

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

João Luiz de Oliveira Madeira<sup>1</sup>, Pedro Paulo Alves Cardoso de Andrade<sup>2</sup>, Fernando M. Antoneli Jr.<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup>Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo (IME - USP), São Paulo, Brasil

<sup>3</sup>Escola 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  $(X_0, \lambda_0)$ . Pelo teorema da função implícita, existe, em uma vizinhança de  $\lambda_0$ , uma família de equilíbrios linearmente estáveis  $\tilde{X}(\lambda)$ , com  $\tilde{X}(\lambda_0) = X_0$ , de tal forma que, para todo  $\lambda$  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  $\lambda$  varia num intervalo contendo  $\lambda_0$ . Isso motivou a seguinte definição [1]: a função de entrada e saída  $\tilde{z}$  exibe *homeostase infinitesimal* em  $\lambda_0$  se  $\tilde{z}'(\lambda_0) = 0$ . Aqui, notação  $a'$  corresponde à derivada com respeito à  $\lambda$ . 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

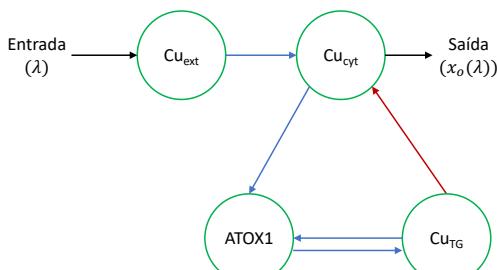
<sup>1</sup>joao.madeira@usp.br

<sup>2</sup>pedro.paulo.andrade@usp.br

<sup>3</sup>fernandoantoneli@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  $\text{Cu}_{\text{ext}}$ ,  $\text{Cu}_{\text{cyt}}$ , ATOX1 e  $\text{Cu}_{\text{TG}}$  serão denotadas, respectivamente, por  $x_l$ ,  $x_o$ ,  $x_\tau$  e  $x_p$ . 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:

$$\begin{aligned}\dot{x}_l &= \lambda - k_0 x_l \\ \dot{x}_o &= \frac{k_0}{N} x_l - k_1 x_o (1 + w_1 x_o) - k_2 \left( \frac{1}{1 + x_p^2} - 1 \right) \\ \dot{x}_\tau &= f k_1 x_o - k_3 x_\tau - w_2 \frac{x_\tau (x_p - x_\tau)}{1 + x_\tau} \\ \dot{x}_p &= g k_3 x_\tau + w_2 \frac{x_\tau (x_p - x_\tau)}{1 + x_\tau} - k_4 x_p\end{aligned}$$



**EmBioMat**

Aplicando o racional acima, mostramos que a regulação do cobre citosólico apresenta homeostase infinitesimal na variável  $x_o$  com respeito ao parâmetro  $\lambda$ , 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.

