varios componentes a lo largo de la “reacción”. En este caso se trata de la formación, acoplamiento o empaquetamiento de un virión conformado por 8 RNPs. Las concentraciones iniciales de los RNPs son consideradas constantes en una primera aproximación, a partir de las cuales empieza la interacción entre las RNPs y la formación del virión. La tasa de formación se propone como una **respuesta funcional Holling tipo II**, que refleja el hecho de que la concentración de los RNPs disminuirá conforme el tiempo transcurra. Por otro lado, y no menos importante, siempre está presente una componente aleatoria del proceso precisamente por las escalas espaciales en donde proponemos que el modelo refleje la realidad: la viscosidad es alta y domina el movimiento aleatorio de las proteínas dentro de la célula [20]. El número de Reynolds es del orden de 10^{-3} a una temperatura ambiente. Mostramos y estudiamos la versión estocástica de la mencionada ecuación diferencial ordinaria. Para lo anterior, adoptamos el modelo numérico de aleatoriedad propuesto por Gillespie, en donde se integra la ecuación diferencial mediante un algoritmo estocástico.

1.2. Objetivos

El objetivo general de esta tesis consiste en plantear un modelo matemático de empaquetamiento del genoma del virus de influenza A, justo antes de la fusión con la membrana celular huésped.

Objetivo particular 1. Estudiar la última fase del ciclo de vida del virus, mediante un modelo cinético estocástico (ecuación diferencial estocástica).

Objetivo particular 2. Presentar un análisis cualitativo sobre los parámetros que involucra el modelo, y proporcionar una medida de sensibilidad que permita evaluar la viabilidad del modelo cuando se compare con datos observacionales.

1.3. Descripción del fenómeno biológico

Un aspecto importante es entender la manera en que se replica el virus. El llamado ciclo de vida del virus puede dividirse en etapas o fases, de acuerdo con el siguiente esquema:

- **Absorción** o entrada del virus.

- **Fase eclipse.** Está tarda alrededor de 10 a 12 hrs. Corresponde al tiempo en el que el virus de entrada pierde su envoltura.
- **Fase sintética.** Está inicia alrededor de 12 horas después del ingreso del virus, y corresponde al tiempo en el cual se forman nuevas partículas virales.
- **Período latente.** Durante este período de 18 hrs no se detectan ningún virus extracelular.

La cantidad de virus producidos *por célula*, con potencial para infectar nuevamente, varía entre 10 y 10^3 unidades (ver [2, 6, 7]). Este número varía considerablemente en términos de la cinética de la replicación del virus, de la maquinaria genética de la célula hospedera y de otros factores. En términos biológicos, los pasos se caracterizan por

1. Unión con la membrana celular a través de un receptor en la superficie.
2. Entrada mediante *endocitosis*.
3. Pérdida de la envoltura.
4. Entrada al núcleo celular del material genético del virus, para su replicación y producción de proteínas virales secuestrando la maquinaria genética de la célula hospedera.
5. Formación de nuevas partículas virales y su liberación de la célula, provocando su muerte (*lisis*).

1.3.1. Inicio del ciclo de vida del virus

Los virus típicamente se unen a las células a través de receptores específicos en la superficie celular. Frecuentemente, los receptores son moléculas que se proyectan a cierta distancia de la superficie celular y son reconocidos por los virus. Un cierto número de virus usan co-receptores. En ausencia de receptores, la infección podría no ocurrir. Los receptores son componentes esenciales de la superficie de la célula huésped, tales como proteínas, carbohidratos, glicoproteínas, lípidos, lipoproteínas u otros complejos. Los receptores tienen tareas específicas en el funcionamiento normal de una célula. Por ejemplo, el receptor del bacteriófago T₄, es una proteína de captación de hierro y el del bacteriófago

λ está implicado normalmente en la captación de maltosa [6]. Los receptores de los virus animales pueden incluir macromoléculas necesarias para el contacto intercelular o para el sistema inmunitario. Por otro lado, los receptores del poliovirus y el VIH, normalmente realizan funciones de interacciones entre las células humanas. En ausencia de este receptor específico, el virus no puede adsorberse y, por tanto, es incapaz de infectar. Además, si el sitio de unión del receptor está alterado, por ejemplo, por mutación, el hospedador puede resultar resistente a la infección vírica. No obstante, existen virus imitantes que adquieran la habilidad para adsorberse a hospedadores inicialmente resistentes. Por otra parte, algunos virus animales pueden utilizar más de un receptor, de manera que la ausencia de uno de ellos no impide necesariamente la unión con la membrana celular. Así, el rango de hospedadores de un virus concreto está, en cierta medida, determinado por la disponibilidad de un receptor adecuado que el virus pueda reconocer. En los organismos multicelulares las células, de diferentes tejidos u órganos, expresan con frecuencia proteínas diferentes en su superficie. En consecuencia, los virus que infectan animales a menudo infectan sólo células de determinados tejidos. Tal es el caso de los virus que causan resfriados que infectan células del sistema respiratorio superior. [31]

1.3.2. Entrada, replicación y salida del virus

Después de la fusión del virus con la membrana celular, éste entra a la célula, lo que requiere que el virus atraviese la *bicapa lipídica* que rodea a la célula, sin matarla. Una vez dentro, el virus debe desmontarse de tal manera que (i) su genoma, y cualquier otra enzima asociada, permanezcan intactas y (ii) que el *ácido nucléico viral* y las enzimas asociadas se dirijan al compartimento celular apropiado para su replicación. Para los virus de ADN, adenovirus, retrovirus, influenza, virus de la enfermedad de Borna y virus de la hepatitis delta, tal compartimento es el núcleo celular. Para que algunos virus puedan replicarse, deben ser acompañados también de algunas proteínas propias en la célula hospedadora. Es importante mencionar que la unión o fusión, e incluso la penetración del virus en una célula susceptible, no llevarán a la replicación vírica si la información del genoma vírico no puede ser leída. De una célula que permite el ciclo completo de replicación de un virus se dice que es permisiva para ese virus. Diferentes virus poseen estrategias diferentes de penetración. Algunos virus recubiertos pierden su recubrimiento en la *membrana citoplasmática*, y

liberan el contenido de los viriones en el citoplasma. Sin embargo, el virión completo de los virus desnudos, y muchos virus recubiertos, entran en la célula por *endocitosis*. En estos casos, los virus deben perder su cubierta en el interior de la célula hospedadora, de manera que el genoma quede expuesto y se pueda llevar a cabo la replicación. Algunos virus recubiertos pierden su cubierta en el *citoplasma* y otros (como el de la influenza) lo hacen en la *membrana nuclear*; es decir, no se desmonta completamente después de la entrada, sino que permanece como una partícula parcialmente recubierta, entonces se da la importación al núcleo, permitiendo así que el ciclo del virus continúe [6].

Los virus con envoltura poseen una membrana que cubre la *nucleocápsida* (Figura 1.5). La mayoría de los virus que poseen envoltura infectan células animales. La envoltura vírica consiste en una *bicapa lipídica* con proteínas, normalmente *glicoproteínas*, integradas en ella. Los lípidos de la membrana vírica son derivados de las membranas de la célula hospedadora, pero las proteínas están *codificadas* a partir de los genes del mismo virus. Estas proteínas específicas del virus son fundamentales para la unión del virión con la célula hospedadora (durante la infección), o para la liberación del virión de la célula hospedadora (después de la replicación). La envoltura es el componente estructural de la partícula vírica que tiene contacto inicial con la célula hospedadora. La especificidad de la infección vírica, y algunos aspectos de la penetración del virus, están controlados en parte por las características de las envolturas víricas.

Existen estudios que describen como emerge un virus de la membrana plasmática de su huésped [4]. Ahí se investigan varios posibles procesos de limitación de la velocidad de salida, las fluctuaciones de la membrana plasmática, las interacciones hidrodinámicas y de difusión de la glicoproteína. Se ha estimado que, para *módulos de flexión* mayores a 3×10^{-13} ergs, las fluctuaciones térmicas de la membrana son insuficientes para envolver la cápside viral, por lo que la fuerza mecánica que impulsa el proceso de brote debe surgir de un proceso químico. La formación de brotes está limitada por la velocidad a la que las glicoproteína pueden difundirse hacia sitio del brote. Se estima que el tiempo de brote es de 10 a 20 minutos, de acuerdo con el límite superior estimado experimentalmente de 20 minutos. Por lo anterior, se han sugerido algunos mecanismos alternativos para describir el brote, de tal modo que proporcionen una justificación para la observación de que es más probable que ocurra en las regiones en donde la curvatura de la membrana es grande [27].

Por otra parte, se ha propuesto un modelo estocástico del transporte del material genético del virus hacia el núcleo mediante caminatas aleatorias. El modelo combina ecuaciones de reacción-difusión-advección que describen el tráfico intracelular con ecuaciones cinéticas, estas últimas describen la transcripción y la traducción del *ADN exógeno*. El modelo relaciona eventos de tráfico a nivel molecular con la distribución de virus en toda la célula. Este enfoque incorpora la explicación de varios procesos celulares y observaciones de una sola partícula viral con imágenes *in vivo*. El modelo revela dos parámetros importantes que caracterizan el transporte viral en la población: la *velocidad efectiva* y el *coeficiente de difusión efectivo*. La velocidad efectiva mide la tasa de movimiento neto del virus y la difusión efectiva representa la tasa de dispersión total. El modelo estudia la influencia de los movimientos mediados por *microtúbulos* sobre la *focalización nuclear* y la *expresión génica* de adenovirus de tipo 2 y 5 en células HeLa y A₅₄₉ [3, 5].

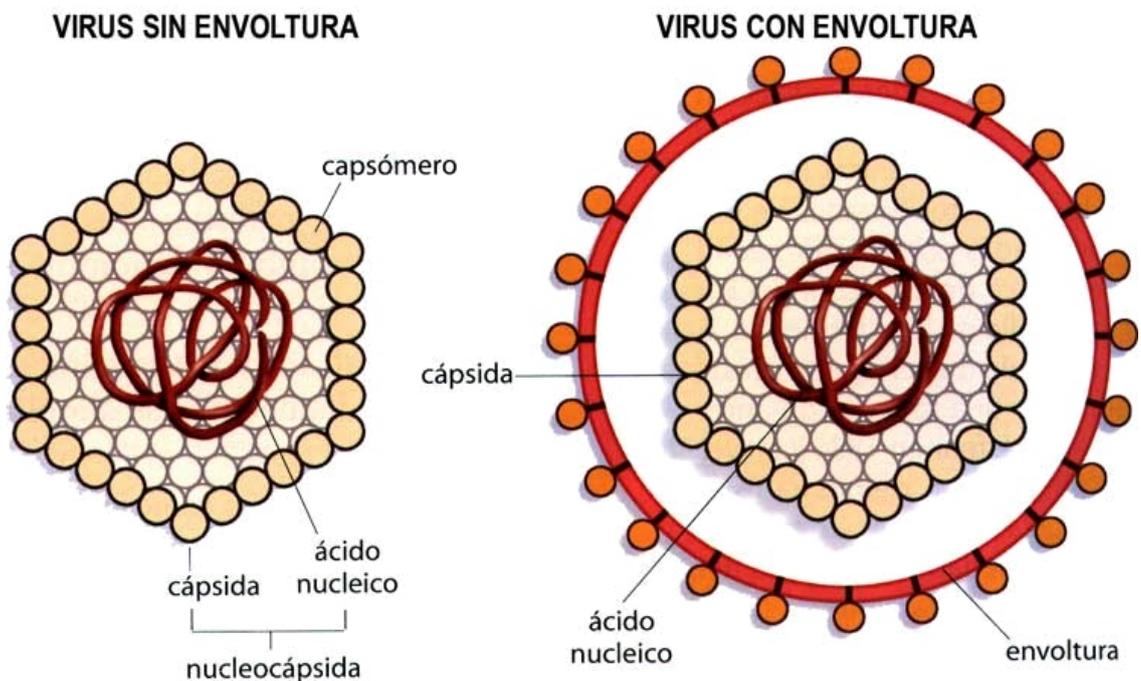


Figura 1.4: Virus con envoltura y sin envoltura. [36]

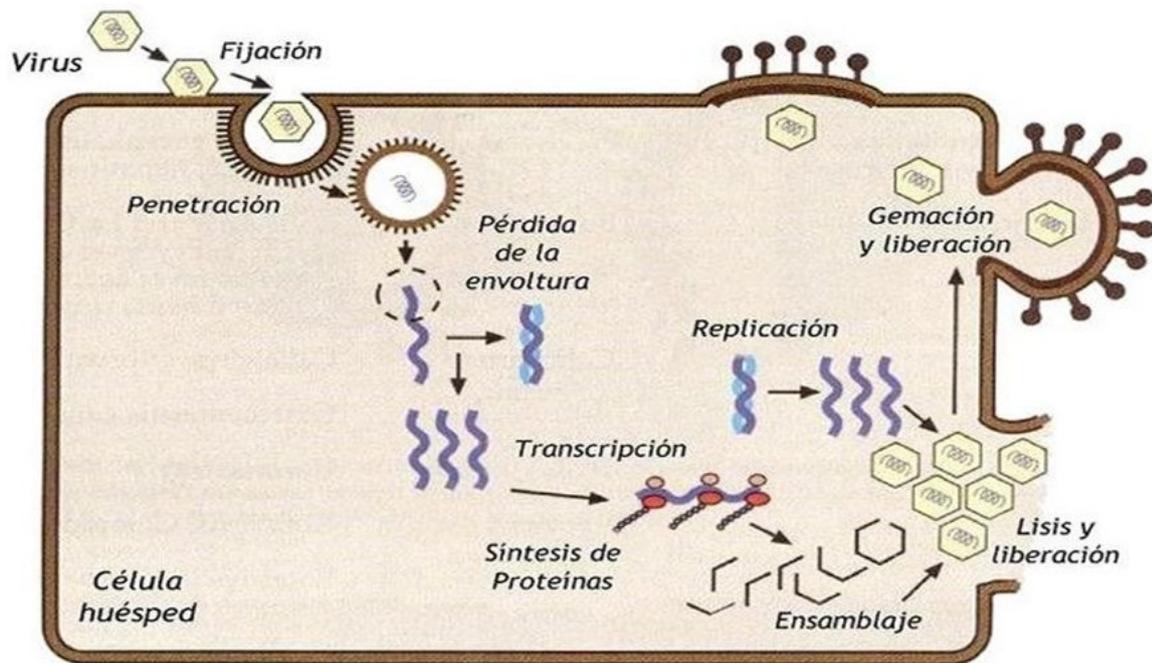


Figura 1.5: Replicación de virus con envoltura. [37]

Capítulo 2

Modelo cinético determinista

Entendemos por modelo determinista a un modelo matemático donde el estímulo inicial, entradas, o condiciones iniciales, producirán invariablemente las mismas salidas o resultados, no contemplándose la existencia de azar o incertidumbre. [38] En realidad se trata de modelos que se pueden obtener promediando, en distintas escalas temporales y espaciales, los fenómenos microscópicos. De hecho, previo a nuestra propuesta de modelo, mostramos dos modelos clave para entender la cinética de ensamblaje del virus. Por un lado el modelo cinético de Michaelis-Menten, que describe mediante una ecuación diferencial la tasa de reacciones enzimáticas tomando en cuenta la formación de un producto dada la concentración de un sustrato. Por otro, un modelo epidemiológico que describe la evolución temporal de un sistema a través de su paso por distintos compartimentos o estados.

2.1. El modelo de Michaelis-Menten

Como un primer ejemplo de aplicación de un modelo de tasa de reacción, tenemos el sistema llamado quimiostato que involucra una tasa de crecimiento microbiano. Un cultivo microbiano *in vitro* se estabiliza después de un cierto tiempo, cuando la tasa de dilución D del quimiostato y la concentración de nutrientes del reservorio C_r se mantienen en un valor fijo. En este estado podemos observar la biomasa W , la concentración de nutrientes \bar{C} y la tasa de crecimiento relativo μ que, en estado estacionario, es igual a la tasa de dilución D . Al obtener estos datos para un rango de ajustes de tasa de dilución, se obtienen las tripletas $\{\mu, W, C\}$. El siguiente paso es buscar relaciones sistemáticas entre este conjunto de variables o datos. Al relacionar a $\bar{\mu}$ contra \bar{C} , se encuentra que los puntos de datos se

adhieren estrechamente a la siguiente expresión matemática:

$$\bar{\mu} = \alpha \frac{\bar{C}}{\beta + \bar{C}}, \quad (2.1)$$

donde α y β son parámetros positivos. Esta relación hiperbólica entre $\bar{\mu}$ y \bar{C} , recuerda la relación de Michaelis-Menten para el sistema de absorción de nutrientes, que sugiere que β represente a la capacidad de carga del sistema. Ésta relación se basa en un principio más general (principio I): la tasa de crecimiento específico es directamente proporcional a la fracción de saturación del sistema de captación de nutrientes, dado por $C/K_m + C$.

Este modelo también puede describir la situación transitoria, en la que la concentración \bar{C} varía en el tiempo. En los procesos bioquímicos a nivel celular se sabe que se tienen varias reservas internas de nutrientes. La cantidad total de estos nutrientes, en el cultivo en estado estacionario, se denota \bar{Q} , siendo \bar{Q}/\bar{W} la cuota relativa de nutrientes. Relacionando la tasa de crecimiento del estado estacionario contra la cuota relativa de nutrientes, se encuentra la siguiente relación matemática:

$$\bar{\mu} = \gamma \frac{\bar{Q}/\bar{W}}{\delta + \bar{Q}/\bar{W}},$$

donde γ y δ son parámetros positivos. Esto sugiere otro principio para el estado general (por estado general nos referimos no sólo al estado estacionario, sino también a los estados transitorios: principio II): la tasa de crecimiento específica es una función hiperbólica de la cuota relativa de nutrientes. Esta otra relación es de tipo hiperbólica (entre la tasa de nutrientes y la tasa de concentración) de la siguiente forma

$$\frac{\bar{Q}}{\bar{W}} = \left(\frac{\alpha\delta}{\gamma - \alpha} \right) \left(\frac{\bar{C}}{\frac{\beta\gamma}{\gamma - \alpha} + \bar{C}} \right).$$

Los razonamientos anteriores nos permiten entender cómo el cultivo responderá dinámicamente a perturbaciones, las cuales pueden ser cambios escalonados en la tasa de dilución o en la concentración de nutrientes de la fuente de alimentación. Dada una perturbación particular podríamos saber la respuesta de las variables, a través de las ecuaciones del quimiostato. Para ello postulamos el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias,

que no son otra cosa que las tasas de cambio de W y C (para los detalles de la derivación ver [8]):

$$\begin{aligned}\frac{dW}{dt} &= W \left(\alpha \frac{\bar{C}}{\beta + \bar{C}} - D \right), \\ \frac{dC}{dt} &= D(C_R - C) - \frac{\alpha SW}{V} \left(\frac{C}{\beta + C} \right).\end{aligned}$$

Otra predicción dinámica se obtiene a partir de suponer que se cumple una ley de conservación sobre la cantidad de nutrientes

$$\frac{dQ}{dt} = V_m W \frac{C}{K_m + C} - S_\mu W - DQ,$$

donde $V_m W$ expresa la tasa máxima de absorción de nutrientes. V_m es una constante de proporcionalidad que expresa la cantidad de captación presente por unidad de biomasa.

Es de esperarse que, como aproximaciones a la realidad, las perturbaciones y el mismo modelo, no reproduzcan fielmente observaciones experimentales. Sin embargo, nos dan una idea general del comportamiento del proceso. Por ejemplo, pudiera ser que las células respondieran más lentamente a los cambios en las concentraciones de nutrientes C , lo cual implicaría que el modelo tendría que modificarse en consecuencia.

2.2. Un oscilador peculiar de epidemias

En el ejemplo anterior hemos introducido el modelo de tasa de reacción conocido como Michaelis-Menten, el cual contiene una tasa intrínseca de crecimiento de la reacción presente y una limitación para la creación de un producto. Por otro lado, en este ejemplo, vamos a introducir otro mecanismo importante que nos permitirá entender las tasas de interacción entre componentes de un sistema, el cual está basado en la conocida ley de acción de masas. Esta ley establece, de forma sencilla, el principio por el cual puede ocurrir una reacción: el producto de las concentraciones de los constituyentes del sistema tiene que ser suficientes para que la reacción tenga lugar. El caso es que dicho principio se ha empleado con relativo éxito en la *epidemiología matemática*. Describimos a continuación un sistema de ecuaciones conocido como modelo susceptible-infeccioso-recuperado (SIR)

endémico (ver [10] y [11]):

$$\frac{dS(t)}{dt} = \kappa N(t) - \alpha I(t)S(t) - \sigma S(t), \quad (2.2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \alpha I(t)S(t) - \beta I(t) - \sigma I(t), \quad (2.3)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \beta I(t) - \sigma R(t), \quad (2.4)$$

donde N es el total de la población $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$. Este ejemplo de oscilador muestra como interpretar parámetros en un modelo determinista. Se fija el número de población $N = 10^6$ y se hacen las siguientes suposiciones. La esperanza de vida es de unos 50 años. La recuperación a partir de la enfermedad y el desarrollo de la inmunidad total, toman aproximadamente 3 años. La tasa a la que se propaga la infección es de 10^{-6} por año por individuo infectado, lo que significa que si toda la población, excepto un individuo, está enferma, sólo habrá un único sujeto susceptible “por año” (esto es una medida de lo contagiosa que es la enfermedad). En este modelo destacan el término no lineal αIS , que nos indica la magnitud de la interacción entre estados, infecciosos y susceptibles, por los que transitan los individuos en una población. Este modelo de interacción está basado en los supuestos de que la población es suficientemente grande y que está bien mezclada.

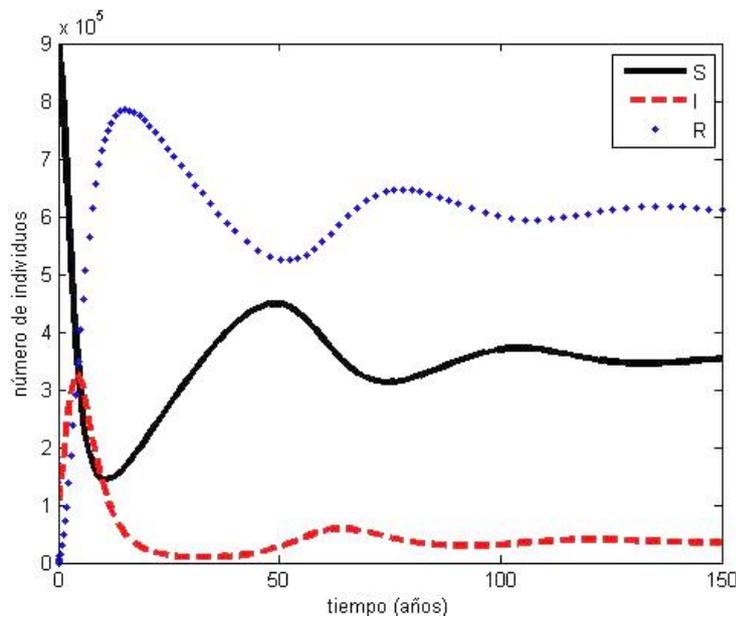


Figura 2.1: Simulación en el tiempo de una población según el modelo SIR.

2.3. El proceso de formación y liberación de un virus

En esta sección entramos en materia. Primero haremos una descripción del proceso que nos interesa modelar, mostramos un modelo propuesto en la literatura y, finalmente, proponemos un modelo cinético basado en la formación de complejos moleculares, el cual pretendemos sirva de explicación de la formación de los viriones o progenie vírica.

Los virus de la influenza transcriben y replican su genoma de ARN dentro del núcleo de las células huéspedes, a través de tres especies de ARN vírico. En el transcurso de una infección, estos ARN muestran dinámicas distintas, lo que sugiere que la *regulación diferencial* tiene lugar. Para investigar esta regulación de manera sistemática, recientemente se desarrolló un modelo matemático de la infección por el virus de la gripe a nivel de una única célula de mamífero [15]. El modelo toma en cuenta las etapas clave del ciclo de vida viral, desde la entrada del virus hasta la liberación de la progenie, en particular hace énfasis en los mecanismos moleculares que controlan la transcripción y replicación vírica. En este modelo se considera explícitamente la exportación nuclear de copias del genoma viral (vRNPs). Una hipótesis reciente propone que los intermediarios replicativos (ARNc) se estabilizan por el complejo de *polimerasa viral*, y la *nucleoproteína* (NP) [15]. Cuando las vRNP y las proteínas virales alcanzan la membrana plasmática, inicia el ensamblaje de la progenie de viriones que serán liberados de la célula. Actualmente, no se conoce con exactitud el mecanismo de ensamblaje y liberación. No obstante, el modelo cinético base de ensamblaje y liberación de viriones, es el siguiente

$$\frac{dV^{\text{Rel}}(t)}{dt} = r^{\text{Rel}} = k^{\text{Rel}} V_{M1}^{\text{cyt}} \prod_j \frac{P_j}{P_j + K_{V^{\text{Rel}}} N_{P_j}}, \quad (2.5)$$

donde V^{Rel} es el número de viriones de la progenie liberados de una célula, r^{Rel} es la tasa global de liberación del virus. En este modelo esta tasa r^{Rel} es proporcional a la cantidad de vRNPs citoplasmáticas y a la velocidad de liberación del virus, k^{Rel} . Los niveles de proteína viral, P_j , se van ensamblando hasta agotarse a una tasa presumiblemente tipo Michaelis-Menten, que dependen de la abundancia de cada proteína j , en un virión N_{P_j} . Los vRNPs asumen una configuración $7+1$ (8 ribonucleoproteínas), que representa una estrategia evolutiva de empaquetamiento del genoma viral. Se supone que deben estar

presentes suficientes proteínas para la formación de los viriones $K_{V_{\text{Rel}}}$, de tal forma que se pueda llegar a la mitad de la máxima tasa de liberación. Se asume que los viriones progenie no reinfectan a la misma célula.

Para todos los pasos del ciclo de vida del virus, se supone que los recursos celulares, como aminoácidos, nucleótidos y ribosomas, así como otros factores del huésped son abundantes y no limitan la replicación. Para replicarse, una partícula viral infecciosa o virión, que contiene un conjunto completo de ocho vRNPs, entra en una célula huésped y secuestra su maquinaria biosintética para completar la proteína viral y la síntesis de ARN para ensamblar la progenie de viriones.

2.4. Modelo cinético de formación de un dímero

A partir de las consideraciones anteriores, nosotros partimos del siguiente modelo de “reacción” entre dos tipos de partículas, A y B . En nuestro caso, posteriormente, consideraremos que las ribonucleoproteínas son algún tipo de partículas que se van ensamblando en una reacción. El producto de esta cinética da lugar a un *heterodímero*¹ o complejo compuesto por A y B , como se muestra en la Figura 2.8:

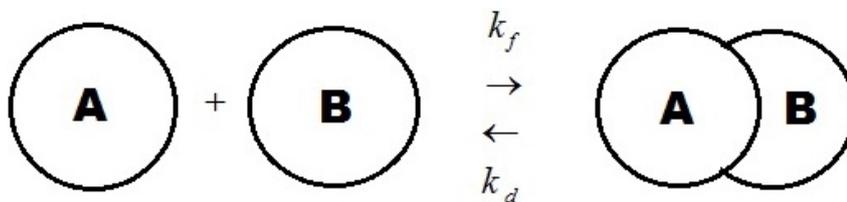


Figura 2.2: Esquema ilustrativo de la formación de un heterodímero. Las dos partículas que interactúan, A y B forman un nuevo complejo molecular (dímero) a una tasa k_f y se disocian a una tasa k_d .

Sea $y(t) \equiv [AB](t)$ la concentración del dímero al tiempo t . Al inicio, $t = 0$, tenemos que $y = 0$ (aún no se ha formado ningún dímero), mientras que la concentración de la partícula A es a_0 y la concentración de B es b_0 . La concentración de la partícula libre A (no dimerizada), en cualquier tiempo $t > 0$, está dada por el término $a_0 - f(y)$; de

¹En bioquímica, un dímero es un complejo molecular formado por dos monómeros protéicos, o dos proteínas. Un homodímero está formado por dos proteínas idénticas y heterodímero está formado por dos diferentes. En general, un monómero es una molécula que puede llevar al cabo polimerización; es decir, crear cadenas de polímeros a partir de reaccionar químicamente con otros monómeros. Un oligómero es un complejo molecular que consiste de pocas unidades que se repiten. Los dímeros y trímeros, por ejemplo, son oligómeros compuestos de dos y tres monómeros, respectivamente, ver [32]

la misma forma para $b_0 - g(y)$ es la concentración en $t > 0$ para la especie B . Ambas funciones g y h son función de la concentración instantánea, pero no del tiempo, con lo que estamos asumiendo que el mecanismo de “consumo” de las concentraciones iniciales no cambia, haya o no mucha concentración y . También es posible considerar que $g \equiv h$ en todo momento.

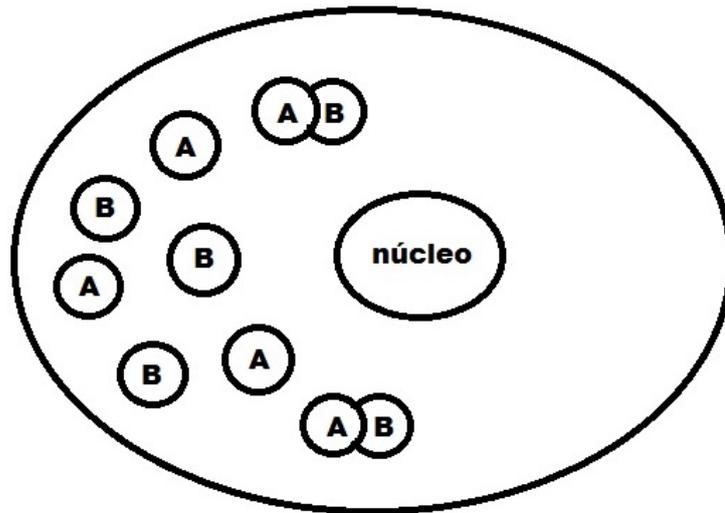


Figura 2.3: Esquema de formación de dímeros $A \cup B$ a partir de mantener una “población” de monómeros A y B disueltos, pero cercanos, en el citoplasma. Suponemos que las concentraciones tanto de A y B son lo suficientes para que la ley de acción de masas juegue un papel preponderante en la cinética de formación.

De lo anterior, la tasa de cambio de $y \in [0, \text{máx}(y)] \subset \mathbb{R}$, en un tiempo de observación $t \in [0, T] \subset \mathbb{R}$, está representada por la ecuación diferencial ordinaria siguiente

$$\frac{dy}{dt} = k_f(a_0 - f(y))(b_0 - g(y)) - k_d y(t). \quad (2.6)$$

Estamos suponiendo que la concentración del heterodímero alcanza su máximo en un tiempo finito (biológico), y que este máximo debe estar en proporción con las concentraciones iniciales, a_0 y b_0 ; es decir, el material con el que es constituido y no puede rebasar el valor $a_0 + b_0$. Esta manera de formar uniones entre sustratos se puede extender y, en nuestro caso, formar complejos constituidos por 8 tipos de ribonucleoproteínas (RNPs).

2.5. Modelo de ensamblaje de un complejo que da lugar a los viriones

Supongamos que cada célula produce en promedio $N(1 + 7)$ bloques (total de RNPs), lo que da lugar a la formación de un máximo de $N/8$ viriones (1 virión = 8 bloques). Estos $N/8$ viriones nuevos se producen cuando la célula es infectada al mismo tiempo por

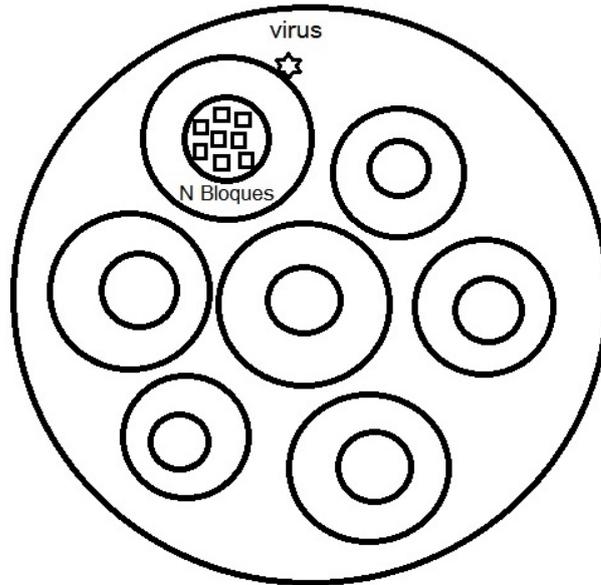


Figura 2.4: Esquema que muestra la hipotética disponibilidad de ribonucleoproteínas para la formación de viriones. Una vez que, de un conjunto grande de células, una sola (representada en el diagrama por dos círculos concéntricos, de los cuales el interior representa al núcleo celular) es infectada por un virus, la maquinaria arrestada de la célula generará N unidades de bloques o ribonucleoproteínas (representados por los pequeños bloques cuadrados en el dibujo).

una cantidad m de virus. Donde m puede ir de 1 a varias decenas. Además, supondremos que las tasas de ensamblaje de la concentración de RNPs, $y(t)$, siguen una función tipo Michaelis-Menten; es decir, cada función $f(y)$ es de la forma $y/(y + K)$ (como se sugirió antes), por lo tanto, la tasa de formación de viriones (concentración) está dada por la siguiente ecuación diferencial de balance entre ensamblaje y disociación:

$$\frac{dy(t)}{dt} = \underbrace{k_f \prod_j^8 \left(a_j - \frac{y(t)}{y(t) + K_j} \right)}_{\text{término de ensamblaje}} - \underbrace{k_d \frac{y(t)}{y(t) + K_9}}_{\text{término de disociación}} \quad (2.7)$$

La explicación de cada variable participante la desplegamos en el Cuadro 2.1.

Parámetros del modelo	
$y(t)$	Concentración al tiempo t de los RNPs ensamblados.
k_f	Tasa de formación del complejo (virión).
a_j	Concentración inicial fija de la j -ésima proteína.
$\frac{y(t)}{y(t)+K_j}$	Tasa a la cual disminuye la concentración inicial a_j .
K_j	Capacidad de “carga” que limita la disminución de a_j .
k_d	Tasa de disociación del complejo.

Cuadro 2.1: Variables involucradas en el modelo cinético de ensamblaje de los viriones.

Observamos el comportamiento en el plano fase tipo Michaelis-Menten (con signo negativo) de una solución $y(t)$ de la ecuación diferencial (2.7) *vs* su derivada $dy(t)/dt$ en la Figura 2.5. Para ello, integramos numéricamente la ecuación (2.7) mediante el método Runge-Kutta de orden 4. Un par de soluciones $y(t)$ *vs* el tiempo t , se despliegan en las Figuras 2.6 y 2.7. Aunque en ambas gráficas observamos comportamientos cuantitativos distintos de la concentración de viriones, debido a los distintos valores paramétricos, no se observan diferencias cualitativas significativas.

En general, el problema de Cauchy de valores iniciales para las ecuaciones diferenciales ordinarias lineales, de coeficientes constantes, es soluble. En contraste, para las ecuaciones diferenciales no lineales son sólo algunos casos particulares para los cuales se puede establecer una solución analítica explícita. Tal es el caso de nuestro modelo. Por otra parte, las propiedades básicas de existencia y unicidad para las soluciones siguen siendo otro problema a enfrentar en sistemas no lineales. De la teoría de ecuaciones diferenciales, se sabe que los sistemas no lineales en general no tienen solución para ciertos valores iniciales. En cambio, en el contexto de la modelación de sistemas reales, la mayoría de los sistemas no lineales que surgen son, en cierto sentido, bien comportados, ya que la propia interpretación del modelo nos permite establecer la existencia y unicidad de soluciones [26]. En nuestro caso, reescribimos a la Ecuación (2.7), tal que

$$\frac{dy(t)}{dt} = F(y). \quad (2.8)$$

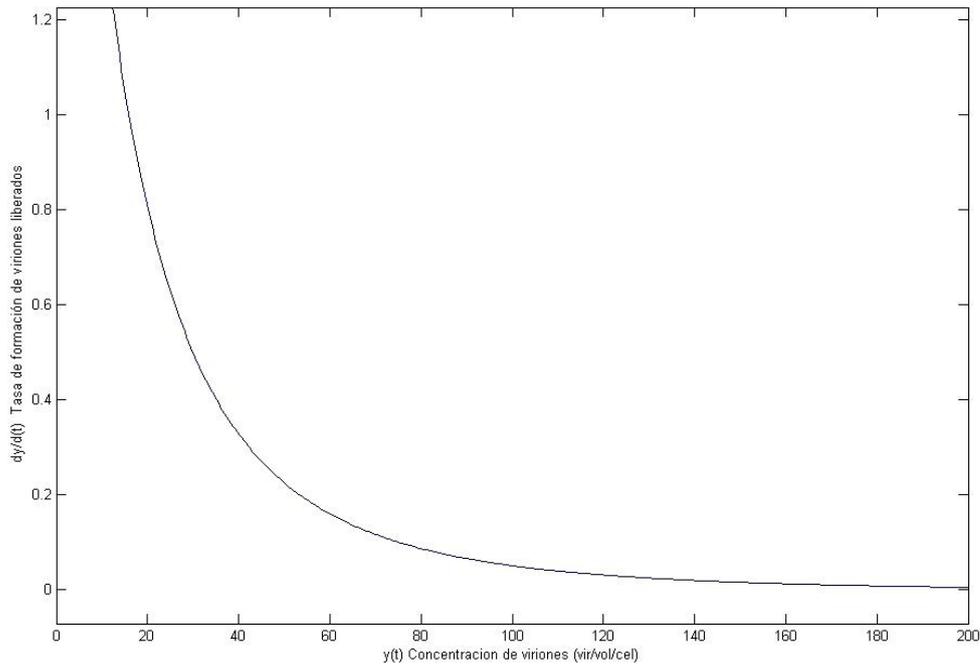


Figura 2.5: Gráfica de y vs dy/dt con valores paramétricos $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1,000$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_5 = 1.2$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$ y $a_8 = 1.6$.

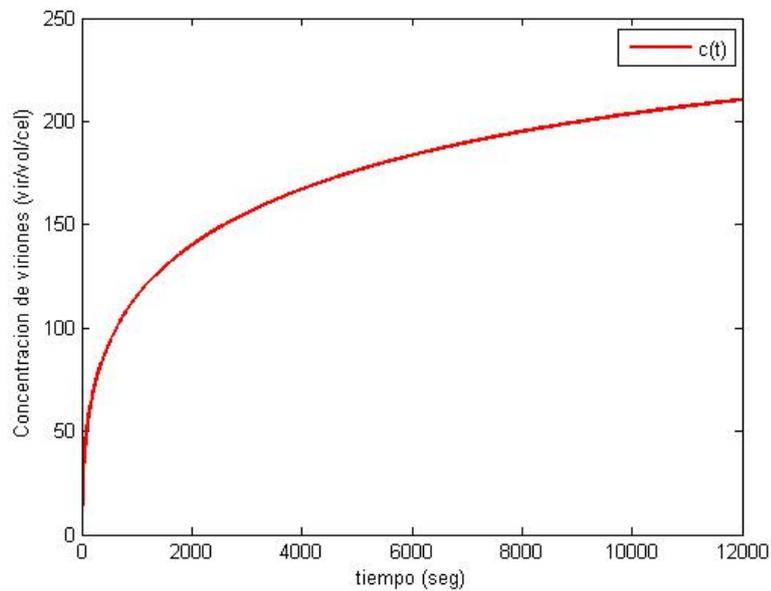


Figura 2.6: Solución numérica de la Ecuación (2.7). Los parámetros utilizados son $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1,000$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_5 = 1.2$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$.

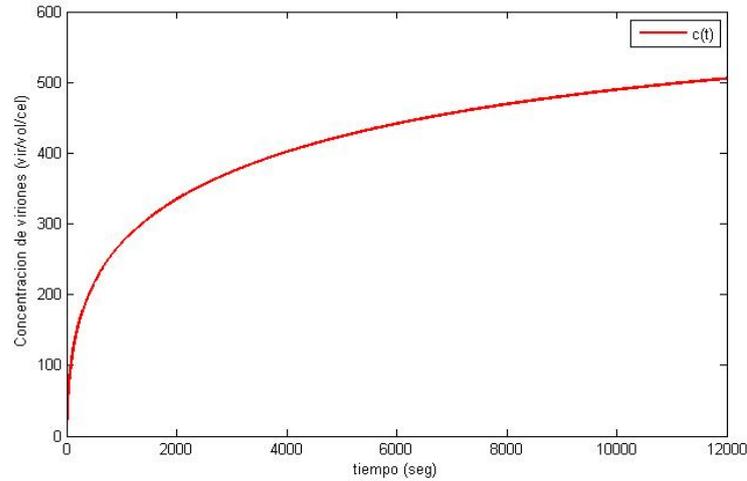


Figura 2.7: Solución numerica de la Ecuación (2.7). Los parámetros utilizados son $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 300.0$, $K_2 = 300.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 300.0$, $K_5 = 300.0$, $K_6 = 300.0$, $K_7 = 300.0$, $K_8 = 300.0$, $K_9 = 300$, $a_1 = 1.37$, $a_2 = 1.37$, $a_3 = 1.37$, $a_4 = 1.37$, $a_5 = 1.37$, $a_6 = 1.37$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.37$.

En donde, el campo F en función de y queda definido como

$$F(y) := k_f \prod_j^8 \left(a_j - \frac{y(t)}{y(t) + K_j} \right) - k_d \frac{y(t)}{y(t) + K_9}. \quad (2.9)$$

Por lo tanto,

$$\begin{aligned} \frac{\partial F(y)}{\partial y} &= \sum_{i=1}^8 \left[\frac{-K_i}{(y(t) + K_i)^2} \prod_j^8 \left(a_j - \frac{y(t)}{y(t) + K_j} \right) \right] - k_d \frac{y(t)}{(y(t) + K_9)^2}, \\ &= - \sum_{i=1}^8 \frac{K_i}{(y(t) + K_i)^2} \prod_j^8 \left(a_j - \frac{y(t)}{y(t) + K_j} \right) - k_d \frac{y(t)}{(y(t) + K_9)^2}. \end{aligned}$$

Por lo tanto, si $\partial F(y)/\partial y$ existe y es continua, lo será para el conjunto de valores

$$y \in \mathbb{R} \setminus \{-K_1, -K_2, -K_3, -K_4, -K_5, -K_6, -K_7, -K_8, -K_9\}.$$

Recordemos que, justamente, estos parámetros representan los límites de crecimiento de la formación de cada uno de las ribonucleoproteínas (o la capacidad de carga de cada proteína, en el lenguaje de la ecología). Se asegura existencia y unicidad de la solución, siempre y cuando se elija la condición inicial $y(t_0) = y_0$, tal que $y_0 \neq -K_j$, para $j =$

1, 2, ..., 9. La estabilidad del modelo; es decir, de la Ecuación (2.7)

$$\frac{dy(t)}{dt} = k_f \prod_j^8 \left(a_j - \frac{y(t)}{y(t) + K_j} \right) - k_d \frac{y(t)}{y(t) + K_9}, \quad (2.10)$$

está basada en los valores que adopten los puntos críticos del campo $F(y)$; es decir, las raíces del polinomio que proviene del lado derecho de dicha ecuación, como se muestra enseguida:

$$\begin{aligned} k_f \prod_j^8 \left(a_j - \frac{y(t)}{y(t) + K_j} \right) - k_d \frac{y(t)}{y(t) + K_9} &= 0, \\ k_f \prod_j^8 \left(a_j - \frac{y(t)}{y(t) + K_j} \right) - k_d \frac{y(t)}{y(t) + K_9} &= 0, \\ k_f \prod_j^8 \left(\frac{a_j y(t) + a_j K_j - y(t)}{y(t) + K_j} \right) - k_d \frac{y(t)}{y(t) + K_9} &= 0, \\ k_f (y(t) + K_9) \prod_j^8 ((a_j - 1)y(t) + a_j K_j) - k_d y(t) \prod_j^8 (y(t) + K_j) &= 0, \\ k_d y(t) \prod_j^8 [y(t) + K_j] - k_f [y(t) + K_9] \prod_j^8 ([a_j - 1]y(t) + a_j K_j) &= 0. \end{aligned}$$

Esta expresión define a un polinomio en y de grado 9 y, cuyos ceros, dependen directamente de los valores numéricos de las variables involucradas; es decir, de $\{k_f, k_d, K_j, a_j\}$.

2.6. Análisis de sensibilidad del modelo

La finalidad de esta sección es mostrar la utilidad del análisis de sensibilidad sobre el modelo. Se trata de un método analítico y de ninguna manera substituye un análisis estocástico de la influencia de fluctuaciones aleatorias sobre el sistema. Ésto último se abordará en el siguiente capítulo. El “análisis de sensibilidad” se puede entender, de manera general, como la cuantificación relativa de la influencia de los parámetros o entradas en un modelo. La finalidad de esta metodología es poder predecir las salidas del modelo y poderlas comparar con datos experimentales, bajo distintos escenarios [13]. En concreto, el experimental podría tener una mejor idea del comportamiento del modelo y centrar su atención en los parámetros relevantes que tengan una influencia significativa sobre sus

mediciones. Nuestro punto de partida es el Funcional (2.9), el cual escribiremos de la siguiente manera

$$F(y) = \underbrace{k_f \prod_j^8 U_j}_{\text{término de ensamblaje}} - \underbrace{k_d \frac{y(t)}{y(t) + K_9}}_{\text{término de disociación}},$$

de donde definimos a

$$U_j := a_j - \frac{y(t)}{y(t) + K_j}, \quad j = 1, \dots, 8. \quad (2.11)$$

El análisis de sensibilidad implica que sepamos como varia el funcional F en términos de los parámetros del sistema y de la concentración y . Para lo anterior, calculamos las derivadas parciales respecto dichos parámetros. Denotaremos, por brevedad, con $\{j, i\} = 1, \dots, 8$

$$\frac{\partial U_j}{\partial a_i} = \delta_{ji} \quad (\text{delta de Kronecker}), \quad (2.12)$$

$$\frac{\partial U_j}{\partial K_i} = \frac{y}{(y + K_i)^2} \delta_{ji}. \quad (2.13)$$

Por lo que tenemos que las parciales están dadas por

$$\frac{\partial F}{\partial k_f} = \prod_j^8 U_j, \quad (2.14)$$

$$\frac{\partial F}{\partial k_d} = -\frac{y}{y + K_9}, \quad (2.15)$$

$$\frac{\partial F}{\partial a_j} = k_f \prod_{i=1, i \neq j}^7 U_i, \quad (2.16)$$

$$\frac{\partial F}{\partial K_j} = \frac{y}{(y + K_j)^2} k_f \prod_{i=1, i \neq j}^7 U_i. \quad (2.17)$$

2.6.1. Algunos resultados

A continuación desplegaremos, en las gráficas numeradas con pares de la Figura 2.8 a la Figura 2.38, la evolución temporal de la concentración $y(t)$ (solución de la ecuación diferencial (2.7)). Intercaladas con esta gráficas, se muestran las numeradas por impares en donde mostramos lo que denominamos *la sensibilidad del modelo*; es decir, las variaciones del funcional (derivadas parciales respecto a los parámetros) en términos precisamente de un sólo parámetro a la vez y de la concentración y , Ecuaciones (2.14), (2.15), (2.16)

y (2.17). En todas las gráficas, hemos empleado valores numéricos de los parámetros tomados de la literatura (la discusión al respecto la damos en el Capítulo 4 de conclusiones).

En concreto, a partir del campo $F(y)$, derivamos con respecto al parámetro de interés y dejamos fijos los demás. Los rangos de valores en el eje vertical nos proporciona una cota mínima y máxima que cuantifica las variaciones en magnitud de F . Por supuesto, esta medida de la variación de F , depende de los rangos en donde definimos tanto los valores numéricos de los parámetros como de las concentraciones.

Formalizamos esta cuantificación por medio de la definición del incremento porcentual ΔF del funcional F como sigue

$$\Delta F(y) := \frac{\|\max F - \min F\|}{\|\max F\|}. \quad (2.18)$$

Se trata de un valor escalar (porcentaje), tal que

$$0 < \Delta F(y) < 1. \quad (2.19)$$

Y entendemos que sólo es una medida del cambio de F , respecto a alguno de los parámetros y de la concentración. La forma funcional de esta medida está dado por las ecuaciones (2.14), (2.15), (2.16) y (2.17) y, visualmente, se comportan según se puede apreciar en las respectivas gráficas (impares).

El las Tablas 2.2 y 2.3 presentamos un resumen de los resultados numéricos. La discusión al respecto de las tablas se da en la capítulo final de conclusiones.

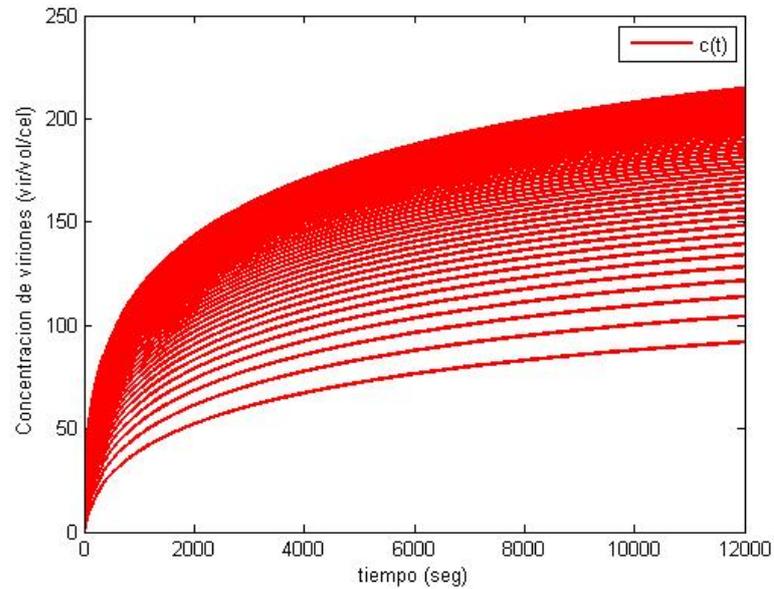


Figura 2.8: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros son $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000.0$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_5 = 1.2$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro k_f que representa la tasa de formación.

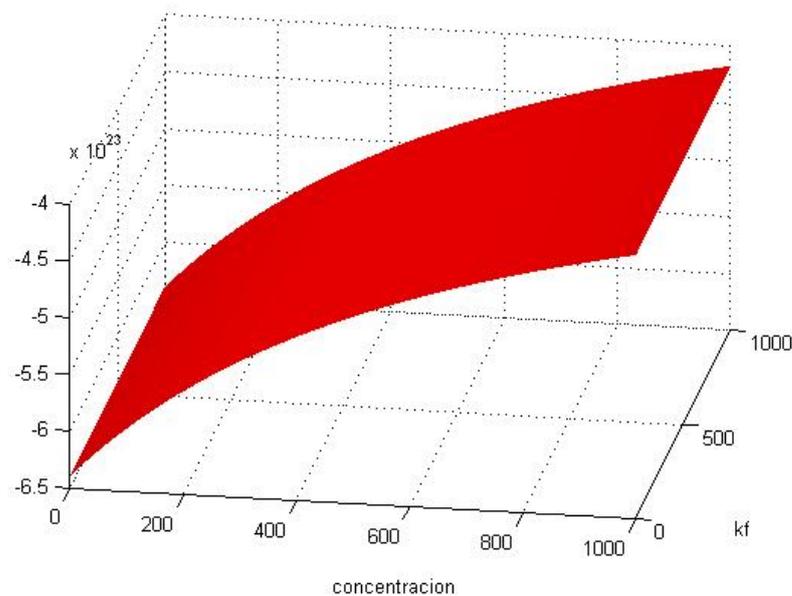


Figura 2.9: Derivada parcial de F respecto a K_j , variando el parámetro k_f . Se observa un incremento $\Delta F \approx 38.5\%$.

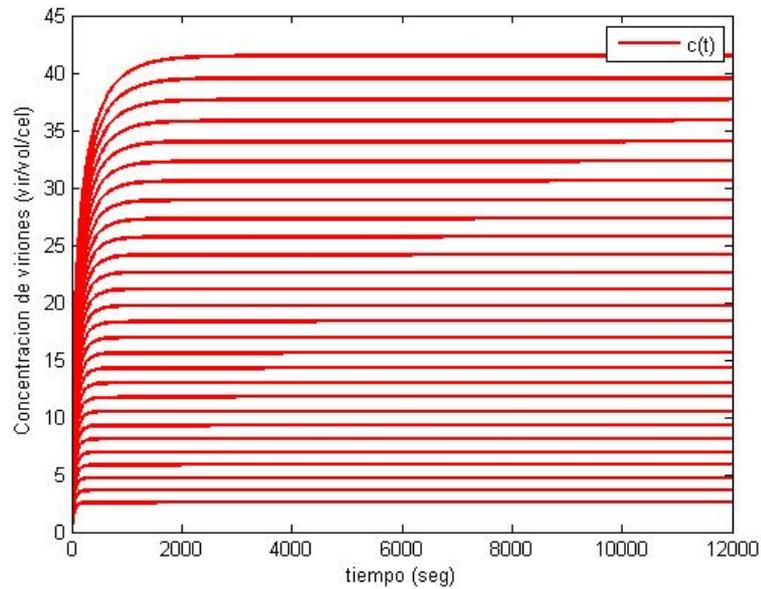


Figura 2.10: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros son $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000.0$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_5 = 1.2$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro a_1 que representa una concentración inicial.

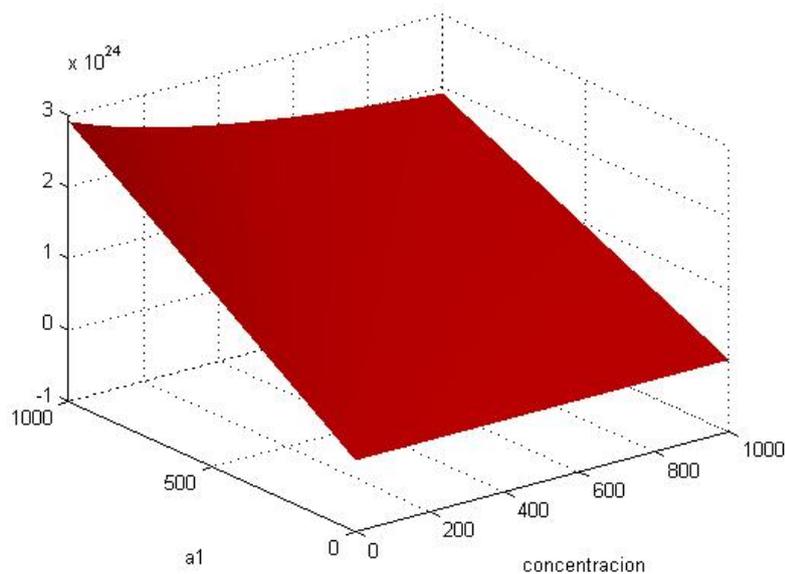


Figura 2.11: Derivada parcial de F respecto a k_f , variando el parámetro a_1 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 100\%$

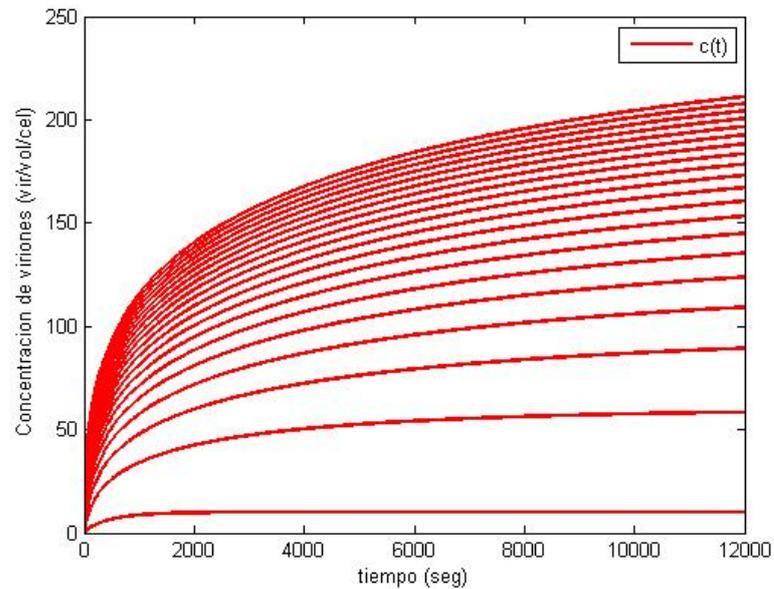


Figura 2.12: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000$, $a_1 = 1.025$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_5 = 1.2$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro a_2 que representa una concentración inicial.

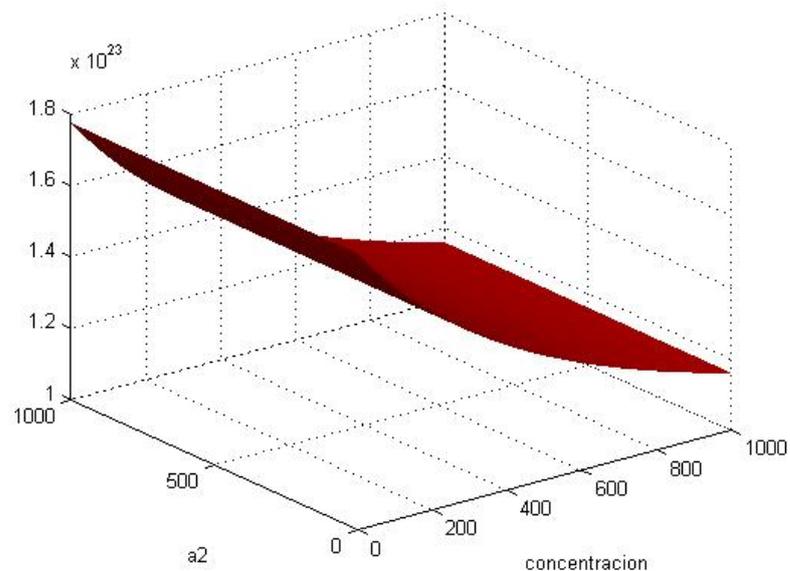


Figura 2.13: Derivada parcial de F respecto a k_f , variando el parámetro a_2 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 33.3\%$.

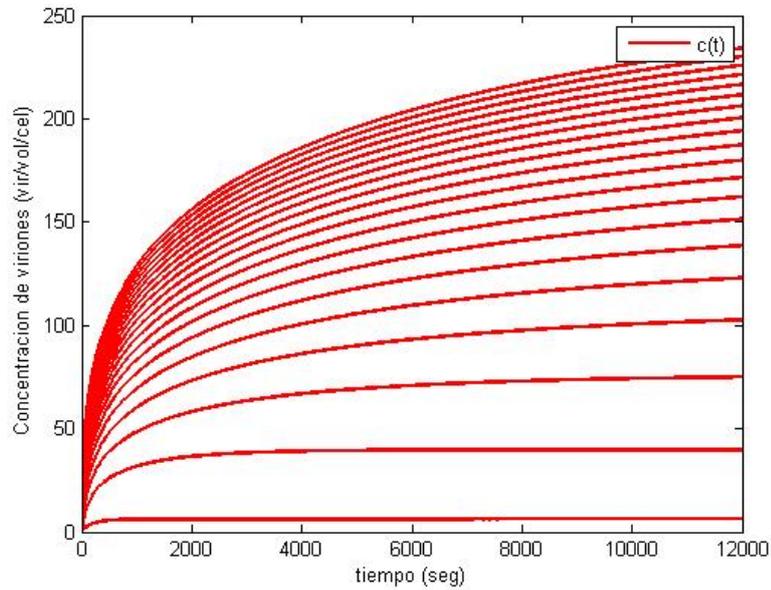


Figura 2.14: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_5 = 1.2$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro a_3 que representa una concentración inicial.

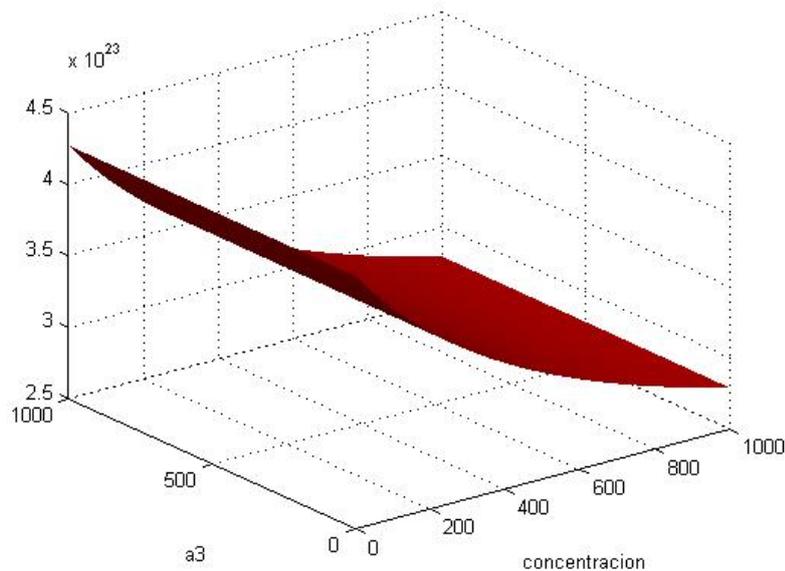


Figura 2.15: Derivada parcial de F respecto a k_f , variando el parámetro a_3 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 34.9\%$.

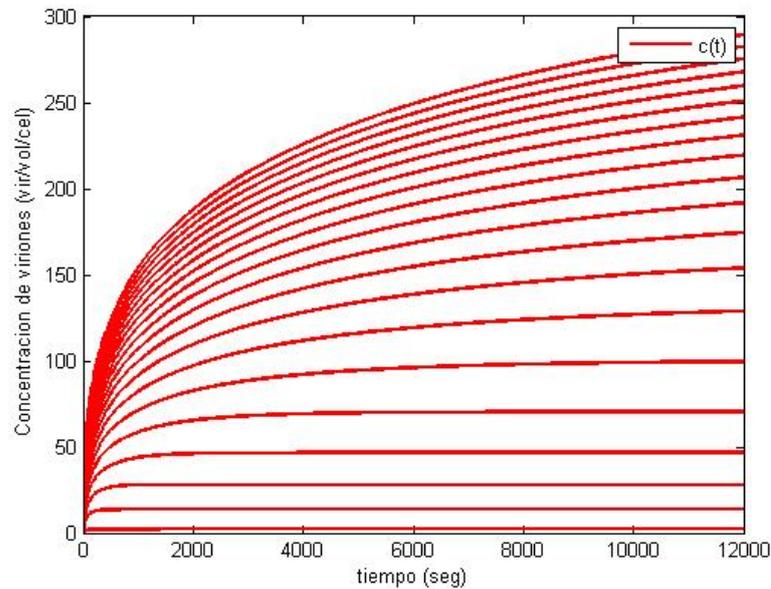


Figura 2.16: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_5 = 1.2$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro a_4 que representa una concentración inicial.

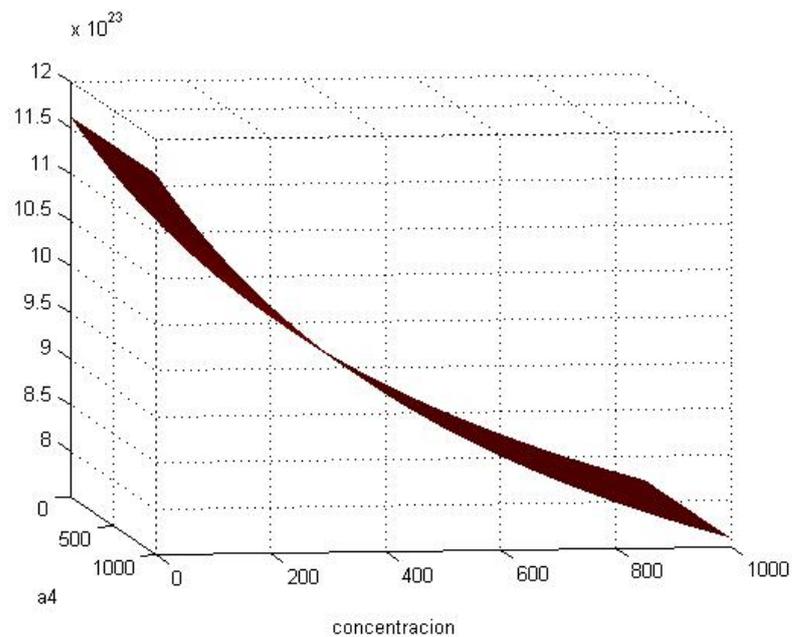


Figura 2.17: Derivada parcial de F respecto a k_f , variando el parámetro a_4 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 82.7\%$.

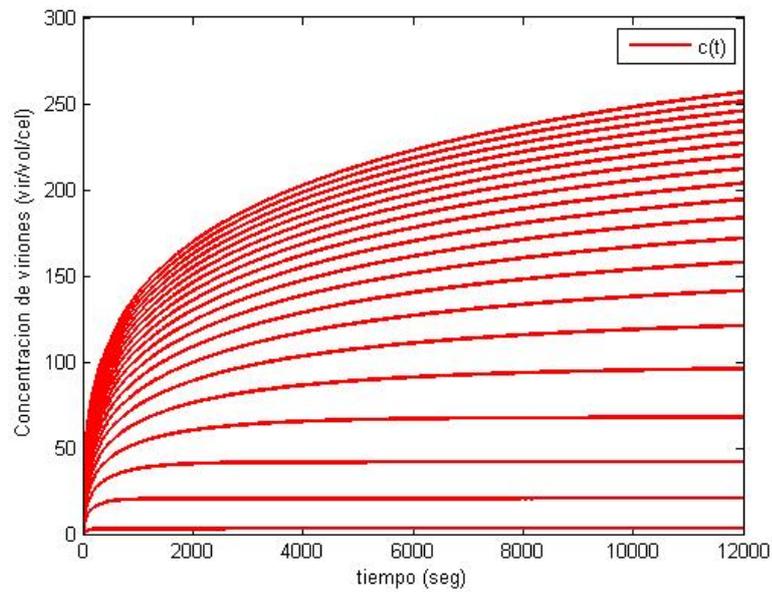


Figura 2.18: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000.0$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro a_5 que representa una concentración inicial.

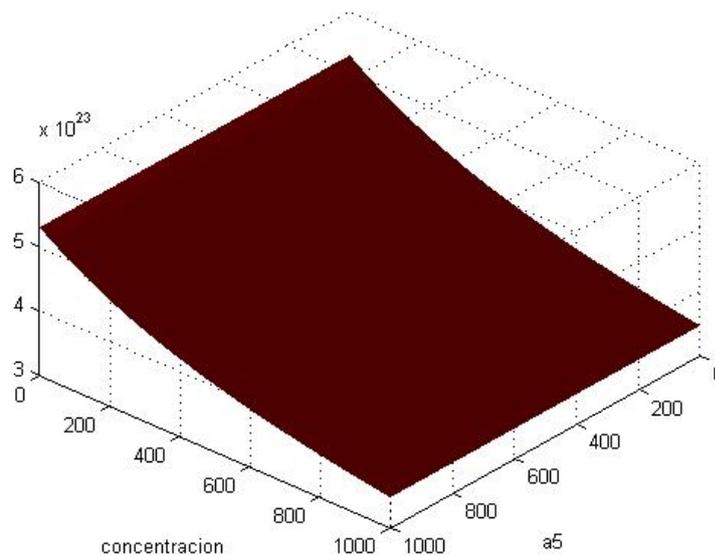


Figura 2.19: Derivada parcial de F respecto a k_f , variando el parámetro a_5 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 35.2\%$.

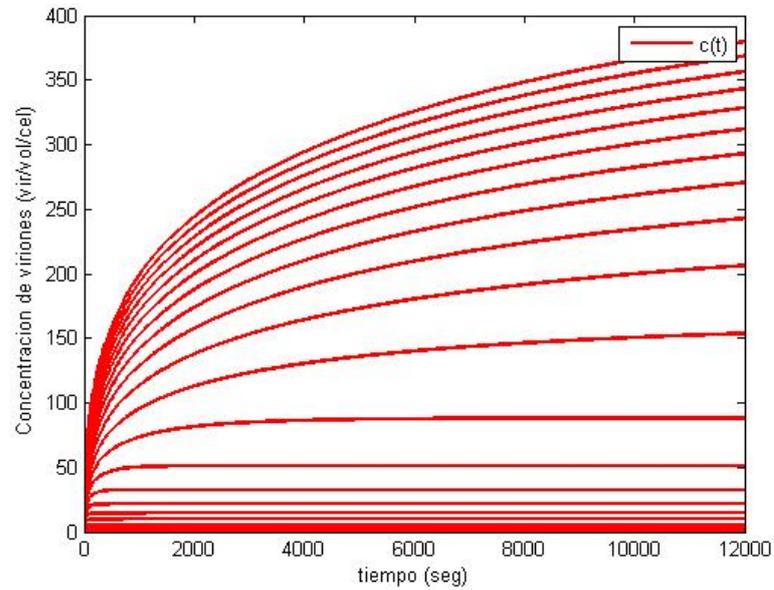


Figura 2.20: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000.0$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_5 = 1.2$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro a_6 que representa una concentración inicial.

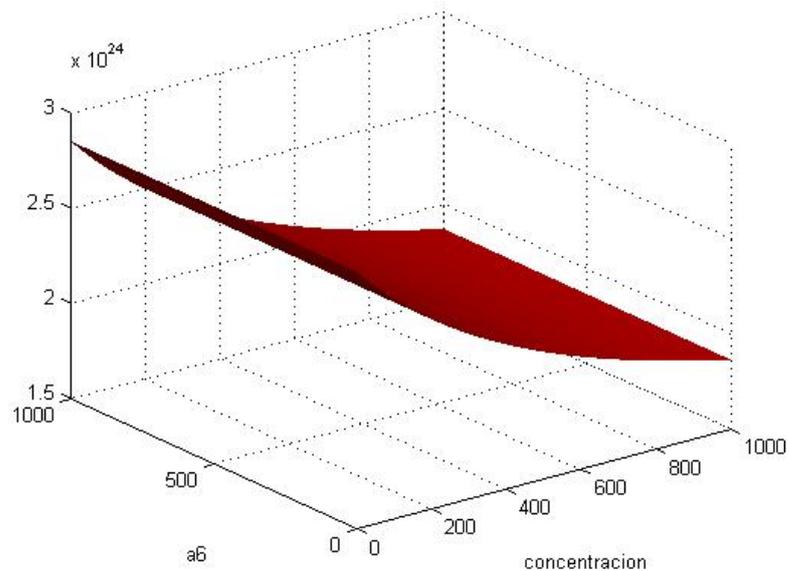


Figura 2.21: Derivada parcial de F respecto a k_f , variando el parámetro a_6 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 32.1\%$.

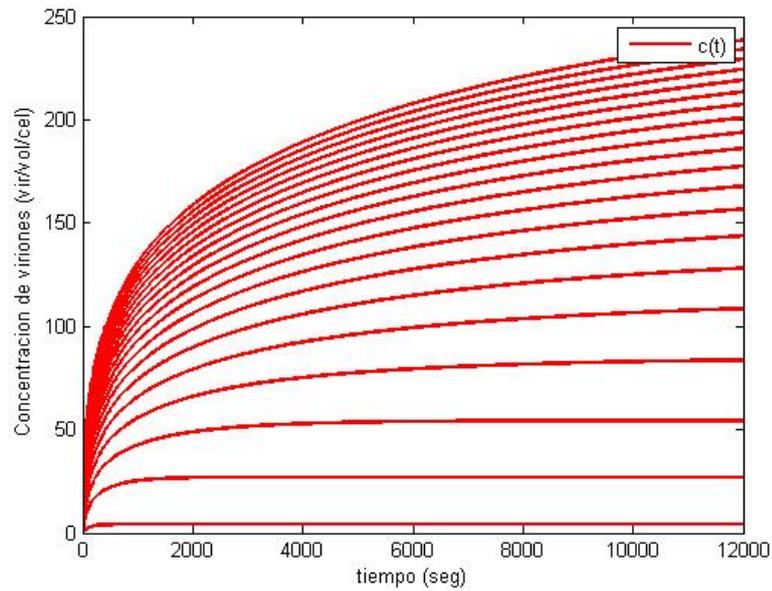


Figura 2.22: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_5 = 1.2$, $a_6 = 1.03$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro a_7 que representa una concentración inicial.

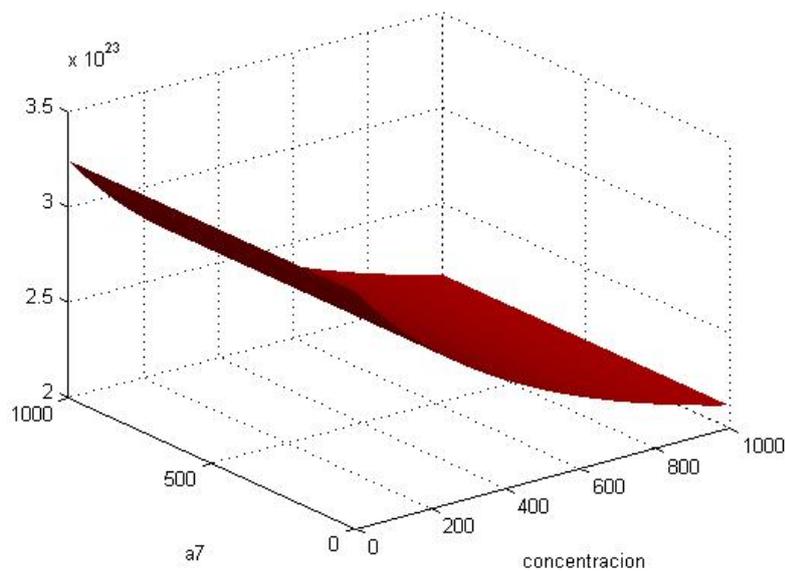


Figura 2.23: Derivada parcial de F respecto a k_f , variando el parámetro a_7 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 34.4\%$.

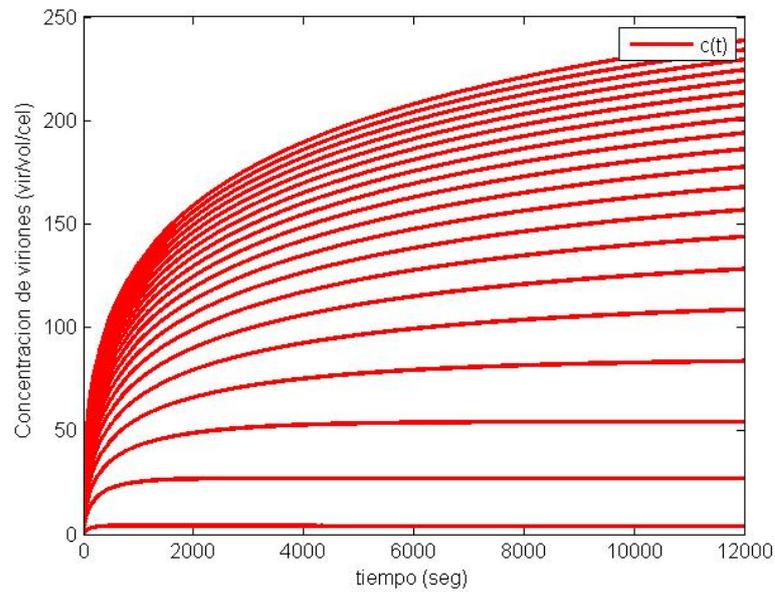


Figura 2.24: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_5 = 1.2$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$ y haciendo variar al parámetro a_8 que representa una concentración inicial.

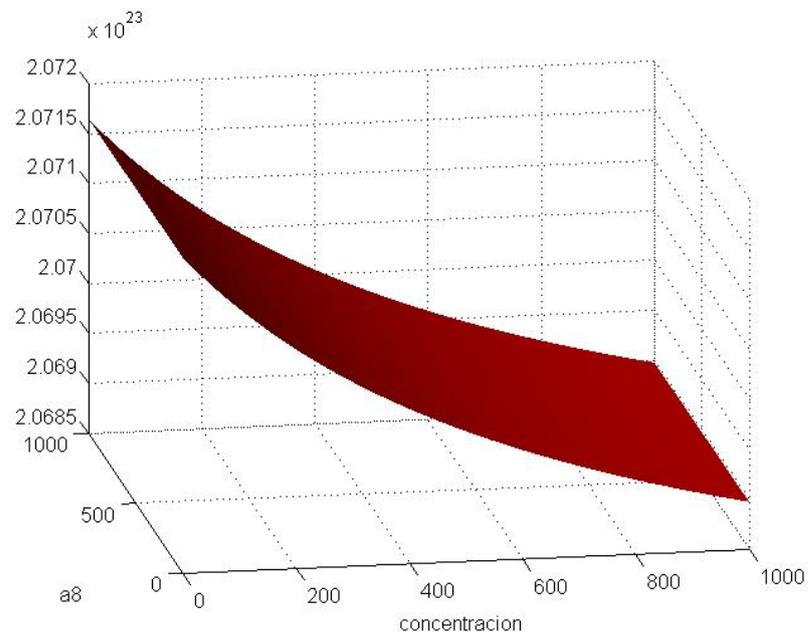


Figura 2.25: Derivada parcial de F respecto a k_f , variando el parámetro a_8 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 34.4\%$.

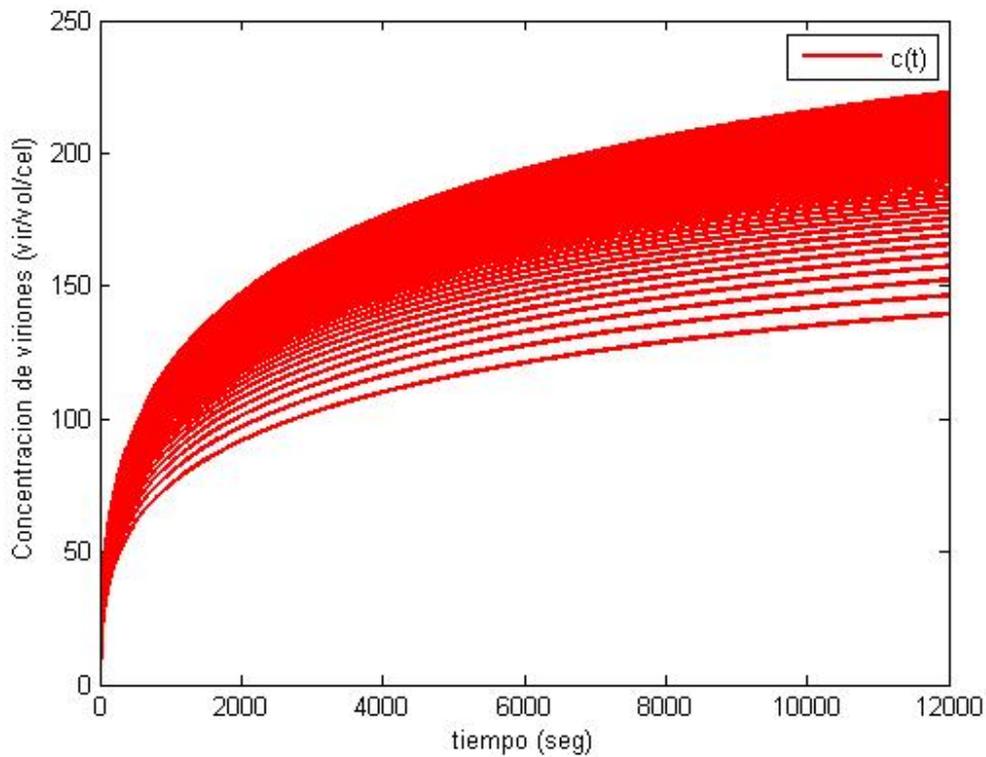


Figura 2.26: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro K_1 que representa la capacidad de carga.

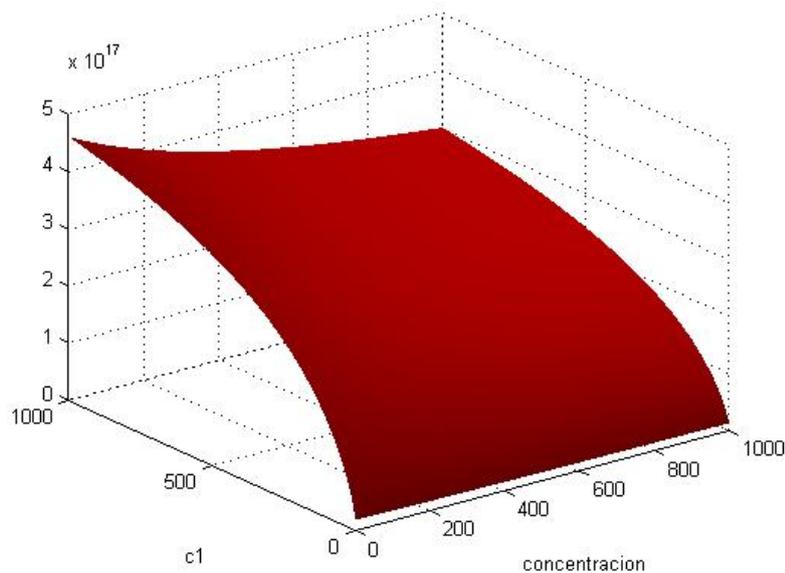


Figura 2.27: Derivada parcial de F respecto a a_j , variando el parámetro K_1 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 95.5\%$.

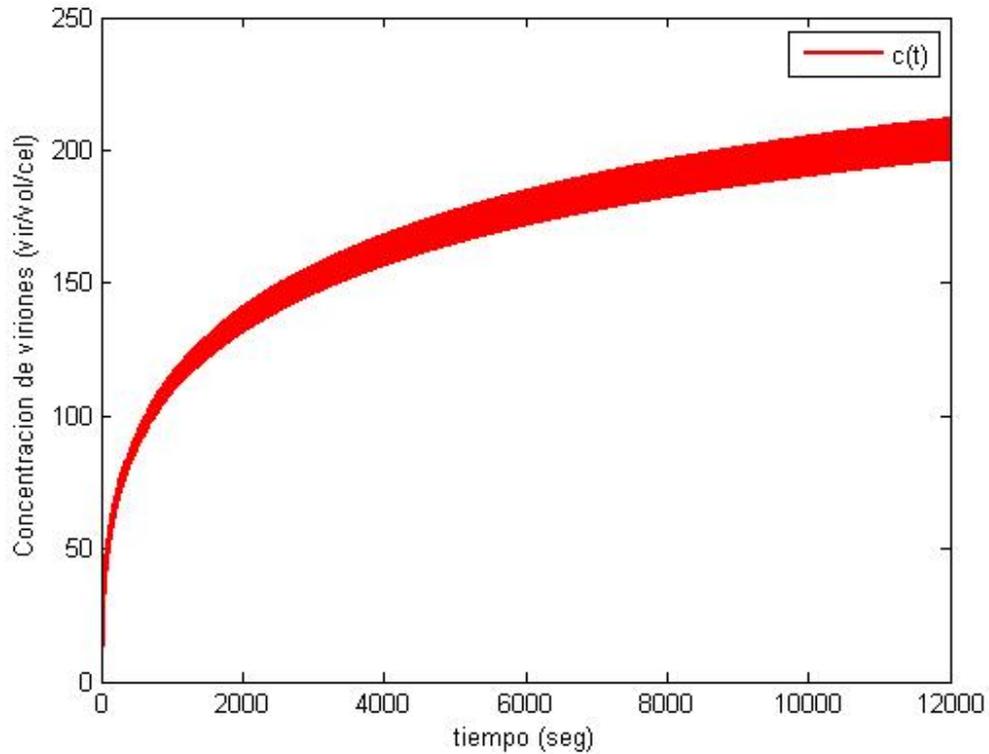


Figura 2.28: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000.0$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro K_2 que representa la capacidad de carga.

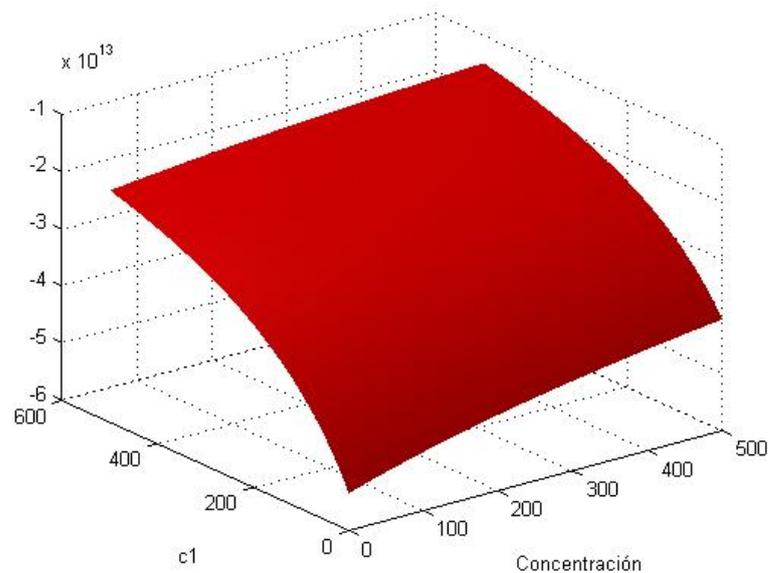


Figura 2.29: Derivada parcial de F respecto a K_j , variando el parámetro K_1 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 70.9\%$.

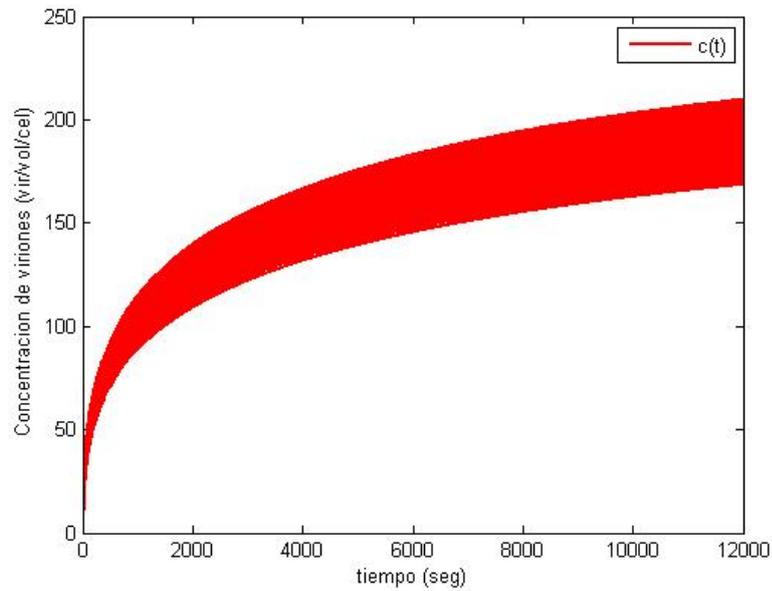


Figura 2.30: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000.0$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro K_3 que representa la capacidad de carga.

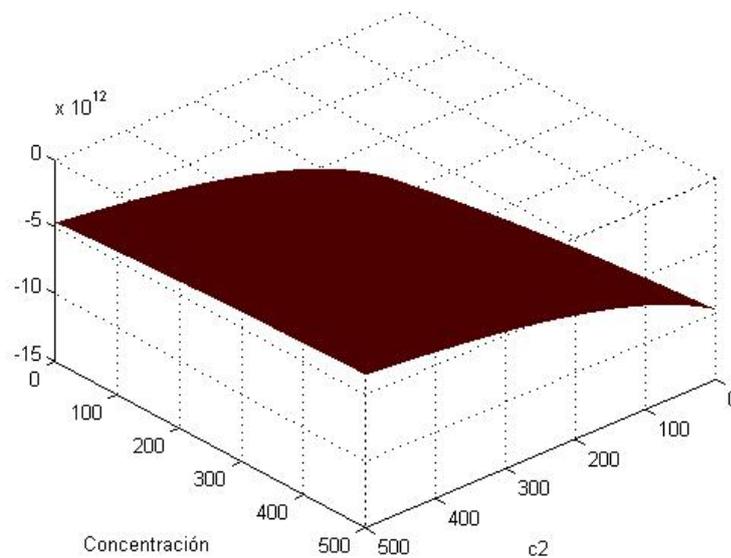


Figura 2.31: Derivada parcial de F respecto a K_j , variando el parámetro K_2 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 50.0\%$.

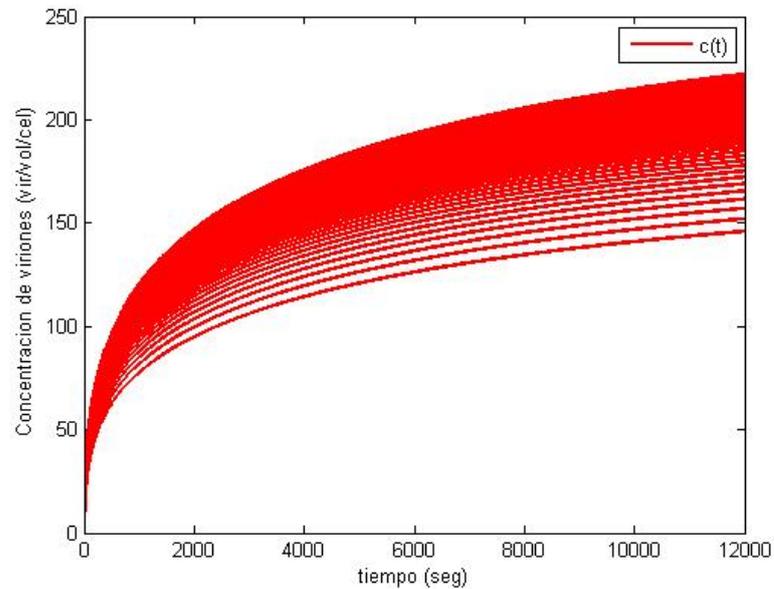


Figura 2.32: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $c_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000.0$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro K_4 que representa la capacidad de carga.

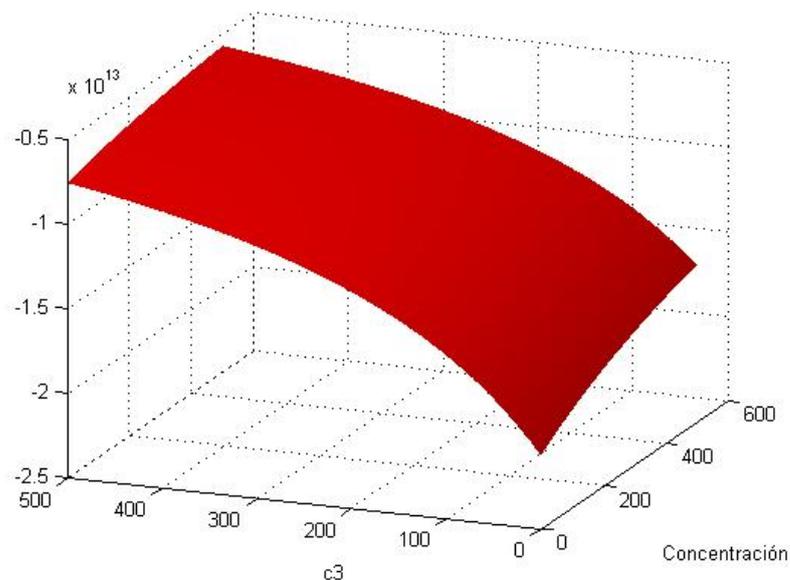


Figura 2.33: Derivada parcial de F respecto a K_j , variando el parámetro K_3 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 66.7\%$.

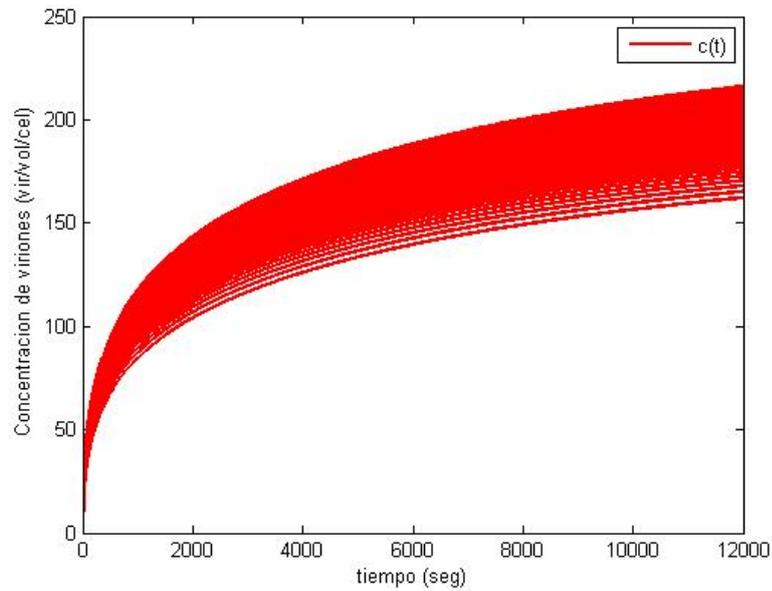


Figura 2.34: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000.0$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro K_5 que representa la capacidad de carga.

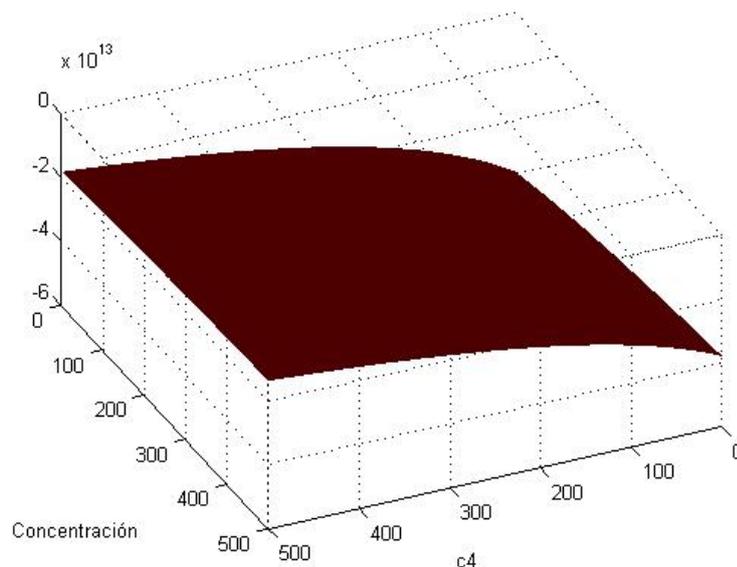


Figura 2.35: Derivada parcial de F respecto a K_j , variando el parámetro K_4 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 50.0\%$.

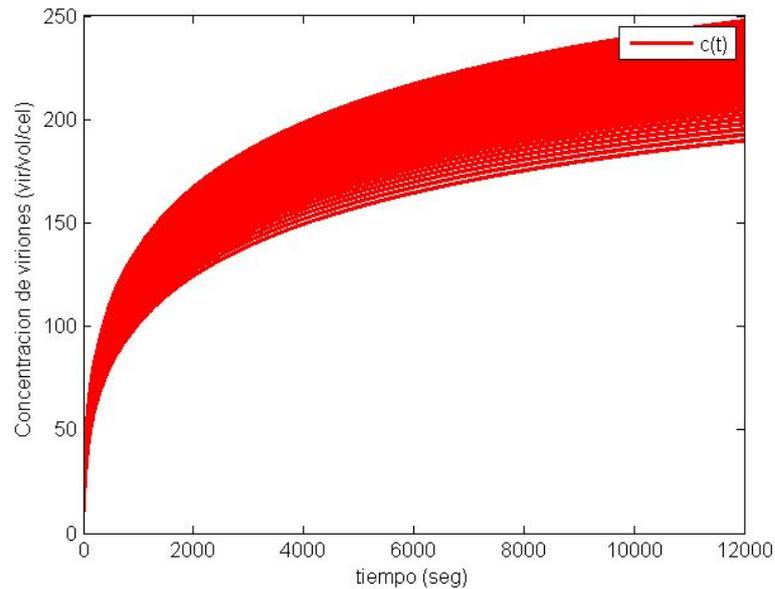


Figura 2.36: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000.0$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro K_6 que representa la capacidad de carga.

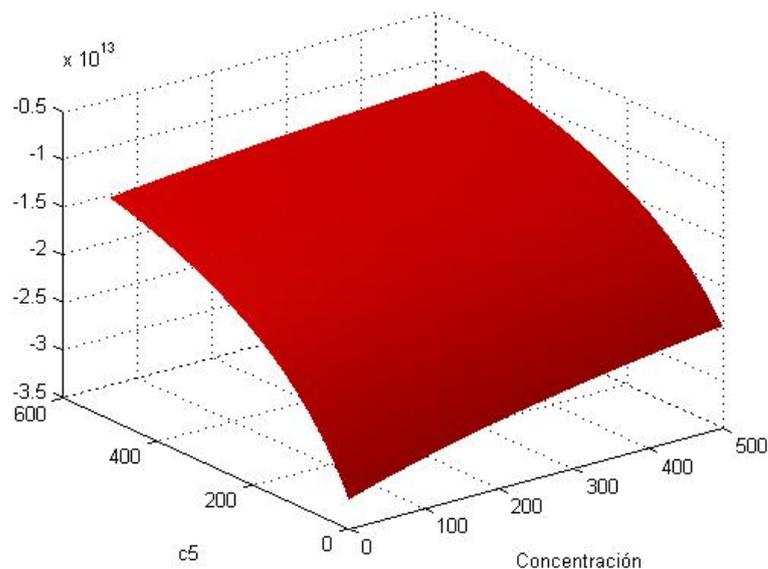


Figura 2.37: Derivada parcial de F respecto a K_j , variando el parámetro K_5 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 72.7\%$.

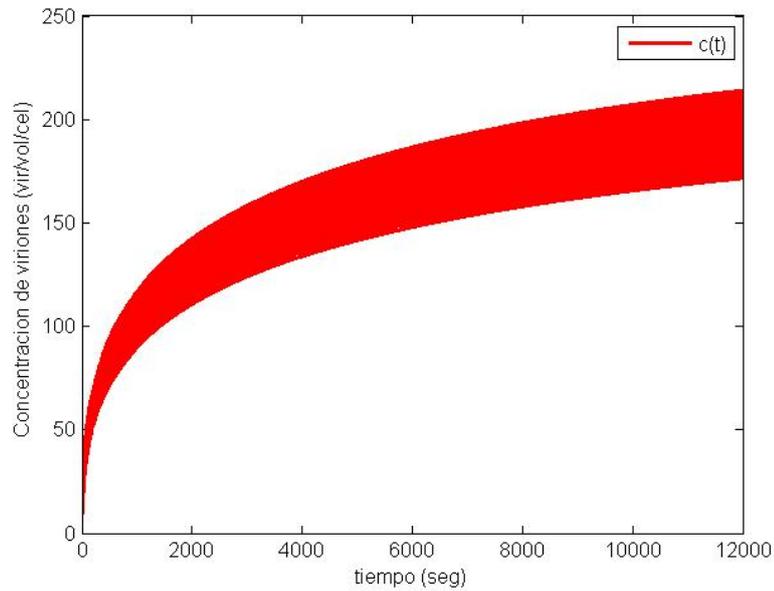


Figura 2.38: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 20.0$, $K_6 = 20.0$, $K_8 = 800.0$, $K_9 = 1000.0$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro K_7 que representa la capacidad de carga.

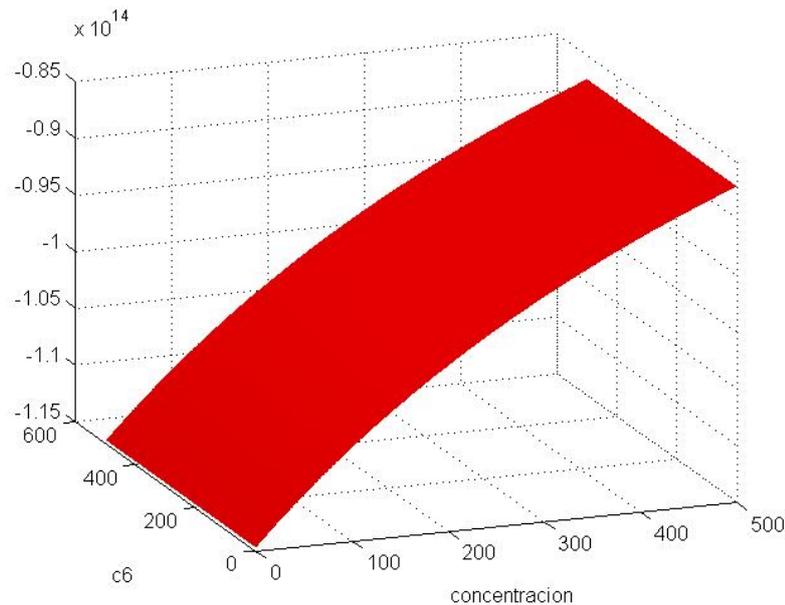


Figura 2.39: Derivada parcial de F respecto a K_j , variando el parámetro K_6 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 43.3\%$.

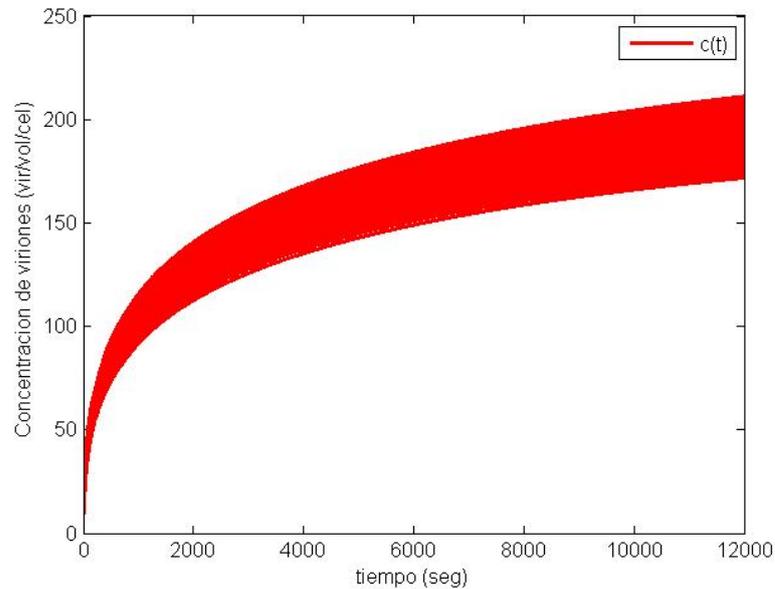


Figura 2.40: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 20.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_9 = 1000.0$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro K_8 que representa la capacidad de carga.

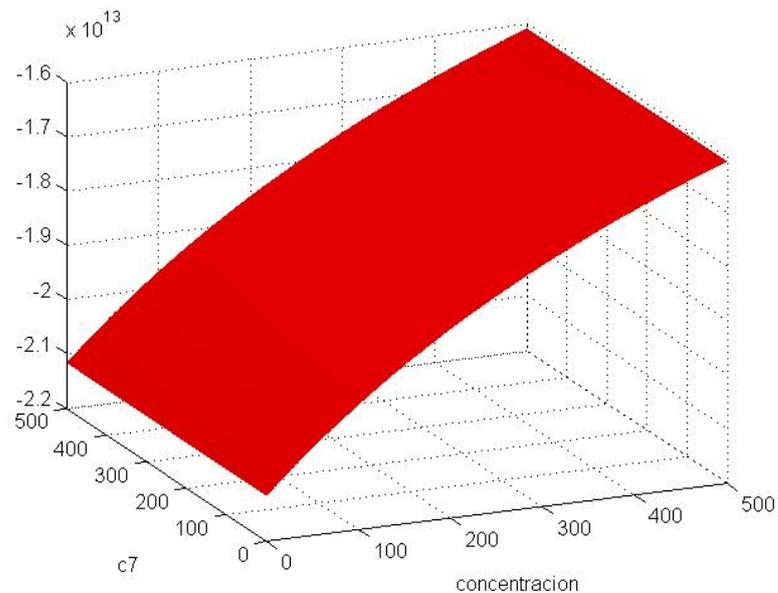


Figura 2.41: Derivada parcial de F respecto a K_j , variando el parámetro K_7 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 23.8\%$.

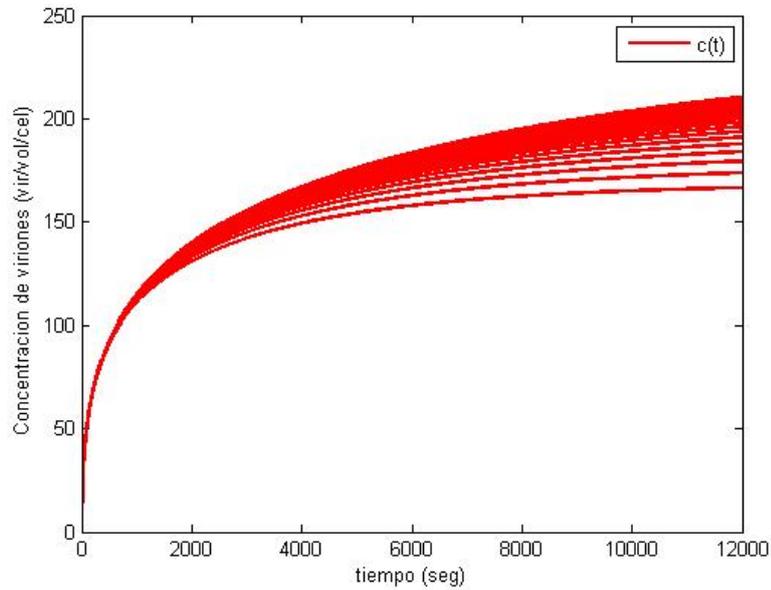


Figura 2.42: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros fijos son: $k_f = 0.37$, $k_d = 0.02$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$ y haciendo variar al parámetro K_9 que representa la capacidad de carga de la disociación.

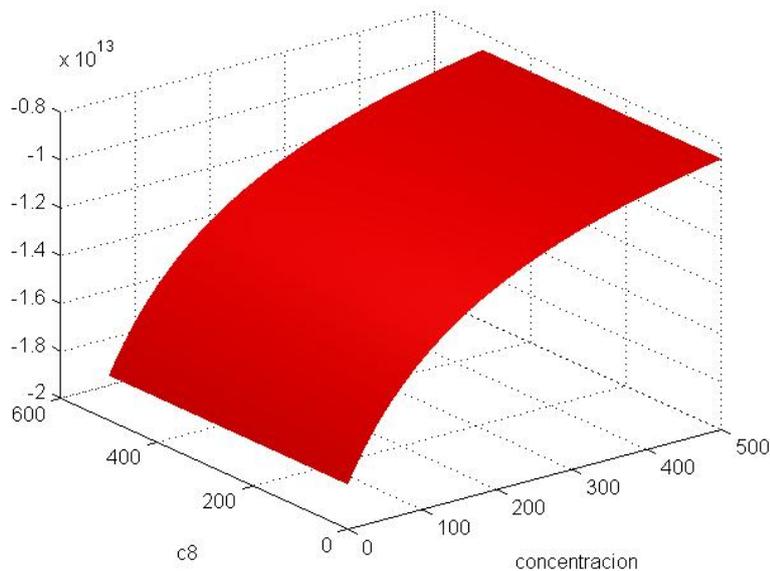


Figura 2.43: Derivada parcial de F respecto a K_j , variando el parámetro K_8 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 50.0\%$.

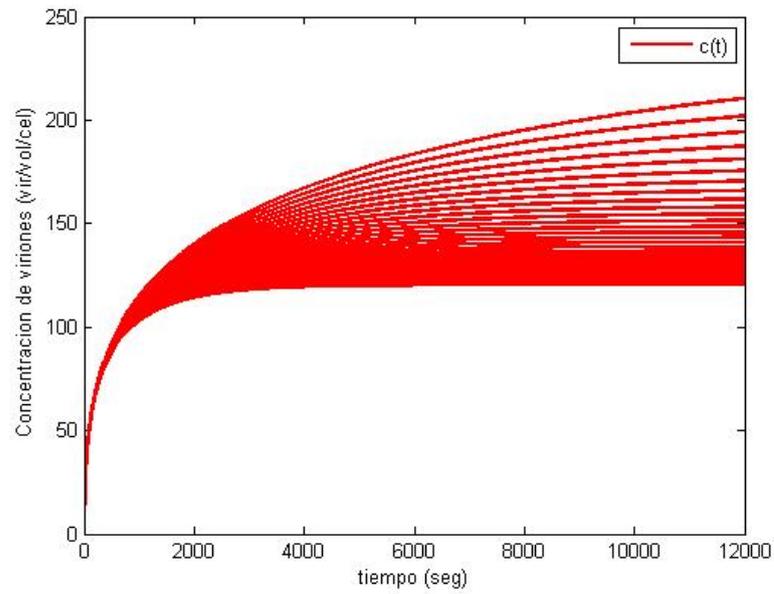


Figura 2.44: Solución numérica de la ecuación (2.7). Los parámetros son $k_f = 0.37$, $K_1 = 100.0$, $K_2 = 500.0$, $K_3 = 300.0$, $K_4 = 100.0$, $K_5 = 150.0$, $K_6 = 20.0$, $K_7 = 200.0$, $K_8 = 800.0$, $a_1 = 1.025$, $a_2 = 1.9$, $a_3 = 1.4$, $a_4 = 1.05$, $a_6 = 1.03$, $a_7 = 1.37$, $a_8 = 1.6$, variando el parámetro k_d , que representa la tasa de disociación.

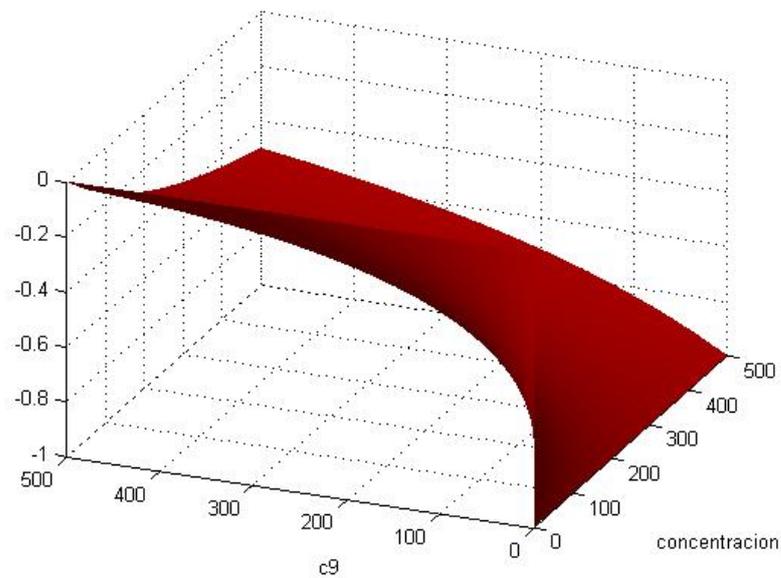


Figura 2.45: Derivada parcial de F respecto a k_d , variando el parámetro K_9 . Se observa un incremento $\Delta F \approx 100.0\%$.

SENSIBILIDAD DE LA CONCENTRACIÓN $y(t)$			
Caso	Número de figura	Parámetro	Sensibilidad
1	2.8	k_f	✗
2	2.10	a_1	✓
3	2.12	a_2	✓
4	2.14	a_3	✓
5	2.16	a_4	✓
6	2.18	a_5	✓
7	2.20	a_6	✓
8	2.22	a_7	✓
9	2.24	a_8	✓
10	2.26	K_1	✗
11	2.28	K_2	✗
12	2.30	K_3	✗
13	2.32	K_4	✗
14	2.34	K_5	✗
15	2.36	K_6	✗
16	2.38	K_7	✗
17	2.40	K_8	✗
18	2.42	K_9	✗
19	2.44	k_d	✗

Cuadro 2.2: En este cuadro se muestran los respectivos parámetros que más influyen sobre los cambios en la concentración de viriones recién formados. Destacan los parámetros a_j , los que corresponden con las concentraciones iniciales de los ribonucleoproteínas (RNPs), los cuales han sido señalados por medio de la marca ✓ en la tabla. Los que menos influyen, dado que no varían significativamente la concentración y fueron marcados con ✗, como se puede apreciar en las respectivas figuras.

SENSIBILIDAD PARAMÉTRICA DE $F(y)$					
Caso	Número de figura	$\partial F/\partial \square$	Parámetro	$\Delta F\%$	Sensibilidad
1	2.9	K_j	k_f	38.5	✗
2	2.11	k_f	a_1	100.0	✓
3	2.13	k_f	a_2	33.3	✗
4	2.15	k_f	a_3	34.9	✗
5	2.17	k_f	a_4	82.7	✓
6	2.19	k_f	a_5	35.2	✗
7	2.21	k_f	a_6	32.1	✗
8	2.23	k_f	a_7	34.4	✗
9	2.23	k_f	a_8	0.14	✗
10	2.25	a_j	K_1	95.5	✓
11	2.27	$K_{j \neq 1}$	K_1	70.9	✓
12	2.29	$K_{j \neq 2}$	K_2	50.0	✗
13	2.31	$K_{j \neq 3}$	K_3	66.7	✓
14	2.33	$K_{j \neq 4}$	K_4	50.0	✗
15	2.35	$K_{j \neq 5}$	K_5	72.7	✓
16	2.35	$K_{j \neq 6}$	K_6	43.3	✗
17	2.35	$K_{j \neq 7}$	K_7	23.8	✗
18	2.35	$K_{j \neq 8}$	K_8	50.0	✗
19	2.37	k_d	K_9	100.0	✓

Cuadro 2.3: En este cuadro mostramos lo que denominamos la sensibilidad paramétrica, o bien, lo sensible que es el modelo matemático (2.7), cuando derivamos el lado derecho de dicha ecuación diferencial respecto a distintos parámetros. Aquí no observamos un patrón bien definido de parámetros que determinen la sensibilidad del modelo. No obstante, destacan cambios significativos en las derivadas de F respecto a $\{k_f, a_j, K_{j \neq 1}, K_{j \neq 3}, K_{j \neq 5}, k_d\}$, tomando en cuenta que se obtuvieron valores $\Delta F > 50\%$.

Capítulo 3

Modelo cinético estocástico

En la realidad, los procesos presentan distintos tipos de fluctuaciones aleatorias, algunas debidas a las mediciones en sí mismas, otras son de carácter intrínseco del sistema bajo estudio y se conocen como fluctuaciones sistémicas [13]. En nuestro modelo matemático, hasta ahora, hemos supuesto que el comportamiento de la formación de un virión es determinista. Sin embargo, el proceso de formación se da dentro de escalas espaciales menores a las micras, y en tiempos de minutos a algunas horas, como ya hemos descrito en el primer capítulo. A continuación, nos proponemos hacer una descripción del modelo desde el punto de vista de un proceso aleatorio, en donde la formación del virión como su disociación puede presentar fluctuaciones, entre otras, térmicas [9], [14].

Un proceso estocástico es un sistema que evoluciona en el tiempo y está sujeto a fluctuaciones azarosas. Tal sistema se puede describir definiendo una familia de variables aleatorias $\{X(t)\}$, donde t es un punto en un espacio parametral T y donde, para cada $t \in T$, $X(t)$ es un punto en un espacio de estados S . También se puede interpretar al conjunto o familia de realizaciones $\{X(t)\}$ como la trayectoria de una partícula que se mueve al azar en el espacio S , siendo $X(t)$ su posición en el instante t . Un registro de una de esas trayectorias se conoce como realización del proceso. Dicho de otro modo, un proceso estocástico $\{X(t, s), t \in T, s \in \mathbb{R}\}$ es una colección de variables aleatorias. Es decir, para cada $t \in T$ y $s \in \mathbb{R}$, $X(t, s)$ es una variable aleatoria. En nuestro caso, el índice t se refiere al tiempo de producción de las distintas ribonucleoproteínas y s pertenece al espacio muestral. El proceso $X(t, s)$ lo interpretamos como la producción de cada ribonucleoproteína, como un proceso que transcurre en un tiempo aproximadamente continuo. El conjunto $T \subset \mathbb{R}$ denota precisamente al tiempo continuo [12].

3.1. Algoritmo de Gillespie

Los sistemas biológicos son por lo general muy complejos. Diversas reacciones, tales como la formación de dímeros, se consideran no lineales desde el punto de vista de las ecuaciones diferenciales. Dichas reacciones se pueden plantear inicialmente a partir de un modelo general de *ecuación maestra*, que involucra las transiciones continuas de probabilidad entre estados de la reacción, pero estas ecuaciones son difíciles de resolver tanto analítica como numéricamente. Gillespie en 1977 publicó un artículo donde muestra un algoritmo numérico que es equivalente a resolver la ecuación maestra de un sistema de reacciones químicas [28]. En realidad, el *algoritmo de Gillespie* fue propuesto por primera vez por Joseph L. Doob (1945) y Daniel T. Gillespie lo popularizó a mediados de los años 70's. El algoritmo tiene el propósito de proporcionar una alternativa a la integración de ecuaciones diferenciales de forma estocástica. En un esquema general de transiciones de probabilidad requeriríamos resolver una ecuación maestra, o una forma simplificada, la ecuación de Fokker-Planck, que se trata de ecuaciones en derivadas parciales de varias variables. Nuestro punto de partida en este capítulo es que el proceso de ensamblaje de los viriones lo vamos a describir y resolver estocásticamente empleando la Ecuación (2.7). Una característica importante del algoritmo es la generación de dos números aleatorios en cada paso de tiempo, uno sirve para determinar después de cuánto tiempo se llevará a cabo la próxima reacción (o ensamblaje en nuestro caso) y el segundo es para elegir cuál de las reacciones se producirá.

3.1.1. Ejemplo 1: Integración del modelo SIS

El algoritmo de Gillespie requiere especificar explícitamente los eventos aleatorios que ocurren. En el modelo SIS estocástico son relativamente simples de describir los eventos aleatorios: estado infeccioso y estado de recuperado. Por otro lado, de manera predeterminada se usa un tamaño de población relativamente pequeño ($N = 100$) para resaltar la estocasticidad como veremos en seguida. Supongamos que en el tiempo t tenemos X susceptibles y Y infecciosos, lo que forma el total de la población $N = X + Y$. Las ecuaciones cinéticas que poseen la información de las tasas a las que ocurren los eventos, están

dadas por el siguiente sistema

$$\frac{dX}{dt} = -\beta \frac{XY}{N} + \gamma Y, \quad (3.1)$$

$$\frac{dY}{dt} = \beta \frac{XY}{N} - \gamma Y. \quad (3.2)$$

Es decir, la transmisión de susceptible a infecciosos se produce en proporción a XY/N , con una constante de proporcionalidad igual a β , por otro lado, la recuperación se produce a una tasa γY , por lo que cualquier evento se produce a una tasa promedio total $\beta(XY/N) + \gamma Y$. Ahora bien, sea RAND_1 un número aleatorio uniforme entre 0 y 1 (pero sin incluir estos valores), el tiempo hasta que ocurre un evento, lo definimos mediante la siguiente expresión

$$\frac{-d \log(\text{RAND}_1)}{dt} = \beta \frac{XY}{N} - \gamma Y. \quad (3.3)$$

Lo que sugiere que, en realidad, cualquiera de los dos eventos en el sistema SIS, está distribuido de forma exponencial.

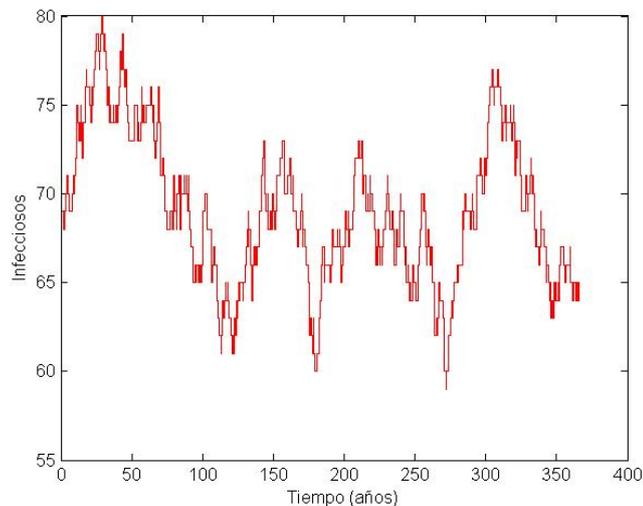


Figura 3.1: Una realización o trayectoria del número de infecciosos, mediante el algoritmo de Gillespie. No se aprecia ninguna tendencia de la trayectoria.

Para el modelo estándar SIR, consideramos que los eventos de transición entre estados ocurren de forma continua debido al tamaño de la población; sin embargo, la estocasticidad demográfica emerge como producto de las fluctuaciones o variaciones a nivel individual. En tal situación, ahora consideramos eventos discretos, de tal forma que los individuos se

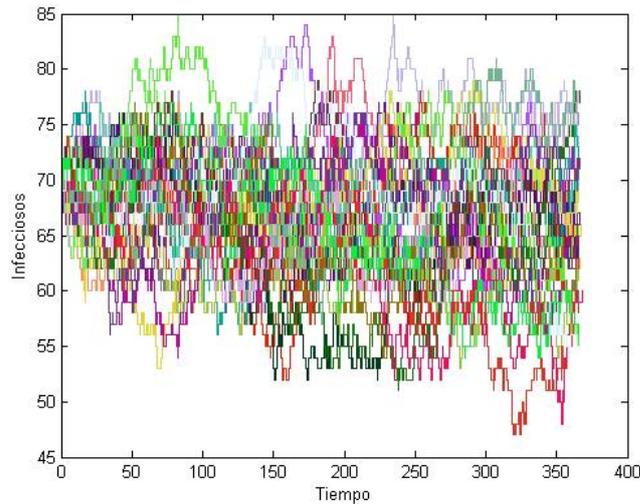


Figura 3.2: 30 realizaciones del número de infecciosos, mediante el algoritmo de Gillespie. Globalmente, se puede apreciar una tendencia del conjunto de trayectorias a agruparse con un patrón de dispersión.

cuentan como números enteros, de acuerdo con las siguientes reglas:

- Los nacimientos ocurren a una tasa μN : Resulta $X \rightarrow X + 1$.
- La transmisión de la enfermedad ocurre a una tasa $\beta XY/N$: Resulta $Y \rightarrow Y + 1, X \rightarrow X - 1$.
- La recuperación ocurre a una tasa γY : Resulta $Z \rightarrow Z + 1, Y \rightarrow Y - 1$.
- Las muertes de X, Y o Z ocurren a tasas $\mu X, \mu Y$ y μZ respectivamente: Resulta $X \rightarrow X - 1, Y \rightarrow Y - 1, Z \rightarrow Z - 1$.

Precisamente, el empleo del Método Directo de Gillespie, conduce a un escalamiento del tiempo de simulación con el tamaño de la población; es decir, las tasas absolutas de los eventos aumentan linealmente con el tamaño de la población N . Intuitivamente, en una población grande, los eventos individuales de transmisión y recuperación deben ser mucho más frecuentes que en una población pequeña, lo que refleja el hecho de que las tasas per cápita permanezcan constantes. Este aumento en las tasas de transición conduce a una disminución en el tiempo para el siguiente evento (δt) y por lo tanto, un aumento en el número de iteraciones necesarias para avanzar el modelo un período específico de tiempo [21].

3.1.2. Ejemplo 2: Reacciones químicas

Si R_j es una reacción elemental en un sistema bien mezclado, es razonable suponer que cada posible combinación de las moléculas reactantes R_j tiene la misma probabilidad c_j por unidad de tiempo para reaccionar. En otras palabras, $c_j dt$ es la probabilidad de que una combinación particular de moléculas ocurra en un intervalo de tiempo corto $(t, t + dt)$. En la literatura, c_j se conoce como la tasa constante estocástica de reacción. Si hay h_j diferentes combinaciones posibles de moléculas reactantes R_j en el estado n , entonces la propensidad $a_j(n)$ se puede escribir como $a_j(n) = c_j h_j(n)$. La forma de $h_j(n)$ depende del llamado orden de la reacción R_j . En la reacción bimolecular $X_1 + X_2 \rightarrow X_3$, la velocidad de reacción estocástica c_j es la probabilidad por unidad de tiempo de que un par de moléculas colisionen y se transformen. Dadas n_1 copias de reactivo X_1 y n_2 del reactivo X_2 , hay $n_1 n_2$ distintos pares posibles de moléculas reactantes disponibles para la reacción. La probabilidad por unidad de tiempo de cualquier par de moléculas reactivas, que experimentan la reacción, se obtiene sumando las probabilidades individuales de todos los pares $n_1 n_2$ de moléculas; es decir, $a_j(n) = c_j n_1 n_2$. El enfoque discreto de la simulación estocástica descompone el problema haciendo dos preguntas sucesivas: (i) ¿cuándo va a ocurrir la próxima reacción? y (ii) ¿qué tipo de reacción ocurrirá?

3.2. Tiempo de primer paso de la reacción

Supongamos que un proceso está en el estado n . El tiempo $T_0(n)$ que transcurre hasta la siguiente reacción es una variable aleatoria continua, que puede interpretarse como el tiempo de salida o final del estado n . Resulta que el tiempo de salida también es distribuido exponencialmente. Para ver esto, consideramos la probabilidad de que no ha ocurrido la reacción en un intervalo de longitud t . Dividimos el intervalo en un gran número K de subintervalos, cada uno de longitud $\Delta t = t/K$, tan corto que a lo más una reacción puede ocurrir en un subintervalo con probabilidad $a_j(n)\Delta T$. La probabilidad requerida, luego

de la independencia de intervalos no superpuestos, está dada por

$$\begin{aligned} \text{Prob}[T_0(n) > t] &= \lim_{K \rightarrow \infty} \left[\prod_j \left(1 - a_j(n) \frac{t}{K} \right) \right]^K, \\ &= \lim_{K \rightarrow \infty} \prod_j \left(1 - a_j(n) \frac{t}{K} \right)^K, \\ &= \prod_j \exp(-a_j(n)t) = \exp \left(-t \sum_j a_j(n) \right). \end{aligned}$$

Por lo tanto, el tiempo de salida $T_0(n)$ del estado n es exponencial con un parámetro $a_0(n) = \sum_j a_j(n)$, el cuál es la tasa de salida del estado n . La salida promedio el tiempo es simplemente el recíproco $1/a_0(n)$, que permite hacer una observación interesante. Dado que $a_0(n)$ aumentará (disminuirá) con un incremento (decremento) en la copia del número de especies reactantes, el tiempo medio de salida aumentará (disminuirá) en consecuencia. En otras palabras, números de copias grandes (pequeñas) de las especies reactivas conducirán a reacciones frecuentes (raras). Recordemos que sólo son frecuentes las reacciones que permiten la aproximación continua de un proceso intrínsecamente discreto.

Índice de la siguiente reacción. Si se sabe que se ha producido una reacción en el estado n , la probabilidad (condicional) de una reacción R_j se determina como sigue

$$\begin{aligned} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \text{Prob}[T_j(n) \leq \Delta t \mid T_0(n) \leq \Delta t] &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\text{Prob}[T_j(n) \leq \Delta t]}{\text{Prob}[T_0(n) \leq \Delta t]} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{a_j(n)\Delta t + o(\Delta t)}{a_0(n)\Delta t + o(\Delta t)} = \frac{a_j(n)}{a_0(n)}. \end{aligned}$$

Por lo tanto, el índice $J(n)$ de la siguiente reacción, que se sabe que ocurrió en el estado n , es una variable aleatoria discreta que toma valores j con probabilidad

$$\text{Prob}[J(n) = j] = \frac{a_j(n)}{a_0(n)}.$$

Generación de números aleatorios: El índice $J(n)$ tiene una función de distribución acumulativa complementaria

$$F(j) = \text{Prob}[J(n) \leq j] = \sum_{l=1}^j \frac{a_l(n)}{a_0(n)}.$$

Si u_2 es un número aleatorio uniforme en el intervalo $[0, 1]$, entonces

$$j = F^{-1}(u_2) = \underset{w}{\text{mín}}\{w : F(w) \geq u_2\},$$

es una muestra del índice aleatorio $J(n)$. Para el rango de valores tomados por J , la condición anterior es equivalente a

$$F(j-1) < u_2 \leq F(j).$$

Multiplicando ambos lados por $a_0(n)$ y conectando valores para $F(j)$ da el criterio

$$\sum_{l=1}^{j-1} < u_2 a_0(n) \leq \sum_{l=1}^j,$$

para que j sea una muestra del índice $J(n)$ de la siguiente reacción que se sabe que tiene que ocurrir en el estado n .

El algoritmo de Gillespie es un algoritmo iterativo con el que se incrementa o disminuye una población. En nuestro caso, en cada paso de tiempo se incrementa o disminuye la concentración del número de viriones ensamblados, de acuerdo con un criterio que pesa las distintas tasas presentes en el modelo cinético. Este esquema calcula primero el tiempo hasta el próximo evento, basado en las tasas acumulativas de todos los eventos posibles: se ensambla o disocia una proteína que conforma al virión. Luego, al convertir las tasas de eventos probables, se selecciona al azar uno de estos eventos. El tiempo y los números de cada clase se actualizan según el evento elegido. Este proceso se repite iterando el procedimiento a través del tiempo. La aleatoriedad afecta sólo a las probabilidades asociadas con los estados de la concentración $y(t)$, la incrementa o la disminuye en una unidad, y se supone que la actualización de cada sucesión consecutiva es independiente. No hay suposición relativa a la estocasticidad ambiental en el que está inmerso el sistema de ensamblaje. Finalmente, en su artículo de 1977, Gillespie esbozó dos alternativas a su metodología, matemáticamente equivalentes, *algoritmos de simulación estocástica* (SSAs): el método directo (descrito a continuación) y el *método de primera reacción*. El siguiente pseudocódigo proporciona información de la implementación estocástica que considera el

tamaño de la población.

1. Se etiquetan todos los posibles eventos $\{E_1, \dots, E_n\}$.
2. Para cada evento se determina la tasa a la cual ocurre, $\{R_1, \dots, R_n\}$.
3. La tasa a la cual ocurre cualquier evento es $R_{\text{total}} = \sum_{m=1}^n R_m$.
4. Se propone el tiempo hasta el próximo evento $-\delta t = \frac{1}{R_{\text{total}}} \log(\text{RAND}_1)$.
5. Se genera un nuevo número aleatorio RAND_2 . Se escribe entonces $P = \text{RAND}_2 \times R_{\text{total}}$.
6. El evento p ocurre si $\sum_{m=1}^{p-1} R_m < P \leq \sum_{m=1}^p R_m$.
7. El tiempo se actualiza, $t \rightarrow t + \delta t$, y el evento p se realiza.
8. Se regresa al paso 2.

En el caso de nuestro modelo tenemos dos eventos, la formación y la disociación de viriones. En el caso de la formación de viriones está ocurre a una tasa

$$k_f \prod_j^8 \left(a_j - \frac{y(t)}{y(t) + K_j} \right),$$

y una tasa de disociación

$$k_d \frac{y(t)}{y(t) + K_9}.$$

La tasa a la cual ocurre cualquier evento es, por tanto,

$$k_f \prod_j^8 \left(a_j - \frac{y(t)}{y(t) + K_j} \right) + k_d \frac{y(t)}{y(t) + K_9}.$$

Los resultados de la integración numérica, mediante el algoritmo de Gillespie, de la ecuación (2.7), se muestran en las siguientes Figuras, de la 3.3 a la 3.7.

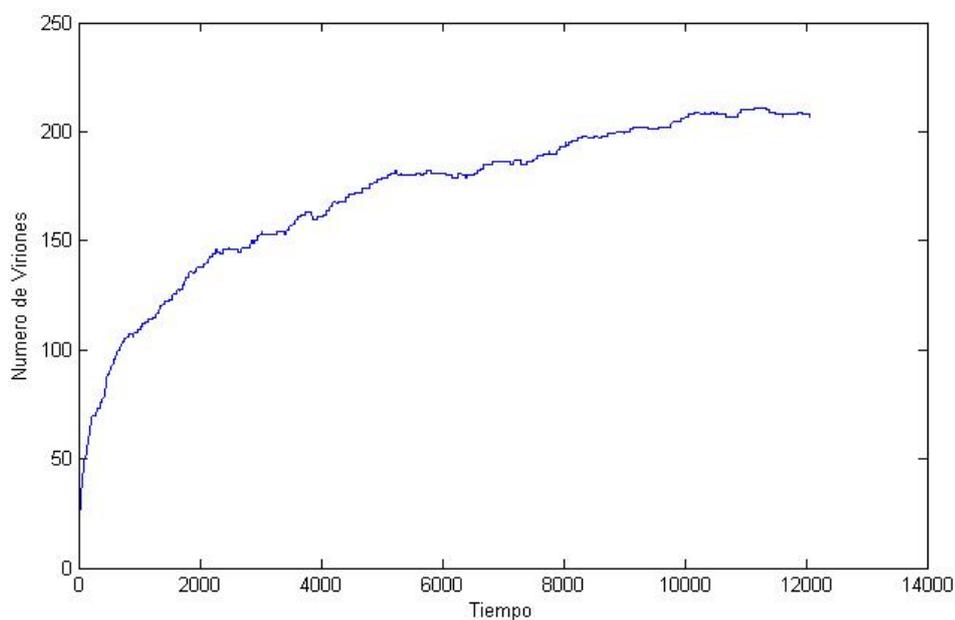


Figura 3.3: Solución numérica de la Ecuación (2.7) mediante el algoritmo de Gillespie con una sola realización (trayectoria).

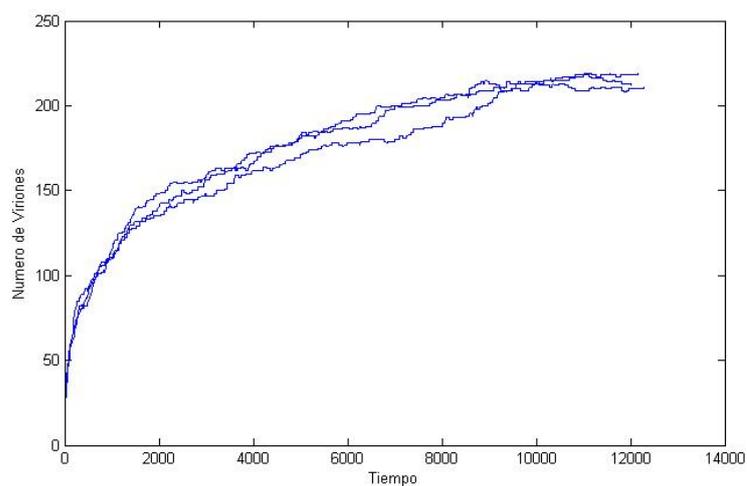


Figura 3.4: Solución numérica de la Ecuación (2.7) mediante el algoritmo de Gillespie con tres realizaciones (trayectorias).

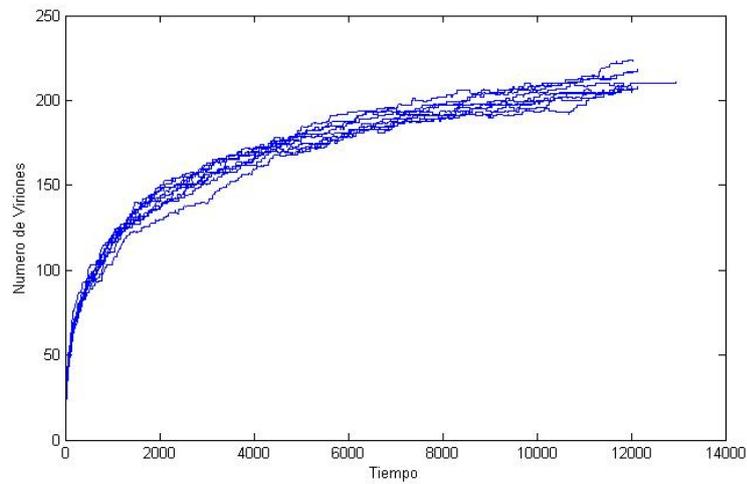


Figura 3.5: Solución numérica de la Ecuación (2.7) mediante el algoritmo de Gillespie con diez realizaciones (trayectorias).

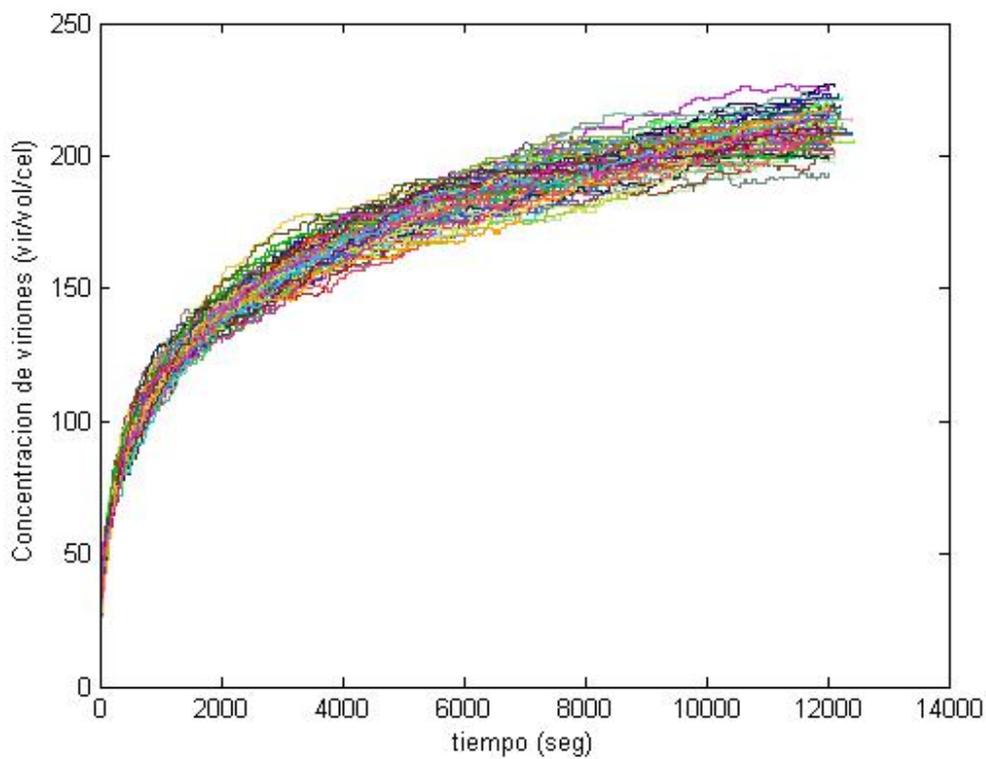


Figura 3.6: Varias soluciones numéricas de la Ecuación (2.7) mediante el algoritmo de Gillespie con cien realizaciones (trayectorias).

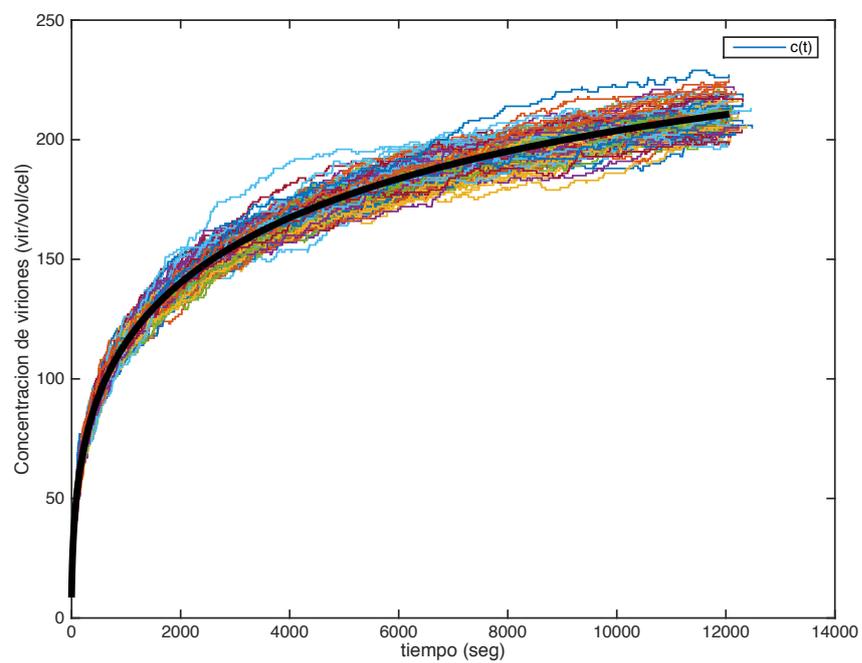


Figura 3.7: Solución numérica de la Ecuación (2.7) mediante el algoritmo de Gillespie con cien realizaciones (trayectorias) y la solución numérica del modelo determinista, mostrada con una línea negra continua.

Capítulo 4

Conclusiones

En este trabajo nos propusimos el siguiente objetivo general: “plantear un modelo matemático de empaquetamiento del genoma del virus de influenza A, justo antes de la fusión con la membrana celular huésped”, lo cual lo conseguimos con el planteamiento y análisis de la ecuación (2.7). Los objetivos particulares los alcanzamos en las secciones “ 2.6.1 Algunos resultados” y en “ 3.2 Tiempo de primer paso de la reacción”.

Al final de la Subsección 2.6.1, mostramos dos tipos de gráficas, por un lado, las numeradas por pares a partir de la 2.8, y representan la cinética; es decir, la evolución del ensamblaje del virus (por unidad de volumen) contra el tiempo. Según nuestros resultados, la concentración $y(t)$ alcanza valores en el orden de las centenas (viriones por unidad de volumen), en completo acuerdo con los valores preescritos de las capacidades de carga. Lo anterior se desarrolla en tiempos de decenas de miles de segundos, que corresponde aproximadamente a 3 horas y media.

De la Figura 2.8 a la Figura 2.44 (sólo las pares), se puede observar, como mencionamos arriba, la evolución en el tiempo de la concentración de nuevos viriones formados a partir de las 8 ribonucleoproteínas (vRNPs). Esta situación es determinista. De hecho, en todos estos casos, desde el punto de vista matemático, observamos un comportamiento creciente y monótono. El modelo (2.7) contiene explícitamente términos de formación y uno de disociación según el siguiente esquema:

$$\frac{dy}{dt} = \text{formación} - \text{disociación}.$$

En cambio, la solución numérica explícita $y(t)$ no los manifiesta directamente, por lo que sólo observamos el efecto global de ambos términos sobre el resultado $y(t)$, asumiendo,

desde luego, que la formación y disociación son procesos continuos en el tiempo.

En la Tabla 2.2 hacemos un resumen del comportamiento de la concentración y cuando variamos sus parámetros (dejando fijos todos los demás). La tabla muestra cómo se perturba esta variables ante cambios en los parámetros. En particular, es notable la Figura 2.30, en donde se muestran muy pocas perturbaciones en y , bajo variaciones de la capacidad de carga K_2 . El resto de las figuras, en donde se muestran variaciones en otras capacidades de carga, consistentemente tampoco se observan grandes perturbaciones en la concentración. En términos prácticos podríamos concluir, en consecuencia, que la tasa a la que se consume la cantidad inicial de cada proteína (dichos términos dependen de las capacidades de carga), para formar el virión, no impacta significativamente en la concentración final de viriones. En cambio, variar tal concentración inicial de cada vRNP, si es vital en el comportamiento gobal de la concentración y a lo largo del tiempo. Algunos valores de los parámetros que empleamos para obtener las siguientes gráficas son, en cierta medida, arbitrarios y otros fueron obtenidos de la principal fuente bibliográfica, ver [15], aunque tratamos de ser consistentes asignado los mismos valores en todos los experimentos numéricos.

Por otro lado, las gráficas numeradas por impares nos muestran lo que denominamos la sensibilidad del modelo. Al respecto, los valores en el eje vertical nos representan, en resumen, las variaciones en la sensibilidad del modelo ΔF , ver Ecuación (2.18). Por ejemplo, en la Gráfica 2.9, el eje vertical muestra una escala de 10^{23} unidades, pero en realidad lo que debemos poner atención es en el incremento porcentual de esta cantidad, la cual adopta valores aproximados de -6.5×10^{23} a -4.0×10^{23} , que se traduce en un incremento porcentual de aproximadamente $\Delta F = 38.5\%$. En la Tabla 2.3 mostramos los principales resultados de estas simulaciones numéricas y destaca, nuevamente, los Casos 2, 3 y 4. Ahí se puede observar como es que las variaciones de las concentraciones iniciales $\{a_j\}$ de los vRNPs son cruciales en el comportamiento del lado derecho de la Ecuación (2.7); es decir, del funcional $F(y)$.

En el Capítulo 3 presentamos el algoritmo de Gillespie, como una versión estocástica de integrador numérico. Lo anterior significa que el proceso de integración de la ecuación diferencial (2.7), se realiza seleccionado tiempos de avance discretos y aleatorios, asignando valores iterativamente con un criterio de aceptación o rechazo dependiendo de los

coeficientes de la misma ecuación diferencial. Lo anterior nos condujo a las Figuras de la 3.3 a la 3.7. En tales figuras se pueden observar dos importantes características. La primera es que se conserva la tendencia a crecer como en las gráficas de la solución determinista; es decir, un crecimiento sostenido, pero para nada monótono. Justamente esta última observación nos conduce a afirmar que las fluctuaciones aleatorias en esta Figuras (3.3 a la 3.7), son un efecto del método de integración. Adicionalmente, este último efecto tiene una interpretación biológica directa. El efecto del balance entre la formación y la disociación se manifiesta por medio de estas fluctuaciones en las curvas solución discretas y_n . Lo anterior es algo que esperaríamos observar en la realidad; es decir, en las mediciones se podrían determinar concentraciones de viriones por unidad de volumen con cierta tendencia, pero con mucha variabilidad o fluctuaciones alrededor de valores medios, como se observa en la Figura 3.7. De hecho, en dicha figura se observa superpuesta una línea negra que indica la solución numérica determinista, cubierta alrededor por trayectorias solución fluctuantes. En este caso, el esquema del modelo se puede resumir de la siguiente forma:

$$\frac{dy}{dt} = \text{formación} - \text{disociación} + \varepsilon(t),$$

en donde el último término, $\varepsilon(t)$, se refiere a un ruido aditivo que se pudiera asociar con el baño térmico en donde están sumergidas las proteínas que formarán los viriones dentro de una célula. Debemos reconocer que, en realidad, la naturaleza de este término estocástico no es claro del todo, pero conceptualmente es un avance en la comprensión del fenómeno de formación de nuevos virus, ya que es un aspecto que el modelo determinista no proporciona. En nuestra opinión, debe existir un balance entre lo determinista y lo aleatorio en el fenómeno y, dependiendo de las escalas de que se trate, puede ser que domine un mecanismo u otro.

Finalmente, revisamos el proceso biológico del proceso de lisis en una célula dividido por etapas, estudiando la última etapa de dicho proceso centrándonos en la Ecuación (2.7). Este modelo cinético es nuestro punto de partida para plantear el modelo adecuado que describe el ensamblaje de los viriones antes de emerger de la célula. Tomamos en cuenta la ecuación (2.5), en particular la tasa de formación y disociación tipo Michaelis-Menten y la incorporamos en nuestra ecuación (2.7). Es a este modelo cinético que lo trabajamos bajo

el esquema del algoritmo de Gillespie. Ambas metodologías, determinista y estocástica, nos permiten hallar una aproximación a la solución de la ecuación diferencial planteada. En los procesos celulares dominan las fuerzas aleatorias sobre las deterministas, por lo que el algoritmo de Gillespie es adecuado para permitirnos integrar numéricamente la solución del modelo de ensamblaje de viriones, y en el aspecto computacional es suficientemente simple para implementarse. El objetivo de la modelación matemática no es substituir los experimentos, sino más bien tratar de optimizar metodologías que se puedan implementar en los experimentos; por ejemplo, en el diseño del mismo experimento, o para obtener información útil del experimento guiado por un modelo, sus parámetros y un procedimiento matemático para obtener sus valores, siempre y cuando tenga significado biológico.

Capítulo 5

Apéndice

5.1. Método de Runge-Kutta de cuarto orden.

Se define el problema de valor inicial como

$$y' = f(x, y), \quad y(x_0) = x_0.$$

Entonces el método R-K de cuarto orden para este problema está dado por la siguiente ecuación

$$y_{i+1} = y_i + h/6(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4),$$

donde

$$k_1 = f(x_i, y_i),$$

$$k_2 = f(x_i + h/2, y_i + k_1 h/2),$$

$$k_3 = f(x_i + h/2, y_i + k_2 h/2),$$

$$k_4 = f(x_i + h, y_i + k_3 h).$$

El método de Runge-Kutta de cuarto orden usa múltiples estimaciones de la pendiente para obtener una mejor pendiente promedio en el intervalo, cada una de las k 's representa una pendiente. La ecuación entonces representa un promedio ponderado de éstas para establecer una mejor pendiente.

Capítulo 6

Glosario

- Bioma. Conjunto de ecosistemas característicos de una zona biogeográfica, que está definido a partir de su vegetación y de las especies animales que predominan.
- ADN. Ácido desoxirribonucleico, material hereditario de las células y de algunos virus.
- Dímero. Es una molécula compuesta por dos unidades similares o monómeros enlazados.
- Endocitosis. Forma de transporte activo en el que una célula transporta a su interior moléculas (por ejemplo, proteínas).
- Glicoproteínas. Moléculas compuestas por una proteína unida a uno o varios glúcidos, simples o compuestos. Destacan entre otras funciones la estructural y el reconocimiento celular, cuando están presentes en la superficie de las membranas plasmáticas.
- Heterodímero. Molécula formada por dos componentes diferentes, pero estrechamente relacionados, como una proteína compuesta por la unión de dos cadenas separadas.
- Lisis. Proceso de ruptura de la membrana de células o bacterias que produce la salida del material intracelular.
- Proteína matriz. El término proteína matricial se usa para describir una proteína que forma una capa en el interior de la envoltura viral. Las proteínas matriciales no se conservan en todas las familias de virus. Las proteínas de la matriz desempeñan

funciones importantes en el ensamblaje del virus, ya que forman enlaces o puentes entre las nucleocápsidas, núcleos y la envoltura.

- Quimiostato. Sistema en el que la composición química se mantiene a un nivel controlado, especialmente para los microorganismos del cultivo.
- Ribosomas. Estructuras compuestas por RNA y proteínas donde se fabrican nuevas proteínas.
- RNA. Ácido ribonucleico, implicado en la síntesis de proteínas como RNA mensajero, RNA de transferencia y RNA ribosómico.
- Virus. Elemento genético que contiene ARN o ADN rodeado por una cápsida proteica y se replica sólo en el interior de las células hospederas.
- Ribonucleoproteína (RNP) es una nucleoproteína que contiene RNA; es decir, es un compuesto que combina tanto ácido ribonucleico como proteína. Es uno de los componentes principales del nucleoplasma.
- Transferencia horizontal de genes (HGT, por sus siglas en inglés). Consiste en la transmisión del genoma o parte de éste de un organismo a otro que no forma parte de su descendencia.

Capítulo 7

Bibliografía

Bibliografía

- [1] J. W. Yewdell and J. R. Bennink, *Overview of Virial Pathogens*, en *The Immune Response of Infection*, Edited by S. H. E. Kaufmann, B. T. Rouse, and D. L. Sacks, 2011, ASM Press, Washington, DC.
- [2] A. S. Perelson, A. U. Neumann, M. Markowitz, J. M. Leonard, and D. D. Ho, *HIV-1 Dynamics in Vivo: Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-Span, and Viral Generation Time*, *Science*, 271, 15 March 1996.
- [3] A. T. Dinh, T. Theofanous, and S. Mitragotri. *A Model for Intracellular Trafficking of Adenoviral Vectors*, *Biophys. J.*, Vol. 89, Sep. 2005, 1574-1588
- [4] E. C. Hutchinson, J. C. von Kirchbach, J. R. Gog, and P. Digard (2010) *Genome Packaging in Influenza A Virus*, *J Gen Virol.* 2010 Feb; 91(Pt 2):313-28. doi: 10.1099/vir.0.017608-0. Epub 2009 Dec 2.
- [5] D. Wordaz (2007) *Killer Cell Dynamics: Mathematical and Computational Approaches to Immunology*, Springer.
- [6] E. Domingo (2016) *Virus as Populations: Composition, Complexity, Dynamics, and Biological Implications*, Amsterdam, Academic Press - Elsevier.
- [7] D. R. Harper (2012) *Viruses: Biology, Applications, Control*, New York, Garland Science.
- [8] H. van den Berg (2011) *Mathematical Models of Biological Systems*, Oxford University Press.
- [9] P. Nelson (2005) *Física Biológica: Energía, Información, Vida*, Ed. Reverté.

- [10] O. Diekmann and J. A. P. Heesterbeek (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*, Wiley.
- [11] M. J. Keeling and P. Rohani (2008) *Modeling Infectious Diseases: In Humans and Animals*, Princeton.
- [12] C. Rodney. (1976) *Procesos estocásticos*, Limusa, 1a ed.
- [13] R. C. Smith (2014) *Uncertainty Quantification: Theory, Implementation, and Applications*, SIAM.
- [14] D. S. Goodsell (1998) *The Machinery of Life*, Copernicus An Imprint of Springer-Verlag.
- [15] F. S. Heldt, T. Frensing, and U. Reich. *Modeling the Intracellular Dynamics of Influenza Virus Replication to Understand the Control of Viral RNA Synthesis*, Journal of Virology, Vol. 86, Jul. 2012, pp. 7806-7817
- [16] G. J. Mitchell, K. Wiesenfeld, D. C. Nelson and J. S. Weitz, *Critical cell wall hole size for lysis in Gram-positive bacteria*, J. R. Soc. Interface 10: 20120892.
- [17] H. L. Kaufman, F. J. Kohlhapp and A. Zloza, *Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs*, Nat. Rev. Drug Discovery, 14, Sep. 2015, 642-662.
- [18] M. W. Hirsch, and S. Smale (1978) *Diferential Equations, Dynamical Systems and Linear Algebra*. Springer-Verlag, 3rd Ed.
- [19] J. W. Choi, J.-S. Lee, S. W. Kim, C.-O. Yun, *Evolution of oncolytic adenovirus for cancer treatment*, Advanced Drug Delivery Reviews, 64 (2012) 720-729.
- [20] K. R. Ghusinga, J. J. Dennehy, and A. Singh. *First-passage time approach to controlling noise in the timing of intracellular events*, PNAS, 114, 693-698, 2017.
- [21] J. Keeling and P. Rohani. *Modeling Infectious Diseases In Humans and Animals*, Princeton University Press, 1a ed., 2003.

- [22] L. Peliti, *Shapes and Fluctuations in Membranes*, In H. Flyvbjerg, J. Hertz, M. H. Jensen, O. G. Mouritsen, and K. Sneppen (Eds.), *Physics of Biological Systems: From Molecules to Species*, Lecture Notes in Physics, Volume 480, 1997.
- [23] M. Zavala y A. López, *Virus influenza: Enigma del pasado y del presente*, Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Mex, Volumen 12, número 4, Oct. - dic. 1999, 290-299.
- [24] M. Ullah, W. Olaf, *Stochastic approaches for systems biology*, Springer, 2011.
- [25] M. Breibart, and F. Rohwer *Here a virus, there a virus, everywhere the same virus?*, Trends Microbiol. 2005 Jun;13(6):278-84.
- [26] M. W. Hirsch, S. Smale, and R. L. Devaney *Differential Equations, Dynamical Systems, and an Introduction to Chaos*, Elsevier, 2nd Ed, 2004.
- [27] D. M. Lerner, J. M. Deutsch and G. F. Oster. *How does a virus bud?* Biophysical Journal 65:1 (1993) 73-79.
- [28] Gillespie, D. T. (1977). "Exact Stochastic Simulation of Coupled Chemical Reactions". The Journal of Physical Chemistry. 81 (25): 2340-2361. CiteSeerX 10.1.1.704.7634. doi:10.1021/j100540a008.
- [29] Perko, L. (2001) *Equations and Dynamical Systems*. Springer-Verlag, 3ra ed. 2001.
- [30] T. Lagache (2008). *Effective motion of a virus trafficking inside a biological cell*. SIAM J. APPL. MATH, 68 (4) 1146-1167.
- [31] T. Madigan y M. M. Brock, *Biología de los microorganismos*, Pearson Addison Wesley, 12a ed., 2009.
- [32] IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
- [33] <http://fundacionio.org/gefor/virologia/adenovirus.html>

- [34] <http://docentes.educacion.navarra.es/metayosa/3celula1.html>
- [35] <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/professionals/genetic-characterization.htm>
- [36] <http://inmunovirologia.blogspot.com/2014/03/los-virus.html>
- [37] <https://slideplayer.es/slide/6146498/>
- [38] <https://prezi.com/qahqbuqefwng/modelo-determinista/>