

Homeostase em Redes de Sistemas Dinâmicos: uma Aplicação ao Metabolismo Intracelular de Cobre

João Luiz de Oliveira Madeira¹, Pedro Paulo Alves Cardoso de Andrade²,
Fernando M. Antoneli Jr.³

^{1,2}Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo (IME - USP), São Paulo, Brasil

³Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM - UNIFESP), São Paulo, Brasil

Resumo: O termo homeostase se refere à capacidade de um organismo manter um estado de equilíbrio por mecanismos passivos ou ativos frente a variações do ambiente externo [4]. Em geral, variáveis que devem ser mantidas em uma faixa estreita de valores para a sobrevivência do organismo são encontradas em sistemas homeostáticos. Um exemplo seria a concentração intracelular de cobre, o qual é essencial para vários processos fisiológicos, incluindo neurotransmissão e ação enzimática. No entanto, sua concentração deve ser mantida dentro de uma faixa específica de valores, pois o excesso de cobre celular está associado a estresse oxidativo e dano celular [3], [2]. Neste trabalho, apresentamos uma modelagem matemática do metabolismo de cobre intracelular e da sua regulação através da noção de *homeostase infinitesimal*.

Palavras-chave: Homeostase, Cobre Intracelular, Redes de Sistemas Dinâmicos

Formulação do Problema

Consideramos uma rede de sistemas dinâmicos $\dot{X} = F(X, \lambda)$, com coordenadas dos nós dadas por $X = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$, em que cada nó x_i representa a concentração de um composto químico em um determinado compartimento de um sistema biológico. Suponhamos que o sistema possui um equilíbrio linearmente estável (X_0, λ_0) . Pelo teorema da função implícita, existe, em uma vizinhança de λ_0 , uma família de equilíbrios linearmente estáveis $\tilde{X}(\lambda)$, com $\tilde{X}(\lambda_0) = X_0$, de tal forma que, para todo λ nessa vizinhança, temos $\tilde{X}(\lambda) \Rightarrow F(\tilde{X}(\lambda), \lambda) \equiv 0$. Suponhamos que x_n é uma observação de interesse do sistema. A função $\lambda \mapsto x_n(\lambda) = \tilde{z}(\lambda)$ é chamada *função de entrada e saída* do n -ésimo nó. Para que o sistema apresente *homeostase (local)* no n -ésimo nó, a variável $\tilde{z}(\lambda)$ deve permanecer aproximadamente constante quando λ varia num intervalo contendo λ_0 . Isso motivou a seguinte definição [1]: a função de entrada e saída $\tilde{z}$ exibe *homeostase infinitesimal* em λ_0 se $\tilde{z}'(\lambda_0) = 0$. Aqui, notação $'$ corresponde à derivada com respeito à λ . Segue do Teorema de Taylor que homeostase infinitesimal implica homeostase local. É possível mostrar que pontos de homeostase infinitesimal podem ser encontrados pela aplicação da Regra de Cramer à matriz Jacobiana $J = (dF)_{(X_0, \lambda_0)}$, através da obtenção de uma expressão para $\tilde{z}'(\lambda_0)$ [1].

Como aplicação destas ideias, considere a regulação do cobre citosólico. O cobre do meio extracelular chega ao meio intracelular pelo canal CTRL1. No citosol, o cobre pode

¹joao.madeira@usp.br

²pedro.paulo.andrade@usp.br

³fernando.antoneli@unifesp.br

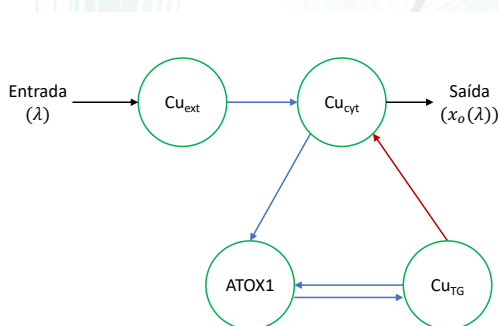
interagir com as proteínas CCS e COX17, participando do metabolismo celular, ou com a proteína ATOX1 e entrar na via exocítica. Quando em excesso, o cobre ligado a ATOX1 migra para o complexo transgolgi, a partir do qual sofre exocitose. Por outro lado, quando os estoques celulares estão baixos, o cobre do complexo transgolgi é transportado para a ATOX1. Essa rede regulatória pode ser interpretada como uma rede de sistemas dinâmicos, em que cada nó representa a concentração de cobre em cada compartimento. Para simplificar a notação, as concentrações de Cu_{ext} , Cu_{cyt} , ATOX1 e Cu_{TG} serão denotadas, respectivamente, por x_l , x_o , x_τ e x_ρ . Então o sistema dinâmico associado à rede descrita (figura abaixo), para constantes positivas $N, f, g, k_0, k_1, k_2, k_3, k_4, w_1, w_2$, pode ser descrito pelas equações:

$$\dot{x}_l = \lambda - k_0 x_l$$

$$\dot{x}_o = \frac{k_0}{N} x_l - k_1 x_o (1 + w_1 x_o) - k_2 \left(\frac{1}{1 + x_\rho^2} - 1 \right)$$

$$\dot{x}_\tau = f k_1 x_o - k_3 x_\tau - w_2 \frac{x_\tau (x_\rho - x_\tau)}{1 + x_\tau}$$

$$\dot{x}_\rho = g k_3 x_\tau + w_2 \frac{x_\tau (x_\rho - x_\tau)}{1 + x_\tau} - k_4 x_\rho$$



Aplicando o racional acima, mostramos que a regulação do cobre citosólico apresenta homeostase infinitesimal na variável x_o com respeito ao parâmetro λ , devido à interação entre o cobre ligado à ATOX1 e o cobre do complexo transgolgi.

Considerações Finais

Verificamos que a regulação de cobre intracelular satisfaz as condições de homeostase infinitesimal devido à interação entre os compartimentos da ATOX1 e do transgolgi. A perda dessa interação leva ao acúmulo de cobre citosólico, ocasionando a doença de Wilson, fato que comprova a relevância do fenômeno da homeostase. A adequação da noção matemática de homeostase infinitesimal ao mecanismo de regulação de cobre intracelular e à correta previsão de fenômenos patológicos sugere que esse é um conceito útil ao estudo de fenômenos biológicos descritos por redes de sistemas dinâmicos.

Referências

- [1] M. Golubitsky and I. Stewart. Homeostasis, singularities, and networks. *J Math Biol* **74** (1-2): 387–407, 2017.
- [2] J. H. Kaplan and E. B. Maryon. How mammalian cells acquire copper: an essential but potentially toxic metal. *Biophys J* **110** (1): 7–13, 2016.
- [3] S. Lutsenko, N. L. Barnes, M. Y. Bartee, and O. Y. Dmitriev. Function and regulation of human copper-transporting atpases. *Physiol Rev* **87** (3): 1011–1046, 2007.
- [4] H. Modell, W. Cliff, J. Michael, J. McFarland, M. P. Wenderoth, and A. Wright. A physiologist’s view of homeostasis. *Adv Physiol Education* **39** (4): 259–66, 2015.

