

UNA PERSPECTIVA MATEMÁTICA DE CIERTOS PROBLEMAS EN BIOMEDICINA

Amparo Gil

Departamento de Matemática Aplicada y Ciencias de la Computación

Universidad de Cantabria, Spain

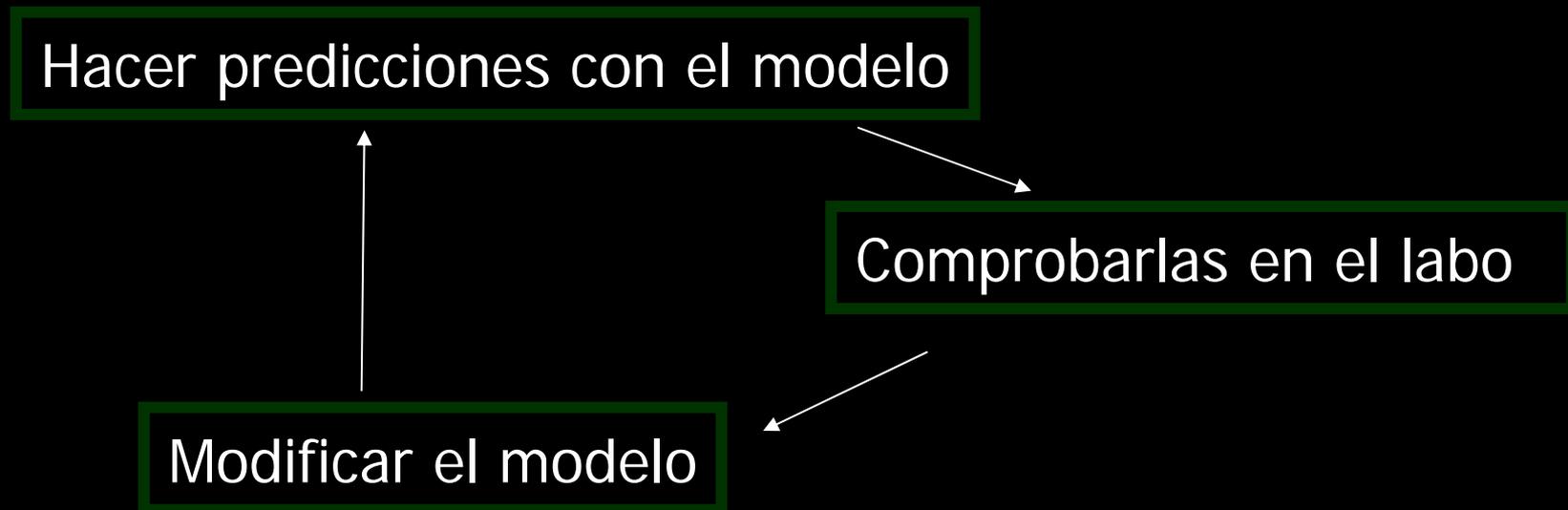
Santander, 20/10/2010

¿Cuál es la idea?

- La utilización de modelos matemáticos (teóricos) en Biología/Medicina puede ayudar a determinar si los datos de los que se dispone (experimentales) son consistentes desde un punto de vista "lógico".
- Realizar predicciones "medibles" en el laboratorio.
- Establecer un modelo fuerza a la simplificación, lo que puede ayudar a identificar los elementos esenciales en el sistema.

¿Cómo comprobar la validez de un modelo matemático en Biomedicina?

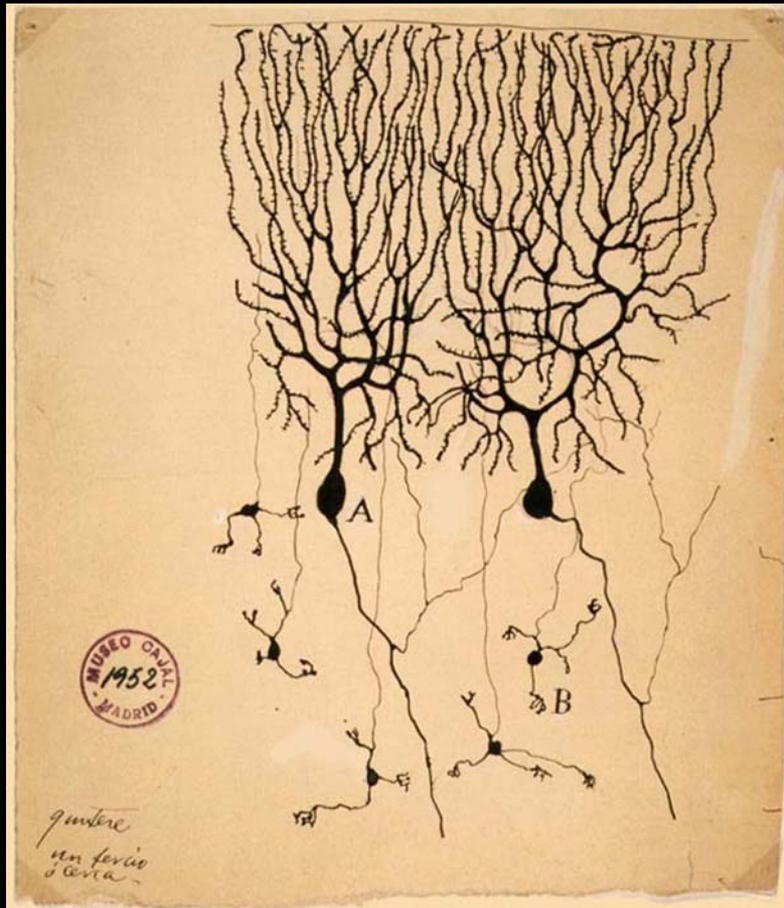
- En ingeniería, es posible (normalmente) hacer experimentos para determinar los valores de cada parámetro implicado en los modelos.
- En Biomedicina es muy complicado poder hacer esto, de modo que el esquema que se sigue es ...



UN PRIMER EJEMPLO DE MODELO:

**Liberación de neurotransmisores
mediada por calcio**

Comunicación Neuronal



Dibujo realizado por Cajal de células de Purkinje (A) y granulares (B) extraídas del cerebelo de una paloma.

Las células interaccionan a través de las **sinapsis**.

La sinapsis

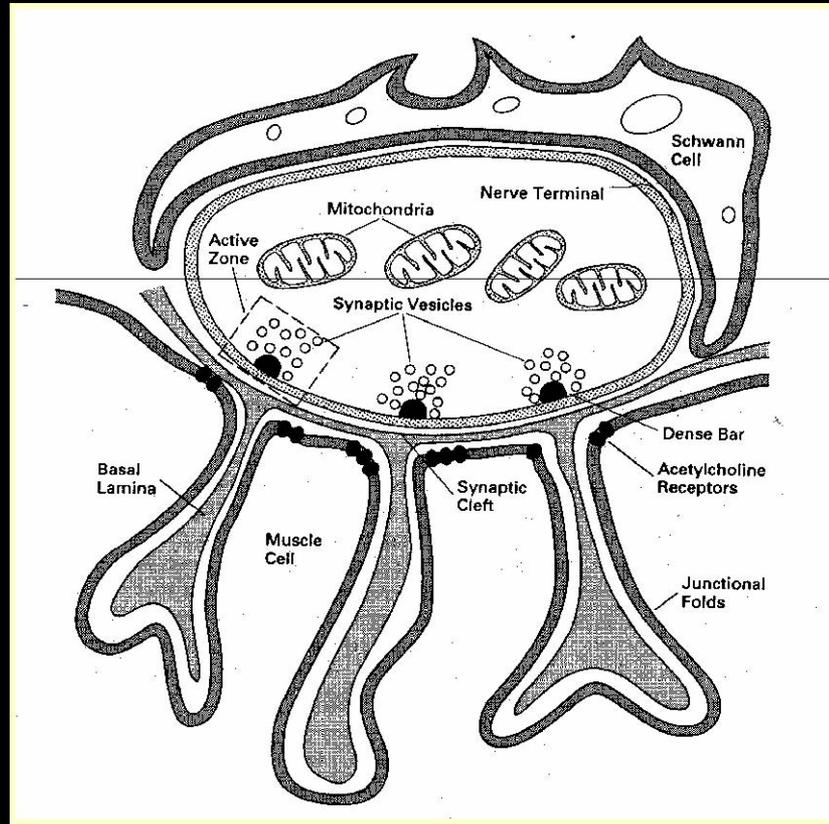
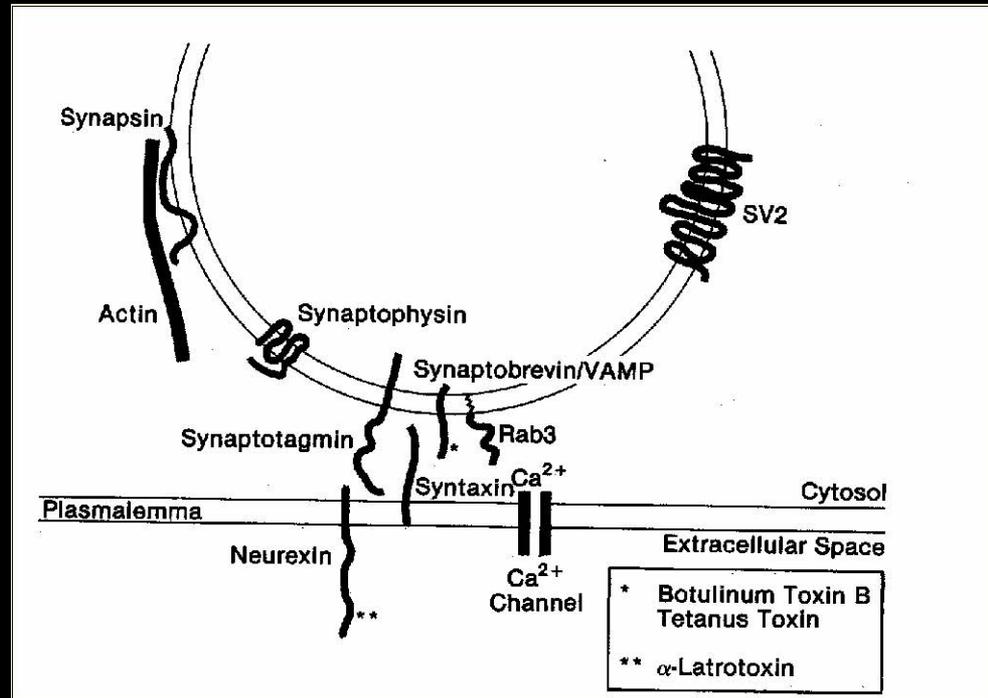


Ilustración de un sinapsis neuromuscular

La liberación de neurotransmisores es un proceso inducido por el calcio



Las proteínas de la membrana de la vesícula y la membrana de la terminal presináptica (proteínas SNARE) forman un complejo que prepara a la vesícula para la liberación. El enlace del Ca^{2+} a la sinaptotagmina lleva a la fusión de las dos membranas y a la liberación de moléculas de neurotransmisor.

Interrumpimos la conexión para un instante de publicidad ...

Para más información sobre los complejos SNARE, se recomienda asistir a la charla del Prof. Luis Miguel Gutiérrez (Instituto de Neurociencias de Alicante) el 3 de Diciembre en la Facultad de Medicina.

Charla programada dentro del "Ciclo de Seminarios de Biomatemática 2010", patrocinado por la Consejería de Educación.

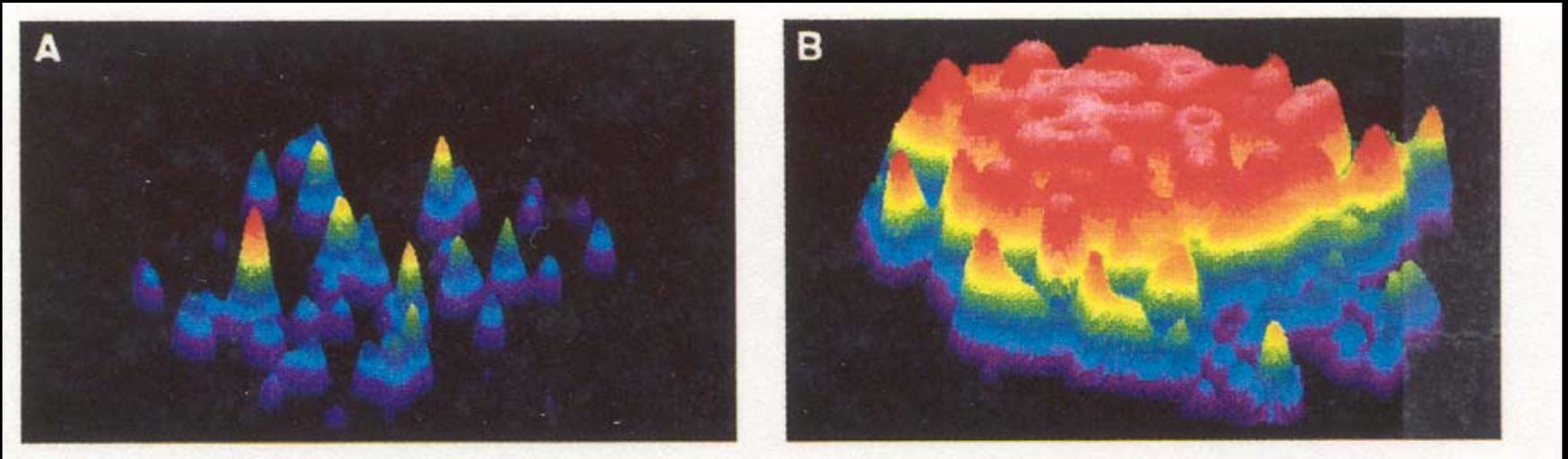
Canales y vesículas

Los primeros estudios (1981) en la terminal sináptica "cáliz de Held" del calamar gigante, revelaron la existencia de canales de entrada del calcio.

Las vesículas que contienen los neurotransmisores son estructuras de entre 30 y 50 nm de diámetro. Hay un grupo de vesículas que están preparadas para la liberación y otras actúan como grupo de reserva.

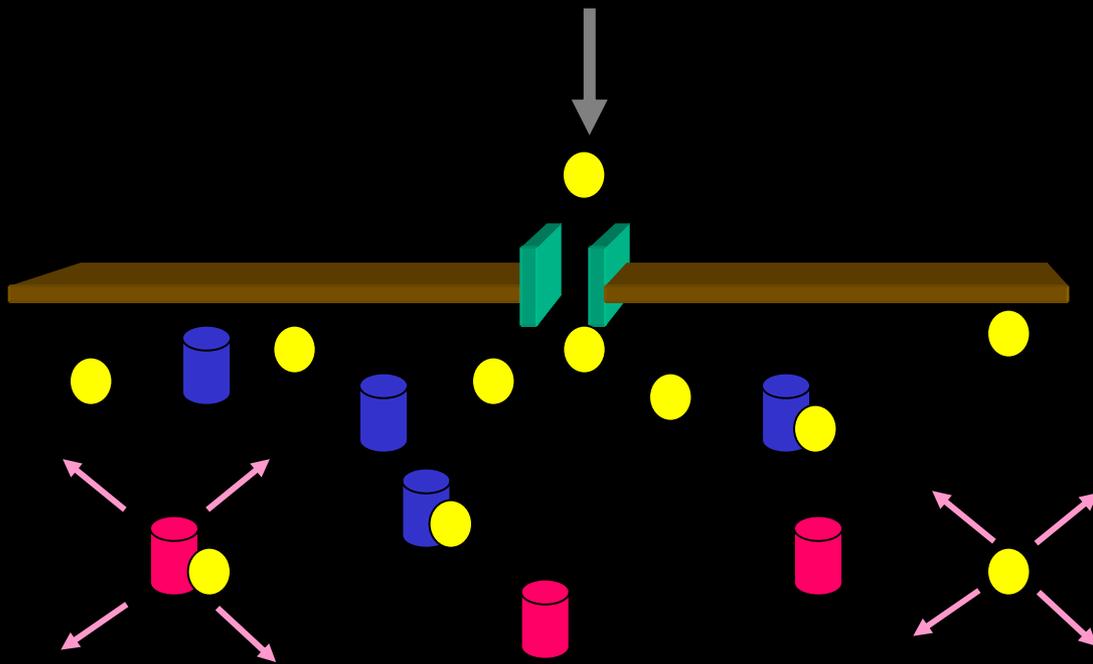
Vesículas y canales de calcio se concentran en lo que se denominan zonas activas y están muy cercanos.

La liberación de neurotransmisores está mediada por la contribución del calcio que entra a través de uno o varios canales y que forman **MICRODOMINIOS** de calcio en la proximidad de la membrana:



EL MODELO (I):

Difusión de calcio amortiguada



 Molécula de quelante "libre"

 Molécula de quelante "ligada"

 Ion de calcio

- El calcio entra a través de los canales de la membrana celular.

- Los iones de calcio se difunden en el medio intracelular.

- Los iones de calcio pueden interaccionar con "quelantes" del medio.

- Los quelantes también se pueden difundir.

El Modelo (I)

Ingredientes básicos

Elección del dominio celular y discretización.

Modelado de las corrientes de entrada.

Modelado de la difusión 3-D.

Modelado de las reacciones cinéticas calcio-quelantes.

Uno de los primeros modelos matemáticos de microdominios de calcio

- Uno de los primeros modelos de terminal presináptica que apreció la importancia de los microdominios de calcio fue el de Simon y Llinas (1985).
- Las ecuaciones de reacción-difusión fueron resueltas numéricamente utilizando coordenadas esféricas en la proximidad de un canal abierto de calcio:

$$\frac{\partial Ca}{\partial t} = D_c \nabla^2 Ca + R + \frac{\sigma}{2F} \sum_j \delta(r_j) \quad \text{Ca}^{2+} \text{ concentration}$$

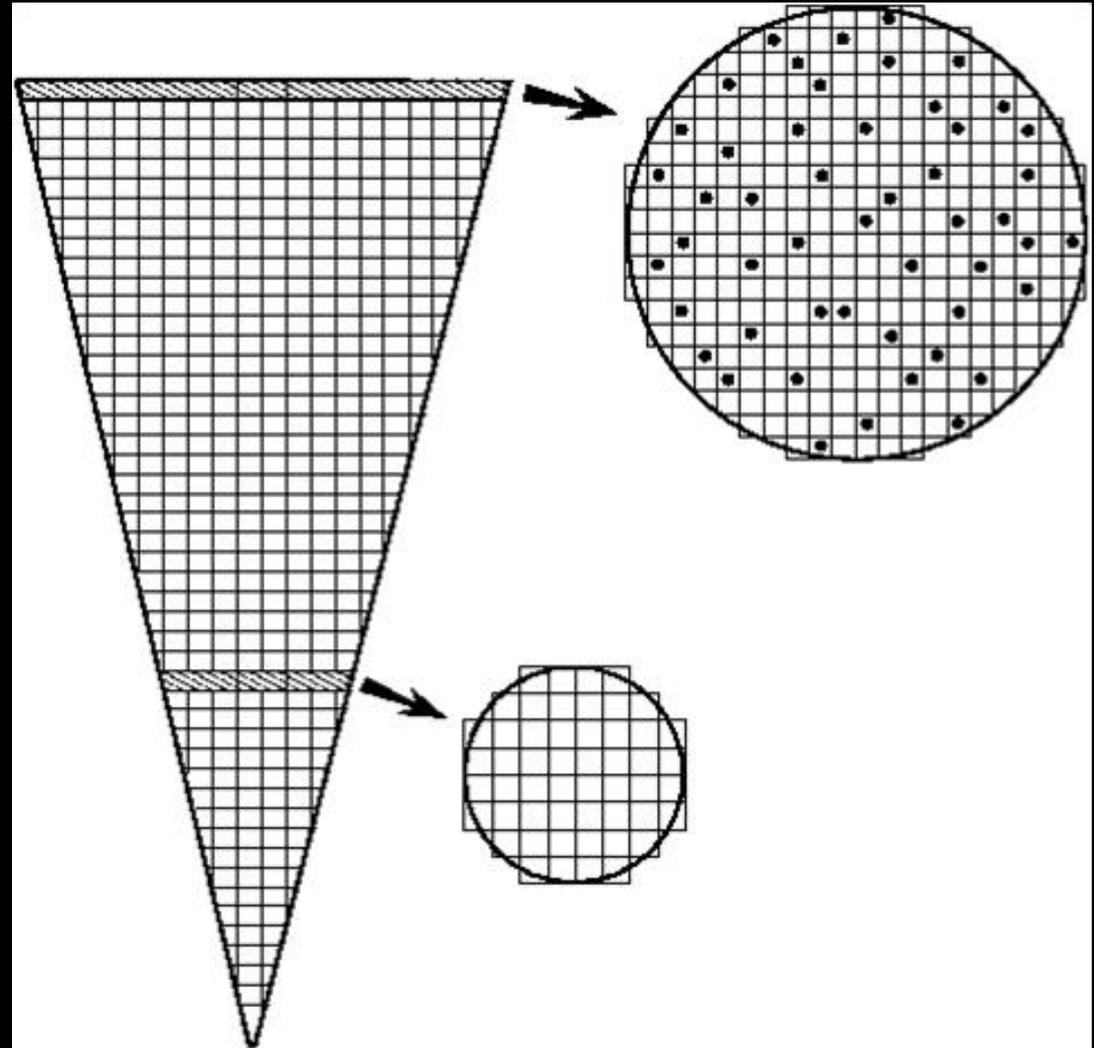
$$\frac{\partial B}{\partial t} = D_b \nabla^2 B + R \quad \text{buffer concentration}$$

$$R = -k^+ B Ca + k^- (B_{tot} - B) \quad \text{binding reaction}$$

Un modelo más sofisticado ...

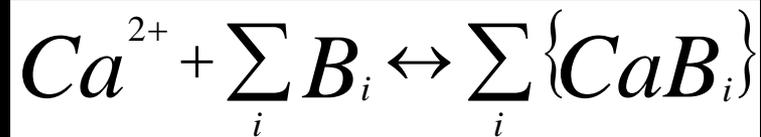
Dominio celular y discretización

- Dominio cónico (apropiado para células esféricas).
Tamaño típico para células cromafines: 5 μm de profundidad, 1 μm de radio.
- Un grid 3-D ortogonal discretiza el dominio cónico. Resolución espacial típica: 50-100 nm
- Algunos de los compartimentos sobre la base del cono se asignan a canales de calcio.



Reacciones cinéticas

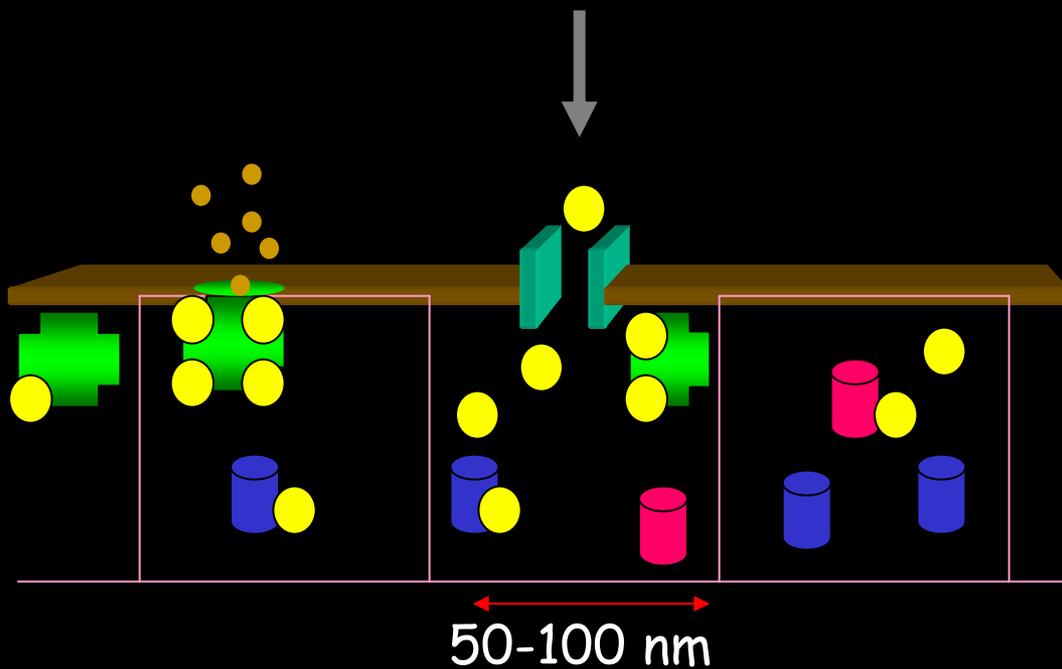
En cada compartimento del dominio y durante cada intervalo de difusión Δt , se han de resolver las siguientes ecuaciones cinéticas:



$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = \sum_i \{k_-^i [\{CaB_i\}] - k_+^i [Ca^{2+}] [B_i]\} \\ \sum_i \frac{d[B_i]}{dt} = \frac{d[Ca^{2+}]}{dt}; \quad \frac{d[\{CaB_i\}]}{dt} = -\frac{d[B_i]}{dt} \end{array} \right.$$

El sistema (II)

Procesos mediados por calcio (secreción)



- El calcio interacciona con las vesículas del medio (con 3, 4, 5 sitios de enlace)

- Cuando todos los sitios de enlace de la vesícula se llenan, tiene lugar la exocitosis de neurotransmisor.

 Vesícula (por ejemplo, 4 sitios de enlace)

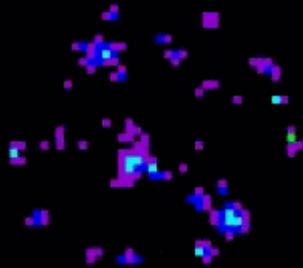


Un ejemplo de aplicación del modelo:

Células cromafines

Generación de microdominios de calcio en células cromafines

47 canales



15 canales

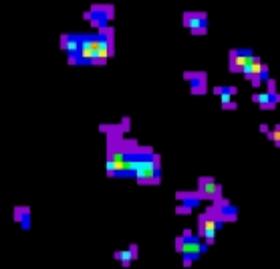


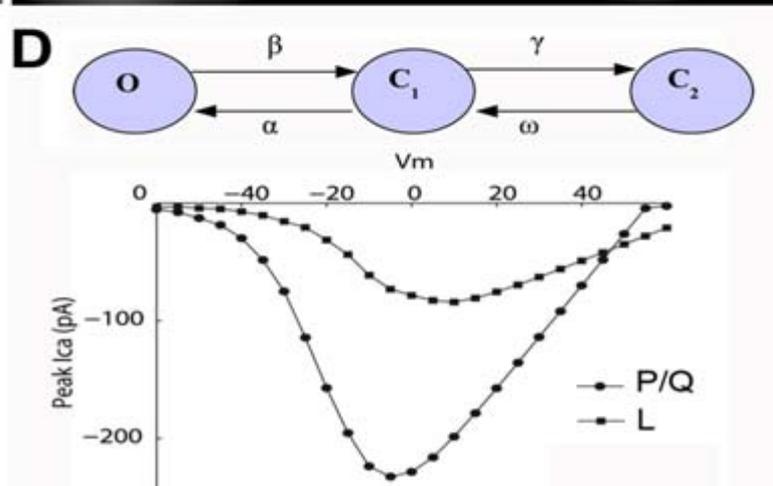
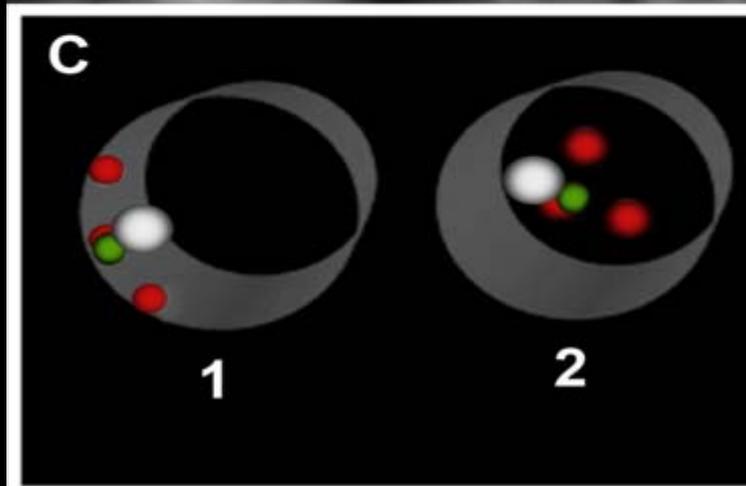
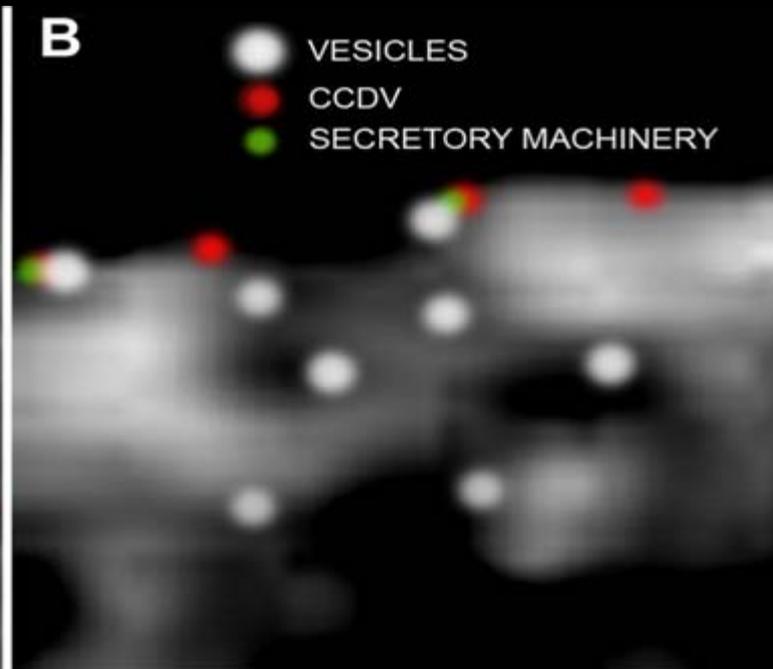
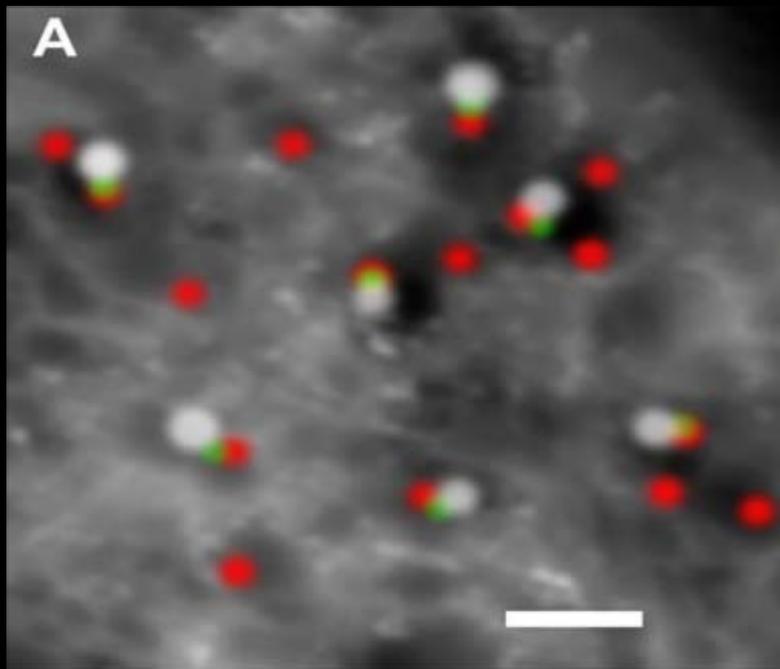
Imagen pseudocoloreada de las concentraciones de calcio que se alcanzan debajo de la membrana celular. Conviene notar la correlación del color rojo con las zonas de mayor concentración de calcio. Cada imagen sucesiva corresponde a los niveles de calcio al final de cada pulso constante de calcio (0.4 pA de corriente unitaria) en un tren de estímulos consistente en 5 pulsos (10 ms) a 18Hz.

Células cromafines: modelado de la función de la estructura citoesqueletal de F-actina

Trabajo conjunto con el grupo de Luis Miguel Gutierrez (Instituto de Neurociencias).

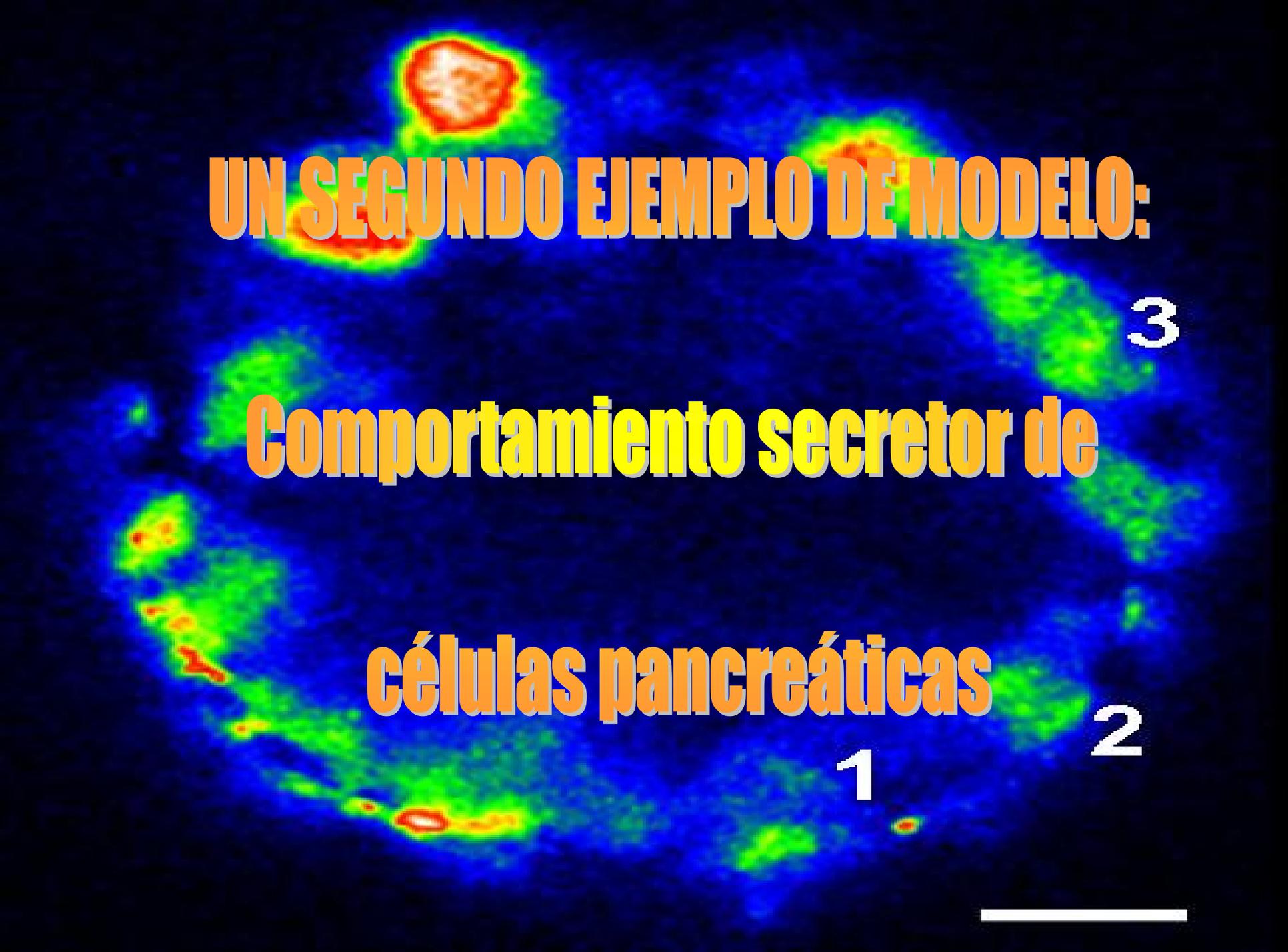
El citoesqueleto es una estructura dinámica en el interior de la célula que exhibe una estructura poligonal 3-D muy compleja. Forma paredes y espacios vacíos en el citosol celular.

Estamos analizando (mediante modelos) la influencia de esta estructura en el proceso de secreción: esta estructura puede actuar como una barrera de difusión.



Algunos “subproductos” de interés matemático ...

- Estudio teórico de las reacciones cinéticas implicadas: derivación de expresiones analíticas y/o semi-analíticas en casos límite.
- Estudio de esquemas “multiescala” para la resolución numérica de las ecuaciones diferenciales implicadas.

A fluorescence microscopy image of a pancreatic islet. The image shows a cluster of cells with varying intensities of green and red, indicating secretory activity. The background is dark blue. The text is overlaid on the image. A white scale bar is located in the bottom right corner.

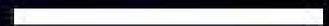
UN SEGUNDO EJEMPLO DE MODELO:

**Comportamiento secretor de
células pancreáticas**

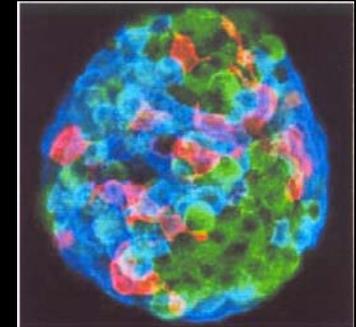
3

2

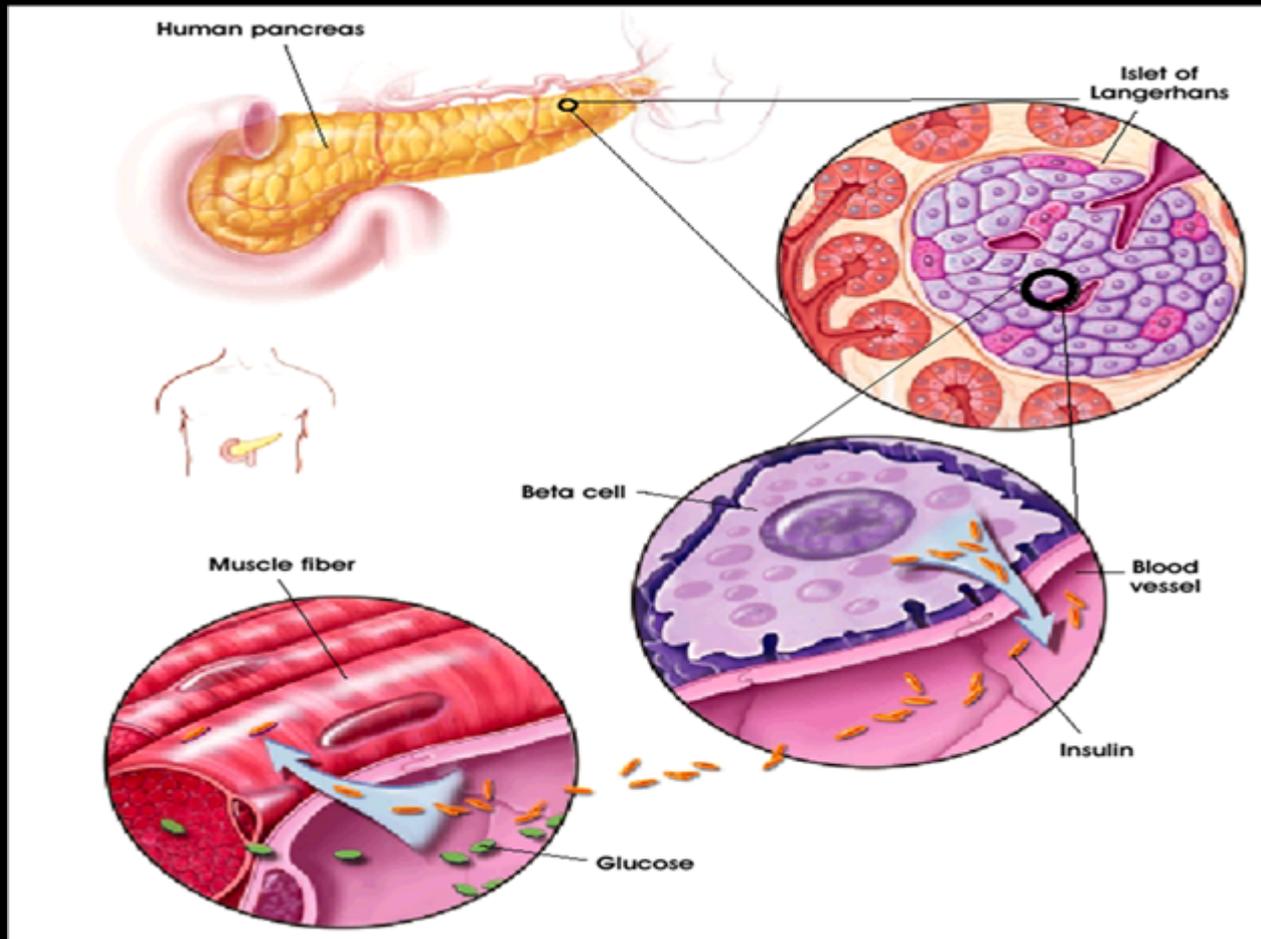
1



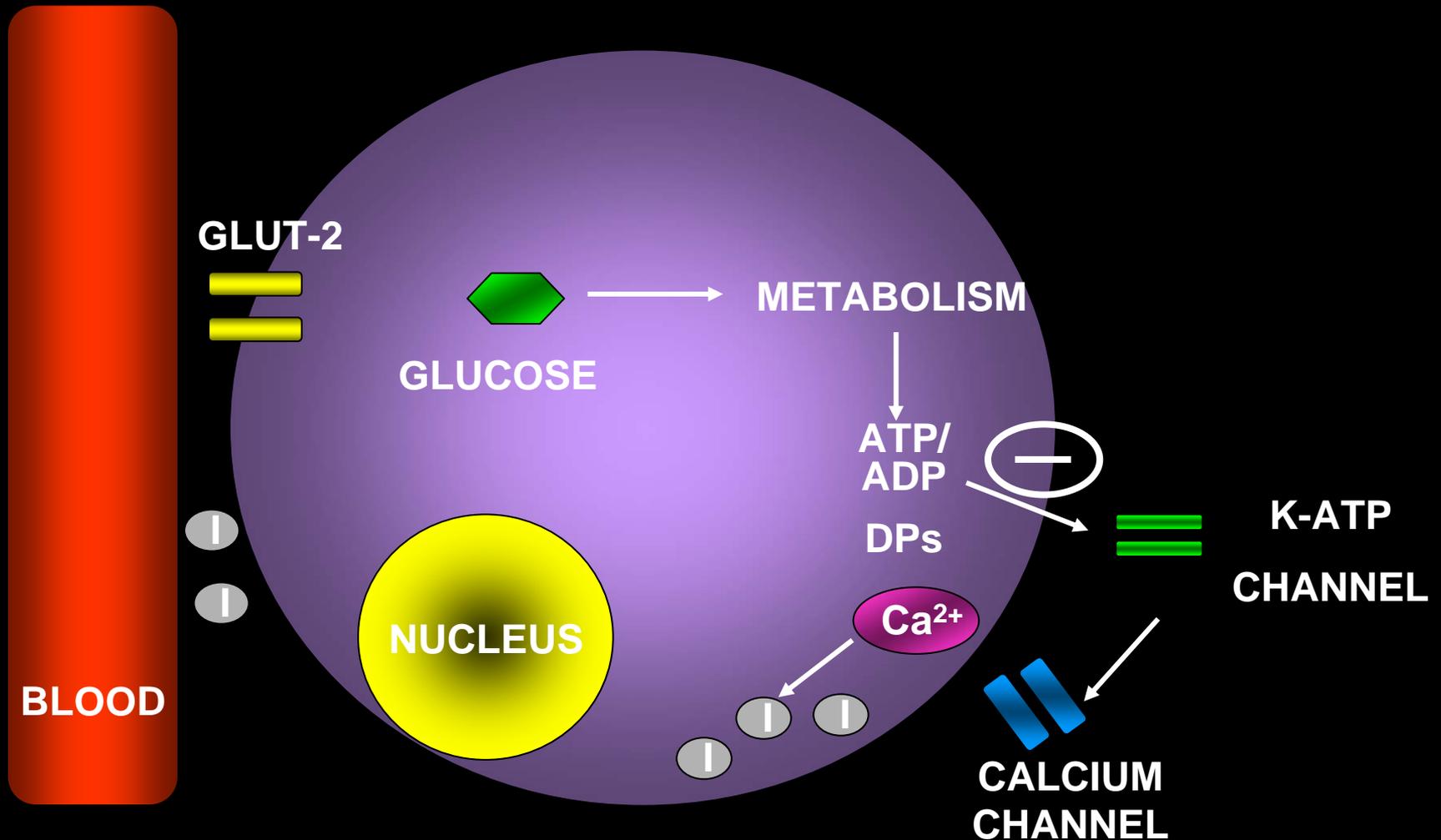
ISLOTES PANCREÁTICOS: ~1.000.000



β -cells (65-90%)
 α -cells (15-20%)
 δ -cells (3-10%)

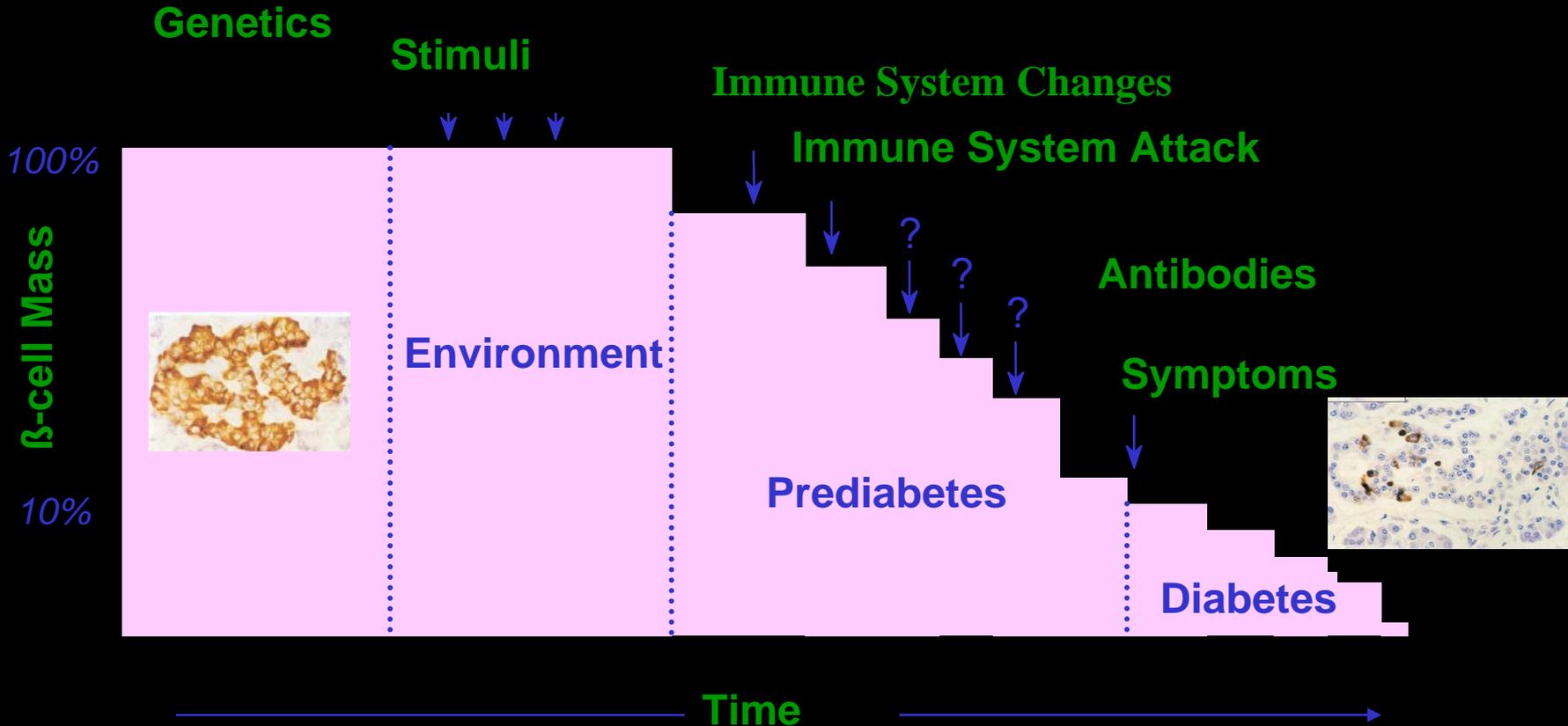


SECRECIÓN DE INSULINA

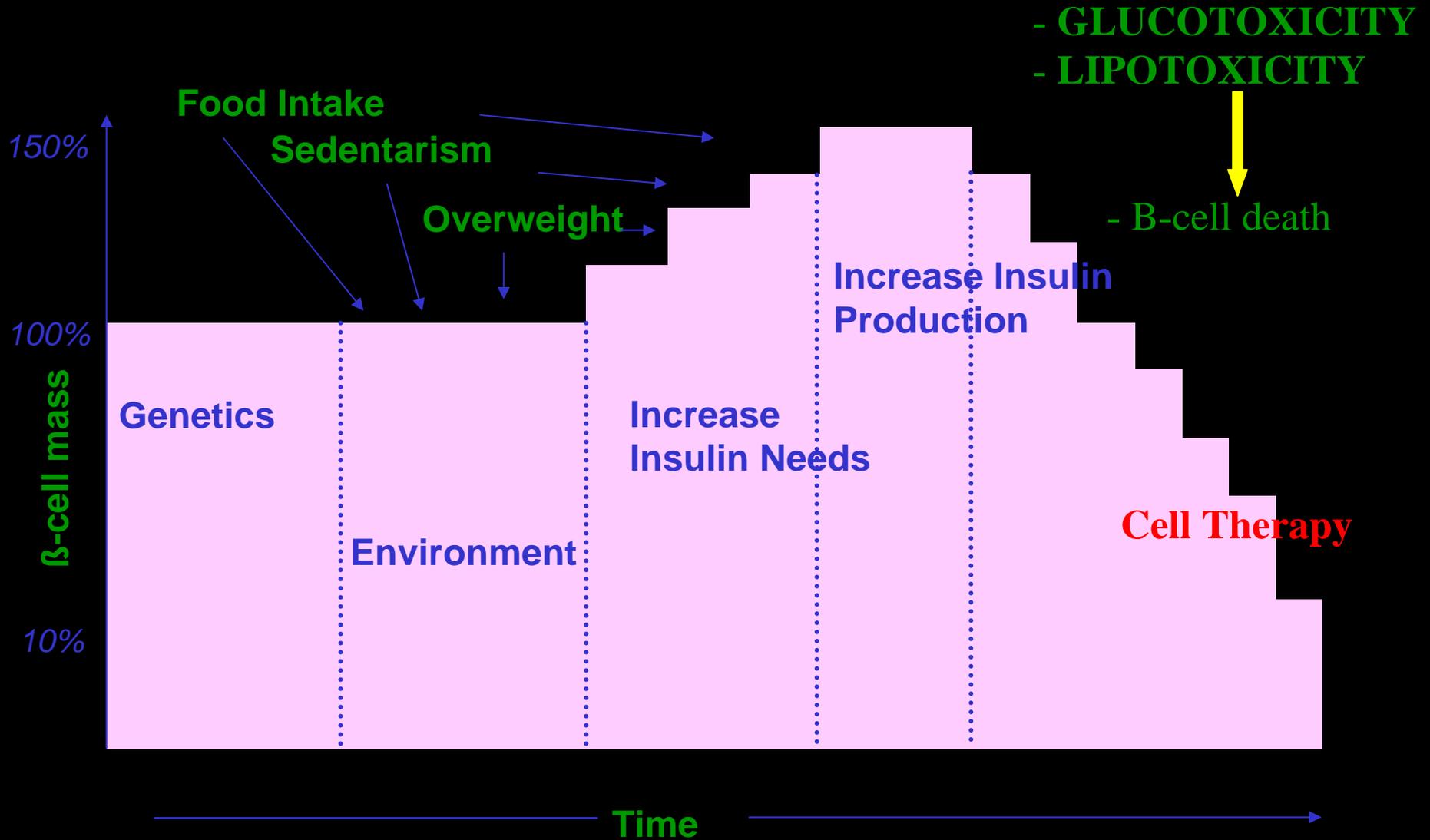


Diabetes Tipo 1

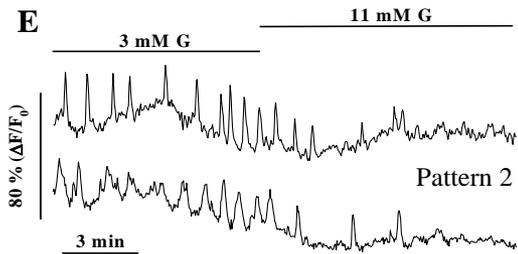
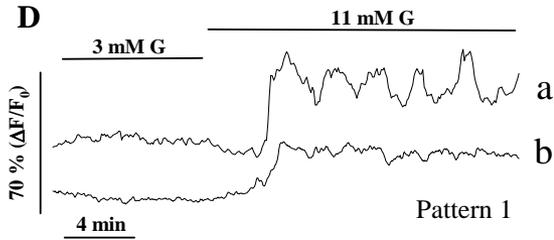
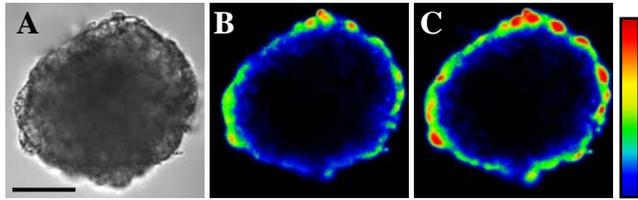
β -cell mass decrease



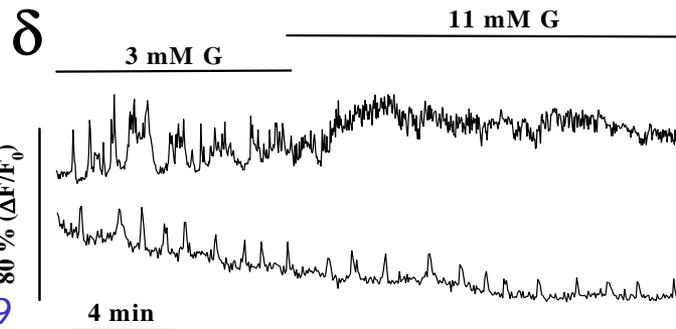
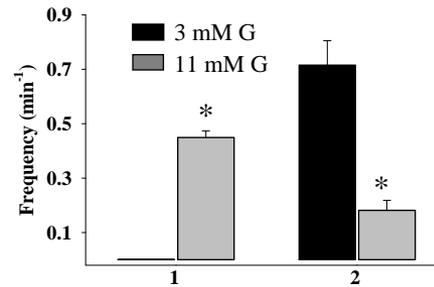
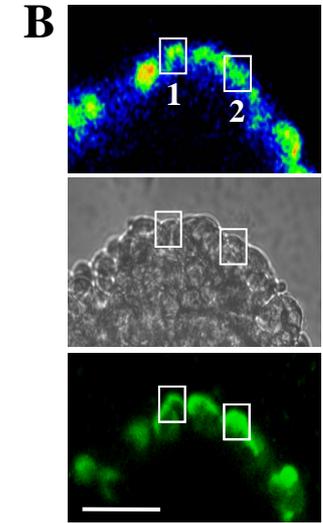
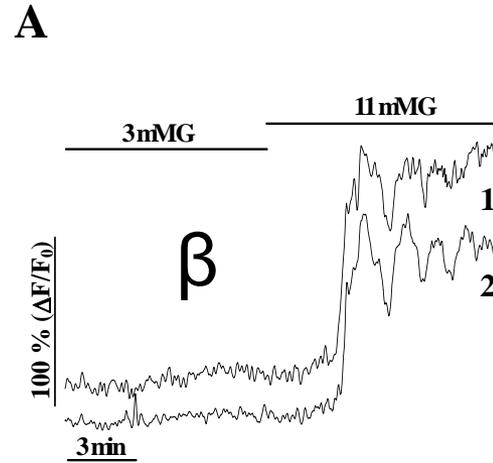
Diabetes Tipo 2



*El control de la secreción de
insulina es responsabilidad de los
islotos pancreáticos*



F



Human Islets

Soria et al. Diabetes (2006) 55(9):2463-2469

α

δ

OBSERVACIÓN EXPERIMENTAL:

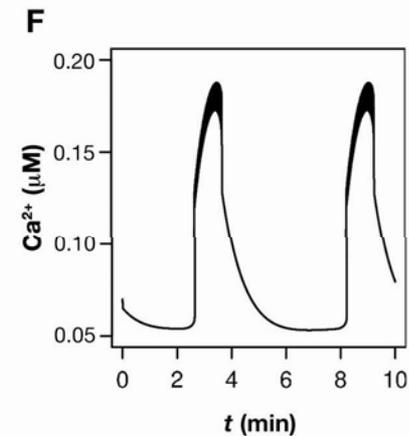
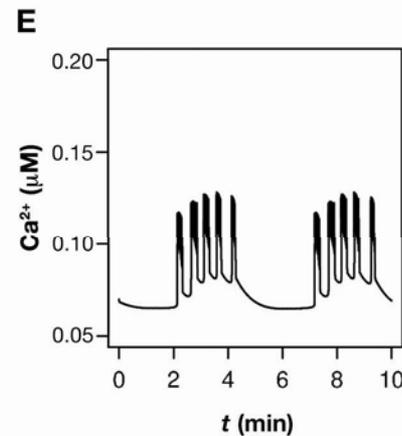
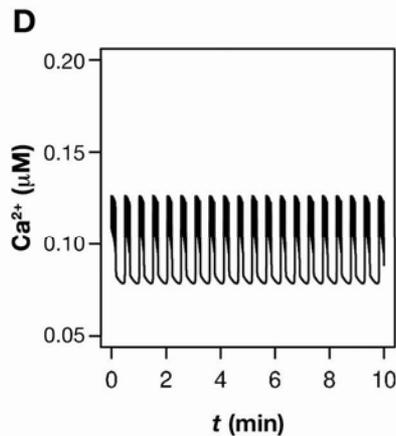
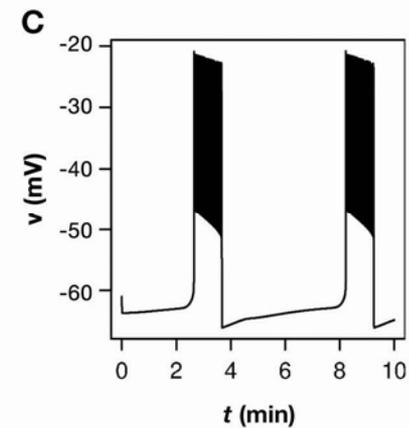
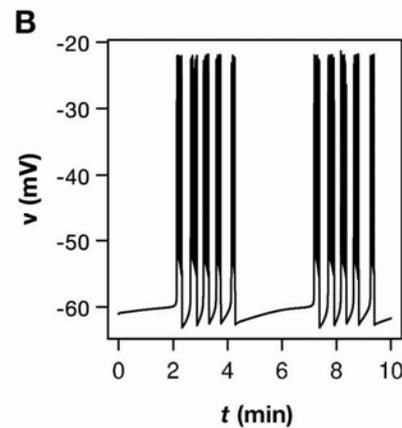
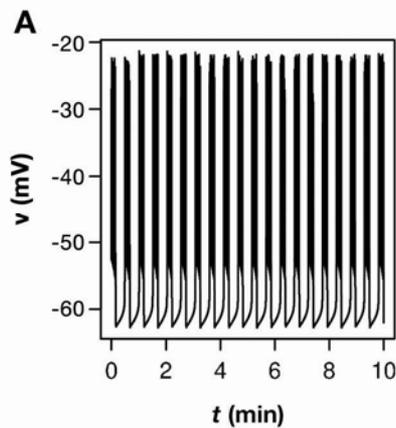
La secreción de insulina (células beta) y de glucagón (células alfa) se realiza de forma pulsátil: los perfiles de secreción presentan oscilaciones.

CUESTIONES CENTRALES:

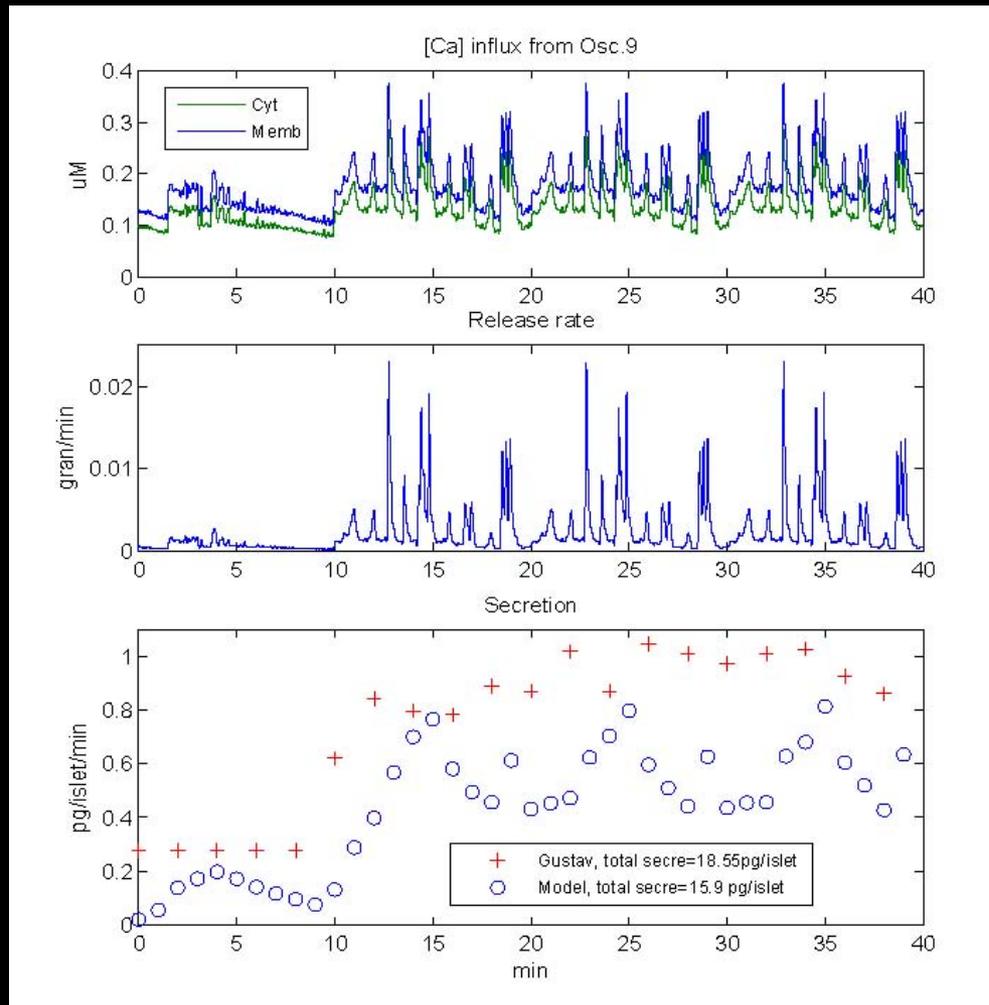
1. ¿Cuál es el mecanismo que regula la secreción pulsátil del islote?.
2. ¿Cómo sincronizan esta actividad diferentes islotes?

Objetivo: desarrollo de modelos matemáticos que expliquen la generación de oscilaciones en estos sistemas

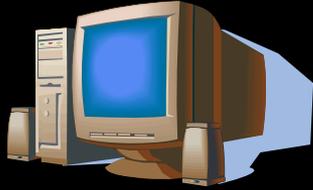
En células beta ya hay modelos razonables para los diferentes patrones de oscilación ...



Nuestro grupo trabaja ahora en el desarrollo de modelos matemáticos para la secreción de glucagón ...



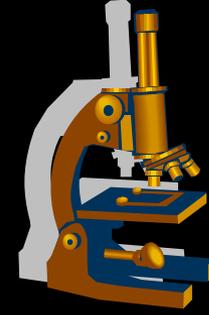
Colaboradores



TEÓRICOS:

Virginia González-Vélez
(UAM-Azcapotzalco,
México)

Javier Segura (UC)



EXPERIMENTALES:

Almudena Albillos
(UAM, España)

Luismi Gutiérrez
(Instituto de
Neurociencias, Alicante)

Manfred Heckmann (U.
Wuerzburg, Alemania)

Iván Quesada (Instituto
de Bioingeniería, UMH)

FINANCIACIÓN:

Fundación BBVA, Plataforma Future del proyecto IMATH,
MICINN, ...



Software de simulación (entorno "amigable"):

http://personales.unican.es/gila/ca3d_exolab.zip