

Studiul aplicabilității derivatelor în biologie – un studiu comparativ

Profesor drd. Amihălăchioae Aniela

Școala Gimnazială „Ioan Murariu”, Cristinești

Motto:

„Matematica este un mod de exprimare a legilor naturale, este cel mai simplu și cel mai potrivit chip de a înfățișa o lege generală sau curgerea unui fenomen, este cea mai perfectă limbă în care se poate povesti un fenomen natural.”

Gheorghe Țițeica (1873-1939)

Abstract. *În lucrare am prezentat un studiu pe care Andreas Deutsch îl publică în „Mathematical Modeling of Biological Systems, Vol.I”, după care prin modificarea parametrilor valorici am observat modificarea concentrației calciului transmembranar, precum și a graficelor funcțiilor generatoare.*

Cuvinte-cheie: *calciu transmembranar, potențial de activare, proteine de legare, calmodulină, ioni de calciu, ecuații diferențiale, derivate parțiale, grafice de funcții.*

Matematica este știința celor mai abstracte concepte, de o extremă generalitate, în contrast cu gândirea practică a copilului, de aceea, consider că o modelare în timp a concepției și a modului de abordare a unei situații nu poate fi decât benefică pentru dezvoltarea ulterioară a sa, ca și membru al societății. Urmărind cu precădere evoluția gândirii, a spiritului de observație, a inteligenței, a capacității de sinteză, analiză, comparație și generalizare, descoperim importanța deosebită a disciplinei, ca bază reală pentru înțelegerea principiilor vieții.

Actualmente, se motivează tot mai intens că fundamentul culturii îl reprezintă matematica, pentru că indiferent de domeniul în care activează omul, acesta trebuie să posede o bună pregătire matematică pentru a se adapta rapid cerințelor societății.

Apreciez că trebuie să tratăm cu o deosebită atenție partea de interdisciplinaritate a matematicii, deoarece aceasta este puntea de legătură între discipline, și mai ales între practic și teoretic, motiv pentru care am ales să studiez și partea de aplicabilitatea a matematicii, în celelalte domenii. Progresul în domeniul matematicii, pe plan mondial se face prin modernizarea conținuturilor, a metodelor de predare, și a mijloacelor prin care este amplificată receptivitatea elevilor.

În țara noastră, biomatematica este într-o continuă expansiune, deși are unele îngrădiri, cauzate în special de:

- lipsa unor cadre specializate în ambele domenii;
- conservatorismul monodisciplinar;
- revoluționarea greșită a învățământului, care adoptă strategii bazate pe învățarea teoretică în defavoarea celei interdisciplinare și practice, sau experimentale.

Procesul înțelegerii științifice din majoritatea ariilor este dependent de achiziția datelor faptice, crearea de teorii apte să structureze datele precum și să explice fenomenele, modelarea descriptivă a realității și analiza validității constatărilor. Un element foarte important este cunoașterea consecințelor reprezentărilor și a modelării matematice, precum și discutarea rezultatelor în vederea adoptării măsurilor necesare unei bune funcționări sau a atingerii standardului optimal. Dacă se face o comparație între complexitatea fenomenelor fizico-chimice și cele biologice, se poate vedea o diferență considerabilă deoarece procesele biologice implică și unele chimice, sau fizice; ceea ce implică o abordare diferențiată și niște modele complexe. Modelele sunt „abstractizări simplificate, care definesc elementele considerate a fi importante și interrelațiile acestora în cadrul unui sistem luat sub analiză”. Ele pot fi matematice, dar în general descriu diverse procese din natură: procese biologice (monitorizarea dinamicii populațiilor, răspândirea virusurilor, creșterea exponențială a celulelor tumorale – exemplificate și pe baza de programe simulatorii), procese fizice (modelul mișcării punctului material – modelul planetar, modelul satelitar), procese chimice (calculul vitezei de formare a unui produs în funcție de reactanți, analiza pH-ului ș.a.). În ultimii ani, s-au perfecționat numeroase programe care ajută analizele asupra unor detalii ale fenomenelor: „Modeling complex processes has become much easier with the increasing facile use of computers. But the central base of modeling, as of all research, is careful, logical thought” (John C. Gordon, 2007).

Pentru construirea și validarea modelelor matematice se pot folosi cercetări statistice. Acestea dezvoltă tehnici și proceduri de înregistrare, descriere, analiză și interpretare a datelor experimentale sau a rezultatelor obținute din observarea unui proces social, economic, biologic, precum și vizualizarea datelor folosind soft-uri dedicate acestui scop. Cunoașterea unor elemente și principii de bază ale statisticii este importantă în momentul actual, permițând realizarea unor analize corecte a datelor și evitarea erorilor de interpretare a acestora. Strâns legată de statistica inferențială este teoria probabilităților, care furnizează metode și tehnici pentru stabilirea unor

previziuni (inferențe statistice) referitoare la caracteristicile unei populații pornind de la rezultate obținute din observarea unui eșantion al acesteia. Biostatistica este aplicarea statisticii într-un număr mare de domenii ale biologiei. Aceasta are drept obiectiv fundamentarea teoretică a proiectării și controlului experimentelor biologice, mai ales în medicină și agricultură, deoarece ea analizează și interpretează date concrete și realizează inferențe asupra acestora.

Deși un pas esențial pentru început, acumularea de date nu duce la nici un fel de cunoaștere-înțelegere, în măsura în care acestea nu sunt structurate și nu există un fel de teorie aptă să interpreteze sensul; dezvoltarea conceptelor este fundamentală pentru a avea șanse de progres în înțelegerea fenomenelor biologice: accentul pe culegerea de date și acumularea de cunoștințe este un reziduu din primele zile ale Revoluției Științifice, când inducția a fost metoda preferată a științei. Există o concepție greșită răspândită în rândul inducționistilor că o mulțime de fapte nu numai că ar permite generalizări, dar aproape automat produce noi teorii, asemeni celor produse prin ardere spontană, (*„Emphasis on the collection of data and the accumulation of knowledge is a residue of the early days of the Scientific Revolution, when induction was the preferred method of science. There was a widespread misconception among inductionists that a pile of facts would not only permit generalizations but almost automatically produce new theories, as if by spontaneous combustion”* (Ernst Mayr, 1997)).

Ca repere istorice privind utilizarea modelelor și a simulărilor asistate de calculator în știință putem plasa modelul Hodgkin & Huxley pentru descrierea curenților ionici membranari, care a fost extins și aplicat la un mare număr de membrane neuronale pentru diverse categorii de neuroni. Rolul dendritelor în determinarea caracteristicilor de intrare – ieșire ale neuronilor nu a fost înțeles înaintea descoperirii teoriei cablurilor lui Rall. Începând cu anii 70, au fost dezvoltate modele matematice cantitative și calitative ale rețelelor neuronale, în plus, lucrările lui Fitch au demonstrat valoarea modelelor neliniare simplificate și a analizei matematice.

Altă contribuție majoră a modelării matematice, în fiziologie, o constituie teoria dinamicii cross-bridge, aplicată în studiul mușchilor striati. Introdusă de A.F. Huxley în anul 1955 și dezvoltată de T.E. Hill, Podolsky, Lacker și alții, această teorie a oferit nu numai o explicație satisfăcătoare a comportamentului mecanic al mușchiului, dar a fost folosită de asemenea pentru furnizarea principiilor de organizare pentru cercetările biochimice asupra fundamentului energetic și a mecanismelor implicate în controlul contracțiilor musculare.

Deosebirea fundamentală în privința abordării problematicii între biologia clasică, experimentală, și „biologia matematică” o constituie modul de descriere al fenomenelor pentru diferite niveluri de organizare, precum și modul în care trebuie selectate și integrate procesele studiate la scară mică (celular, subcelular) în cadrul fenomenelor de la un nivel superior pentru a păstra întregul înțeles biofiziologic. Un exemplu elocvent în acest sens este cazul rețelelor neuronale, unde se folosesc așa numiții „neuroni ideali”, structuri puternic simplificate, care ignoră foarte mult din ceea ce se cunoaște în domeniul biologiei și fiziologiei celulare [11].

Fenomenele studiate în biologie se caracterizează printr-un grad ridicat de stabilitate, proprietate ce ușurează cercetarea, fiind necesar ca modelul să prezinte aceleași particularități de rezistență la diverse perturbații, așa cum prezintă sistemul biologic real. Dintre toate clasele de modele, cele mai apropiate de a reprezenta un fenomen ce caracterizează viul sunt modelele diferențiale. Am ales ca model matematic aplicat în biologie, următorul studiu, tradus din [2,3,4], la care am modificat calculele funcțiilor, și a valorilor, pentru evidențierea diferențelor. Funcțiile rezultate sunt simulări ale funcțiilor din modelul de bază al studiului.

Un studiu teoretic privind reglarea selectivă a activității proteinelor prin oscilațiile complexului Ca^{2+} .

Sumar

Oscilațiile joacă un rol important în transducția semnalelor intracelulare. Ca mesager secundar, Ca^{2+} reprezintă o legătură între semnalele de intrare și câteva procese țintă în celulă. În timp ce frecvența oscilațiilor de Ca^{2+} simplu permite o activare selectivă a proteinelor specifice și alăturate unui proces particular, se pune întrebarea cum se poate ca două sau mai multe clase de proteine să fie reglate în același timp. Întrebarea este generală și are ca preocupare cum poate un mesager secundar să transmită mai mult de un semnal în mod simultan (structura papion). Pentru a investiga dacă un semnal complex Ca^{2+} precum spargerea, o succesiune de faze oscilatorii la nivel înalt sau jos, ar putea activa selectiv diferite proteine, câteva modele de spargeri cu pulsuri simplificate au fost aplicate într-un model teoretic. Rezultatele arată că oscilațiile de Ca^{2+} , permit o regularizare diferențiată a două legături de calciu și proteine diferite și astfel execută funcția dorită.

Ionii de calciu reglează o varietate de procese celulare precum contracțiile musculare, fertilizarea și metabolismul ficatului. După stimularea celulei de către un agonist, concentrația de

Ca^{2+} citosolic se schimbă periodic în timp. Acest fenomen este cunoscut ca oscilație de Ca^{2+} . Aceste oscilații au fost subiectul unor studii intense de modelare. Informația pe care o transmit este codată în special în frecvență, însă și amplitudinea modelului temporal joacă un rol foarte important. De obicei, oscilațiile semnalelor Ca^{2+} rezultă într-un efect staționar, de exemplu fertilizând oocite, generând semnale endocrine sau consolidând transcrierea unei gene. Un rol central în decodarea semnalelor de Ca^{2+} este jucat de calmodulină, în multe celule. Prin legarea de Ca^{2+} , calmodulina poate activa alte proteine, de exemplu Ca^{2+} / tinoză de tipul II calmodulina dependentă de proteină și tinoză miozina și proteine care sunt activate de Ca^{2+} fără implicarea calmodulinei, de exemplu tinoza proteică C [3].

Pe lângă oscilațiile regulate de Ca^{2+} de tip spike, datele experimentale despre dinamica Ca^{2+} arată mai multe modele de oscilații complexe. O succesiune de faze oscilatorii de vârf sau la nivel jos, cunoscută ca spargere, este un modelul obișnuit. Spargerea a fost investigată în studiile despre potențialele oscilații transmembranare în nervii celulelor și cele despre oscilațiile de Ca^{2+} . În spargerea electrică în neuroni atât faza activă cât și cea pasivă implică câteva piroane. Pe de altă parte, în spargerea Ca^{2+} , faza activă constă într-un singur piron (spike) mare [3].

Larsen, Kummer, Rozi și Jia au fost primii care au stimulat decodarea oscilațiilor complexului Ca^{2+} , în baza modelelor propuse de Kummer și Borghans. Larsen și alți colaboratori au arătat că informația ar putea fi decodată, în forma și complexitatea oscilațiilor de Ca^{2+} . Legarea activă a calciului cu alte două enzime efectoare diferite, considerată cooperativă, demonstrează cum cooperativitatea permite enzimelor să decodeze diferite dinamici Ca^{2+} în activități ale enzimelor diferite.

Multe sisteme de transducție precum și sisteme metabolice constau într-o structură în care câteva intrări pot influența țintele prin intermediul uneia sau a câtorva componente intermediare.

Această arhitectură este numită *structură de tip papion*. Întrebarea este, cum o astfel de structură poate opera și mai ales dacă semnale multiple pot fi transmise și decodate, nu doar succesiv ci și simultan [3].

Aici se investighează cum ar putea spargerea periodică să transmită două semnale independente, simultan, precum activarea selectivă a două proteine de legătură Ca^{2+} .

Pentru a explora care caracteristici ale complexului de semnale ar putea fi responsabil pentru o reglare independentă a țintelor de nivel jos, analizăm frecvența decodărilor, luând în considerare faptul că oscilațiile spargerilor sunt caracterizate de două frecvențe consecutive ale pilonilor și vârfuri secundare. Pentru a separa generarea și decodarea oscilațiilor de Ca^{2+} , oscilațiile au fost stimulate de modele artificiale în formă de pătrat. Asemenea pulsuri au fost utilizate și în experimente și simulări [3].

În acest model, două proteine Ca^{2+} sunt luate în considerare. Ambele proteine sunt activate în mod cooperant. Un exemplu este calmodulina. Ținând cont de faptul că, calmodulina este activată de obicei de 4 ioni de Ca^{2+} , s-a considerat că primele proteine fiind activate de 4 ioni Ca^{2+} ($y=4$). A doua proteină se presupune că, ea conține inhibitori de Ca^{2+} adiționali, rezultând într-o curbă în formă de clopot, inhibitor la concentrații mai mari de Ca^{2+} . O dependență a Ca^{2+} în formă de clopot este raportată la interacțiunea Ca^{2+} / calmodulină cu factori edema (Ef), o toxină adenilataciclaze secretată de Bacillus anthracis [3].

În timp ce calmodulina cu doi ioni de Ca^{2+} legați activează EF, Ca^{2+} interactionând direct cu legarea Mg^{2+} de locul metalic catalitic al EF, inhibă astfel catalizarea. Astfel, s-au calculat doi ioni Ca^{2+} activând și doi inhibitori ale proteinelor 2 ($x=2$). Pentru modelul acesta, schema de reacție a legării Ca^{2+} de proteină cu site-uri activatoare și inhibitoare ($Prot_2$) este prezentată în Figura 1.4.1. Schema legării de alte proteine ($Prot_1$) este aceeași însă lipsesc reacțiile inhibitoare de legare [3].

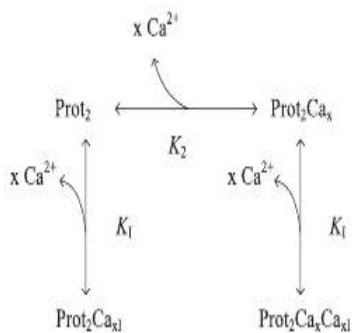


Figura 1.4.1: Schema legării calciului de alte proteine [3].

Tipul de inhibare luat în considerare este non-competitiv, astfel încât afinitatea legării Ca^{2+} de inhibitori este independentă indiferent dacă site-ul activator este ocupat sau nu. Cele

două proteine legate de Ca^{2+} sunt considerate proteine “semnalizatoare” și se presupune că dețin doze mari de calciu și disocieri, au loc în concentrații scăzute și nu modelează semnalele de Ca^{2+} . Drept urmare, menținem concentrația proteinelor mică astfel încât cel mult 10% din Ca^{2+} să fie legată de o proteină, presupunând că sechestrarea Ca^{2+} de către două proteine poate fi negată în balanța Ca^{2+} . Astfel, nici o relație de conservare pentru cantitatea de Ca^{2+} nu a fost inclusă. În orice caz, există o relație de conservare pentru fiecare proteină. Pentru proteina 2, $Pr ot_{2T} = Pr ot_2 + Pr ot_2 * Ca^x_l + Pr ot_2 * Ca^x + Pr ot_2 * Ca^x * Ca^x_l$ (1), unde $Pr ot_{2T}$ denotă concentrația totală a proteinei 2 [3].

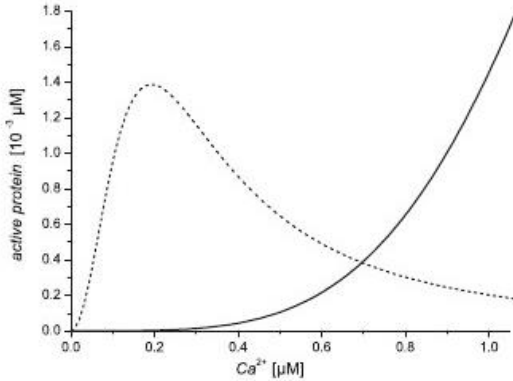
Luând în considerare legile masei pentru disocierea constantelor k_2 și k_1 , cantitatea de proteine active este dată de următoarea aproximație de echilibru:

$$Pr ot_2 Ca_x = \frac{(Pr ot_{2T} * Ca^x)}{(k_2 + Ca^x) * \left(1 + \frac{Ca^x}{k_1}\right)} \quad (2)$$

Pentru proteine activate doar de Ca^{2+} , factorul inhibitor dispare, rezultând în bine-cunoscuta ecuație Hill pentru legarea cooperantă :

$$Pr ot_1 Ca_y = \frac{Pr ot_{1T} * Ca^y}{k_1 + Ca^y} \quad (3)$$

Figura 1.4.2. Legarea curbelor celor două proteine. Activarea proteinelor este calculată de aproximarea rapidă a echilibrului la constanta Ca^{2+} și de următoarele valori: $k_1 = 5.88 \mu M y$, $k_2 = 6.25 \cdot 10^{-2} \mu M x$, $k_1 = 2.2 \cdot 10^{-2} \mu M x$. Concentrațiile totale de proteine sunt $Pr ot_{1T} = 10^{-2} \mu M$, $Pr ot_{2T} = 10^{-2} \mu M$. Valorile rămân aceleași în toate calculele [3].



Parametrii care țin de asocierea de Ca^{2+} , disocierea și inhibarea legării Ca^{2+} de proteine au fost aleși astfel încât maximul de legare a curbelor (Figura 1.4.2) să fie suficient separată. În general, când condițiile de echilibru nu sunt îndeplinite, activarea proteinelor este calculată de ecuații diferențiale. Dacă luăm pulsurile Ca^{2+} în formă pătrată unde concentrațiile de Ca^{2+} sunt constante, atunci concentrațiile proteinelor pot fi calculate după cum urmează :

$$(4) \quad \frac{d Pr ot_2 Ca^x}{dt} = k_{on,2} * Pr ot_2 * Ca^x - k_{off,2} * Pr ot_2 Ca^x - k_{on,1} * Pr ot_2 Ca^x * Ca^x + k_{off,1} * Pr ot_2 Ca^x Ca^x_l$$

$$\frac{d Pr ot_2 Ca^x_l}{dt} = k_{on,1} * Pr ot_2 * Ca^x - k_{off,1} * Pr ot_2 Ca^x_l \quad (5)$$

$$\frac{d Pr ot_2 Ca^x Ca^x_l}{dt} = k_{on,1} * Pr ot_2 Ca^x * Ca^x - k_{off,1} * Pr ot_2 Ca^x Ca^x_l \quad (6)$$

$$\frac{d Pr ot_1 Ca^y}{dt} = k_{on,1} * Pr ot_1 * Ca^y - k_{off,1} * Pr ot_1 Ca^y \quad (7) [3].$$

Semnalul de spargere este caracterizat de baza h_0 , înălțimea vârfurilor de sus și de jos h_1 , h_2 , de durata intervalelor și de numărul de concentrații minime care au loc între două vârfuri (înalte) maxim n.

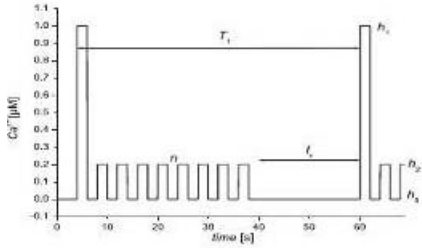


Figura 1.4.3: Oscilațiile de rupere a calciului folosite în toate calculele: $h_0 = 0\mu M$, $h_1 = 1.0\mu M$, $h_2 = 0.2\mu M$, T_1, t_r, n sunt variabile [3].

După rezultatele experimentale, numărul de concentrații maxime/spargere = 1, iar perioada refractară dintre principalele modele este luată în considerare.

Frecvența oscilațiilor (f_1) de vârf este definită de valoarea reciprocă a perioadei T_1 .

$$f_1 = \frac{1}{T_1}.$$

Pentru oscilații de vârf, cu o frecvență medie, f_2^* este definită, prin numărare de vârfuri mici pe perioada de: $f_2^* = \frac{n}{T_1}$ [3].

Informații referitoare la calculele din cartea [3]

Calculele aproximărilor echilibrului au fost executate cu MSExcel. Ecuațiile diferențiale au fost rezolvate numeric utilizând softul Madonna, (Universitatea Berkeley, CA) prin metoda de intergare Rosenbrock.

Semnale diferite ale spargerilor, cu valori diferite sunt aplicate celor două proteine din modelul de mai sus. Aproximarea echilibrului rapid este utilizată pentru primele serii de stimulări, iar în a doua serie sunt utilizate ecuații diferențiale.

Legarea celor două clase de curbe de proteine indică faptul că o reglare selectivă a proteinelor 1 și 2 este posibilă. Activarea singulară a proteinei 1 poate fi obținută printr-un semnal cu o amplitudine corespunzătoare în care proteina 2 este deja inhibitor.

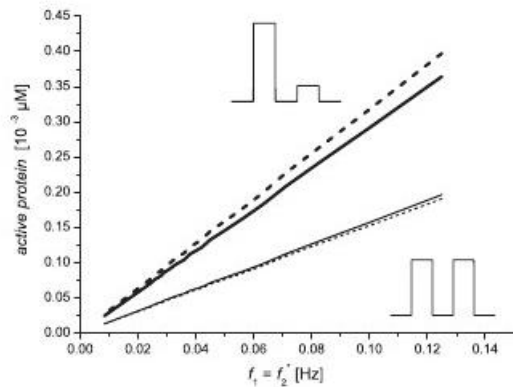


Figura 1.4.4. Activarea Pr_{ot_1} (linia plină) și a Pr_{ot_2} (linia punctată) vs. frecvența $f_1 = f_2^*$. Este folosită ruperea semnalului de calciu când $n=1$. Frecvențele f_1 și f_2^* sunt variabile, influențate de durata diferențială a perioadei refractare t_r . Acest grafic reprezintă activarea proteinelor Pr_{ot_1} , respectiv Pr_{ot_2} , de oscilațiile simple cu amplitudinea de $0.7 \mu\text{M}$, vs frecvența. Pentru toate calculele se folosesc aproximații. Parametrii de valori sunt cei din figura 22 [3].

Cum nivelul de Ca^{2+} din citosol este limitat cu aproximativ $1 \mu\text{M}$, alegem această valoare pentru amplitudinea celor de vârf, h_1 . Pe de altă parte, doar proteina 2 are o activitate substanțială la $h_2 = 0.2 \mu\text{M}$. Într-un semnal oscilant, nivelul acestei activări poate fi reglat prin schimbarea frecvenței constituenților corespunzători ai oscilațiilor. De exemplu, o proteină poate fi activată gradual în timp ce alte proteine rămân aproape inactivă dacă doar o singură frecvență din cele două este sporită, menținând-o pe cealaltă constantă și mică. O activare graduală a proteinei 1, în timp ce proteina 2 rămâne într-un stadiu inactiv, poate fi obținută prin sporirea frecvenței f_1 , (scurtarea perioadei T_1) și având $n=0$, așadar menținând f_2^* constantă. O reglare independentă a proteinei 2 este obținută prin oscilații ale ruperilor asupra sporirii numărului de valori minime, n , la o perioadă constantă T_1 , reducând din ce în ce mai mult timpul refractar t_r . O asemenea variație, care a fost observată experimental, implică o variație a mediei frecvențelor la valori minime f_2^* , în timp ce frecvența f_1 este menținută constantă. Pentru a investiga dacă un semnal poate activa gradul ambele proteine, s-a analizat un model de rupere cu

$n = 1$ și s-a scurtat perioada refractară t_r . Astfel, ambele frecvențe f_1 și f_2^* (care sunt egale în acest caz) sunt sporite concomitant. Se obține astfel o activare simultană a ambelor proteine [3].

Pentru a compara eficiența reglării oscilațiilor din figura 1.4.4, este pusă în practică activarea lor printr-o sporire a frecvențelor. Amplitudinea oscilațiilor pilonilor simpli a fost setată la $0.7\mu M$, care corespunde punctului de intersecție ale celor două curbe legate din fig 2.2. Să reținem că nivelul mediu de Ca^{2+} este mai mare decât în cel al ruperilor. O activare simultană a ambelor proteine este obținută mai eficient prin rupere decât printr-o simplă oscilație. Aceasta se înțelege, de vreme ce valorile minime și maxime dintr-un model de rupere corespund activării maxime ale proteinelor 1 și 2. În mod contrar, concentrațiile oscilații simple de $0.7\mu M$ nu pot coincide simultan. O reglare simultană și selectivă de jos în sus a celor două proteine poate fi obținută prin sporirea numărului de valori minime n , prelungind astfel durata T_1 ($t_r = 0$). Astfel frecvența f_1 a valorilor înalte scade, în timp ce frecvența f_2^* crește activând proteina 2 și dezactivând în mod simultan proteina 1 (figura 1.4.5). Mai mult decât atât, după cum deducem din figura 1.4.5, relațiile dintre concentrațiile medii de proteine active și f_s și f_2^* sunt liniare. Datele experimentelor arată că pentru multe dintre proteinele legate de Ca^{2+} , timpul de legare al Ca^{2+} de proteine poate lua valori de la câteva μs la câteva secunde. În stadii de microsecunde cinetica este atât de rapidă încât aproximările echilibrului pot fi justificate atât timp cât nu se află în stadiu 2, depinzând de perioada oscilațiilor [3].

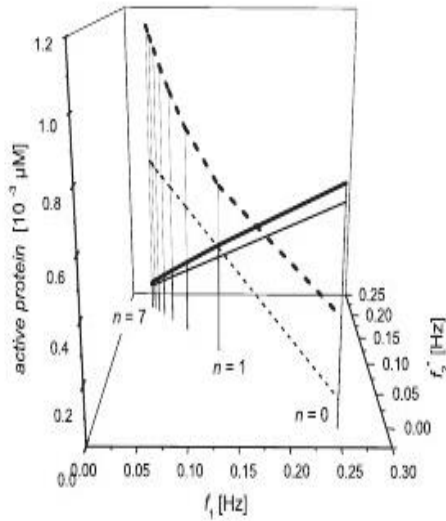


Figura 1.4.5. Reglarea $Prot_1$ (linia continuă) și a $Prot_2$ (linia punctată), prin modificarea frecvențelor. Raportul $n = \frac{f_2^*}{f_1}$ din vârful joase și înalte în semnal cu perioada variabilă de timp T_1 , fără timp refractar. Fiecare linie vizuală (valabilă pentru vizualizarea 3D), corespunde unei valori a lui n . Rezultatele au fost obținute prin integrarea numerică a ecuațiilor (4)-(7), liniile groase; și aproximarea echilibrului, în cazul liniilor punctuate (subțiri). Pentru simularea dinamică sunt utilizate următoarele constante cinetice: $k_{on,1} = 3 \cdot 10^{-3} s^{-1} \mu M^{-y}$, $k_{off,1} = 0.01764 s^{-1}$, $k_{on,2} = 0.6 s^{-1} \mu M^{-x}$, $k_{off,2} = 0.0375 s^{-1}$, $k_{on,1} = 0.4 s^{-1} \mu M^{-x}$, $k_{off,1} = 8.8 \cdot 10^{-3} s^{-1}$ [3].

Se ia în calcul cazul în care constantele de legare și disociere nu sunt suficient de mari pentru a justifica această aproximare. În acest caz, ar trebui utilizate ecuații diferențiale, astfel, timpul activității proteinei se află la un nivel constant. Aceasta se datorează unei dinamici scăzute a legărilor și disocierilor în ecuațiile diferențiale. Pentru a vedea efectul dinamicii, curbele proteinelor obținute prin ambele metode de calcul sunt comparate în figura 1.4.5.

Proteina 2 este activată mult mai eficient de către o cinetică scăzută decât ar fi de una rapidă, care ar putea fi simulată de aproximarea echilibrului rapid [3].

Discuție

O metodă matematică pentru decodarea oscilațiilor regulate de Ca^{2+} a fost propusă, bazată pe legarea Ca^{2+} citosolic de două proteine distincte, legate cooperant de Ca^{2+} la locuri activatoare cu constante și număr de ioni Ca^{2+} legați. Extinzând lucrarea lui Larsen și Kummer, includem presupunerea că una dintre cele două proteine pot lega în mod cooperant Ca^{2+} la locuri inhibitoare. O reglare biofizică a activării proteinelor la nivele scăzute de Ca^{2+} și inhibarea la nivel înalt este cunoscută pentru receptorul IP_3 în membrane reticulară endoplasmatică. Activitatea sa are formă de clopot și este similară celui din fig 1.4.2. Receptorul IP_3 este compus din patru subunități, fiecare conținând o legare activatoare și una inhibitoare pentru Ca^{2+} . Deși nu funcționează ca un decodor al oscilațiilor de Ca^{2+} , modelul nostru este inspirat de proprietățile receptorului IP_3 la o legare Ca^{2+} activatoare și inhibitoare. Shen a arătat pentru factorul endem (EF) Ca^{2+} / calmodulin o dependență Ca^{2+} sub formă de clopot unde inhibarea EF este datorată interferenței directe ale Ca^{2+} la locul de legare metal catalitic. Ambele efecte au loc la concentrații fiziologice ale Ca^{2+} . Dat fiind faptul că doi ioni Ca^{2+} sunt suficienți pentru a activa EF prin calmodulină, EF este activat înainte ca activarea maximumului să fie obținută de celulele endogene a căror țintă este calmodulina. O activare reciprocă și inhibare a două enzime țintă de Ca^{2+} dependent de calmodulină a fost demonstrată de Cho și Lee [3].

Sinteza enzimelor nitric oxide și kinoza NAD au fost activate diferențiat de către doi izoformi calmodulină, de soia, $SCaM-1$ și $SCaM-4$. Plantele conțin câțiva izoformi CaM, iar unii dintre ei au diferite abilități de a activa enzimele țintă. În timp ce NOS neuronal (nNOS) este puternic activat de către $SCaM-4$, activarea sa de către $SCaM-1$ este slabă.

O inhibare competitivă a $SCaM-4$ care activează NOS a fost observată prin creșterea concentrației izoformului cu activare mai ușoară, $SCaM-1$ [3].

În contrast cu schema de activare a nNOS kinoza NAD de plante este activată de $SCaM-1$, însă nu de izoforma de soia divergentă CaM, $SCaM-4$. Mai mult decât atât, Lee indică faptul că $SCaM-4$ acționează ca un antagonist competitiv al kinazei NAD și inhibă competitiv CaN. Deși aceste experimente au fost conduse cu NOS neuronal, atât sinteza nitric oxidă din plante cât și cea neuronală este activată de Ca^{2+} dependent de CaM. Weissmann arată

că 4 ioni de calciu trebuie legați de CaM pentru a activa NOS neuronal. Activarea enzimelor NOS specifice plantelor de către *SCaM* –1 și *SCaM* –4 nu a fost încă studiată.

Sinteza nitric oxidă catalizează producția de oxid nitric (NO), un important mesager secundar. La plante, infecția patogenă induce o activare a NOS de către Ca^{2+} , rezultând în genele de apărare mediate de NO și o moarte a celulelor programată. Creșterile de Ca^{2+} citosolic sunt evenimente recente în celulele patogene. Kinaza NAD catalizează fosforilarea NAD la NADP, care ar putea contribui în mod indirect la producerea de specii reactive de oxigen (SRO), implicate în răspunsul bolilor plantelor, mediate de Ca^{2+} . În timp ce expresia unor gene legate de apărare poate fi mediată doar de NO, inducția morții celulelor gazdă cere o acțiune sinergetică a ambelor NO și SRO. Rezultatele susțin un model pentru rolul specific al izoformului CaM activat de Ca^{2+} în răspunsul de apărare al plantei împotriva patogenilor, în care câțiva izoformi CaM mediază creșterile de SRO, în timp ce alți izoformi CaM activează gena de apărare. Elaborând rezultatele lui Larsen și Kummer, se aduc probe teoretice că oscilațiile de Ca^{2+} pot funcționa ca transmițători simultani de două semnale, fapt care permite reglarea diferențiată a două proteine și a două procese celulare. Am văzut că activarea selectivă a proteinelor poate fi obținută prin ajustarea a două frecvențe inerente, care sunt conectate de apariția relativă de concentrații maxime și minime. Aceste frecvențe pot fi reglate independent sau în mod corelat, depinde de cum numărul de concentrații minime și/sau durată sunt modificate. Cele două proteine pot fi chiar reglate în moduri opuse [3].

Codarea frecvenței este considerată a fi mult mai rezistentă la zgomot decât codarea amplitudinii. În cazul spargerii, nu poate fi făcută nici o diferență exactă între codarea frecvenței și a amplitudinii. O schimbare a ratei frecvenței concentrațiilor maxime și minime poate fi, de asemenea, privită ca o modificare a amplitudinii.

În concluzie, rezultatul cheie al acestui studiu este că reglarea selectivă a diferitelor procese celulare este posibilă prin spargerea semnalelor Ca^{2+} . Aceasta susține conceptul de semnalizare “papion”. Recent, o altă posibilitate de reglare selectivă a proceselor celulare de către semnalele Ca^{2+} a fost demonstrată prin cascade proteice ale frecvențelor oscilațiilor limitate ca durată: o activare în formă de clopot și separator a două proteine legate de Ca^{2+} cu viteze diferite de legare și disociere, este posibilă aplicând diferite frecvențe ale semnalului de

calciu, modelat de ecuații diferențiale. Esențial pentru acest fenomen este numărul limitat de piloni de calciu [3].

Refăcând calculele și schimbând notațiile de la figura 1, pentru o modelare în sens de exemplificare pentru elevi, obținem următoarele rezultate:

Notații: $Pr ot_2Ca_x = f(x)$ și $Pr ot_1Ca_y = g(x)$. Funcțiile au următoarele formule:

$$f(x) = \frac{(0.01 * x^2)}{\left[(0.0625 + x^2) * \left(1 + \frac{x^2}{0.022} \right) \right]} \quad \text{și} \quad g(x) = \frac{(0.01 * x^4)}{(5.88 + x^4)} \quad \text{cu valorile indici corespunzători}$$

fiecărei funcții în parte. Pentru funcția $f(x)$ avem valorile indici: 0.01 ,0.0625,0.022; iar pentru funcția $g(x)$ avem valorile indici: 0.01 și 5.88. Atunci când aceste valori indici sunt modificate, se obțin grafice asemănătoare, cu modificări valorice.

Pentru a descrie mai detaliat modelul din figura 1, am refăcut calculele inițiale pentru a evidenția mai clar valorile obținute. Acestea sunt detaliate în rândurile ce urmează.

Pentru funcția $g(x)$ avem următoarele valori calculate:

$$x_1 = 0 \Rightarrow g_1(x_1) = 0$$

$$x_2 = 0.2 \Rightarrow g_2(x_2) = \frac{(0.01 * 0.2^4)}{(5.88 + 0.2^4)} = \frac{0.16 * 10^{-4}}{5.8816} = 0.27 * 10^{-5}$$

$$x_3 = 0.4 \Rightarrow g_3(x_3) = \frac{(0.01 * 0.4^4)}{(5.88 + 0.4^4)} = \frac{0.256 * 10^{-3}}{5.9056} = 0.4 * 10^{-4}$$

$$x_4 = 0.6 \Rightarrow g_4(x_4) = \frac{(0.01 * 0.6^4)}{(5.88 + 0.6^4)} = \frac{0.1296 * 10^{-2}}{6.0096} = 0.2 * 10^{-3}$$

$$x_5 = 0.8 \Rightarrow g_5(x_5) = \frac{(0.01 * 0.8^4)}{(5.88 + 0.8^4)} = \frac{0.4096 * 10^{-2}}{6.2896} = 0.6 * 10^{-3}$$

$$x_6 = 1.0 \Rightarrow g_6(x_6) = \frac{(0.01 * 1.0^4)}{(5.88 + 1.0^4)} = 1.4 * 10^{-3}.$$

Pentru funcția $f(x)$ avem următoarele valori calculate:

$$x_1 = 0.0 \Rightarrow f_1(x_1) = 0$$

$$x_2 = 0.2 \Rightarrow f_2(x_2) = \frac{(0.01 * 0.2^2)}{\left[(0.0625 + 0.2^2) * \left(1 + \frac{0.2^2}{0.022} \right) \right]} = \frac{0.4 * 10^{-3}}{0.1025 * 2.8181} = 0.138 * 10^{-2} = 1.38 * 10^{-3}$$

$$x_3 = 0.4 \Rightarrow f_3(x_3) = \frac{(0.01 * 0.4^2)}{\left[(0.0625 + 0.4^2) * \left(1 + \frac{0.4^2}{0.022} \right) \right]} = \frac{0.16 * 10^{-2}}{0.2225 * 8.2727} = 8.69$$

$$x_4 = 0.6 \Rightarrow f_4(x_4) = \frac{(0.01 * 0.6^2)}{\left[(0.0625 + 0.6^2) * \left(1 + \frac{0.6^2}{0.022} \right) \right]} = \frac{0.36 * 10^{-2}}{7.33613} = 0.4 * 10^{-3}$$

$$x_5 = 0.8 \Rightarrow f_5(x_5) = \frac{(0.01 * 0.8^2)}{\left[(0.0625 + 0.8^2) * \left(1 + \frac{0.8^2}{0.022} \right) \right]} = \frac{0.64 * 10^{-2}}{0.7025 * 30.0909} = \frac{0.64 * 10^{-2}}{21.1388} = 0.30 * 10^{-3}$$

$$x_6 = 1.0 \Rightarrow f_6(x_6) = \frac{(0.01 * 1.0^2)}{\left[(0.0625 + 1.0^2) * \left(1 + \frac{1.0^2}{0.022} \right) \right]} = \frac{0.01}{1.0625 * (1 + 45.4545)} = \frac{0.01}{49.357} = 0.202 * 10^{-3}$$

Cu valorile modificate ale indicilor precizați, respectiv :

$$k_1 = 6.88, Pr ot_{1T} = 0.1, Pr ot_{2T} = 0.1, k_2 = 7.25 * 10^{-2}, k_l = 3.2 * 10^{-2} \quad \text{vor rezulta calcule}$$

diferite, dar grafice asemănătoare.

Pentru funcția $g(x)$ avem următoarele:

$$x_1 = 0 \Rightarrow g_1(x_1) = 0$$

$$x_2 = 0.2 \Rightarrow g_2(x_2) = \frac{(0.1 * 0.2^4)}{(6.88 + 0.2^4)} = \frac{0.16 * 10^{-3}}{6.8816} = 0.23 * 10^{-4}$$

$$x_3 = 0.4 \Rightarrow g_3(x_3) = \frac{(0.1 * 0.4^4)}{(6.88 + 0.4^4)} = \frac{0.256 * 10^{-2}}{6.9056} = 0.37 * 10^{-3}$$

$$x_4 = 0.6 \Rightarrow g_4(x_4) = \frac{(0.1 * 0.6^4)}{(6.88 + 0.6^4)} = \frac{0.01296}{7.0096} = 0.184 * 10^{-2}$$

$$x_5 = 0.8 \Rightarrow g_5(x_5) = \frac{(0.1 * 0.8^4)}{(6.88 + 0.8^4)} = \frac{0.04096}{7.2896} = 0.56 * 10^{-2}$$

$$x_6 = 1.0 \Rightarrow g_6(x_6) = \frac{(0.1 * 1^4)}{(6.88 + 1^4)} = \frac{0.1}{7.88} = 0.126 * 10^{-1}$$

În această situație, ne rezultă următoarele puncte pe graficul funcției:
 $A(0,0); B(0.2; 0.23 * 10^{-4}); C(0.4; 3.7 * 10^{-4}); D(0.6; 18.4 * 10^{-4}); E(0.8; 56 * 10^{-4}); F(1.0; 126 * 10^{-4})$

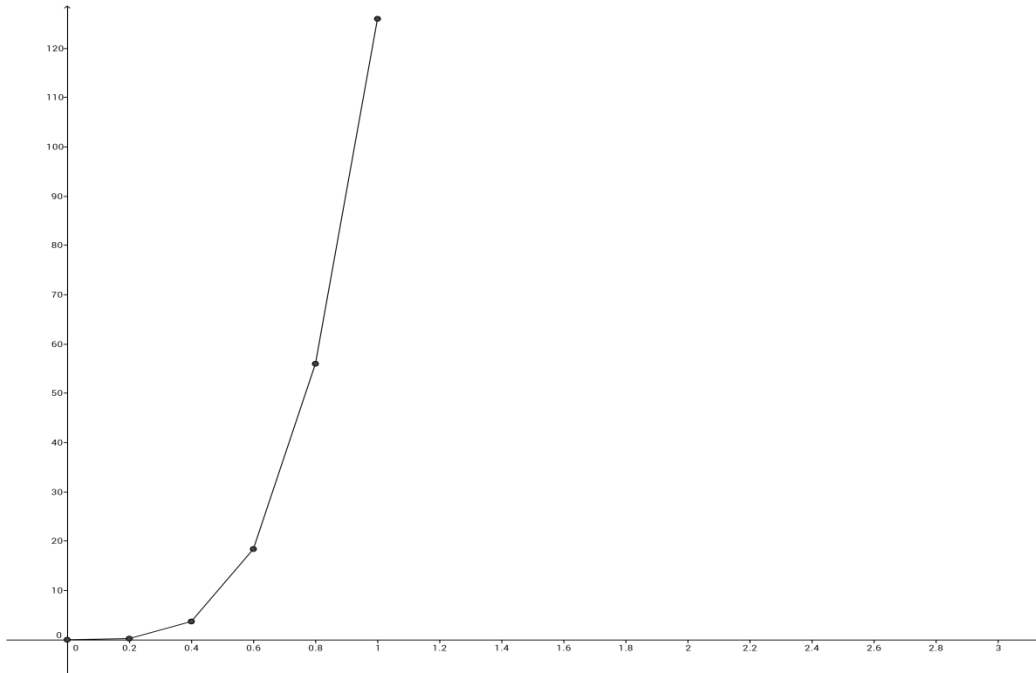


Figura 1.4.6: $g(x)$, $k_1 = 6.88$, $Pr ot_{1T} = 0.1$, $Pr ot_{2T} = 0.1$, $k_2 = 7.25 * 10^{-2}$, $k_l = 3.2 * 10^{-2}$

cu precizarea că pe axa Oy valorile funcției se înmulțesc cu 10^{-4} .

În cazul funcției $f(x)$ avem următoarele calcule:

$$x_1 = 0.0 \Rightarrow f_1(x_1) = 0$$

$$x_2 = 0.2 \Rightarrow f_2(x_2) = \frac{(0.1 * 0.2^2)}{(0.0725 + 0.2^2) * \left(1 + \frac{0.2^2}{0.032}\right)} = \frac{0.4 * 10^{-2}}{0.253125} = 0.01580403$$

$$x_3 = 0.4 \Rightarrow f_3(x_3) = \frac{(0.1 * 0.4^2)}{(0.0725 + 0.4^2) * \left(1 + \frac{0.4^2}{0.032}\right)} = \frac{0.16 * 10^{-1}}{1.395} = 0.011469534$$

$$x_4 = 0.6 \Rightarrow f_4(x_4) = \frac{(0.1 * 0.6^2)}{(0.0725 + 0.6^2) * \left(1 + \frac{0.6^2}{0.032}\right)} = \frac{0.36 * 10^{-1}}{5.298125} = 0.006794$$

$$x_5 = 0.8 \Rightarrow f_5(x_5) = \frac{(0.1 * 0.8^2)}{(0.0725 + 0.8^2) * \left(1 + \frac{0.8^2}{0.032}\right)} = \frac{0.64 * 10^{-1}}{14.9625} = 0.0042773601$$

$$x_6 = 1.0 \Rightarrow f_6(x_6) = \frac{(0.1 * 1.0^2)}{(0.0725 + 1.0^2) * \left(1 + \frac{1.0^2}{0.032}\right)} = \frac{0.1}{34.588} = 0.002891.$$

În acest caz avem următoarele puncte în sistemul de coordonate:
 $A(0;0), B(0.2;0.0158), C(0.4;0.0114), D(0.6;0.0067), E(0.8;0.00427), F(1.0;0.002891)$.

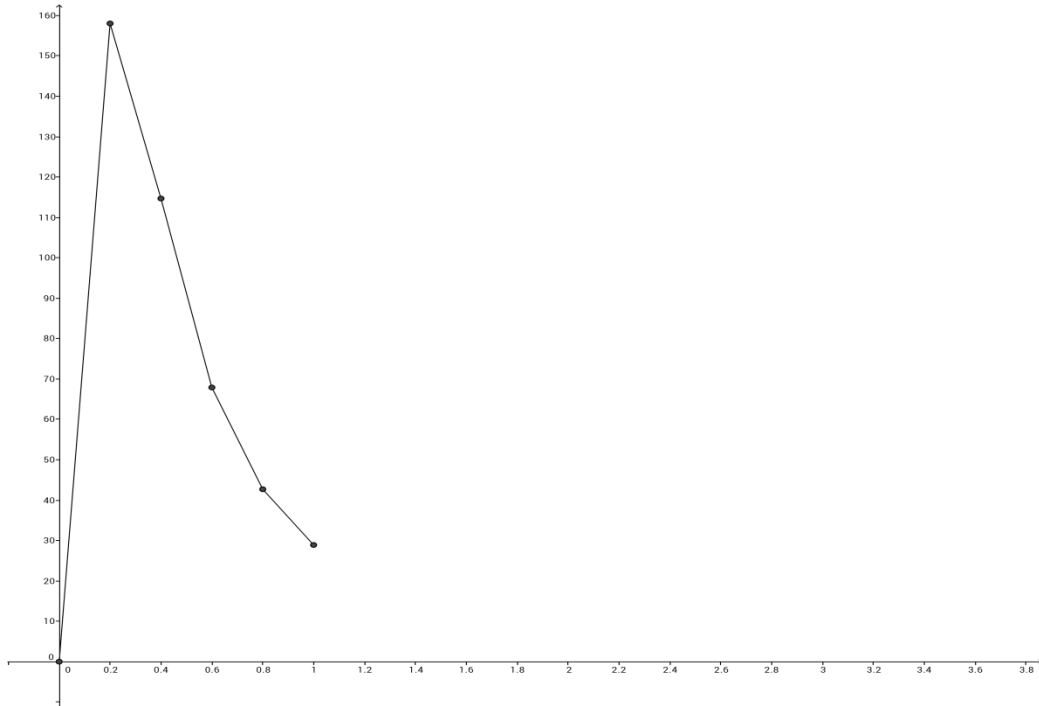


Figura 1.4.7: $f(x)$, $k_1 = 6.88, Pr ot_{1T} = 0.1, Pr ot_{2T} = 0.1, k_2 = 7.25 * 10^{-2}, k_l = 3.2 * 10^{-2}$.

Cele două grafice, pentru funcțiile $g(x)$ și $f(x)$ arată ca în diagrama figurii 1.4.8:

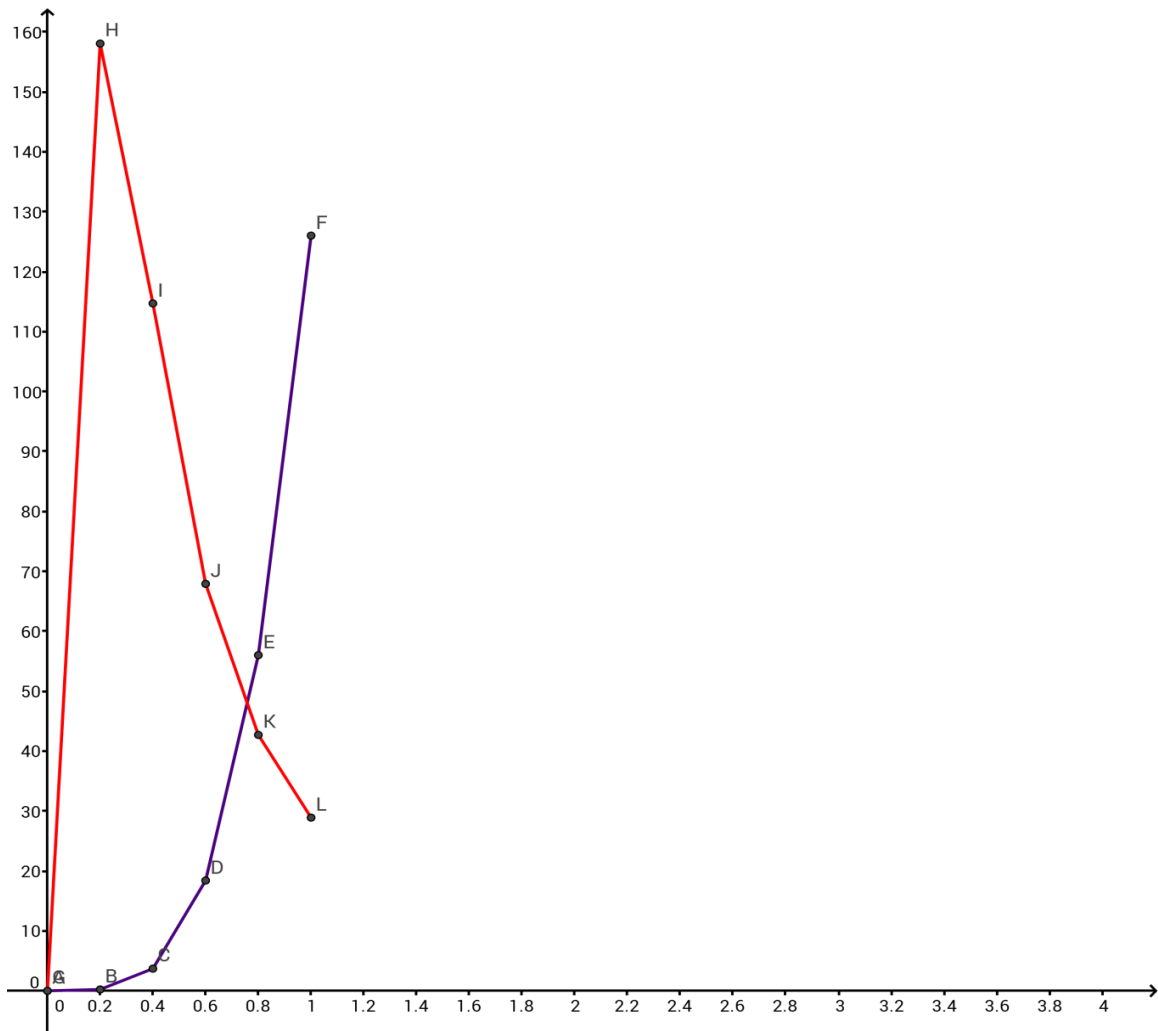


Figura 1.4.8: Graficele funcțiilor $f(x)$ și $g(x)$, cu valorile mai sus menționate.

Pentru graficele din figura 24 am găsit următoarele funcții simulatoare: $h(x) = \frac{10}{7} * x$, (valoarea indicelui), pentru liniile inferioare, și $n(x) = 2.75 * x$ și $m(x) = 3.0 * x$ (valoarea indicelui) pentru liniile superioare.

În condițiile în care nu am efectuat modificări în cadrul formulei funcției $h(x)$, aceasta trasează un grafic aferent figurii 1.4.9.

$$x_1 = 0 \Rightarrow h_1(x_1) = 0$$

$$x_2 = 0.02 \Rightarrow h_2(x_2) = \frac{10}{7} * 0.02 = 0.02857$$

$$x_3 = 0.04 \Rightarrow h_3(x_3) = \frac{10}{7} * 0.04 = 0.05714$$

$$x_4 = 0.06 \Rightarrow h_4(x_4) = \frac{10}{7} * 0.06 = 0.085714$$

$$x_5 = 0.08 \Rightarrow h_5(x_5) = \frac{10}{7} * 0.08 = 0.114285$$

$$x_6 = 0.10 \Rightarrow h_6(x_6) = \frac{10}{7} * 0.10 = 0.142857$$

$$x_7 = 0.12 \Rightarrow h_7(x_7) = \frac{10}{7} * 0.12 = 0.171428$$

$$x_8 = 0.14 \Rightarrow h_8(x_8) = \frac{10}{7} * 0.14 = 0.20$$

$A(0,0)$;

$B(2,2.85)$;

$C(4,5.714)$;

$D(6,8.57)$;

Avem următoarele puncte pe grafic: , cu precizarea că toate valorile

$E(8,11.42)$;

$F(10,14.28)$;

$G(12,17.142)$;

$H(14,20)$

funcției (respectiv valorile lui y) și ale lui x sunt înmulțite cu 10^{-2} .

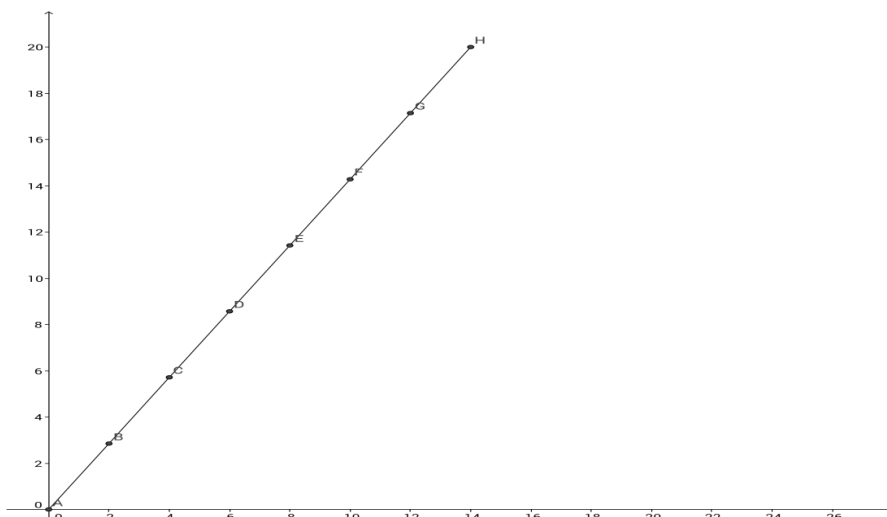


Figura 1.4.9: pentru $h(x) = \frac{10}{7} * x$.

Cu o creștere relativ mică, în cadrul valorii indice a funcției, $h_a(x) = \frac{10}{5} * x = 2 * x$, se

obține un grafic cu o pantă modificată, ca cel din figura 30.

$x_1 = 0 \Rightarrow h_{a1}(x_1) = 0;$	$A(0,0);$
$x_2 = 0.02 \Rightarrow h_{a2}(x_2) = 0.04;$	$K(2,4);$
$x_3 = 0.04 \Rightarrow h_{a3}(x_3) = 0.08;$	$L(4,8);$
$x_4 = 0.06 \Rightarrow h_{a4}(x_4) = 0.12;$	$M(6,12);$
$x_5 = 0.08 \Rightarrow h_{a5}(x_5) = 0.16;$	$N(8,16);$
$x_6 = 0.10 \Rightarrow h_{a6}(x_6) = 0.20;$	$O(10,20);$
$x_7 = 0.12 \Rightarrow h_{a7}(x_7) = 0.24;$	$P(12,24);$
$x_8 = 0.14 \Rightarrow h_{a8}(x_8) = 0.28.$	$Q(14,28).$

, rezultând punctele: , unde toate valorile funcției

și ale lui x sunt înmulțite cu 10^{-2} .

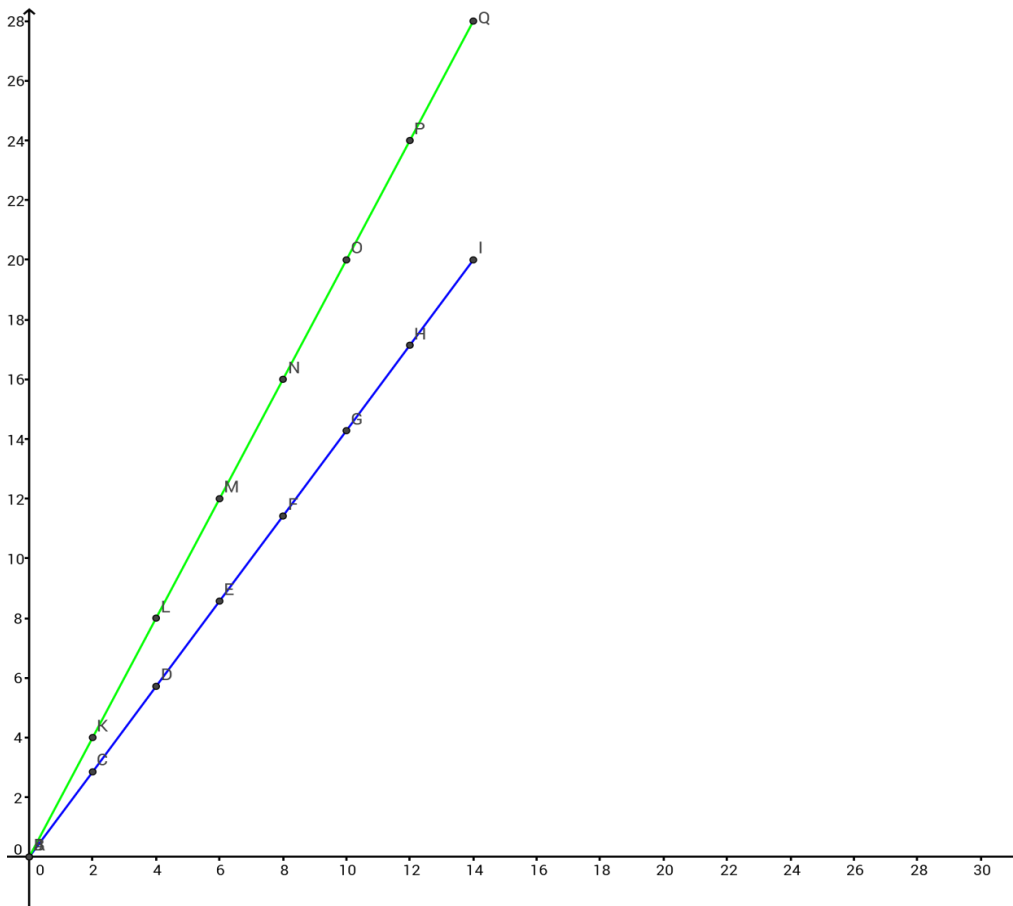


Figura 1.4.10: pentru funcția $h(x)$ (albastru) și $h_a(x)$ (vernii) cu valorile mai sus precizate.

Dacă scădem valoarea indicelui se obțin următoarele valori aferente graficului 31.

În acest caz, noua noastră funcție va fi: $h_b(x) = \frac{10}{8} * x = 1.25 * x$.

$x_1 = 0 \Rightarrow h_{b1}(x_1) = 0;$	$A(0,0);$
$x_2 = 0.02 \Rightarrow h_{b2}(x_2) = 0.025;$	$S(2,2.5);$
$x_3 = 0.04 \Rightarrow h_{b3}(x_3) = 0.050;$	$T(4,5);$
$x_4 = 0.06 \Rightarrow h_{b4}(x_4) = 0.075;$	$U(6,7.5);$
$x_5 = 0.08 \Rightarrow h_{b5}(x_5) = 0.100;$	$V(8,10);$
$x_6 = 0.10 \Rightarrow h_{b6}(x_6) = 0.125;$	$W(10,12.5);$
$x_7 = 0.12 \Rightarrow h_{b7}(x_7) = 0.150;$	$Z(12,15);$
$x_8 = 0.14 \Rightarrow h_{b8}(x_8) = 0.175.$	$A_1(14,17.5).$

, rezultând următoarele puncte în plan:

unde toate valorile funcției și ale lui x sunt înmulțite cu 10^{-2} .

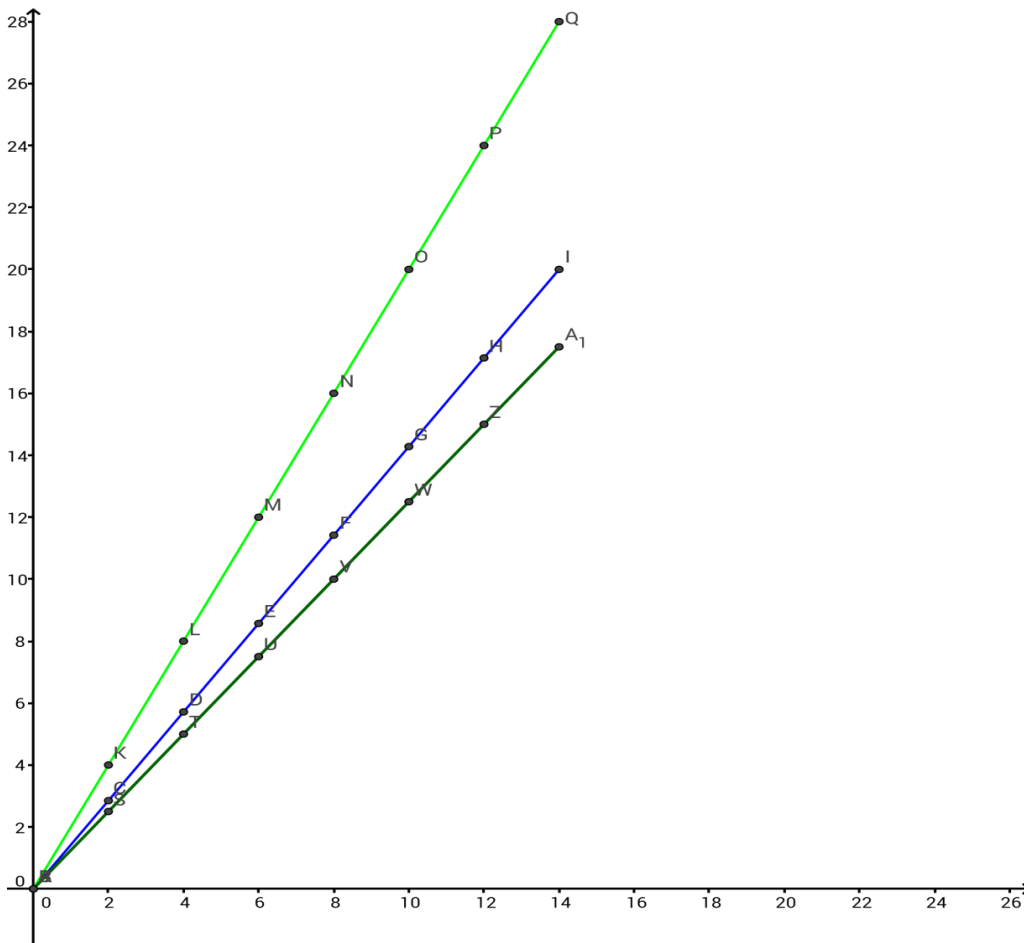


Figura 1.4.11: pentru funcțiile: $h(x)$ (albastru), $h_a(x)$ (vernil) și $h_b(x)$ (verde închis).

Pentru liniile superioare ale graficului inițial, avem următoarea funcție matematică dedusă: $n(x) = 2.75 * x$, cu valoare indice egală cu 2.75, cu $x \in [0; 0.14]$.

$x_1 = 0 \Rightarrow n_1(x_1) = 0;$	$A(0,0);$
$x_2 = 0.02 \Rightarrow n_2(x_2) = 0.055;$	$C_1(2,5.5);$
$x_3 = 0.04 \Rightarrow n_3(x_3) = 0.110;$	$D_1(4,11);$
$x_4 = 0.06 \Rightarrow n_4(x_4) = 0.165;$	$E_1(6,16.5);$
$x_5 = 0.08 \Rightarrow n_5(x_5) = 0.220;$	$F_1(8,22);$
$x_6 = 0.10 \Rightarrow n_6(x_6) = 0.275;$	$G_1(10,27.5);$
$x_7 = 0.12 \Rightarrow n_7(x_7) = 0.330;$	$H_1(12,33);$
$x_8 = 0.14 \Rightarrow n_8(x_8) = 0.385.$	$I_1(14,38.5).$

Și în acest caz, valoarea ordonatei (y) se înmulțește cu 10^{-2} .

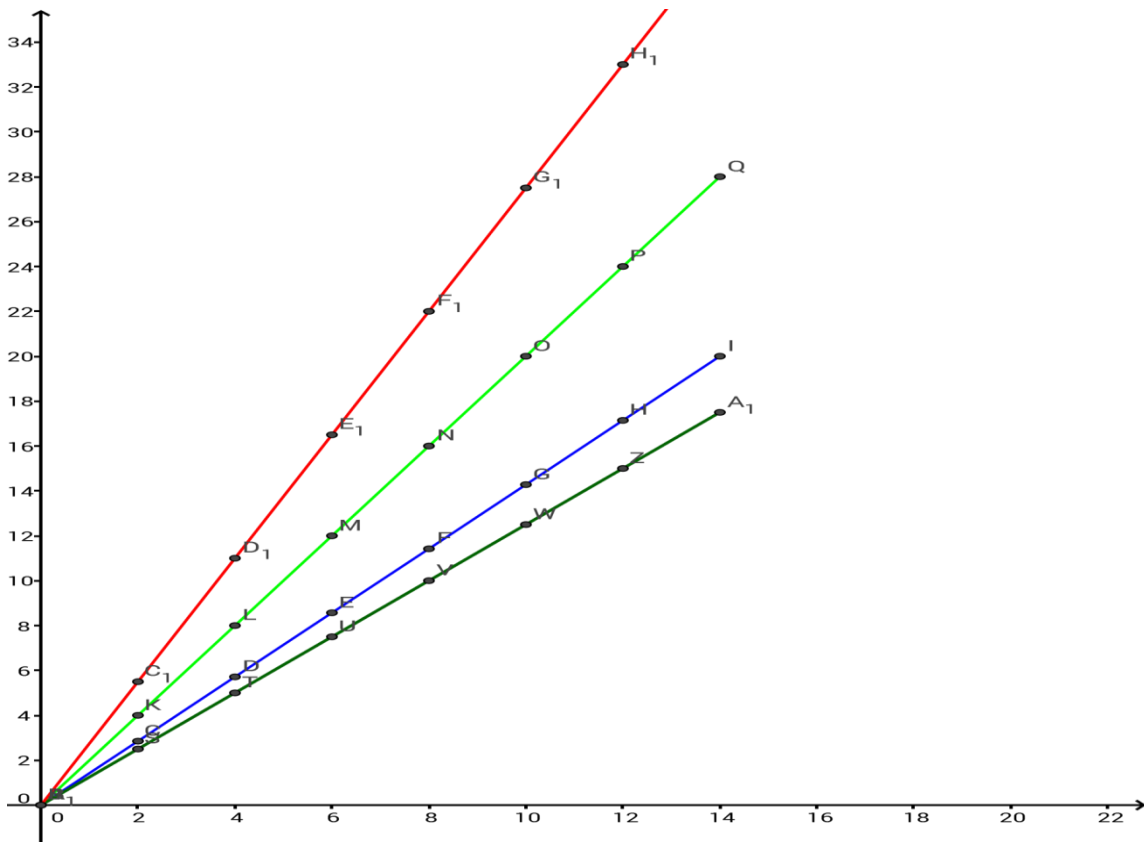


Figura 1.4.12: pentru funcția $n(x)$, (roșu), cu valorile anterior calculate.

Dacă, am modifica valoarea indice, fie crescându-o, fie scăzându-o, am obține grafice asemănătoare cu cel inițial, doar că panta dreptei care îl generează va fi diferită. Precizez că funcțiile generatoare sunt funcții liniare, de gradul I, crescătoare.

Pentru o creștere a valorilor, obținem funcția $n_a(x) = 2.85 * x$, cu $x \in [0, 0.14]$, și

următoarele rezultate:

$x_1 = 0 \Rightarrow n_{a1}(x_1) = 0;$	$A(0,0);$
$x_2 = 0.02 \Rightarrow n_{a2}(x_2) = 0.057;$	$L_1(2,5.7);$
$x_3 = 0.04 \Rightarrow n_{a3}(x_3) = 0.114;$	$M_1(4,11.4);$
$x_4 = 0.06 \Rightarrow n_{a4}(x_4) = 0.171;$	$N_1(6,17.1);$
$x_5 = 0.08 \Rightarrow n_{a5}(x_5) = 0.228;$	$O_1(8,22.8);$
$x_6 = 0.10 \Rightarrow n_{a6}(x_6) = 0.285;$	$P_1(10,28.5);$
$x_7 = 0.12 \Rightarrow n_{a7}(x_7) = 0.342;$	$Q_1(12,34.2);$
$x_8 = 0.14 \Rightarrow n_{a8}(x_8) = 0.399.$	$R_1(14,39.9).$

valoarea ordonatei și a lui x se va înmulți cu 10^{-2} .

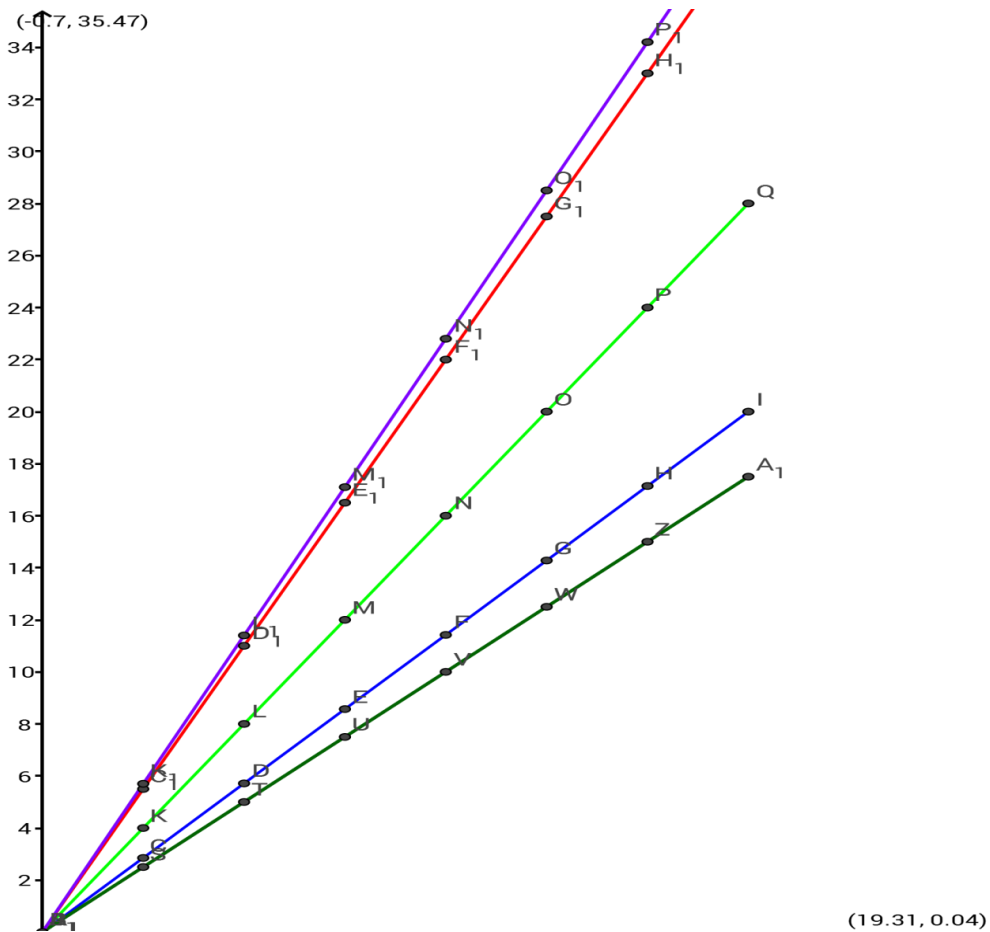


Figura 1.4.13: pentru funcția $n_a(x)$, (mov), cu valorile anterioare.

Pentru o scădere a valorilor, obținem funcția $n_b(x) = 2.65 * x$, cu $x \in [0, 0.14]$, și

următoarele rezultate:

$x_1 = 0 \Rightarrow n_{b1}(x_1) = 0;$	$A(0,0);$
$x_2 = 0.02 \Rightarrow n_{b2}(x_2) = 0.053;$	$S_1(2,5.3);$
$x_3 = 0.04 \Rightarrow n_{b3}(x_3) = 0.106;$	$T_1(4,10.6);$
$x_4 = 0.06 \Rightarrow n_{b4}(x_4) = 0.159;$	$U_1(6,15.9);$
$x_5 = 0.08 \Rightarrow n_{b5}(x_5) = 0.212;$	$V_1(8,21.2);$
$x_6 = 0.10 \Rightarrow n_{b6}(x_6) = 0.265;$	$W_1(10,26.5);$
$x_7 = 0.12 \Rightarrow n_{b7}(x_7) = 0.318;$	$Z_1(12,31.8);$
$x_8 = 0.14 \Rightarrow n_{b8}(x_8) = 0.371.$	$X_1(14,37.1).$

, cu următoarele puncte: , cu $y * 10^{-2}$.

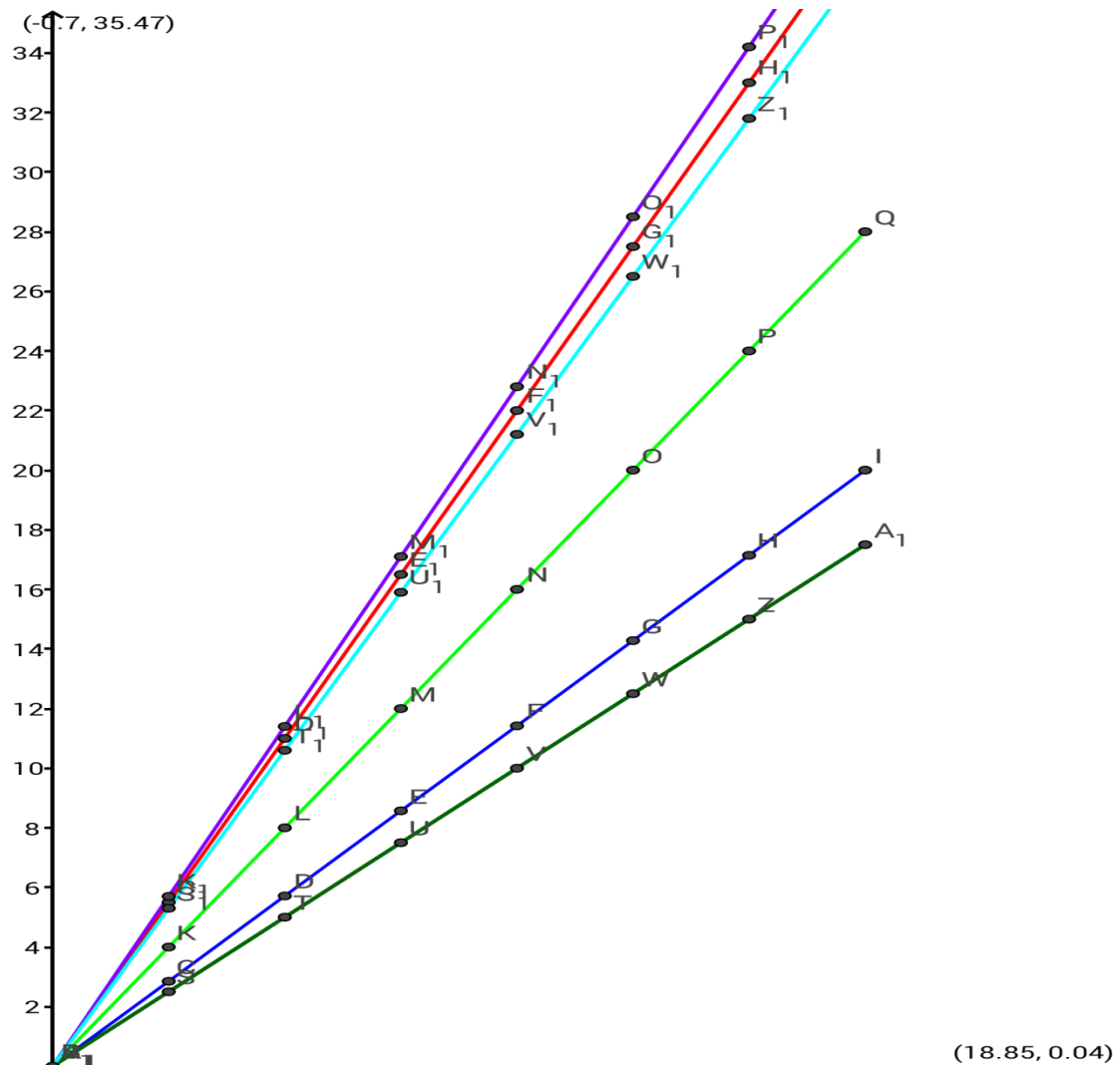


Figura 1.4.14: pentru funcția $n_b(x)$, (bleu), cu valorile anterior calculate.

Pentru linia punctată, superioară, din graficul 1.4.4 avem următoarele funcții deduse:

- funcția în care nu am modificat valoarea indicelui: $m(x) = 3.0 * x$, cu $x \in [0, 0.14]$ (Tabelul 1)

- funcția în care am crescut valoarea indicelui: $m_a(x) = 3.2 * x$, cu $x \in [0, 0.14]$ (Tabel 2).

- funcția în care am scăzut valoarea indicelui: $m_b(x) = 2.95 * x$, cu $x \in [0, 0.14]$ (Tabel 3).

TABEL1

$$x_1 = 0 \Rightarrow m_1(x_1) = 0;$$

$$x_2 = 0.02 \Rightarrow m_2(x_2) = 0.060;$$

$$x_3 = 0.04 \Rightarrow m_3(x_3) = 0.120;$$

$$x_4 = 0.06 \Rightarrow m_4(x_4) = 0.180; , \text{ cu următoarele puncte:}$$

$$x_5 = 0.08 \Rightarrow m_5(x_5) = 0.240;$$

$$x_6 = 0.10 \Rightarrow m_6(x_6) = 0.300;$$

$$x_7 = 0.12 \Rightarrow m_7(x_7) = 0.360;$$

$$x_8 = 0.14 \Rightarrow m_8(x_8) = 0.420.$$

$$A(0,0),$$

$$C_2(2,6),$$

$$D_2(4,12),$$

$$E_2(6,18),$$

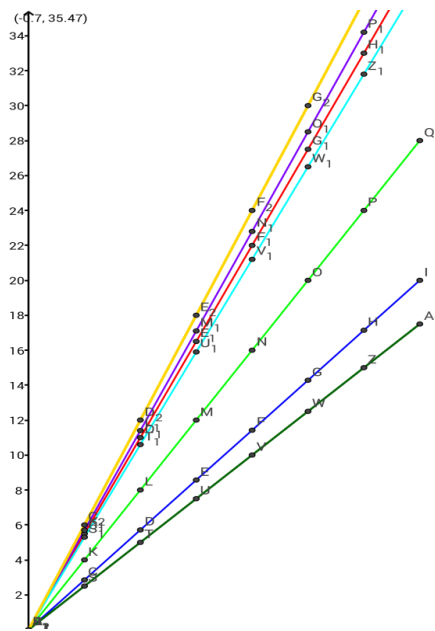
$$F_2(8,24),$$

$$G_2(10,30),$$

$$H_2(12,36),$$

$$I_2(14,42).$$

, cu $y * 10^{-2}$ și $x * 10^{-2}$



(28.82, 0.04)

Figura 1.4.15: graficul funcției $m(x)$, (galben).

TABEL2

$x_1 = 0 \Rightarrow m_{a1}(x_1) = 0;$
 $x_2 = 0.02 \Rightarrow m_{a2}(x_2) = 0.064;$
 $x_3 = 0.04 \Rightarrow m_{a3}(x_3) = 0.128;$
 $x_4 = 0.06 \Rightarrow m_{a4}(x_4) = 0.192;$, cu următoarele puncte:
 $x_5 = 0.08 \Rightarrow m_{a5}(x_5) = 0.256;$
 $x_6 = 0.10 \Rightarrow m_{a6}(x_6) = 0.320;$
 $x_7 = 0.12 \Rightarrow m_{a7}(x_7) = 0.384;$
 $x_8 = 0.14 \Rightarrow m_{a8}(x_8) = 0.448.$

$A(0,0),$
 $K_2(2,6.4),$
 $L_2(4,12.8),$
 $M_2(6,19.2),$, cu $y * 10^{-2}$ și
 $N_2(8,25.6),$
 $O_2(10,32),$
 $P_2(12,38.4),$
 $Q_2(14,44.8).$

$x * 10^{-2}$. (graficul este dreapta vernilă superioară celei galbene)

TABEL3

$x_1 = 0 \Rightarrow m_{b1}(x_1) = 0;$
 $x_2 = 0.02 \Rightarrow m_{b2}(x_2) = 0.059;$
 $x_3 = 0.04 \Rightarrow m_{b3}(x_3) = 0.118;$
 $x_4 = 0.06 \Rightarrow m_{b4}(x_4) = 0.177;$, cu următoarele puncte:
 $x_5 = 0.08 \Rightarrow m_{b5}(x_5) = 0.236;$
 $x_6 = 0.10 \Rightarrow m_{b6}(x_6) = 0.295;$
 $x_7 = 0.12 \Rightarrow m_{b7}(x_7) = 0.354;$
 $x_8 = 0.14 \Rightarrow m_{b8}(x_8) = 0.413.$

$A(0;0),$
 $R_2(2;5.9),$
 $T_2(4;11.8),$
 $U_2(6;17.7),$, cu $y * 10^{-2}$ și
 $V_2(8;23.6),$
 $W_2(10;29.5),$
 $Z_2(12;35.4),$
 $Y_2(14;41.3).$

$x * 10^{-2}$. (graficul este dreapta vișinie).

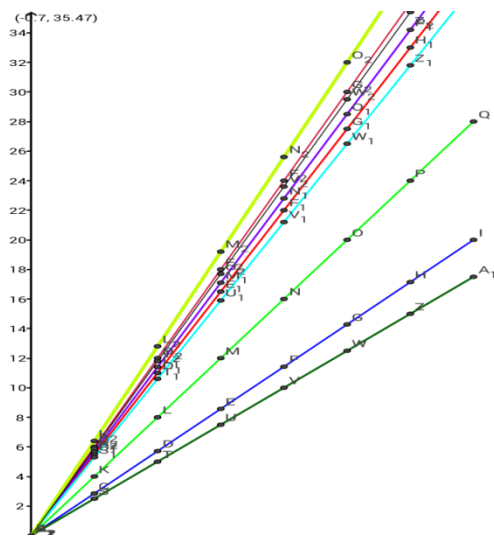


Figura 1.4.16: Reprezentarea grafică a funcțiilor $m_a(x)$ și $m_b(x)$.

Concluzii referitoare la studiu:

În concluzie, ionul de calciu are o influență deosebită asupra multor procese din organismul uman, iar acest studiu matematic demonstrează că reglarea selectivă a diverselor procese celulare se poate realiza prin spargerea semnalelor de calciu. Aceasta susține conceptul de semnalizare „papion”, însă diverse studii cu privire la influența ionului Ca^{2+} în reglarea selectivă a activității proteice poate fi demonstrată și prin alte metode. Modificând aceste calcule și făcând o analiză cât mai exactă, deducem că atunci când rezervele de calciu din celulă sunt epuizate, sau este un surplus de calciu, sunt induse și deficiențe ale reglării proteice.

BIBLIOGRAFIE

1. Acu Dumitru, Acu Mugur, Dicu Petrică, Acu A.M. –*Matematici aplicate în economie*, Note de curs, Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu.
2. Albert A P, Large W A. A Ca^{2+} - permeable non-selective cation channel activated by depletion of internal Ca^{2+} stores in single rabbit portal vein myocytes. *J Physiol*, 2002; 538:717–728.
3. Andreas Deutsch, Lutz Brush, Helen Byrne, Gerda de Vries, Hauspeter Herzel - *Mathematical Modeling of Biological Systems, Vol.I*, Birkhauser, Boston-Basel-Berlin, 2007.
4. Anthony R.Means - *Advances in second messenger and phosphoprotein research, Calcium regulation of cellular function, Vol 30.*, Ed. Raven Press, New York.
5. Connelly, J.P, Thomann, R. V., WASTOX - *A framework for modelling the fate of toxic chemicals in aquatic environments*, Project Report, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Environmental Research Laboratory-Duluth, large Lakes Research Station, Grosse Ile, Michigan, 1985.
6. Cristea Dabu M., Vol XI, *Modelare Matematică, Note de curs*, 2012.
7. Chin D, Means AR(2000) „*Calmodulin: un senzor de calciu prototip*”. *Tendințe Cell Biol* 10 (8): 322-8. doi 10.1016 / S0962-8924 (00) 01800-6.
8. Eisenberg R.S. „*Membranes, calcium and coupling*”. *Can. J. of Phys. and Pharmacol.*65:656-690,1987.

9. Elmar Krause, Andreas Schmid, Antonio Gonzalez and Irene Schulz, „*Low Cytoplasmic Ca²⁺ Activates ICRAC independently of global Ca²⁺ store depletion in RBL-1 cell*”, 1999.
10. James F. Whitfield, Balu Chakravarthy, „*Calcium-the grand master cell signaler*”, Publish National Research Council of Canada, Ottawa, Ontario, 2001
11. Popescu S. - *Modele matematice în științe*, Editura Matrix-Rom, București, 2010.
12. Roșca I., *Lecții de ecuații diferențiale și cu derivate parțiale*, Editura Fundației “Romania de Mâine”, 2000.
13. Roșculeț M. – *Analiză matematică*, Editura Didactică și pedagogic, București, 1967
14. Stoica, Stănășilă O. – *Elemente de analiză matematică, Cl aXI-a*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1985.
15. Tihonov A., A. Samarski - *Ecuațiile Fizicii Matematice*. Editura Tehnică, (1956)
16. Zarayskiy V.V., Yang B, Peter K, Herbert A G, Bolotina V M. *ADAR-mediated RNA editing of Orail is a key to different selectivity of store-operated channels*. Biophys J. 2008; 94:2938-Pos. (abstr.).

REFERINȚE INTERNET:

1. <http://pubs.acs.org>
2. www.descopera.org
3. [www//ro.wikipedia.org](http://ro.wikipedia.org)
4. www.wikispace.com
5. http://daneremia.eu/mecanisme_neurale/receptori.html
6. www.scritub.com
7. <http://encrypted-tbn2.gstatic.com>
8. <http://biocell4350.wikispaces.com>
9. www.reumatologiaclinoca.org
10. <http://crt.biomol.uci.edu>.
11. <http://www.scritube.com/stiinta/matematica/Mari-matematicieni-dea-lungul-191121481.php>
12. <http://www.referatele.com/referate/fizica/online2/STIINTA-DE-A-LUNGUL-TIMPULUI-referatele-com.php>

13. <http://www.math.uaic.ro/~leoreanu/depozit/Istoria%20matematicii-1.pdf>
14. http://ro.wikipedia.org/wiki/Istoria_geometriei
15. <http://www.wikipedia.org/>
16. <http://inventors.about.com/library/weekly/aa050298.htm>
17. <http://aleph0.clarku.edu/~djoyce/mathhist/chronology.html>
18. <http://www.google.ro/imghp?hl=ro&tab=ij>
19. <http://www.math.md/school/distractiva.html>.