

Modelado dinámico del metabolismo mamario de la vaca lechera para describir el uso de los aminoácidos en la proteína de la leche: Adaptación de un modelo existente

M. A. Amós Palacios Ortiz Disertación presentada como requisito parcial para obtener el grado de Doctor in Philosophia Área Mayor: Nutrición Animal Universidad Autónoma de Chihuahua Facultad de Zootecnia Secretaría de Investigación y Posgrado Chihuahua, Chih., México Agosto 2006. E_mail: <mailto:amospao@hotmail.com>

REDVET: 2007, Vol. VIII Nº 7

Recibido: 15 Febrero 2007 / Referencia: 070715_REDVET / Aceptado: 03 Junio 2007 / Publicado: 01 Julio 2007

Este trabajo está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n070707.html> concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n070707/070713.pdf>

REDVET® Revista Electrónica de Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®.
Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con Veterinaria.org® <http://www.veterinaria.org> y con REDVET® - <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>

Resumen

Se realizaron tres estudios para evaluar y caracterizar un modelo mecanicista del metabolismo mamario de una vaca lechera en producción. El objetivo general del trabajo fue describir un modelo compartamental para predecir la producción de proteína de la leche a partir de aminoácidos limitantes. Se realizó una descripción detallada de los modelos bajo estudio, los

objetivos y los pasos básicos en la construcción de un modelo, uso y evaluación de los modelos. Se determinó que la utilidad de los modelos tiene que ser demostrada a través de su sustentabilidad para un propósito particular que requieren de análisis estadísticos adecuados para el desarrollo, evaluación y revisión de los mismos. Junto a esto, es necesario recurrir a la combinación de las herramientas estadísticas y al enfoque de investigación apropiada en cuanto a los propósitos originales para los cuales el modelo se concibió y desarrolló. El primer trabajo describe varios programas de simulación de sistemas biológicos con componentes de nutrición y metabolismo, caracterizando adecuadamente los mismos. Enseguida caracteriza un modelo que representa la ubre de la vaca lactando con énfasis en la descripción del metabolismo de los AA y la producción de la proteína de la leche. El modelo considera ocho variables de estado asociados con el metabolismo de la histidina, lisina, metionina, treonina, tirosina más fenilalanina, aspartato, glutamato, y amoniaco. Las restantes variables de estado están asociados con el metabolismo de la energía: piruvato, acetyl CoA, Oxalacetato, áctoglutarato, NAD, NADH, NADP, NADPH, ADT, ATP, y CO₂. Se describen las 19 variables de estado de que consta el modelo, la representación cinética, para la cuál la cinética de la ley general de acción de masas fue adoptada, así como la representación metabólica del fenómeno

biosintético de la proteína de la leche. La operación del modelo permitió: 1) Representa adecuadamente las transacciones metabólicas de la producción y composición de leche por una vaca lechera en lactación media (8-25 semanas), y, 2) Realizar la caracterización

cuantitativa del estado estable de una vaca lechera en producción del cual partió la solución numérica del mismo para detectar posibles limitantes en la biosíntesis de componentes de la leche. El segundo trabajo consistió en desarrollar un programa numérico, utilizando una hoja de cálculo (Excel de Microsoft), para encontrar los valores de las concentraciones de los compartimientos (pools) del modelo descrito. El programa demostró su utilidad al resolver numéricamente los valores de las tasas de flujo, concentraciones extra e intracelulares de los compartimientos del modelo. Al operar la hoja electrónica se apreció que el programa se podría mejorar con el desarrollo e incorporación de elementos de Excel tales como el uso de macros y tablas y gráficos dinámicos. El tercer trabajo intentó mejorar la predicción de la proteína láctea, mediante los siguientes objetivos: 1) Caracterizar adecuadamente la representación matemática del modelo descrito en el trabajo 1, 2) Comprobar manualmente la estructura matemática de las ecuaciones diferenciales que representan las transacciones de los compartimientos de aminoácidos limitantes, e, 3) Incorporar la ecuación de Michaelis-Menten como una representación alternativa de la síntesis de proteína láctea como un medio de mejorar la predicción de la misma. Se concluyó que: 1) La representación matemática del modelo, en términos de simbología y estructura del mismo, responde adecuadamente a las reglas y convenciones generales de la ciencia del modelado y simulación, 2) La solución numérica manual de las ecuaciones diferenciales representando la síntesis de proteína láctea dio resultados similares a los obtenidos mediante el software especializado (acslXtreme) y, 3) Los resultados de síntesis de proteína láctea obtenidos mediante una ecuación del tipo de la ley general de acción de masas fueron esencialmente los mismos que al utilizar la ecuación de Michaelis-Menten con una constante de afinidad igual a 1. Lo anterior robustece la noción que el enfoque de acción de masas es adecuado.

Palabras claves:

Abstract

Three studies were conducted to evaluate and characterize a mechanistic model of the mammary metabolism of a dairy cow in production. The general objective was to describe a compartmental model to predict the milk protein synthesis from the limiting amino acids in blood. It was built a detailed description of the models under study, objectives and the basic steps on the construction of a model, use and evaluation of the models. It was also determined that the adequacy of the models has to be assessed through their sustainability for a particular objective on which statistical analysis are required for the development and evaluation of models. Concomitantly, it is necessary to apply a combination of statistical tools and appropriate research in relation to the original objectives on which the model was conceived and developed. The first part of this work describes several simulation programs of biological systems with nutritional and metabolism components, with an adequate characterization. After that, a model representing the udder of a dairy cow in production with emphasis in the description of the amino acids metabolism and synthesis of milk protein was characterized. The model considers eight state variables associated with histidine, lysine, methionine, threonine, tyrosine plus phenylalanine, aspartate, glutamate and ammonia. The remaining state variables are associated with the energy metabolism: pyruvate, AcCoa, Oxaloacetate, acetoglutarate, NAD, NADH, NADP, NADPH, ADT, ATP, and CO₂. The 19 state variables of the model are described, on which the general mass action kinetics was adopted, as well as the metabolic representation of the biosynthetic phenomenon of milk protein. The operation of the model allowed: 1) To adequately represent the metabolic transactions of production and composition of milk by a dairy cow in middle lactation (8-25 weeks) and 2)

2

Modelado dinámico del metabolismo mamario de la vaca lechera para describir el uso de los aminoácidos en la proteína de la leche: Adaptación de un modelo existente

<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n070707/070713.pdf>

To represent the quantitative characterization of the steady state of a dairy cow in production, which was the starting point for the numerical solution of the model for the detection of potential limitations of the biosynthesis of milk components. The second work was the development of a numerical program, using a spread sheet (Excel of Microsoft), to find the values of the concentration of the pools described in the model. The program exhibited its usefulness when was able to solve numerically the values of the flow rates, intracellular and extracellular concentration of the model's pools. While operating the spread sheet there were appreciated some potential improvements to it, such as the development and incorporation of Excel tools such as macros, graphs and dynamic tables. The third work's aim was to improve the prediction of the milk protein, with the following objectives: 1) To adequately characterize the mathematical representation of the model described above, 2) Manually solve the mathematical structure of the differential equations representing the metabolic transactions of the compartments of limiting AA, and, 3) Incorporate the Michaelis-Menten equation as an alternative for the milk protein synthesis to improve the prediction of it. It was concluded that the mathematical representation of the model, in terms of symbology and structure, follows adequately the rules and conventions of the modelling science and simulation, 2) The numerical solution of the differential equations representing the biosynthesis of milk protein yielded similar values as the obtained with the specialized software (AcslXtreme), and, 3) The results of the biosynthesis of milk protein obtained through the use of a equation of the type of the general mass action kinetics were essentially the same as the obtained with the Michaelis-Menten equation with an affinity constant equal to 1. Above results suggested that using general mass action kinetics is adequate.

Keywords:

INTRODUCCIÓN GENERAL

Hay una gran cantidad de información en el campo de la producción y composición de la leche (Dhiman y Setter, 1997; NRC, 1989; Santos *et al.*, 1998; Yu *et al.*, 1997). Todo lo anterior se deriva de la importante labor de investigación que a nivel mundial se realiza y se ha llevado a cabo en este campo. Dicha actividad abarca una multitud de enfoques, desde investigación aplicada, con la prueba de diversos tratamientos experimentales, hasta experimentos sofisticados que tratan aspectos fisiológicos y bioquímicos de gran complejidad (Guinard y Rulquin, 1994; Metcalf, *et al.*, 1991, 1996). Si bien esta información nos da una idea general de los procesos de producción y composición de la leche, no se tienen resultados conclusivos, amén de que algunos datos e interpretaciones de los mismos son contradictorios. Existe pues la necesidad de introducir herramientas conceptuales que puedan interpretar el conjunto de datos existentes (o de información disponible) en una manera amónica y estandarizada. Este propósito puede lograrse con el uso del modelado matemático y ulterior simulación con ayuda de una computadora (Dijkstra, *et al.*, 1992, 1997; France, *et al.*, 1995, 1997, 1999; Freetly, *et al.*, 1993; Hanigan *et al.*, 1994, 1998, 2001, 2002, 2004a, 2004b, 2006; Hayirli *et al.*, 2003; Moate, *et al.*, 2004; Neal, *et al.* 1992; Waghorn y Baldwin, 1984). De entrada, el proceso de obtención de datos experimentales a partir de la literatura especializada y la metaevaluación de la misma proporcionará beneficios. Una vez desarrollados y operados los modelos, la comparación de los resultados de los mismos con los obtenidos en la experimentación nos permitirá detectar lagunas en la labor de investigación, así como probar los supuestos metodológicos de la misma. Los modelos son representaciones matemáticas de mecanismos que gobiernan fenómenos naturales que no son totalmente

identificables, controlados o entendidos (Tedeschi, 2006). Es generalizada la noción que los modelos se han convertido en una herramienta indispensable para la elaboración de políticas de desarrollo y para los investigadores porque proveen medios para la expresión de conocimiento científico.

Tradicionalmente la investigación en la lechería se ha centrado en los objetivos pares de incrementar la producción de la leche y en mejorar la eficiencia de la producción. Al presentarse un incremento en la demanda del contenido proteico de la leche, la investigación se ha centrado en identificar y entender los factores y mecanismos que regulan la partición de aminoácidos hacia las proteínas de la leche. Sin embargo, en el presente en México no se cuenta con información suficiente para desarrollar un modelo que ayude a predecir, el uso de aminoácidos en la síntesis de proteína de la leche utilizando modelos mecanicistas.

Objetivo General

El objetivo principal de este trabajo fue describir un modelo compartamental para predecir la producción de proteína de la leche a partir de aminoácidos limitantes.

Objetivos Específicos

Determinar el estado actual del conocimiento en este campo y de la información cuantitativa del modelo compartamental. Implementar un programa en Excel que describa el estado estable del modelo. Describir formalmente las ecuaciones matemáticas del modelo propuesto con incorporación de mecanismos de regulación enzimática.

REVISION DE LITERATURA

Definiciones y Terminologías del Modelo

El diccionario Webster's Mundo Nuevo (1995) definió a los modelos como, son una pequeña representación de un plano u objeto existente; Baldwin (1995) definió a los modelos como representaciones de la realidad, mientras que Wastney *et al.* (1999) los definió como representaciones simplificados de sistemas; Moughan (2002) definió a los modelos como representaciones del sistema real; McNamara (2004) definió a los modelos como un camino ordenado de conocimiento describiendo de algunos sistemas reales; Tedeschi (2006) definió a los modelos como, representaciones matemáticas de mecanismos que gobiernan en fenómeno natural. Ellos pueden ser físicos tales como los modelos a escala de los amino ácidos, o abstracto tales como los modelos matemáticos. Modelos matemáticos son una descripción desde el punto de vista de las matemáticas (conjunto de ecuaciones o estructuras matemáticas) de un hecho o fenómeno (físico o biológico) del mundo real (Seber y Wild, 1989; Montano, 2000). Modelos matemáticos de un sistema biológico son una serie de relaciones matemáticas entre las mediciones cuantitativas del comportamiento del sistema y sus propiedades (Carson *et al.*, 1985).

Modelado es el proceso de desarrollo o construcción de un modelo o conjunto de ecuaciones para representar simultáneamente la estructura y comportamiento de un sistema real (Diccionario Mundo Nuevo Webster's, 1995; Wastney *et al.*, 1999). El modelado de un sistema biológico difiere fundamentalmente del modelado de un sistema físico porque la estructura de sistema físico es usualmente conocida, mientras que, la estructura de un sistema biológico es generalmente no conocida. Los modelos de sistemas biológico esta basado en observaciones del sistema. Este proceso de determinación la estructura de un sistema basado en su compartimiento es llamado el problema inverso. Hay un número de limitaciones en el modelado biológico comparado para sistemas físico: los datos son a menudo incompletos debido a las limitaciones en sitios muestreados; tiempos muestreados y números de estudios que puede ser realizado; los datos son

imprecisos; restricciones relacionados a la biología y la mayoría de técnicas experimentales que se grabó en el análisis (Wastney, *et al.*, 1999). Simulación es una colección de modelos que son usados para simular un sistema real, o una representación artificial de un sistema real (El diccionario mundo nuevo webster's, 1995; Wastney *et al.*, 1999). Sistema puede consistir en una molécula simple o, como en epidemiología, una población completa (Diccionario Mundo Nuevo Webster's, 1995; Wastney *et al.*, 1999). Los sistemas pueden ser abiertos o cerrados. Un sistema abierto tiene una entrada y pérdida, aunque ellos pueden ser reducidos a sistemas cerrados como en estudios *In Vitro*. Un sistema cerrado no tiene entrada o pérdida para el exterior y por eso no obra entre sí con su medio ambiente. Un sistema se caracteriza por sus procesos, subsistemas, compuestos, donde la entrada y la salida: los procesos son movimientos o cambios en el sistema (ej., absorción, metabolismo, transporte, oxidación), los subsistemas son componentes del sistema completo (ejemplo, células rojas de la sangre dentro de la sangre) y los compuestos son las sustancias sobre el estudio (ejemplo, drogas, nutrientes, metabolitos) Una entrada es la adición del compuesto de interés en el sistema. Pérdida incluye procesos tales como la excreción o degradación Wastney, *et al.*, (1999).

Clasificación de los Modelos

Los modelos pueden ser clasificados en un número de caminos diferentes. La clasificación que preferimos en acuerdo con nuestro objetivo se observa en el Cuadro 1. **Dinámicos.** Los modelos dinámicos incorporan un elemento de tiempo en la descripción matemática de un sistema, mientras las versiones estáticas no la hacen. Las variables tales como un cambio en la respuesta sobre años, o la relación de población microbiana en el rumen al tiempo de alimentación pueden ser incluidas en un modelo dinámico. **Estáticos.** Un modelo estático determina un resultado a una situación independiente del factor de tiempo. Los modelos sin variables de tiempo describen requerimientos o respuestas en una manera definitiva que no refleja fluctuación dentro del animal durante el periodo de un día, mes, temporada, o año.

Determinísticos. Los modelos son descritos como determinísticos cuando los resultados son obtenidos sin referencia a la probabilidad. Las predicciones para modelos determinísticos son finitas cuando comparado a ecuaciones estocásticas, que incluyen probabilidades dentro de un sistema para definir una respuesta usando variables aleatorias.

Dinámico	Vs.	Estático
Determinístico	Vs.	Estocástico
Mecanicista	Vs.	Empírico

(Adaptado de Baldwin, 1995; Thornley y France, 1994).

Estocásticos. Algunos ejemplos de un sistema estocástico son la economía y el ecosistema. Ambos de estos esquemas describen una reacción basada en numerosas variables aleatorias y sus interacciones de cambio. **Mecanicista.** El término mecanicista se refiere a la integración de funciones metabólicas y una evaluación de componentes individuales del sistema en orden a predecir una respuesta. Los modelos enfatizan un acercamiento mecanicista están basados en una causa y efectúan la relación que utiliza niveles más bajos de la organización para ayudar a explicar niveles más altos. Un ejemplo de una función mecanicista incluye el metabolismo celular y su efecto en la producción de leche en la vaca lactando, incorporando

ambos niveles del celular y todo el animal de organización. Esta característica revela por qué este tipo del modelo es útil para evaluar hipótesis de investigación y desarrollar ecuaciones que pueden predecir una variable de respuesta (Kohn et al. 1998).

Empíricos. En contraste, los modelos empíricos encajan en una ecuación matemática a datos coleccionados en el mismo nivel de la organización, como el nivel celular y el animal entero. Las estadísticas de regresión a menudo son usadas para formar una ecuación matemática definiendo una respuesta. Por lo tanto, la respuesta es casi siempre diferente para cualquier situación dada a causa de la posibilidad de combinaciones diferentes de eventos. Por que los caminos bioquímicos y las interacciones entre metabolismo de almacén del cuerpo, lactogénesis, y gestación no son totalmente entendidos, es difícil para aplicar concepto mecanicista en un enfoque matemático (Kohn *et al.*, 1998). A pesar de nuestra falta de conocimiento, los modelos todavía presentan oportunidades para aplicaciones diferentes de datos e investigación para permitirnos para predecir variables de respuestas de un sistema biológico.

Modelos Dinámicos

Los modelos dinámicos describen cambios en un sistema como su movimiento de un estado a otro. Los modelos dinámicos son lineales y no lineales, un modelo dinámico puede ser requerido para describir los cambios en los metabolismos de metabolitos después de la ingestión. Los modelos dinámicos han sido aplicados ampliamente en el estudio de sistemas biológicos particularmente en relación a análisis de datos de isótopos (France *et al.*, 1995, 1997). Los modelos dinámicos asumen que el material de interés está en todo el sistema distribuido en entidades discretas, llamadas compartimientos. Un compartimiento es considerado a contener un material que es homogéneo, indistinguible cinéticamente. Un compartimiento puede ser definido físicamente (p. ej., un pool cuerpo específico), o conceptualmente (p. ej., todas las partículas que trastorna en una tasa particular). Por ejemplo metabolismo de un substrato puede ser representado por un modelo dinámico ver Figura 1 (Wastney *et al.*, 1999). Observa la relación entre un modelo monoexponencial y un modelo dinámico (compartimental), distingue la ecuación por el exponente menos. Si puede ser visto que la tasa de pérdida es una fracción constante (k) de la cantidad presente;

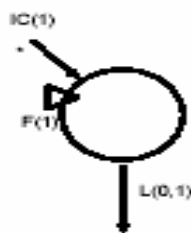


Figura 1. Modelo de un compartimiento por pérdida monoexponencial. $F(1)$ es el compartimiento 1, $IC(1)$ es la condición inicial del compartimiento 1, y $L(0,1)$ es la tasa fraccional de pérdida de la salida del compartimiento 1. (Adaptado de Wastney *et al.*, 1999).

$$Y = Ae^{-kt}$$

$$\frac{dy}{dt} = -kAe^{-kt}$$

$$= -kY \tag{1}$$

$$\frac{dF(1,t)}{dt} = -L(0,1)F(1) \tag{2}$$

donde $F(1,t)$ es el material en el compartimiento 1 en el tiempo, y este a menudo se escribe como $F(1)$, o Y en la ecuación (1). $L(0,1)$ es el traspaso de material del compartimiento 1 a la salida, o k en la ecuación (1). La ecuación (2) es a menudo escrita como,

$$F(1)' = -L(0,1) * F(1) \tag{3}$$

y el modelo se observa en la Figura 1.

Si la pérdida de un sistema es biexponencial, el sistema puede ser descrito por dos compartimientos Figura 2 El sistema se describe por las siguientes ecuaciones:

$$F(1)' = -L(0,1) * F(1) - L(2,1) * F(1) + L(1,2) * F(2)$$

$$F(2)' = -L(1,2) * F(2) + L(2,1) * F(1) \tag{4}$$

En este caso, el material es introducido en el compartimiento 1 por inyección de bolos y es un compuesto que cambia con el compartimiento 2 (p. ej., una entrada de una IV droga en el plasma y comenzó por el tejido). Si estuviéramos interesados en un compuesto que es sintetizado por el sistema, tales como la glucosa, el modelo habría necesitado incluir esta entrada, representada por $U(i)$. Las ecuaciones para el modelo llegan a ser;

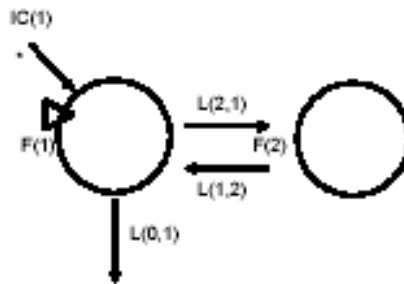


Figura 2. Un modelo de dos compartimientos por pérdida biexponencial. (Adaptado de Wastney et al., 1999).

$$F(1)' = -L(0,1) * F(1) - L(2,1) * F(1) + L(1,2) * F(2) + U(1)$$

$$F(2)' = -L(1,2) * F(2) + L(2,1) * F(1) + U(2) \tag{5}$$

Objetivos en el Modelado

Baldwin, (1995) indicó que de los objetivos dictan el tipo general y la forma de un modelo. Idealmente, los modelos deben tener las siguientes características: (1) simplicidad para manipulación y entendimiento para esos modelos aplicados, (2) lo bastante representativo

para permitir generalización a una amplia variedad de situaciones y (3) complejidad suficiente para representar exactamente el sistema en estudio. Hay dos niveles de objetivos en el modelado. Los objetivos genéricos, y los objetivos específicos declarados al principio de cada estudio del modelado.

Objetivos en el modelado aplicado. Baldwin, (1995) indicó que muchos modelos matemáticos están basados sobre relaciones empíricas han sido desarrollados y son muy útiles cuando son aplicados con cuidado. El reconocimiento apropiado debe ser dado a la limitación que las ecuaciones empíricas no son aplicables fuera de la variedad de condiciones definidas por los datos usados para parametrizar modelos. Este aplicado con cuidado. Este problema puede y ha sido aliviado, en parte por la introducción de elementos causales o determinísticos. En la evolución persistente de nuestros sistemas de alimentación, este acercamiento ha sido utilizado. La característica distinguiendo, discutido sobre en la lucha con la terminología, es que los datos de nivel-animal fueron usados para parametrizar ecuaciones. Los modelos mecanicistas se aplican sobre una variedad ancha de condiciones, pero dos problemas principales han impedido el desarrollo de modelos dirigidos prácticamente basados únicamente en relaciones mecanicista. El primero es que los modelos mecanicistas, dinámicos son muy complejos y caros para resolver interactivamente como sería necesario para formulación de raciones bajo-costos o en evaluaciones de estrategias de manejos alternativas. El segundo es que el desarrollo de modelos mecanicista implica que nuestro conocimiento del sistema es adecuado y, ulterior, que datos bioquímicos, fisiológicos, y metabólicos suficientes están disponibles para parametrizar el modelo. Este está raramente, si alguna vez, el caso. Estas observaciones tenían las bases para la sugerencia hecha sobre y reiteraron aquí que sobre el término corto esperando mejoramientos en los modelos aplicados para sugerir de incorporación de elementos mecanicista en modelos empíricos largamente para ampliar su aplicabilidad. Sobre la variedad más larga, esperando que los modelos aplicados se vuelvan más y más mecanicista en naturaleza. Varias observaciones apoyan esta vista. Primero, las capacidades del ordenador y las velocidades han aumentando rápidamente y los costos de solución y el tiempo se disminuyen rápidamente. El costo de soluciones iterativas de modelos dinámicos y mecanicistas estas se vuelve de mucho menos preocupación. Segundo, nuestro conocimiento de funciones subyacentes han aumentando rápidamente y se vuelve uno más estrecho y bases más estrechos para el desarrollo de elementos mecanicista para explicar mejor la variancia.

Objetivos en el modelado de la investigación. Baldwin, (1995) mencionó que la amplia variedad de la información metabólica, alimenticia, fisiológica que debe ser integrada en análisis del metabolismo animal y la función que indica las técnicas del modelado puede ser utilizado y puede contribuir efectivamente a los procesos de investigación. Como conocimientos continuos para avanzar modelos de simulación computarizado volverse más y más esencial al estudio de comportamiento cuantitativo y dinámico de sistemas animal.

Los modelos proporcionan un medio para la integración de conceptos e información en cuanto a entidades/objetos que comprenden el sistema, sus interrelaciones y su regulación. Desafortunadamente, ingenuo y aplicaciones impropias de los enfoques del modelado ha dirigido a muchas cantidades de dudas experimentalistas sobre su utilidad en las investigaciones. Si una actitud negativa hacia modelos matemáticos cantidad persiste entre experimentalistas y, como un resultado, los modelos están construidos sin la experimentación asociada, la utilidad de una técnica poderosa será limitada. Si por la otra parte, los experimentalistas aceptan y utilizan técnicas de sistemas y participan en los estudios de modelados, contribuciones de esta metodología al progreso de conocimiento podrían rivalizar y superar las contribuciones de técnicas estadísticas convencionales a la investigación de ciencia animal. Supuesto, métodos que complementa la intuición esta requerida por análisis de la compleja, propiedades dinámico de animales. Una comparación de modelo predicho y comportamiento observado de un sistema constituye una prueba de

los conceptos e información sobre el cual el modelo esta basado. Los modelos que no se simulan el comportamiento observado son inadecuados en la representación, o los conceptos y los datos cuales comprenden el modelo son inadecuados. Esta prueba de nuestro entendimiento de un sistema es el pilar central sobre el cual la aplicación de modelos en apoyo de investigación está basada. Los objetivos más específicos en el modelado de investigación: (a) Integración de conceptos existentes y datos en un formato compartible con análisis cuantitativos y dinámicos.

(b) Reducción de dificultades conceptuales en el análisis de interacciones entre elementos de sistemas complejos. (c) Evaluación de conceptos y datos para suficiencia tanto en las esferas cuantitativas como en dinámicas. (d) La evaluación de hipótesis alternativas para la suficiencia probable cuando los conceptos corrientes son encontrados para ser inadecuados, y la identificación de experimentos críticos y medidas. (e) La valoración del parámetro no valora directamente censurablemente y la interpretación de nuevos datos.

Pasos Básicos en la Construcción de un Modelo

Baldwin, (1995) definió los pasos básicos del modelado: 1. Fijando los objetivos, en este paso se definen los objetivos específicos, los objetivos deben ser construidos cuidadosamente, claros y concisos. 2. Organigrama aquí se describe el sistema, el perfil detalle. 3. Ecuaciones y parámetros se determinan las formas de ecuaciones y definiciones de los parámetros: Se describe las ecuaciones inicial útiles potencialmente (Ajustada y probada sobre hojas de cálculo). 4. Recopilación y uso de datos, de las lecturas de literaturas; examen de diseño y estructura de datos. 5. Evaluar, desafiar, mejorar, usando datos fijos a desafiar nuevos modelos; diseñando para mejorar nuevos modelos, evaluar modelos estadísticos, tendencia de la media de la línea, error aleatorio, error cuadrado de la media de predicción. 6. Identificando limitaciones. 7. Experimentación, juego de objetivos experimentales con el modelo en mente.

Diferencia entre Construcción y Uso de un Modelo

Wastney *et al.*, (1999) mencionó que un compartimiento es alguna zona (conceptual) dentro de un sistema en cuales las partículas del mismo tipo están involucradas en el mismo proceso. Una zona es una región fisiológica, o espacio, p. ej., la sangre, el líquido ruminal, el hueso estrecho, un sistema fisiológico tal como cuerpo de la vaca, el sistema respiratorio o el sistema circulatorio. Las partículas son entidades del mismo tipo, o forma química, p. ej., prostaglandina, ceruloplasmina, alcohol dehidrogenasa, involucrado en el mismo proceso, o transformación o movimiento, tal como transporte, absorción, eliminación, u oxidación.

Un compartimiento es un homogéneo, espacio definido cinéticamente. Si tiene frecuentemente una contrapartida física, p. ej., toda la sangre, las células rojas, u orina. Un compartimiento tiene dimensiones, o tamaños, ej., masa kilo (Kg.), volumen litro (l), concentración mol/litro (Mol/l), presión (p). En estado estable, las partículas que compensa algo un compartimiento es invariante en que su distribución no cambia con el tiempo (Wastney *et al.*, 1999) Una entrada en un compartimiento es la introducción de la sustancia o la síntesis de partículas constituyentes. Una salida de un compartimiento puede estar asociada con la formación de otras partículas y formas de constituyentes de que compartimiento, o el transporte de una partícula constituyente fuera del compartimiento. Considerar un modelo compartimental (Figura 3). Si las F representan el nivel de una sustancia en el compartimiento como una función de tiempo, entonces tenemos, F' , la tasa de cambio de F con el tiempo. F' está dado por la diferencia entre U, la tasa de entrada y R, la tasa de salida (Wastney *et al.*, 1999).

Si el sistema está en estado estable, entonces para nuestra representación compartimental,

$$F' = 0 \text{ y } U = R \text{ (6)}$$

Para el metabolismo del alcohol podemos demostrar esta estructura como en la Figura 4. Entonces, en el estado estable, producción de acetato alcohólico balanceada justo (p. ej., iguales) alcohol absorbido nuevamente.

Modelo Compartamental Lineal

Los modelos compartamentales son conjuntos de compartimientos, entre conexiones los compartimientos describen las tasas, dirección y manera (p. ej., lineal y no lineal) de cambios de "partículas" entre los compartimientos, entradas (p. ej., entrada de salida de sistema particular sobre estudio) y pérdidas reversibles. En representaciones gráficas de los modelos, una flecha refiere a una conexión, y una línea junta representa dos compartimientos de procesos lineal, y una línea junta a un compartimiento y uno indica transferencia a procesos no lineal (Wastney *et al.*, 1999). Se muestra la solución matemática para un modelo de dos compartimientos en detalle. Considere el siguiente modelo de dos compartimientos (Figura 5).

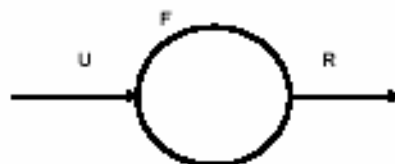


Figura 3. Modelo un compartimiento.
U= Tasa de entrada, R= Tasa de salida $F=U-R$
(Adaptado de Wastney *et al.*, 1999).



Figura 4. Modelo del alcohol.
(Adaptado de Wastney *et al.*, 1999).

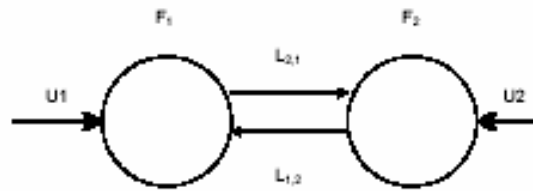


Figura 5. Modelo de dos compartimientos (Adaptado de Wastney et al., 1999).

F_j es la cantidad de partícula en el compartimiento j), L_{ij} es la tasa fraccional de transferencia de partículas al compartimiento j del compartimiento i . U_j es la entrada exógena al compartimiento j

En lo siguiente L_{11} , L_{22} y L_{ij} son iguales De las consideraciones de masas podemos escribir nuestro modelo:

Tasa neta de cambio = Tasa de entrada - tasa de salida

o,

$$F_1' = -L(1,1)*F(1) + L(1,2)*F(2) + U_1$$

$$F_2' = L(2,1)*F(1) - L(2,2)*F(2) + U_2 \dots \dots \dots (7)$$

$$L(1,1) = L(2,1) + L(0,1)$$

$$L(2,2) = L(1,2) + L(0,2) \quad (8)$$

p. ej., en estado estable ($F_1' = F_2' = 0$)

$$F_1 = \frac{\begin{bmatrix} -L_{11} & L_{12} \\ L_{21} & -L_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -L_{11} - U_1 \\ L_{21} - U_2 \end{bmatrix}}{\begin{bmatrix} -L_{11} & L_{12} \\ L_{21} & -L_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -L_{11} & L_{12} \\ L_{21} & -L_{22} \end{bmatrix}}$$

donde F_1 es el estado estable del tamaño del compartimiento 1.

Rastro y Propiedades del Modelo Compartimental

Un modelo compartimental lineal puede describir algún aspecto de un sistema lineal genuinamente. También, cuando un sistema en estado estable es perturbado a algunos grados pequeños, un modelo compartimental puede describir su respuesta. Estas propiedades hechas modelado compartimental lineal una herramienta poderosa. Si un sistema esta descrito por;

$$F' = h(F) \quad (9)$$

entonces el modelo lineal esta sujeto a estas condiciones

$$f' = h'(F|F=F_0)f \quad (10)$$

donde f es la respuesta de este sistema a una perturbación pequeña y F_0 es el sistema estado estable actual. En la ausencia de un rastreo, el aspecto sólo de un sistema lineal que puede ser estudiado son la cantidad y localización de estas accesibles salidas para medir, basados en el conocimiento de salida controlado de una sustancia de interés en el sistema. Descubrir más sobre el espacio asociado con el anfitrión, necesitamos para perturbar el sistema. Rastros, ej. Rastro de isótopo estable o marcadores, son usados a detalle del transporte o metabolismo de partículas anfitrionas. Ellos nos permiten ver el interior del sistema, o más bien ver repetir de su movimiento.

Estado Estable: Definición e Implicaciones

Un sistema esta en estado estable con respecto a una partícula, si la tasa de entrada, y tasa de salida, balanceado por que partícula. Para un modelo compartamental lineal

$$F'_j = -L_{jj}F_j + \sum_i L_{ij}F_i + U_j \quad (11)$$

en estado estable $F'_j = 0$

$$0 = U_j + \sum_i L_{ij}F_i - L_{jj}F_j \quad (12)$$

$$p.ej. F_j = \frac{(U_j + \sum_i (L_{ij}F_i))}{L_{jj}} \quad (13)$$

$j F$ es llamado una variable de estado del modelo y el valor de $j F$ en estado estable es llamado el tamaño de compartimiento j . Cuando una entrada a un sistema lineal se cambio, el sistema mueve de su estado estable actual. La respuesta a la entrada de cambio es transitorio, duradero hasta un nuevo estado estable, reflectante la entrada cambió, se alcanzó.

Por un compartimiento con una entrada no exógeno p. ej. la $0 = k U$

$$F_j = \frac{\sum_i L_{ij}F_i}{L_{jj}}$$

Respuesta de un Sistema Compartamental Lineal a una Perturbación Pequeña

Para el modelo (Figura 6) tenemos (donde la notación subscripta ha sido suprimido);

$$F1' = -L11*F1 + L12*F2 + U1 \quad (14)$$

$$F2' = L21*F1 - L22*F2 + U2 \quad (15)$$

$$L11 = L21 + L01$$

$$L22 = L12 + L02 \quad (16)$$

Expresado en una notación de matriz, tenemos:

$$\begin{bmatrix} F1' \\ F2' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -L11 & L12 \\ L21 & -L22 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} F1 \\ F2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} U1 \\ U2 \end{bmatrix} \quad (17)$$

$$[F'] = [L][F] + [U']$$

donde L es llamado matriz de transferencia. Tenemos indicado que para explorar este sistema, podemos perturbarlo. Si un rastreo es inyectado en el

sistema, su tiempo perfil, f , puede ser denotado:

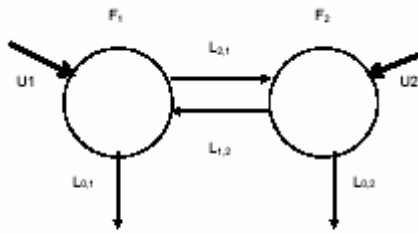


Figura 6. Modelo de dos compartimientos
(Adaptado de Wastney et al., 1999).

$$[F'' + f'] = [L][F + f] + [U] \quad (19)$$

o usando (18)

$$f'' = L * f \quad (20)$$

La solución general para (20) es

$$f = A e^{at} \quad (21)$$

y quedemos resolverlo para A y a como sigue:

Diferenciando (21) obtenemos

$$f' = a * A * e^{at} \quad (22)$$

e igualando (20) y (22) obtenemos

$$a * A * e^{at} = L * A e^{at} \quad (23)$$

o, desde e^{at} no es cero,

$$(L - a * I) * A = 0 \quad (24)$$

La ecuación (24) tiene una solución trivial en $A = 0$ los cuales no son de interés.

Así necesitamos encontrar soluciones para (24).

$$(L - a * I) = 0 \quad (25)$$

Valores de ' a ' satisfaciendo (25) están referidos como eigenvalores de ' L ', y sujeto a ciertos supuestos regularidad, se encuentran usando la forma determinante de (25) a saber:

$$|L - aI| = 0 \quad (26)$$

Una vez la (26) satisfaciendo a_j se encontró, satisfaciendo A_j

$$L * A_j = a_j * A_j \quad (27)$$

puede ser encontrado resultando en una solución completa para (20).

El A_j se remitió a como el eigenvectores de (20). Para nuestro sistema de dos compartimientos será de dos únicos eigenvalores y dos únicos eigenvectores.

Determinación de la Pertinencia de los Modelos Matemáticos

La utilidad de los modelos tiene que ser demostrada a través de su sustentabilidad para un propósito particular. Por lo tanto, se requieren análisis estadísticos adecuados para el desarrollo, evaluación y revisión de los mismos. Junto a esto, es necesario recurrir a la

combinación de las herramientas estadísticas y a la investigación apropiada en cuanto a los propósitos originales para los cuales el modelo se concibió y desarrolló. El uso de unas cuantas técnicas no será apropiado, y posiblemente lleve a errores en la selección de un modelo dado para un posible escenario (Tedeschi, 2006).

Metabolismo de Proteínas

Algunos aminoácidos de la dieta son captados por el hígado durante el periodo de absorción y almacenados en forma de proteína para ser utilizados posteriormente. Además de la síntesis de proteínas secretoras como la albúmina y sustancias de bajo peso molecular como la colina y sales biliares.

Los aminoácidos también se degradan en el hígado, donde el carbono se utiliza principalmente en la gluconeogénesis u oxidación mientras que el grupo amino se elimina en forma de urea. En la Figura 7 se resumen las diferentes vías (Stryer et al., 2005).

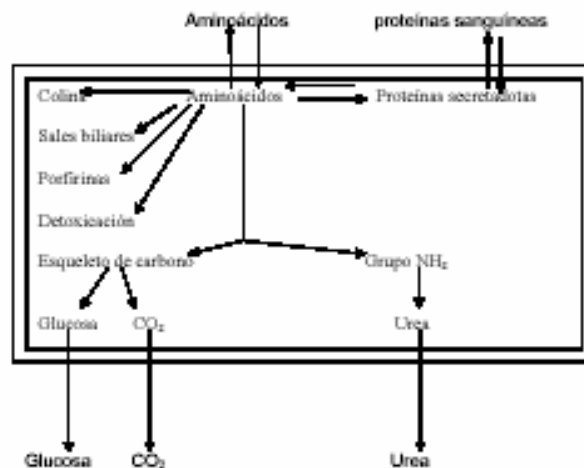


Figura 7. Vías del metabolismo de los aminoácidos en las células hepáticas. Las doble líneas es la pared celular de las células hepáticas (Adaptado de Rook, et al., 2005)

Captación de aminoácidos. Para la captación de aminoácidos por parte del hígado se han descrito sistemas de transporte positivo así como sistemas de transporte activo dependiente de sodio. Con frecuencia se clasifican como sistemas tipo-L y tipo -A por su preferencia hacia la leucina y alanina respectivamente, pero ambos sistemas tienen una gran especificidad supuesta hacia los aminoácidos. Los sistemas de transporte activo son unidireccionales y tienen una importancia crítica en la captación, ya que ésta pool lo general se efectúa contra un gradiente de concentración. Los sistemas pasivos (difusión facilitada) tienen una gran capacidad para el intercambio de aminoácidos y son importantes en el transporte hacia fuera de las células. Los sistemas de transporte no están saturados para concentraciones fisiológicas de aminoácidos; por tanto, la velocidad de captación está relacionada directamente con la concentración del plasma sanguíneo y va a variar con el contenido de proteína en la dieta y el tiempo transcurrido desde una comida (Rook, et al., 2005). La captación de aminoácidos por medio de sistemas de transporte activo se ve aumentada por la insulina, el glucagón, la hormona del crecimiento, los glucocorticoides y las catecolamina. El AMP limita los efectos del glucagón

y de las catecolamina pero no se cree sea un intermedio obligatorio. Durante el ayuno aumenta la capacidad de los sistemas de transporte activo; éstos tienen particular importancia en la captación de aminoácidos glucogénicos.

Síntesis y Degradación de Proteínas

La síntesis de proteínas se lleva a cabo en el citoplasma y requiere de los ribosomas [los cuales contienen RNA ribosómico (RNAr)], del RNA mensajero (RNAm), del RNA de transporte (RNAt), de los aminoácidos ATP, GTP y de varias enzimas. La síntesis de todos los tipos de RNA se realiza en el núcleo y algunas modificaciones ocurren antes de ser liberados al citoplasma. La formación de los ribosomas involucra la asociación del RNAr con aproximadamente 70 proteínas diferentes. Los ribosomas constan de una subunidad pequeña de (40S) y una grande de (60S) (40S y 60S se refieren a su comportamiento en la centrifugación de gradiente de densidad). El RNAt de casi 7% y el RNA total de la célula reflejan cambios en la concentración del RNAr. En la Figura 8 se muestran las diferentes etapas en la síntesis de proteínas en el citoplasma. Una vez liberado del núcleo, el RNAm une las subunidades 40S y luego 60S del ribosoma (iniciación). El paso del ribosoma a lo largo de la cadena del RNAm a medida que se alarga la cadena de polipéptido naciente es llamado "elongación", mientras que la liberación de la cadena peptídica completamente formada y del ribosoma del RNAm se conoce como "terminación". Por lo regular, varios ribosomas están unidos al RNAm dando lugar a un polisoma. Al liberarse, los ribosomas tienen que disociarse en las dos subunidades antes de poder volver a otra cadena de RNAm. Las hormonas pueden alterar la cantidad de RNAr y, por tanto, la velocidad total de la síntesis de proteína en el tejido; también pueden regular la síntesis de especies específicas de RNAm. Además, se cree que la iniciación y elongación están sujetas a un control de tipo hormonal (Rook, et al., 2005). En contraste con el conocimiento relativamente detallado de la síntesis de las proteínas, aún no se han refinado la comprensión acerca de los mecanismos de la degradación de las proteínas. Todas las proteínas se degradan, pero a velocidades diferentes. Tanto la velocidad de degradación de una fracción de tejido como las velocidades de degradación de enzimas individuales pueden cambiar en respuesta a situaciones fisiológicas nuevas, y están sujetas a un control de tipo hormonal. Todas las células contienen enzimas proteolíticas. Estas se encuentran secuestradas en vesículas rodeadas por una membrana (lisosomas) junto con otras enzimas degradativas. Se cree que la proteólisis se lleva a cabo en vesículas algunas veces llamadas autofagosomas; éstas pueden estar formadas por la unión de lisosomas con vacuolas preformadas o por lisosomas que producen salientes que asemejan pseudópodos, las cuales rodean una porción de material celular. Los autofagosomas pueden ser lo suficientemente grandes para contener mitocondrias. Estados como el ayuno, que causan un aumento en las velocidades de proteólisis se relacionan con un aumento en el número de autofagosomas. Su número también está regulado por hormonas: el glucagón aumenta y la insulina disminuye su número en el hígado (Rook, et al., 2005).

Catabolismo de los aminoácidos. El hígado es el sitio principal del catabolismo de los aminoácidos y es prácticamente el único tejido que sintetiza urea dentro del organismo, la urea es la principal forma de excreción del nitrógeno en los mamíferos. Otros tejidos que catalizan aminoácidos (p. e., el músculo y las células de la mucosa intestinal) liberan el grupo amino de la sangre en forma de otro aminoácido, generalmente glutamina y alanina, o forma de amoniaco. La toxicidad del NH₃ restringente en este último mecanismo, aunque NH₃ es liberado hacia la sangre hepática porta por las células de las mucosas intestinales y también absorbido por el intestino (Stryer et al., 2005). La reacción inicial en el catabolismo de la mayor parte de los aminoácidos involucra una transaminación con 2-oxoglutarato Figura 9. Bajo condiciones fisiológicas la reacción es reversible y utilizada para la síntesis de aminoácidos esenciales. El hígado contiene altos niveles de aminoácidos transferasas para todos los aminoácidos importantes con excepción de los aminoácidos de cadenas ramificadas (leucina, isoleucina y valina). Se cree que para

estos aminoácidos la transaminación se realiza principalmente en los tejidos periféricos, en especial en el músculo. Algunos de los cetoácidos de la cadena ramificada producidos son

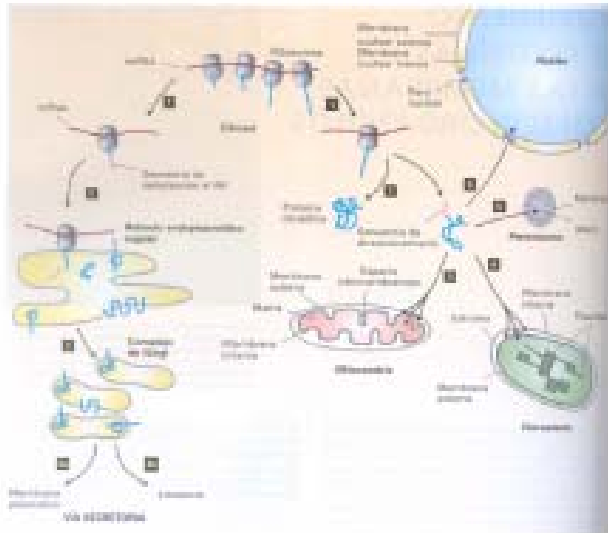


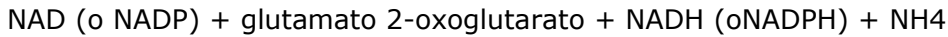
Figura 8. Esquema del mecanismo de síntesis de proteína. (Adaptado de Lodish et al., 2006)

liberados hacia la sangre y captados por el hígado, el cual posee un mayor número de deshidrogenasas para cetoácidos de cadena ramificada (las cuales se requiere para la degradación del esqueleto de carbono) que los tejidos periféricos. Por lo tanto, el catabolismo de estos aminoácidos son desdoblados en el hígado en tres productos principales: piruvato, intermediarios del ciclo del ácido tricarboxílico o acetyl CoA (Figura 10) Los aminoácidos que producen acetyl CoA se describen como cetogénicos y los otros glucogénicos, ya que sus metabolitos pueden ser utilizados para la gluconeogénesis. La acetyl CoA probablemente es oxidada, pero también puede ser utilizada para la biosíntesis. Las concentraciones de aminoácidos aminotransferasas aumentan durante el periodo de postabsorción y están elevadas durante la inanición y en estados patológicos como la diabetes; las dietas ricas en proteína también aumentan su concentración. Las enzimas tienen velocidades de recambio altas y su síntesis es estimulada por glucocorticoides, glucagón e insulina. La afinidad de las aminotransferasas hacia los aminoácidos de la síntesis de proteínas. De esta manera, el concentración intracelular de los aminoácidos. La



Figura 9. Los amino ácidos involucran una transaminación con 2-oxoglutarato. (Adaptado de Stryer, et al., 2006).

transaminación de los aminoácidos requiere de un suministro de 2-oxoglutarato. Este es regenerado de un glutamato por medio de la acción de la glutamato deshidrogenasa, la cual cataliza la reacción:



La enzima se localiza en las mitocondrias mientras que las aminotransferasas son principales de origen citoplásmico, por lo que se requiere una translocación del glutamato y el 2-oxoglutarato a través de la membrana de la mitocondria (Stryer, et al., 2005).

Las glutamato deshidrogenasa esta sujeta al control de varios efectores alostéricos como ADP y ATP, pero la actividad es alta y se cree que la reacción se acerca a un equilibrio. La reacción inversa es importante para la síntesis de novo de aminoácidos no esenciales, especialmente del aspecto del aspartato (Stryer, et al., 2005). El glutamato también es un intermediario en el catabolismo de varios aminoácidos (Figura 10). La metionina, treonina, serina, histidina, y glicina difieren de otros aminoácidos por el hecho de que su desdoblamiento inicial no involucra una transaminación pero trae como resultado una liberación directa de NH_3 : Serina dehidrolasa Serina Piruvato + NH_3 Las afinidades de las enzimas por sus aminoácidos, los cambios en la concentración enzimática con el estado fisiológico y respuestas a las hormonas son básicamente las mismas que de las aminotransferasas. El amoníaco también es producido por la desaminación de la glutamina y asparagina y por el catabolismo de la adenina y guanina (Stryer, et al., 2005). Por tanto, el hígado capta NH_3 de la sangre porta (la extracción es muy eficiente y también produce NH_3 por medio del catabolismo de los aminoácidos y otros compuestos nitrogenados. El amoníaco es activado en las mitocondrias por la acción de la fosfato de carbamilo sintetasa: $2\text{ATP} + \text{CO}_2 + \text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O}$ fosfato de carbamilo + $2\text{ADP} + \text{Pi}$



Figura 10. Vías por las cuales entran al ciclo ácido tricarboxílico los esqueletos de carbono de los diferentes aminoácidos (Adaptado de Stryer, et al., 2005).

Como se muestra en la Figura 11, el fosfato de carbamilo es metabolizado en el ciclo de la urea con la liberación de ésta. El fosfato de carbamilo aporta un grupo amino a la urea, el segundo proviene del aspartato (Figura 11). El ciclo libera fumarato, que es convertido a oxaloacetato y luego a aspartato por la acción de la aspartato aminotransferasa (esto provee un segundo mecanismo para la regeneración de 2-oxoglutarato a partir del

glutamato). Por consiguiente, el ciclo de la urea requiere de cantidades iguales de NH₃ y glutamato generalmente excede a la de NH₃ y debe existir una adecuación apropiada del metabolismo del glutamato. En contraste, en el rumiante alimentado, debido a la alta velocidad de absorción del intestino, la producción de NH₃ es mayor que la del glutamato, y éste tiene que producirse por medio de la reacción inversa de la glutamato deshidrogenasa. Una complicación adicional en los rumiantes así como en los no rumiantes es que algo de glutamato se libera del hígado (en forma de glutamina, actúa como un portador de los grupos amino de los tejidos periféricos). La aspartato aminotransferasa, al igual que la glutamato deshidrogenasa, es una enzima activa y se cree que la reacción se encuentra en equilibrio; en consecuencia, las concentraciones de aspartato, glutamato y NH₃ están unidas por reacciones de equilibrio. Se cree que la principal reacción reguladora de la producción de la urea es elevada por concentraciones fisiológicas de acetilglutamato, el cual es producido a través de la siguiente reacción: Sintetasa Glutamato + acetil CoA Acetilglutamato Acilasa La sintetasa es activada por la arginina e inhibida por la propionil CoA; la K_i de la propionil CoA es de aproximadamente 0.7 mmol/l por lo que no está claro su significado fisiológico (Stryer, et al., 2005).



Figura 11. Ciclo de la urea
(Adaptado de Stryer et al 2005.)

Plan general del trabajo Este documento está compuesto de los siguientes apartados:1. Una descripción detallada de un modelo de metabolismo mamario, con énfasis en la síntesis de proteínas de la leche, con referencia especial en aminoácidos limitantes. Se aborda una discusión de los modelos en general y el papel de estos en la investigación biológica.

2. Una descripción del estado estable de sistemas biológicos, la importancia del mismo en la caracterización y resolución de modelos, así como la presentación de una hoja de cálculo con los componentes numéricos del modelo descrito en la sección anterior.

3. Una representación formal del modelo de la sección 1, y la resolución numérica de las variables de estado del modelo, con énfasis en las transacciones metabólicas de la biosíntesis de proteína de la leche.

LITERATURA CITADA

- Baldwin, R. L. 1995. Modeling ruminant digestion and metabolism. Chapman & Hall, New York , U.S.A..
- Carson, E. R., Cobelli, C., Finkelstein, L. 1985. The mathematical modeling of metabolic and endocrine systems. New York: John Wiley & Sons.
- Dhiman, T. R., L. D. Satter. 1997. Yield response of dairy cows fed different proportions of alfalfa silage and cord silage. *J. Dairy Sci.* 80: 2069-2082.
- Dijkstra, J., H. D. Neal, D. E. Beever, y J. France. 1992. Simulation of nutrient digestion, absorption and outflow in the rumen: Model description. *J. Nutr.* 122: 2239-2256.
- Dijkstra, J., J. France, M. S. Dhanoa, J. A. Maas, M. D. Hanigan, A. J. Rook, y D. E. Beever. 1997. A model to describe growth patterns of the mammary gland during pregnancy and lactation. *J. Dairy Sci.* 80: 2340-2354. France, J., J. Bequette, G. E. Lobley, J. A. Metcalf, D. Wray-Cahen, M. S.
- Dhanoa, M. R. C. Backwell, M. D. Hanigan, y J. C. MacRae. 1995. An isotope dilution model for partitioning leucine uptake by the bovine mammary gland. *J. Theor. Biol.* 172: 369-377.
- France, J., M. D. Hanigan, B. J. Bequette, J. A. Metcalf, D. E. Beever, G. E. Lobley, J. C. MacRae. 1997. A model for quantifying the contribution of extracellular derived peptides to milk protein synthesis in the ruminant mammary gland. *J. Theor. Biol.* 185: 379-388.
- France, J., M. D. Hanigan, C. K. Reynolds, J. Dijkstra, L. A. Crompton, J. A. Mass, B. J. Bequette, J. A. Metcalf, G. E. Lobley, J. C. MacRae, y D. E. Beever. 1999. An isotope dilution model for partitioning leucine uptake by the liver of the lactating dairy cow. *J. Theor. Biol.* 198: 121-133.
- Freetly, H. C, J. R. Knapp, C. C. Calvert, y R. L. Baldwin. 1993. Development of a mechanistic model of liver metabolism in the lactation cow. *Agric. Syst.* 41: 157-195.
- Guinard, J. y H. Rulquin. 1994. Effect of graded levels of duodenal infusions of casein on mammary uptake in lactating cows. 2 Individual amino acids. *J Dairy Sci.* 77: 304-3315.
- Hanigan, M. D., y R. L. Baldwin. 1994. A mechanistic model of mammary gland metabolism in the lactating cow. *Agric. Syst.* 45: 369-419.
- Hanigan, M. D., J. France, D. Wray-Cahen, D. E. Beever, G. E. Lobley, L. Reutzel, y N. E. Smith. 1998. Alternative models for analyses of liver and mammary transorgan metabolite extraction data. *Br. J. Nutr.* 79: 63-78.
- Hanigan, M. D., L. A. Crompton, J. A. Metcalf, y J. France. 2001. Modelling mammary metabolism in the dairy cow to predict to predict milk constituent yield, with emphasis on amino acid metabolism and milk production: Model construction. *J. Theor. Biol.* 213: 223-239.
- Hanigan, M. D., D. C. Weakley, F. E. Standaert, y L. R. Reutzel. 2002. Evaluation and refinement of ruminal volatile fatty acid absorption equations in a dynamic, metabolic model of the lactating dairy cow. *J. Dairy Sci.* 85(Suppl.1): 402. (Abstr.) Hanigan, M. D., L. A. Crompton, C. K. Reynolds, D. Wray-Cahen, M. A. Lomax, y J. France. 2004a. An integrative model of amino acid metabolism in the liver of the lactating dairy cow. *J. Theor. Biol.* 228: 271-289.
- Hanigan, M. D., C. K. Reynolds, D. J. Humphries, B. Lupoli, y J. D. Sutton. 2004b. A model of net amino acid absorption and utilization by the portaldrained viscera of the lactating dairy cow. *J. Dairy Sci.* 87: 4247-4268.
- Hanigan, M. D., H. G. Bateman, J. G. Fadel, y J. P. McNamara. 2006. Metabolic models of ruminant's metabolism: recent improvements and current status. *J Dairy Sci.* E52-64E.
- Hayirli, D., R. R. Grummer, E. V. Nordheim, y P. M. Crump. 2003. Models for predicting dry matter intake of Holstein during the prefresh transition period. *J Dairy Sci.* 86: 2260-2268.
- Kohn, R. A., K. F. Kalscheur, y M. D. Hanigan. 1998. Evaluation of models for balancing the protein requirements of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 81: 3402- 3414.
- Lodish, H., A. Berk, P. Matsudaira, Ch. A. Kaiser, M. Krieger, M. P. Scott. 2005. Biología celular y molecular. 5a. ed. Editorial medica panamericana. México.

- McNamara, J. P. 2004. Research, improvement and application of mechanistic, biochemical, dynamic models of metabolism in lactating dairy cattle. *Animal Feed Science and Technology*. 112: 155-176.
- Metcalf, J. A., J. D. Sutton, J. E. Cockburn, D. J. Napper, y D. E. Beever. 1991. The influence of insulin and amino acid supply on amino acid uptake by the lactating bovine mammary gland. *J. Dairy Sci.* 74: 3412-3420.
- Metcalf, J. A., D. Wray-Cahen, E. E. Chettle, J. D. Sutton, D. E. Beever, L. A. Crompton, J. C. MacRae, B. J. Bequette, y F. R. C. Backwell. 1996. The effect of dietary crude protein as protected soybean meal on mammary metabolism in the lactating dairy cow. *J. Dairy Sci.* 79: 603-611.
- Moate, P. J., W. Chalupa, T. C. Jenkins, y R. C. Boston. 2004. A model to descriptive ruminal metabolism and intestinal absorption of long chain fatty acid. *Anim. Feed Sci. Technol.* 112: 79-105.
- Montano, P. A. 2000. Notas del curso de programación: Aplicación java Disponible en: http://www.people.virginia.edu/~am2zb/cursos/res_prob/modelos.htm
Accedado 10/02/03.
- Moughan, P. J. 2003. Simulating the partitioning of dietary amino acids: New directions. *J. Anim. Sci.* 81 (E. Suppl. 2): E60-E67.
- National Research Council, 1989. Nutrient requirements of dairy cattle, 6th review ed. National Academy Press, Washington, D. C.
- Neal, H. D., J. Dijkstra, and M. Gill. 1992. Simulation of nutrient digestion, absorption, and outflow in the rumen: Model evaluation. *J. Nutr.* 122: 2257-2272.
- Rook, J. A. F., Thomas, P. C. 1989. Fisiología de la nutrición en los animales domésticos. Compañía Editorial Continental, S. A. de C. V., México.
- Santos, F. A. P., J. E. P. Santos, C. B. Theurer, and J. T. Huber. 1998. Effects of rumen-undegradable protein on dairy cow performance: a 12-year literature review. *J. Dairy Sci.* 81: 3182-3213.
- Seber, G. A. F., Wild, C. J. 1989. Nonlinear regression. Wiley series in probability and mathematical statistics. U.S.A..
- Stryer, L., J. M. Berg, J. L. Tymoczko. 2003. Bioquímica 5ed Editorial Reverte S.A: México, D. F.
- Tedeschi, L. O. 2006. Review Assessment of the adequacy of mathematical models. *Agricultural Systems*. 89: 225-247.
- Thornley, J. H. M. y France, J. 1984. Role of modeling in animal production research and extension work. In: Baldwin, R. L. y Bywater, A. C. (eds), *Modeling Ruminant Digestion and Metabolism*. Department of Animal Science, University of California. Davis, California, pp. 4-9.
- Waghorn, G. C., y R. L. Baldwin. 1984. Model of metabolite flux within mammary gland of the lactating cow. *J. Dairy Sci.* 67: 531-544.
- Wastney, M. E., E. H. Patterson, O. A. Linares, P. C. Greif, R. C. Boston, 1999. Investigating biological systems using modeling. *Strategies and software*. Academic Press. USA.
- Webster's New World Dictionary. 1995. Webster's New World Dictionary Ed. Pocket Books Paperback. U.S.A.
- Yu, P., J. T. Huber, C. B. Theurer, K. H. Chen, L. G. Nussio, y Z. Wu. 1997. Effect of steam flaked or steam/rolled cord with or without *Aspergillus oryzae* in the diet on performance of dairy cows fed during hot weather. *J. Dairy Sci.* 80: 3293-3297.

MODELOS DEL METABOLISMO MAMARIO EN VACAS LECHERAS EN PRODUCCIÓN: ESTUDIO DE CASO 1

Por: M. en A. Amós Palacios Ortiz, Ph. D. Ángel Claudio Arzola Álvarez, Ph. D. Federico Salvador Torres, Ph. D. John P. McNamara, Ph. D. Jorge Jiménez Castro y, D. Ph. Carmelo Pinedo Álvarez.

RESUMEN

Con el propósito de describir el metabolismo mamario, con énfasis en las síntesis de proteína de la leche, con referencia especial en aminoácidos (AA) limitantes, se seleccionó un modelo matemático para predecir los resultados de la concentración arterial de varios metabolitos que influyen en la producción y composición de la leche de una vaca lechera. Se realizaron varias consideraciones del modelo, se tradujeron las ecuaciones diferenciales a una representación matemática formal y se corroboró la exactitud de los mismos. El modelo representó adecuadamente las transacciones metabólicas de la producción y composición de la leche de una vaca lechera en lactación media (8-25 semanas), la caracterización cuantitativa del estado estable de una vaca lechera en producción del cual partió la solución numérica del mismo, permitió detectar posibles limitantes en la biosíntesis de componentes de la leche.

ABSTRACT

With the purpose of describing adequately the mammary metabolism, with emphasis in the synthesis of milk protein, with a special reference to limiting amino acids (AA), a mathematical model was selected. The model predicts the production and composition of milk of a dairy cow in production, based in the arterial concentration of several metabolites. There were made several considerations of the model, and the differential equations were translated to a formal mathematical representation, corroborating the accuracy of them. The model represents appropriately the metabolic transactions of the production and composition of the milk of a milk cow in average lactation (8-25 weeks), and the quantitative characterization of the steady state of a dairy cow in production from which the solution arose, allows the detection of possible limitations on the biosynthesis of milk components.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, en la literatura científica se presenta con relativa frecuencia, referencias a modelos de nutrición, modelos matemáticos, o análisis compartamental de problemas metabólicos (Hanigan *et al.*, 2004, 2006; Maas *et al.* 1998a, 1998b; Nielsen *et al.*, 2005; NRC, 1989; Vetharanim, *et al.*, 2003). Los modelos son representaciones matemáticas de mecanismos que gobiernan fenómenos naturales que no son totalmente identificables, controlados o entendidos (Tedeschi, 2006), por lo que su propósito es proporcionar un medio para analizar el comportamiento del sistema con el fin de mejorar su desempeño. Un modelo de metabolismo de aminoácidos (AA) ha sido desarrollado y evaluado por Hanigan *et al.*, (2001, 2002). Las entradas al modelo son las concentraciones del metabolito arterial y el flujo de la sangre en la vena mamaria. Predicciones de salida incluyen concentraciones de metabolitos venosos mamaros y el rendimiento de la proteína de la leche. La histidina (His), lisina (Lys), metionina (Met), triptofano más fenilalanina (TP), y treonina (Thr) fueron representados como AA limitantes potencialmente y como variables primarias de la síntesis de la leche. Desafortunadamente las bases y fundamentos del modelo y modelado eran pocos conocidos y pocos accesibles para el veterinario y zootecnista debido a la escasez tanto de libros de textos, revistas, así como de especialistas en la materia, siendo que la utilidad de sus aplicaciones es ampliamente reconocida. El objetivo general de este trabajo fue establecer el estado actual del conocimiento en este campo y de la información cuantitativa del modelo dinámico. Los objetivos específicos fueron: 1) Adaptar adecuadamente la construcción de un modelo; 2)

Comprobar manualmente la estructura matemática de las ecuaciones diferenciales de la cinética de la acción de masas generalizada usadas para representar las transacciones intracelulares; 3) Comprobar manualmente la estructura matemática de las ecuaciones diferenciales que describen las variables de estado.

REVISIÓN DE LITERATURA

Modelos de Nutrición y Metabolismos

Un modelo puede describir un sistema complejo usando ecuaciones matemáticas para representar las interacciones. Los sistemas biológicos no son la excepción, como hay numerosos modelos disponibles para definir, describir, y aplicar estos sistemas en una investigación o ajuste práctico. Los modelos de las vacas lecheras han sido diseñados para integrar el metabolismo, la fisiología, y la producción de la leche.

Modelo del consejo nacional de investigaciones. El Consejo Nacional de Investigaciones de los EUA (NRC por sus siglas en inglés) ha publicado un modelo de ecuaciones empíricas, estáticas, y determinísticas. (NRC, 1989). La determinación de valores está basada en una búsqueda de literatura extensa, permitiendo al valor de aplicación a una amplia variedad de animales. El modelo es extensamente usado en el cálculo de requerimientos nutrientes animal y consumo de alimentos para asistir en la formulación de una dieta balanceada (Kohn et al., 1998). Las fórmulas empíricas pueden no reflejar exactamente las interacciones biológicas pero el modelo no fue diseñado para este propósito, fue creado para describir la energía, la proteína, la fibra, y los requerimientos minerales (Kohn, et al., 1998). Un beneficio adicional del modelo de NRC fue la inclusión de la proteína ruminal no degradable y proteína ruminal degradable como parte de la proteína absorbible, los cuales más adelante definen la proteína disponible para el animal para el uso en la producción de la leche, músculo o crecimiento fetal. Un ejemplo de una relación empírica en el modelo es extendido en la interpretación de proteína disponible; la degradación ruminal de la proteína es definida por características físicas y químicas de forrajes y es independiente de interacciones de población microbiana o animal. Su simplicidad e inhabilidad para incorporar las interacciones mecanicista abundante de un sistema biológico dificultan el modelo. Sistema cornell de carbohidratos y proteínas netas y sistema CPM lechero. El modelo determinístico y estático Sistema Cornell de carbohidratos y proteínas netas (CNCPS por sus siglas en inglés) y Sistema Cornell ensylvania Miner Lechero (CPM lechero o CPM por sus siglas en inglés), desarrollado con un esfuerzo conjunto por investigadores en la Universidad de Cornell, Universidad de Pensilvania, y el Instituto de Investigación Agrícola Miner, fue diseñado como una mezcla de ecuaciones mecanicistas y empíricas (Dijkstra *et al.*, 1998; Kohn *et al.*, 1998). Un enfoque mecanicista es aparente en el modelo, tal como en la incorporación de algunos mecanismos físicos de la digestión de nutrientes (Dijkstra *et al.*, 1998; Kohn *et al.* 1998; Sniffen *et al.*, 1992). Por ejemplo, la proteína de la dieta es dividida en tres fracciones: (a) nitrógeno no proteico, (b) proteína verdadera, (c) y nitrógeno disponible. Cada una de estas fracciones se diferencia en degradación microbiana ruminal y tasas de pasajes en el intestino delgado (Sniffen *et al.*, 1992). Las reservas de energía de cuerpo predichas en el CNCPS están basados en la puntuación de la condición corporal más bien que en el peso corporal o medidas lineales (Fox, *et al.*, 1992). La grasa y proteína del cuerpo son calculadas de la condición corporal. Los ejemplos de estas ecuaciones dentro del modelo son

$$AF = 12.5(1 - 2.77T - 0.00336T^2)$$

$$AV = 0.7985(13.7 - 0.0017AF)$$

donde AF es el porcentaje de la grasa del cuerpo vacío, T es la edad de la vaca en días, y AV es el porcentaje de la proteína del cuerpo vacío (Fox *et al.*, 1992). El modelo entonces construye en la ecuación AV para derivar la proteína del cuerpo total y la proteína del cuerpo para la movilización (Figura 12).

Modelo molly. El modelo Molly creado en la Universidad de California, Davis, es un modelo mecanicista, dinámico determinista que analiza la división en la vaca lechera (Baldwin et al., 1987). El modelo incorpora el consumo nutritivo, función del rumen, producción de leche, tamaño del cuerpo, composición del cuerpo, y etapa de lactación, que son la integración en la vida y el ciclo de producción de una vaca lechera. Acuerda niveles variantes de sustrato y reacción y sensibilidades de reacción y reflejar observaciones tan estrechamente como posible, forma cinética de Michaelis-Menten la fundación para la mayoría de las ecuaciones del modelo (Baldwin et al., 1987). Las reacciones típicas en el modelo de Molly siguen la forma básica

$$U = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]}$$

$$U = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S] + K_i [S]^2}$$

donde U es la tasa de utilización, Vmax es la velocidad máxima de la reacción, K es la constante Michaelis-Menten, y [S] es la concentración sustrato (Baldwin *et al.*, 1987; Thornley y France, 1984). El enfoque en el pool de aminoácido dentro del modelo (Figura 13) proporciona una introducción descriptiva a la mecánica del modelo Molly. Las

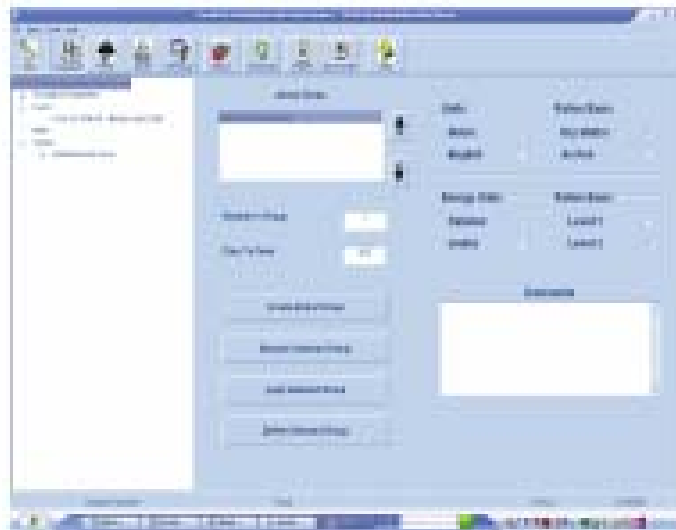


Figura 13. Modelo sistema de carbohidratos y proteínas rumin (CNOPS) (Adaptado de CNOPS versión 5)

contribuciones al pool de aminoácidos (Aa) vienen de los aminoácidos absorbidos que evitan la fermentación ruminal, proteína microbiana, y de la ruptura de los tejidos animal (proteína del cuerpo (Pb) y proteína visceral almacenada (Pv)). Del pool Aa, el flujo sigue varios caminos diferentes: incorporación directa en la proteína de la leche (Pm), pool de glucosa (Gl), urea, o en el pool ácido acético (Ac). Del pool (Gl), lactosa de la leche puede ser sintetizado directamente y convertido indirectamente a triglicéridos de la leche (Tm) y almacenaje de cuerpo de triacilgliceridos (Ts). La conversión de Aa a Ac puede resultar en flujos posibles de carbono a Tm, Ts, Gl, y pools de ácidos grasos. Las ecuaciones para la síntesis y degradación de la proteína del cuerpo son (Baldwin y Sainz, 1995):

$$Pb = K_{Pb} Aa - P_{bAa}$$

y

$$cAa = A_{HOR} - K_{APb} - B_{DNA} - V_{AaPb} - AaPb$$

*

$$) * / (0 . 1 / [] * ($$

=
+ =

donde V_{max} es $(V_{AaPb} * BDNA)$, K_{AaPb} es la tasa constante, $BDNA$ es el DNA de músculo, $AHOR$ representa el efecto de hormonas anabólicas, y cAa se refiere a la concentración de aminoácidos (Baldwin y Sainz, 1995). La forma $PbAa$ indica el flujo de proteína cuerpo al pool de aminoácido. Tales ecuaciones como estas demuestran la dependencia de variables uno sobre otro y la integración de niveles de integración de diferentes niveles de organización. Por ejemplo, la síntesis de proteína del DNA de músculo, concentraciones de aminoácidos, y la influencia de hormonas anabólicas. La degradación de la proteína del cuerpo es definida como un factor de la tasa de proteólisis y la cantidad total de la proteína del cuerpo. Sin

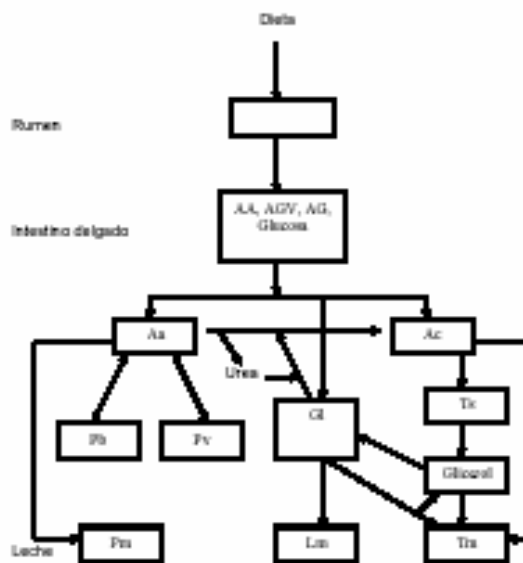


Figura 13. Diagrama de bloques de los flujos simplificados de los aminoácidos en el modelo Molly. De Baldwin y Donovan. (2000).

embargo, esta ecuación es mayor probablemente simplificada demasiado, desde su conocimiento que proteólisis aumenta en la lactación temprana sin la influencia directa por la cantidad de la proteína del músculo (Komaragiri y Erdman, 1997; Overton, 1998). El modelo Molly fue diseñado para incorporar la cinética de inter conversiones químicas en descripciones de la nutrición del ganado vacuno. Por la inclusión de números grandes de variables en funciones matemáticas, el modelo puede aumentar la exactitud de predicciones con tal que los caminos sean suficientemente y definitivamente explicados. Todavía, hay un aumento concurrente en la complejidad y la disminución en la facilidad de uso (Figura 14).

Modelo sistema forrajero lechero (DAFOSYM). El modelo sistemas forrajero lechero (DAFOSYM, por sus siglas en ingles), fue desarrollado por el Servicio de Investigaciones Agrícolas del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos como una herramienta de investigación para la evaluación y comparación de sistemas de producción en establos. Este modelo ha sido aplicado en una variedad muy amplia de problemas de investigación que

requieren un enfoque se sistemas en el análisis de las operaciones de establos completos. En este sentido, Dafosym es un modelo relativamente detallado, y mecanicista de establos. Sin embargo, se debe tener presente que debido a lo complejo del modelo, se pueden tener resultados no realistas. Otra nota de caución es el hecho de que Dafosym fue diseñado para situaciones climáticas de la región noreste de los EUA, donde la irrigación no es una práctica común (Rotz et al., 1999; Alan Rotz, 2003). Una característica favorable de Dafosym es que la información de entrada y salida (input y

output) puede ser incluida en forma métrica o inglesa. Otra de las características favorables de Dafosym es

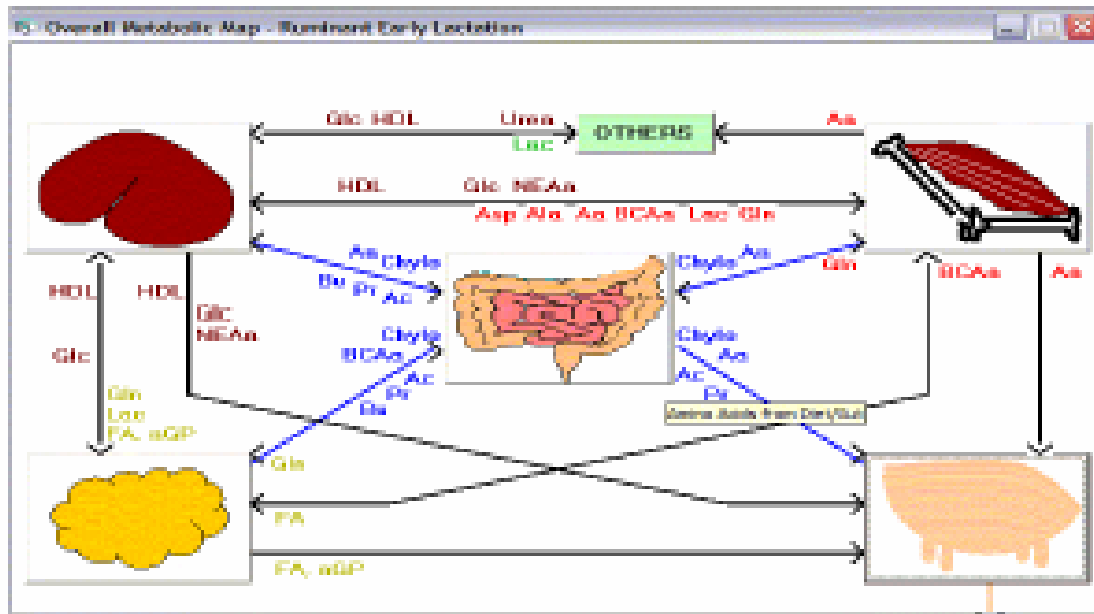


Figura 14. Mapa metabólico de una vaca en lactación temprana (Adaptado de Baldwin 1999)

que se puede operar con simulaciones de varios años, lo que no siempre es posible con estudios de campo, por lo costoso e impracticable de los mismos. Aunque el modelo fue desarrollado con propósitos de investigar los sistemas de producción lechera, también se puede utilizar con fines de enseñanza. También se puede utilizar con propósitos de extensionismo, sobre todo en el rubro de planeación estratégica. Aquí es importante mencionar que junto con los conceptos de productividad clásicos, se pueden incorporar variables o enfoques de impacto ambiental.

Modelo de equilibrio de la síntesis de la leche. Waghorn y Baldwin, (1984) Desarrollaron un modelo de equilibrio de la síntesis de la leche. El modelo equilibra el flujo de carbón dentro y fuera de la glándula para generar energía suficiente y equivalentes que reducen para encontrar exigencias sintéticas. Los consumos calculados de glucosa, acetato, y betahidroxibutirato fueron suficientes para encontrar los requerimientos de glándula. Los consumos calculados de aminoácidos esenciales eran menos que la salida en la leche y tuvieron que ser ajustados para equilibrar el modelo. El consumo de ácido graso triacilglicerido del plasma sanguíneo fue menos que el requerido para la síntesis de grasa de leche. Un consumo posible de otros ácidos grasos del plasma fue postulado para balancear el modelo. La disponibilidad de glucosa y sustrato oxidable sugirió que el 42 % de reducir equivalentes para la síntesis de la grasa fue generado en el ciclo de las pentosas y el resto (58 %) por isocitrato de dehidrogenasa. El modelo de balance fue usado para formular un modelo dinámico con ecuaciones para remontar destinos de los carbonos etiquetados de isotópicamente de una variedad de sustratos. Éstos fueron usados para evaluar efectos de cambiar disponibilidad nutritiva y tasas constantes de sobre modelos de la distribución de marcador en productos e identificar datos experimentales requeridos definir tasas constantes únicamente en el modelo.

Los datos adicionales son requeridos para definir ecuaciones para un número de reacciones claves que exponen la cinética no lineal in vivo.

Modelo mecanicista del metabolismo de la vaca lechera. Baldwin *et al.*, (1987) describieron un modelo mecanicista del metabolismo de la vaca lechera. El modelo fue construido como parte de un programa dirigido hacia el análisis cuantitativo y dinámico de conceptos y datos en relación a factores que influyen en la partición de nutrientes en vacas lecheras lactando. Los análisis de sensibilidad y comportamientos emprendidos usando el modelo que indica conceptos y datos que provienen de los experimentos de nivel de tejido *in Vitro* puede ser usado para estructura y parámetro de modelos de animales enteros desde el comportamiento cuantitativo y dinámico de tal un modelo es aceptable. Estos análisis indican que tales modelos pueden ser usados para evaluar factores que influyen los modelos de la utilización nutritiva.

Modelos dinámicos del metabolismo de la vaca lechera. Smith, (1970); Baldwin *et al.*, (1987); Danfaer, (1990) construyeron unos modelos dinámicos del metabolismo de la vaca (Baldwin, 1995). Como estos modelos simulan respuestas a través del tiempo, ellos deben acomodar el aspecto temporal de los estados nutricionales previos. El aspecto metabólico debe permitir para más representaciones robustas de interacciones entre metabolitos y una estructura para aplicación de aspectos regulatorios. Las tasas de utilización de metabolitos en estos modelos fueron manejados primeramente por suministro y concentración de sustrato fue incluido en cada uno. Basado en los análisis de los modelos, Smith, (1970) concluyo que más información en la función de hígado, glándula mamaria, y tejido adiposo fue requerido si el metabolismo animal entero fue esta más predicha exactamente. El metabolismo de la glándula mamaria, hígado, y tejido adiposo fue ulterior investigado usando modelos de, metabolismo de energía primeramente, como resumido por Baldwin, (1995).

Modelo mecanicista del metabolismo de la glándula mamaria en la vaca lactando. Hanigan y Baldwin, (1994) construyeron un modelo mecanicista del metabolismo de la glándula mamario adecuado para simular *in vivo* e *in Vitro* obtenidos de datos de estudios de glándulas mamarias Las ecuaciones de flujos describiendo a y de los pools de metabolitos individuales y flujos de carbonos individuales dentro de cada pool de metabolito. Estas ecuaciones están basadas primeramente en la forma Michaelis-Menten (Cinética de saturación). Los flujos de los estados estables fue fijado usando *in vivo* datos colectados de estudios de diferencia arterio-venosa conducido en vacas Holstein lactando. El comportamiento fue comparado a *in Vitro* de observaciones previamente publicadas. El comportamiento del análisis indico que, en general, las formas de ecuaciones son apropiadas y que ecuaciones adicionales no fue requerido.

Modelos de los metabolismos de los aminoácidos por la ubre.

France *et al.*, (1995); Maas *et al.*, (1997, 1998a) incluyeron un descriptivo comprensivo metabolismo de los aminoácidos. France *et al.*, (1995) describió un modelo compartamental del metabolismo de la leucina en la glándula mamaria lactando, fue construido para interpretar los datos de dilución de isótopos de estudios trans-órgano *in vivo* con vacas lecheras. Maas *et al.*, (1997) construyo un modelo mecanicista de la síntesis de la proteína de la leche en la glándula mamaria de bovina lactando fue usado para integrar la información disponibles y estimar el tamaño del pool intermedio del aminoácido, y las tasas flujos entre estos pools. Esta identificación facilita del (os) paso(s), en el proceso de la síntesis de la proteína de la leche, es probable ser limitado el sistema total. Información específica los cuales es necesario para entender la síntesis de la proteína de la leche pero los cuales esta faltando, es identificado claramente. El modelo representado puede ser analizado por examinación la salida de respuesta de la proteína en respuesta para un área de niveles fisiológicos de concentraciones de AA de fluido intersticial. Maas, *et al.*, (1998b) un modelo matemático fue usado para describir el consumo por un sistema transporte contados y flujo subsiguiente de tres AA, Phe, Val, y Met de la sangre arterial a proteína de la leche en la glándula mamaria de una vaca.

MATERIALES Y MÉTODOS

Descripción del Modelo

El modelo usado es una versión reportado por Hanigan *et al.* (2001) y representa la ubre de una vaca lactando con énfasis en la descripción del metabolismo de los AA y la producción de la proteína de la leche. El modelo considero ocho variables de estados asociados con el metabolismo de los AA: histidina, lisina, metionina, treonina, tirosina más fenilalanina, aspartato, glutamato, y amonia. Las restantes variables de estados están asociados con el metabolismo de la energía: piruvato, acetil CoA, Oxalacetato, áctoglutarato, NAD, NADH, NADP, NADPH, ADT, ATP, y CO₂. El modelo esta definido completamente por las ecuaciones [A1] a [A 45] dado en el apéndice 1; la notación matemática empleadas están dadas en los cuadros A1, A2, A3, A4. El programa de computadora usado para resolver el modelo fue descrito en Lenguaje de Simulación Continua Avanzado (ACSL® por sus siglas en ingles) (Pharsight Corp., Mountain View, CA, USA) y algoritmo de paso fijo de cuarto orden, (Runge-Kutta) fue usado para integrar las ecuaciones diferenciales numéricamente, con un intervalo de integración de 1.0E-5 días. El modelo utiliza ecuaciones de cinética para representar las transacciones intracelulares y ecuaciones diferenciales para describir los pools intracelulares de AA.

Metodología

Para la adaptación del modelo se utilizó la propuesta metodológica de Baldwin (1995). Se estableció los objetivos de Hanigan *et al.*, (2001). El objetivo general fue construir un modelo del metabolismo mamario en la vaca lechera parametrizado usando datos *in vivo* de diferencia arterio-venosa *in vivo*. Los objetivos específicos fueron: (i) construir un modelo de metabolismo mamario usando una descripción de AA, (ii) parametrizar el modelo, y (iii) evaluarlo primeramente con respecto a la producción de la proteína. Seguido por la construcción de un organigrama en el que se identificaron las variables independientes, las variables dependientes y las posibles interacciones entre éstas. La histidina, lisina, metionina, tirosina más fenilalanina, y treonina son elegidos por que su potencial es tasa limitante en la síntesis de proteína de la leche. Las ecuaciones y parámetros. Los datos que se utilizaron para construir y alimentar los parámetros de referencia del modelo de Hanigan *et al.*, (2001) provinieron de cuatro experimentos (Metcalf *et al.*, 1994, Metcalf *et al* 1996a, 1996b).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Variables de Estado

En la Figura 15 se presenta el diagrama de bloques que denotan los flujos y las variables de estados. Las variables manejadas son el flujo de la sangre y las concentraciones de los sustratos arteriales. Cinco variables de estado están asociados con el metabolismo de los aminoácidos: histidina (His), lisina (Lys), metionina (Met), treonina (Thr), tirosina más fenilalanina (TP).

Representación Cinética

La cinética acción de masas general es usada para representar las transacciones en el modelo. Para la conversión de A a B *ni ei U*, esta representada por la ecuación [A1] del apéndice 1, fijado al exponente 1. Los valores de tasa constante $B A K$, y las concentraciones $A C$ fueron obtenidos del Cuadro A4 del apéndice 1. Obteniéndose los siguientes resultados en el Cuadro 2 son similares a los de Hanigan *et al.*, (2001). Metabolitos eliminados por la glándula, *ei U* denota el consumo de los pésimos metabolitos del espacio extracelular está representada por la ecuación [A2] del apéndice 1. *ei K* tasa parámetro para consumo del i-ésimo metabolito por la ubre y *ei C* la concentración del i-ésimo metabolito en el espacio extracelular Se obtuvo los siguientes resultados en el Cuadro 3 y Figura 16 son similares a los de Hanigan *et al.*, (2001). *ei C* se predicho usando la ecuación (Hanigan *et al.*, (1998) ecuación [A3] del apéndice 1. *ai C* y *ei K* (Cuadro A4) y *a F* (Cuadro A2) del apéndice1. Observe los resultados en el Cuadro 4 son muy similares que los de Hanigan *et al.*, (2001). Por lo tanto, el movimiento de un

27

metabolito en y fuera de la célula esta representado generalmente como un flujo de consumo neto unidireccional.

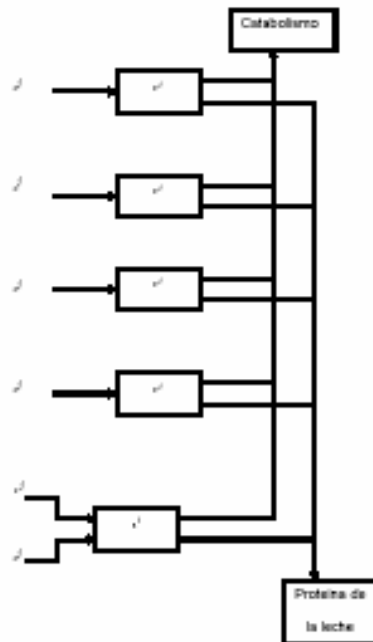


Figura 15. Diagrama de bloques de los flujos simplificados de los aminoácidos.
 eLis, eLys, eMet, eThr, eTP (extracelular) y iLis, iLys, iMet, iThr, iTP (intracelular)
 (Adaptado Harigan et al., 2001).

$D_{i,j}$	Equación [A1]	Tasa mol/d
D_{eLis}	$2406 \times P^3 \times 73E-05 \text{ mol/l}$	0.1376638
D_{eLys}	$5768 \times P^3 \times 11E-05 \text{ mol/l}$	0.6640348
D_{eMet}	$6433 \times P^2 \times 33E-05 \text{ mol/l}$	0.1486689
D_{eThr}	$5476 \times P^4 \times 38E-05 \text{ mol/l}$	0.235469
D_{eTP}	$4196 \times P^4 \times 78E-05 \text{ mol/l}$	0.197309
D_{iTP}	$5650 \times P^3 \times 13E-05 \text{ mol/l}$	0.515849

CUADRO 3. ELIMINACIÓN DE METABOLITO POR LA GLÁNDULA MAMARIA.

ΔU_m	Ecuación [A2]	Tasa mol/d
ΔU_{Ala}	$2400d^{-1} \cdot 5.201E-05mol/l$	0.1186
ΔU_{Glu}	$5760d^{-1} \cdot 7.88E-05mol/l$	0.4521
ΔU_{Met}	$6433d^{-1} \cdot 1.626E-05mol/l$	0.1046
ΔU_{Phe}	$3476d^{-1} \cdot 1.435E-05mol/l$	0.1721
ΔU_{Arg}	$4106d^{-1} \cdot 3.664E-05mol/l$	0.1538
ΔU_{Ile}	$5650d^{-1} \cdot 5.14E-05mol/l$	0.3737

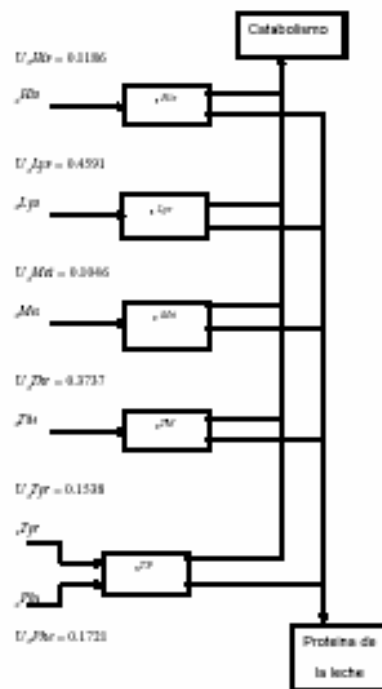


Figura 16. Consumo de los metabolitos del espacio extracelular

CUADRO 4. CONCENTRACIÓN ARTERIAL OBSERVADA

C_a	Ecuación [A3]	Tasa mol/d
C_{aH}	$3.73E-05 * 14853 / 2406 + 14853$	4.931E-05
C_{aL}	$1.13E-05 * 14853 / 3768 + 14853$	7.925E-05
C_{aM}	$2.33E-05 * 14853 / 6433 + 14853$	1.625E-05
C_{aT}	$4.38E-05 * 14853 / 5476 + 14853$	3.143E-05
C_{aTP}	$4.79E-05 * 14853 / 4158 + 14853$	3.654E-05
C_{aE}	$9.13E-05 * 14853 / 5236 + 14853$	6.614E-05

un metabolito en y fuera de la célula esta representado generalmente como un flujo de consumo neto unidireccional.

Representación Metabólica

Aminoácidos esenciales. Los pools intracelulares de histidina (nHis), lisina (nLys), metionina (nMet), treonina (nThr), y tirosina más fenilalanina (nTP) están representadas como variables de estados. Esto permite, por ejemplo, el uso de sus concentraciones a modular la síntesis de la proteína de la leche. Las ecuaciones diferenciales describen estos cinco pools, están representadas por las ecuaciones [A4] y [A5] del apéndice 1 donde $dt \frac{d n_i}{dt}$ (denota la diferencial para los i-ésimos pools AA esenciales (AAE) intracelulares con respecto al tiempo. n_i es el transporte del i-ésimo AAE en la ubre ecuación [A1], $Pm n_i U$, su incorporación en la proteína de la leche [A11] y $Catab n_i U$, su entrada en el camino catabólico ecuación [A12] del Cuadro A4 del apéndice 1. En el Cuadro 5 y la Figura 17 se observa los siguientes resultados similares a los de Hanigan et al., (2001). La concentración de nHis, nLys, nMet, nThr, nTP y todos otros nutrientes intracelular) ($n_i C$ están representados por la ecuación [A6] del cuál solo conocemos $n_i C$ y V del Cuadro A3 y del apéndice 1, por lo que se calculó la cantidad de masa invirtiéndose la ecuación [A6] a $V C Q n_i n_i = . 03 28 . 1 20 * 05 40 . 6 - - - = E E Q nTP$ El Cuadro 6 nos muestra los resultados de las concentraciones de los pools de los cinco AAE parecidos a los obtenidos por Hanigan et al., (2001) del

CUADRO 5. POOLS INTRACELULARES		
$\frac{d(Q_{iAA})}{dt}$	Ecuaciones [A4] y [A5]	Tasa mol/d
$\frac{d(Q_{Leu})}{dt}$	0.0379-0.017-0.141	-0.0201
$\frac{d(Q_{Ile})}{dt}$	0.0640-0.109-0.414	-0.549
$\frac{d(Q_{Met})}{dt}$	0.1499-0.008-0.130	0.0119
$\frac{d(Q_{Trp})}{dt}$	0.5159-0.227-0.270	0.0188
$\frac{d(Q_{Phe})}{dt}$	0.2355+0.107-0.005-	-1.4E-03
	0.429	

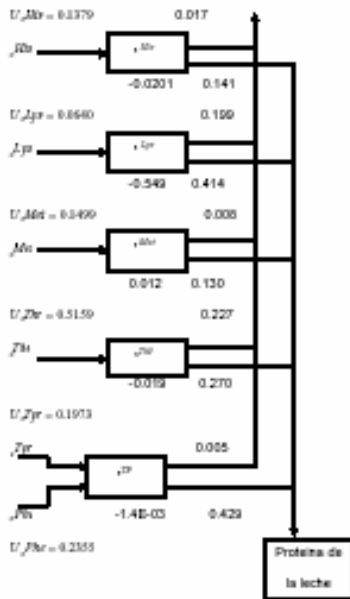


Figura 17. Datos la diferencial para los i-ésimos pools aminocidos esenciales (AAE) intracelulares con respecto al tiempo.

Cuadro A3 del apéndice 1.

El transporte de esos AAE en la glándula mamaria esta representada por la ecuación [A7] $\frac{d(Q_{iAA})}{dt} = U_{iAA} - J_{iAA}$, del apéndice 1. Se obtuvieron los mismos resultados en las ecuaciones [A1] y [A2] con las de Hanigan *et al.*, (2001) en el Cuadro 7 y Figura 18. Una producción de la proteína de la leche potencial esta determinado para cada uno de los cinco AAE intracelular esta representada por la ecuación [A8] y Cuadro A5 del apéndice 1. U_{iAA} la producción potencial del i-ésimo AA en AAmol/d, K_{iAA} la tasa constante por utilización del i-ésimo aminoácido y f_{iAA} , porción molar del i-ésimo AA, Cuadro A4 del apéndice. Estos valores obtenidos en el Cuadro 8 son menores que los obtenidos por Hanigan *et al.*, 2001 y el valor menor fue 5.8935 AA mol/d. La tasas de producción potencial, la mayoría

del flujo limitante es seleccionado para representar la tasa actual de producción de la proteína de la leche, $Pm AA U$, esta representada por la ecuación [A9] del apéndice 1 determina la producción de proteína de la leche potencial con el valor menor, $8936 \cdot 5^{\wedge}$, $= Pm nLys U$ es el valor menor del Cuadro 8. La producción de la proteína $Pm P$ en g/d esta representada por la ecuación [A10] del apéndice 1, $Aa MW$ es el peso molecular de la proteína AA $Pm Aa Aa PM U MW P$, $\wedge * = d g d AAmol PPM / 689 / 894 \cdot 5 * 899 \cdot 116 =$ y utilización de AA individual para la proteína de la leche $Pm ni U$, esta representada por la ecuación [A11] y Cuadro A5 del apéndice 1. En el cuadro 9 se obtienen los siguientes

CUADRO 6. CONCENTRACIONES DE LOS POOLS INTRACELULARES

C_i	Ecuación [A6]	Tasa mol/d
C_{cib}	$1.086E/03 / 30$	$3.28E-05$
C_{cib}	$1.782E/03 / 30$	$5.91E-05$
C_{cib}	$13.76/03 / 30$	$1.85E-05$
C_{cib}	$1.346E/03 / 30$	$6.53E-05$
C_{cib}	$1.387/03 / 30$	$6.4E-05$

CUADRO 7. LOS TRANSPORTES DE LOS AA EN LA GLÁNDULA MAMARIA

$U_{i,j} = U_{j,i}$	Ecuación [A7]	Tasa kg
$U_{cib,ibc} = U_{ibc}$	$0.1378-0.017-0.414$	-0.0001
	$0.1188-0.017-0.414$	
$U_{cib,ibc} = U_{ibc}$	$0.0840-0.189-0.414$	-0.549
	$0.4812-0.189-0.414$	
$U_{cib,ibc} = U_{ibc}$	$0.1488-0.008-0.130$	0.012
	$0.1048-0.008-0.130$	
$U_{cib,ibc} = U_{ibc}$	$0.5188-0.227-0.270$	-0.019
	$0.3737-0.227-0.270$	
$U_{cib,ibc} = U_{ibc}$	$0.2335+0.1873-0.005-$	$-0.14E-03$
	0.429	$-0.12E-03$
	$0.1538+0.0.1721-0.005-$	
	0.429	

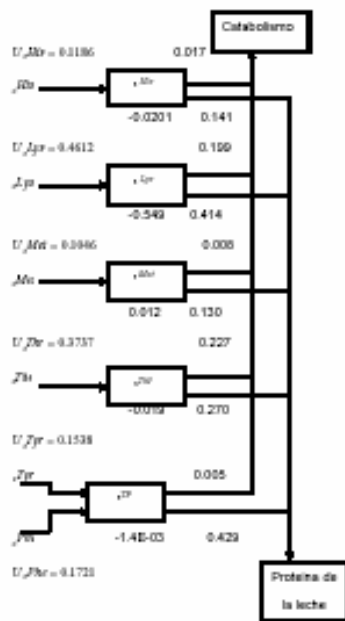


Figura 15. Los transportes de los AAE en la glándula mamaria U_i

$U_{i,Pr}$	Ecuación [A4]	Tasa AA mol/d
$U_{Ala,Pr}$	$2668 \times 10^{-05} - 0.0239$	5.884158888
$U_{Gln,Pr}$	$4642 \times 10^{-05} - 0.0784$	5.883850068
$U_{Met,Pr}$	$3945 \times 10^{-05} - 0.0321$	5.883732319
$U_{Ile,Pr}$	$4119 \times 10^{-05} - 0.0457$	5.883662144
$U_{Trp,Pr}$	$6781 \times 10^{-05} - 0.0727$	5.883592195

resultados semejantes a los obtenidos por Hanigan *et al.*, (2001), con excepción $428 \cdot 0$, $= Pm nTP U$ que es mayor. Los cinco flujos catabólicos AAE en las ecuaciones [A4] y [A5] están calculados por la ecuación [A12] y Cuadro A4 del apéndice 1, $Catab ni K$, denota la tasa constante para catabolismo del i-ésimos AA. Se observan resultados en el Cuadro 10, estos valores son muy semejantes a los obtenidos por Hanigan *et al.* (2001) con excepción

de 847 . 0 , = *Catab nMet U* que es mucho mayor.

CUADRO 9. UTILIZACIÓN AA INDIVIDUAL PARA LA PROTEÍNA DE LECHE

$U_{aa/Pro}$	Ecuación [A11]	Tasa mol/d
$U_{Met/Pro}$	$0.0239 * 5.894$	0.1409
$U_{Arg/Pro}$	$0.0701 * 5.894$	0.4131
$U_{Ala/Pro}$	$0.0221 * 5.894$	0.1303
$U_{Asp/Pro}$	$0.0457 * 5.894$	0.2694
$U_{Glu/Pro}$	$0.0727 * 5.894$	0.4289

CUADRO 10. LOS CINCO FLUJOS CATABÓLICOS DE LOS AA

$U_{aa/Cat}$	Ecuación [A12]	Tasa mol/d
$U_{Met/Cat}$	$312 * 10^{-05}$	0.017
$U_{Arg/Cat}$	$3329 * 10^{-05}$	0.199
$U_{Ala/Cat}$	$458 * 10^{-05}$	0.247
$U_{Asp/Cat}$	$3483 * 10^{-05}$	0.205
$U_{Glu/Cat}$	$72 * 10^{-05}$	0.005

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Por los resultados obtenidos utilizando el modelo descrito, se pueden efectuar las conclusiones siguientes:

- El modelo representa adecuadamente las transacciones metabólicas de la producción y composición de leche por una vaca lechera en lactación media lactación (8-25 semanas).
- La representación de las transacciones metabólicas utilizando la cinética de acción de masas generalizada fue satisfactoria.
- La caracterización cuantitativa del estado estable de una vaca lechera en producción del cual partió la solución numérica del mismo, permite detectar posibles limitantes en la biosíntesis de componentes de la leche.

LITERATURA CITADA

- Baldwin, R. L., J. France, y M. Gill. 1987. Metabolism of the lactating cow. I Animal elements of a mechanistic model. *Journals Dairy Research*. 57:77-105.
- Baldwin, R. L. 1995. Modeling ruminant digestion and metabolism. Chapman & Hall, New York, U.S.A..
- Baldwin, R. L. y D. Sainz. 1995. Energy partitioning and modeling in animal nutrition. *Annu. Rev. Nutr.* 15: 191-211.
- Baldwin, R. L. 1999. Visual tissue program. Disponible en: [http:// animalscience.ucdavis.edu/reseca/molly/default.htm](http://animalscience.ucdavis.edu/reseca/molly/default.htm). Accesado 23/08/03.
- Baldwin, R. L., Donovan, K. C. 2000. Modelling the lactating dairy cow. En *Feeding systems and feed evaluation models*. Theodorou M. K. y W. Ford: CAB International. USA. CornellNet Carbohydrate and Protein System. The CNCPS Version 5. Disponible en: <http://www.cncps.cornell.edu/downloads.htm> Accesado 18/04/03.
- Danfaer, A. 1990. A dynamic model of nutrient digestion and metabolism in lactating dairy cows. Ph. D. Thessi, National Institute of Animal Science, Foulum, Denmark.
- Dijkstra, J., J. France, y D. R. Davies. 1998. Different mathematical approaches to estimating microbial protein supply in ruminants. *J. Dairy Sci.* 80: 2069- 2082.
- France, J. Bequette, B. J., Lobley, G. E., Metcalf, J. A., Wray-Cahen, D., Dhanoa, M. S., Beever, D. E. 1995. An isotope dilution model for partitioning leucine uptake by the mammary gland. *J. Theor. Biol.* 172: 369-377.
- Fox, D. G., C. J. Sniffen, J. D. O'Connor, J. B. Russell, y P. J. Van Soest. 1992. A net carbohydrate and protein system for evaluating cattle diets: III. Cattle requirements and diet adequacy. *J. Anim. Sci.* 70:3578-3596.
- Hanigan, M. D. y Baldwin, R. L. 1994. A mechanistic model of mammary gland metabolism in the lactating cow. *Anim. Prod.* 55, 339-360.
- Hanigan, M. D. y Baldwin, R. L. 1998. Dynamic models of ruminant mammary metabolism: In modeling ruminant digestion and metabolism (Baldwin, R. L., ed), pp 370-412. New York: Chapman & Hall
- Hanigan, M.D., L. A. Crompton, J. A. Metcalf y J. France. 2001. Modelling mammary yield, with emphasis on amino acid metabolism and milk protein production: Model construction. *J. Theor. Biol.* 213: 223-239.
- Hanigan, M.D., L. A. Crompton, B. J. Bequette, J. A. Mills y J. France. 2002. Modelling mammary metabolism in the dairy cow to predict milk constituent yield, with emphasis on amino acid metabolism and milk protein production: Model evaluation. *J. Theor. Biol.* 217: 311-330.
- Hanigan, M. D., C. K. Reynolds, D, J. Humphries, B. Lupoli, y J. D. Wake. 2004. A model of net amino acid absorption an utilization by the portal-drained viscera of the lactating dairy cow. *J Dairy Sci.* 87: 4247-4253.
- Hanigan, M. D., H. G. Bateman, J. G. Fadel, y J. P. McNamara. 2006. Metabolic models of ruminant metabolism: Recent improvements and current status. *J. Dairy Sci.* 89: E52-64E.
- Kohn, R. A., K. F. Kalscheur, y M. Hanigan. 1998. Evaluation of models for balancing the protein requirements of dairy cows. *Journals Dairy Science.* 81:3402-3414.
- Komaragiri, M. V. S. y R. A. E. Erdman. 1997. Factors affecting body tissue mobilization in early lactation dairy cows. 1. Effect of dietary protein on mobilization of body fat and protein. *J. Dairy Sci.* 80: 929-937.
- Maas, J. France, J. y McBride, B. 1997. Model of milk protein synthesis. A mechanistic model of milk protein Synthesis in the lactating bovine mammary gland. *J. Theor. Biol.* 187: 363-378.
- Maas, J. A. J. France, J. Dijkstra, A. Bannink, y B. V. McBride. 1998a. Application of a Mechanistic model to study competitive inhibition of amino acid uptake by the lacting bovine mammary gland. *J. Dairy Sci.* 81: 1724-1734.

- Maas, J. A., J. France, y B: W. McBride. 1998b. Application of a mechanistic model of bovine milk protein synthesis to examine the use isotope labeling methods. *J. Dairy Sci.* 81: 2440-2450.
- McNamara, J. P. 2004. Research, improvement and application of mechanistic, biological, dynamic models of metabolism in lactating dairy cattle. *Animal Feed Science and Technology.* 112:155-176.
- Metcalfe, J. A., Beever, D. E. Crompton, E. E., Sutton, Wray-Cahen, D., Evans, R. T., Humphries, D. J., Backwell, F. R. C., Bequette, B. J. y MacRae, J. C.. 1994. The effect of supplementary protein on in vivo metabolism of the mammary gland in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 77: 1816-1827.
- Metcalfe, J. A., Wray-Cahen, D., Chettle, E. E., Sutton, J. D., Beever, D. E. Crompton, L. A., MacRae, J. C., Bequette, B. J. y Backwell, F. R. C. 1996a. The effect of dietary crude protein as protected soybean meal on mammary metabolism in the lactating dairy cow. *J. Dairy Sci.* 79: 603- 611.
- Metcalfe, J. A., Crompton, L. A., Wray-Cahen, D., Lomax, M. A., Sutton, J. D., Beever, D. E., MacRae, J. C., y Backwell, F. R. C. 1996b. Responses in milk constituents to intravascular administration of two mixtures of amino acid to dairy cows. *J. Dairy Sci.* 79: 1425-1429.
- National Research Council. 1989. Nutrient requirements of dairy cattle. 6th revised ed. National academic press. Washington, D. C. U. S. A..
- Nielsen, N. I., N. C. Friggens, M. G. G. Chagunda, y K. L. Ingvarsen. 2005. Predicting risk of ketosis in dairy cows using In Line measurements of β - Hidroxybutyrate: A biological model.
- Overton, T. R. 1998. Influence of homeorhetic state on ruminant metabolism and substrate utilization for hepatic gluconeogenesis. Ph.D. Thesis, Univ. Ill., Urbana.
- Rotz, C. A., D. R. Mertens, D. R. Buckmaster, M. S. Allen, y J. H. Harrison. 1999. A Dairy Herd Model for Use in Whole Farm Simulations *J Dairy Sci* 82: 2826-2840.
- Rotz, C. A., C. U. Coiner, y K. J. Soder. 2003. Automatic Milking Systems, Farm Size, and Milk Production. *J Dairy Sci* 86: 4167-4177.
- Smith, N. E. 1970. Quantitative simulation analyses of ruminant metabolic functions: basal; milk fat depression. Ph.D. dissertation, University of California, Davis, Ca, USA.
- Sniffen, C. J., J. D. O'Connor, P. J. Van Soest, D. G. Fox, y J. B. Russell. 1992. A net carbohydrate and protein system for evaluating cattle diet: II. Carbohydrate and protein availability. *J. Animal Sci.* 70:3562-3577.
- Tedeschi, L. O. 2006. Review assesment of the adequacy of mathematical models. *Agricultural Systems.* 89: 225-247.
- Thornley, J. H. M. y J. France. 1984. Role of modeling in animal production research and extension work. In *Modeling Ruminant Digestion Metabolism*, eds R. L. Baldwin and A. C. Bywater. Department Animal Science, University of California at Davis, Davis, C. A.
- Vetharanim, S. R., T. K. Soboleva, P. P. Shorten 2003. Modeling the interaction of milking frecuency and nutrition on mammary gland growth and lactation. *J. Dairy Sci.* 86: 1987-1996.
- Waghorn, G. C. Baldwing, R. L. 1984. Model of metabolite flux within mammary gland of the lactating cow. *J. Dairy Sci.* 67: 531-544.

DETERMINACIÓN NUMÉRICA DEL ESTADO ESTABLE DEL MODELO (NUMERICAL DETERMINATION OF THE STEADY STATE OF MODELS)

Por: M. en A. Amós Palacios Ortiz, Ph. D. Ángel Claudio Arzola Álvarez, Ph. D. Federico Salvador Torres, Ph. D. John P. McNamara, Ph. D. Jorge Jiménez Castro y, Ph. D. Carmelo Pinedo Álvarez.

RESUMEN

Una definición formal de estado estable es compleja, pero una noción común del mismo se basa en que los insumos (substratos) que entren a un compartimiento dado, sea metabólico o físico, será igual a los productos salientes (substratos o productos). Matemáticamente, se interpreta que el resultado de la ecuación diferencial que representa el fenómeno bajo estudio es igual a cero. El objetivo de este trabajo fue desarrollar un programa numérico, usando una hoja de cálculo, para encontrar los valores de las concentraciones de los compartimientos (pools) del modelo. Se diseñó un libro en Excel con las siguientes hojas: entrada, modelo, constantes-ACSL, cuadros publ, Datos-Guinnard. Al considerar el tamaño de un modelo biológico típico, es evidente la utilidad del enfoque numérico para determinar el estado de referencia o estado estable de un sistema tan grande. Dado a que no todos los modelos pueden resolverse analíticamente, surge la necesidad de contar con un método numérico para determinar dicho estado de referencia o estado estable. Al operar la hoja electrónica se pudo apreciar que el programa pudiese mejorarse con el desarrollo e incorporación de elementos de Excel tales como el uso de macros, tablas y gráficos dinámicos.

ABSTRACT

A formal definition of steady state is complex, but a common notion of it is that the intake (substrates) that enter a given compartment, either metabolic or physical, is equal to leaving products. Mathematically, it is interpreted as the result of solving the differential equation representing the phenomenon under study equal to zero. The objective of this work was to develop a numerical program, using a spreadsheet, to find the values of the concentrations of the compartments (pools) of the model. It was designed a book in Excel with the following sheets: input, model, constants-ACSL, publ tables, Data Guinnard. When considering the size of the model, is evident the utility of the numerical approach to determine the state of reference or steady state of a large system. Because not all models can be solved analytically it is necessary to have access to a numerical method to find such steady state or reference state. While operating the electronic spreadsheet it was noticed that the program can be improved with the incorporation of Excel elements such as macros and dynamic tables and graphs.

INTRODUCCIÓN

Uno de los conceptos fundamentales de la construcción y operación de modelos es el estado estable de los mismos. Una definición formal del mismo es compleja, pero la noción más aceptada entraña que los insumos (substratos) que entren a un compartimiento dado, sea metabólico o físico, sea igual a los productos salientes (substratos o productos). Matemáticamente, se interpreta que el resultado de la ecuación diferencial que representa el

fenómeno bajo estudio es igual a cero. Existen conceptos biológicos que de alguna manera se relacionan directamente con el estado estable de un sistema biológico. Tal es el caso de la homeostasis. Sin embargo, hay características de la homeostasis que no corresponden al estado estable, tal como el hecho de que el desarrollo del mismo generalmente se desarrolla con una sucesión de estados del sistema que fluctúan en rangos cercanos y tienden a un equilibrio dinámico del mismo, muy lejos de un estado inmóvil (El-Samad *et*.

37

Modelado dinámico del metabolismo mamario de la vaca lechera para describir el uso de los aminoácidos en la proteína de la leche: Adaptación de un modelo existente

<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n070707/070713.pdf>

al, 2002). No es de extrañar que la determinación del estado estable de un sistema necesite herramientas matemáticas que puedan determinar respuestas sistemáticas a cambios pequeños, los cuales pueden utilizarse para analizar los mismos. Todos los procedimientos utilizados para resolver los sistemas se enfocan a determinar la conducta o respuesta coordinada del sistema completo (Curto *et al*, 1995). La técnica seleccionada deberá como mínimo proveer (1) una noción clara de las interrelaciones entre los parámetros y su significación en el sistema, (2) un método para caracterizar el estado estable por medio de un experimento apropiado, (3) un método para evaluar la validez de los resultados obtenidos en el punto anterior, y, (4) un método para predecir la respuesta del sistema a una perturbación. Tomando en cuenta el papel central del estado estable de un sistema a ser modelado, el objetivo de este trabajo fue interpretar un programa numérico, utilizando una hoja de cálculo (Excel de Microsoft), para encontrar los valores de las concentraciones de los compartimientos (pools) del modelo descrito en el capítulo anterior. Adicionalmente, mediante la manipulación de cambios en los valores del modelo, determinar el impacto relativo de tales cambios en el mismo.

REVISIÓN DE LITERATURA

Existe una gran cantidad de información acerca de modelos que reportan la necesidad y utilidad de partir de un estado de referencia de un sistema a modelar. Como regla general, todos los sistemas están diseñados para predecir los perfiles o concentraciones de los substratos que componen un sistema biológico. Narang (1998), trabajando con mezclas de microorganismos en un birreactor de tipo continuo con multisustratos, enfatizó como el estado estable en este tipo de sistemas características de mucho interés para la biología e ingeniería. Entre otros, los mecanismos que explican el clásico estudio de expresión genética de Jacob y Monod se derivó de este tipo de estudio. El autor presentó un modelo sencillo, en el cual las enzimas de transporte y catabólicas fueron capaz de representar y explicar la mayoría de los fenómenos de substrato de la literatura. En particular, dicho modelo predice la tasa de dilución en el cual la actividad enzimática es máxima durante el crecimiento de un solo substrato, una tasa de dilución en el cual el perfil de utilización del substrato cambia de una utilización simultánea a una preferencial por un substrato, la tasa aumentada de crecimiento a tasas de dilución que exceden la tasa crítica de dilución. En este modelo las predicciones del estado estable, los perfiles de concentración de substratos, las actividades enzimáticas y la densidad celular coinciden con los perfiles observados bajo varias condiciones operativas. También se han desarrollado modelos con niveles de agregación de entidades químicas. Hanigan *et al.*, (2004) publicaron un modelo dinámico del metabolismo hepático de aminoácidos en vacas lecheras, parametrizado con datos de flujo neto de experimentos de la literatura. El modelo consideró 22 aminoácidos, amoníaco, urea y 13 metabolitos energéticos. El modelo partió de un estado estable y dos experimentos *in vivo* de vacas lecheras en lactación media. El modelo resultante fue estable en un rango de valores de entrada (inputs) sugiriendo que puede resistir cualquier perturbación derivada de otros estados fisiológicos.

Entre otros autores, Cascante y Curto (1995) han enfatizado la necesidad de que la caracterización del estado estable sea de calidad, pues muchas dificultades potenciales pueden surgir si este es aceptado sin hacer pruebas pertinentes del mismo. El primer paso para esta caracterización, sobre todo en niveles de agregación pequeños, tales como rutas metabólicas o compartimientos metabólicos, es cuantificar las propiedades del estado estable de referencia. La meta es relacionar la conducta del sistema a propiedades mecanicistas de cada componente. Más aun, la caracterización del estado estable nos permite identificar los elementos causales más importantes de la conducta del estado estable. De hecho, esta labor no es fácil, pues depende del enfoque que se tenga para abordar esta labor. Por ejemplo, si la variable dependiente es el flujo mismo y la variable independiente es una enzima o metabolito, se definen como coeficientes de respuesta combinada de flujo, pero si la variable dependiente es una concentración y la variable independiente es una enzima o metabolito, se le denominará coeficientes de control de

concentración o coeficientes de respuesta combinada de concentración. Esta caracterización puede llevarse cabo mediante análisis numérico matricial.

Logan *et al* (2002) describen un modelo que simula la dependencia de la digestión de animales con tracto digestivo simple (gusanos, anélidos, insectos, etc.), utilizando teorías de reactor químico. Es importante mencionar que la determinación del estado estable en sistemas con un nivel de agregación correspondiente a órganos de un animal con digestión tubular simple es una labor difícil. Por otra parte, el modelado de la digestión con la técnica de reactores químicos provee un compromiso entre los detalles mecanicistas (interacciones bioquímicas específicas y procesos celulares) y respuestas de organismos intactos. El estado estable resultante puede ser entonces expresado como relaciones algebraicas, como un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. La determinación precisa del estado estable también tiene aplicación directa en sistemas en los que los mecanismos de control son básicos, tales como la concentración de calcio en mamíferos. El-Samad *et al* (2002) desarrollaron un modelo de retroalimentación en la homeostasis de calcio en una vaca lechera. En dicho trabajo se identificaron los controles integrales de retroalimentación como un módulo que mantiene esa homeostasis. Los autores identificaron dicho módulo a través de interacciones especiales de las hormonas reguladoras. La robustez del modelo dinámico desarrollado fue comprobada mediante una perturbación extrema de la homeostasis cálcica, la paresis parturienta de vacas lecheras. En trabajos de modelado de consumo de nutrientes o substratos mediante técnicas de dilución de isótopos es imprescindible encontrar el estado estable del sistema. En el caso específico de la síntesis de proteína en la leche, mucho del conocimiento actual se ha derivado de trabajos de perfusión de glándula mamaria (Roets *et al.*, 1979,1983). Tales estudios han estado limitados a medidas singulares. El advenimiento de la preparación arteriovenosa *in vivo* ha superado dicha limitación. Utilizando esta técnica, France *et al.*, (1995) desarrollaron y resolvieron en estado estable un modelo de consumo y partición de leucina por la glándula mamaria de una vaca lactando. El modelo tiene el interés adicional de que puede ser operado mediante una inyección sencilla de isótopo, a diferencia de los modelos de trazadores cinéticos *in vivo* donde se utilizan infusiones continuas en cada compartimiento (pool) de, lo que permite que puedan ser resueltos los sistemas de N ecuaciones simultáneas resultante. La preferencia por productos lácteos específicos tiene una gran volatilidad, lo cual lo confirma la tendencia actual por productos altos en proteína y bajos en grasa. La habilidad para adaptarse a futuras demandas, las cuales desde luego son desconocidas, necesitará de nuevas tecnologías de producción, que permita la manipulación de las proporciones de grasa, proteína y lactosa en la leche. No menos importante será la posibilidad de alterar la composición del perfil de la caseína en la leche. Maas *et al.*, (1997) modelaron el consumo y metabolismo de los amino ácidos por la ubre de una vaca lechera de alta producción a media lactancia. Cuando se resuelve el modelo en estado estable y se utilizan suposiciones apropiadas, se pueden calcular los tamaños de los compartimientos (pools) de los aminoácidos titulares y de la proteína de la leche, y las concentraciones de aminoácidos libres. Igualmente, es posible estimar las tasas de flujo bidireccionales entre los compartimientos. Al revisar la cinética de la fenilalanina y de la tirosina, los resultados sugirieron que capacidad de consumo de aminoácidos y la cantidad/actividad de los 96 componentes de transporte de proteína limitan la tasa de síntesis de proteína en la vaca lechera de alta producción. Lo anterior llevó a los autores a sugerir que solo se podrá lograr un conocimiento comprensivo de la síntesis de proteína de la leche mediante una considerable cantidad de trabajo experimental.

MATERIALES Y MÉTODOS

Método

Se diseñó un libro en Excel con las siguientes hojas: Entradas modelo Constantes-ACSL (ver figura 22) Cuadros Publ Datos_Guinard

Entradas contiene las tasas de consumo (Kup) y los valores observados venosos y arteriales concentración de los metabolitos, así como los observados. También contiene otras entradas, tales como flujo de la sangre, producción de leche, proteína de la leche, lactosa de la leche, un escalar para somatropina, escala de la insulina, NADPH vía PPP, y grasa de la leche. La hoja "Modelo" contiene la estructura del modelo desarrollado en ACSL (ver apéndice 2). De acuerdo con el convencionalismo de que para que un componente o variable de estado este en estado estable la suma de las entradas debe ser igual a la de las salidas, se realizan las diversas transacciones definidas en el modelo de ACSL de tal manera que la suma de flujos positivos sea igual a la suma de los flujos negativos. Por ejemplo, para el Acetil CoA (Acs) la suma de los flujos positivos fue de 31.2 mol/l, y por consiguiente, la suma de los flujos negativos tuvo el mismo valor. La hoja "Constantes - ACSL" contiene todas las constantes y valores iniciales usados para la construcción del modelo ACSL.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el Figura 19 correspondiente a los valores de entrada se muestra la correspondencia entre los valores observados y los pronosticados para los diversos metabolitos. Por ejemplo, para la alanina se tuvo un valor arterial observado de 0.000189 moles/l, un valor venoso observado de 1.83E-04 moles/l, en tanto que el valor predicho fue de 0.000183531 moles/l, producto de multiplicar el valor arterial observado C9 por el flujo sanguíneo ("Constantes- ACSL"\$E32\$), y dividir B9 (446 l/d, la tasa de consumo de la alanina) más el valor del flujo sanguíneo. En general, la concordancia entre los valores observados y los pronosticados fluctúa entre un 98 y 99 %. En si el modelo en estado estable esta contenido en la hoja "Modelo" (Ver Figura 20). Siguiendo con el concepto de que el modelo esta en estado estable cuando todas las sumas de las entradas a los compartimientos son iguales a la suma de las salidas de los mismos, esta hoja tiene como restricción que en la fila 84, que representa la suma de todos los flujos hacia adentro y hacia fuera de cada uno de los compartimientos es igual a 0. Por ejemplo, para que el compartimiento de la lisina este en estado estable, es necesario que el valor de consumo de las células (eLysUp) sea igual a 0.497, el consumo de aminoácidos no esenciales (eUnAAUp) sea igual a 0.164, la transformación de lisina a acetil coenzima A (LysAcs) tenga un valor de -0.24, la incorporación de lisina a proteína de la leche (LysmPrt) será igual a -0.42. Al final, la suma de flujos positivos (que entran al compartimiento o pool de la lisina) es igual a 0.7, y correspondientemente, la suma de flujos negativos (saliendo del compartimiento) sería igual a 0.7. (Ver Figura 21). Al considerar el tamaño del modelo, es evidente la utilidad del enfoque numérico para determinar el estado de referencia o estado estable de un sistema tan grande como el aquí descrito.

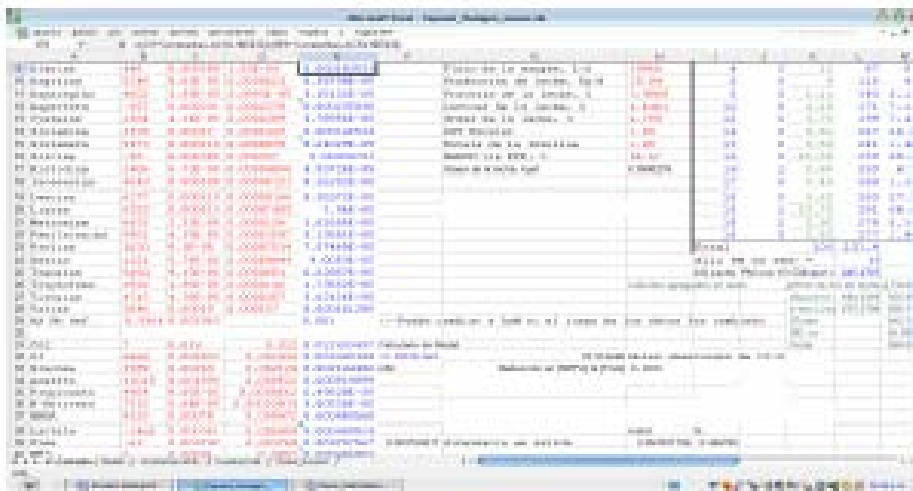


Figura 19. Libro de Excel™ mostrando las diferentes hojas de que consta el programa.

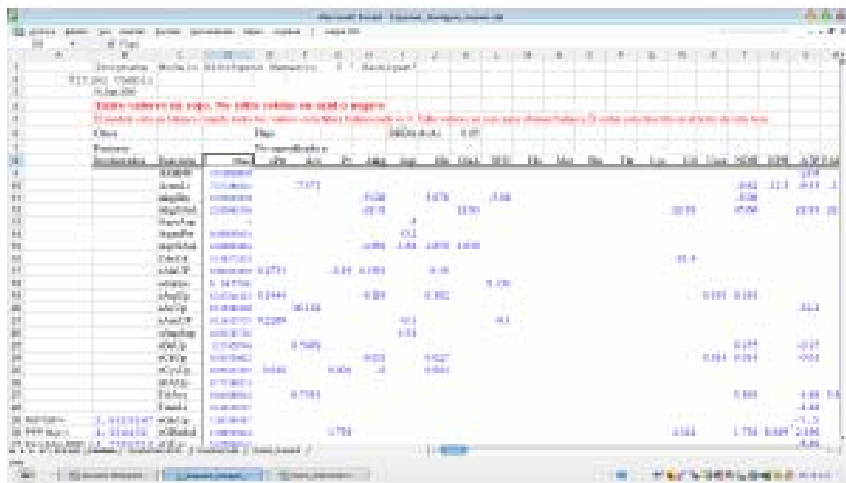


Figura 20. Hoja del modelo.

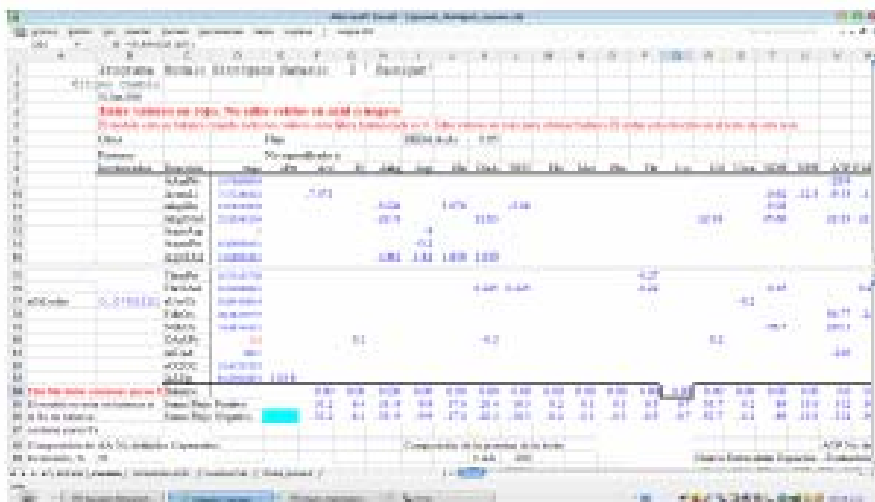


Figura 21. Ejemplo de las transacciones de un metabolito, la línea.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A la luz de la discusión de esta sección con referencia al estado estable de un sistema biológico, se llegó a las siguientes conclusiones:

- El concepto de estado estable tiene una importancia fundamental en el tratamiento teórico y desarrollo de un sistema biológico. Sin embargo, hay inconsistencias en cuanto a la terminología empleada, así ambigüedad cuando se utilizan sinónimos tales como homeostasis, homeorresis, etc.
 - El estado estable puede determinarse analítica y/o numéricamente. Dado que no todos los modelos pueden resolverse analíticamente, surge la necesidad de contar con métodos numéricos para determinar dicho estado de referencia o estado estable.
 - Se desarrolló un programa en hoja electrónica que puede determinar el estado de referencia de modelos de gran tamaño en forma numérica.
 - Al operar la hoja electrónica se advierten algunas áreas de mejoría en el programa, tales como el uso de macros y tablas y gráficos dinámicos.
- Se recomienda que:
- Aun con todo el potencial del programa, este no puede contemplar cambios dinámicos tales como los que caracterizan a programas objeto de software de simulación, tales como el ACSL-Xtreme o Stella.
 - Se recomienda un desarrollo ulterior del programa para incorporar facetas de automatización del mismo, hasta lograr un sistema computacional auto-contenido.
 - También se recomienda buscar una interfase con los programas computacionales especializados en modelado.

LITERATURA CITADA

- Cascante, M., y R. Curto. 1995. Comparative Characterization of the Fermentation Pathway of *Saccharomyces cerevisiae* Using Biochemical Systems Theory and Metabolic Control Analysis: Steady-State Analysis. *Math. Biosci.* 130:51.
- Curto, R., A. Sorribas y M. Cascante. 1995. Comparative Characterization of the Fermentation Pathway of *Saccharomyces cerevisiae* Using Biochemical Systems Theory and Metabolic Control Analysis: Model Definition and Nomenclature. *Mathematical Biosciences* 130:25.
- El-Samad, H., J. P. Goff y M. Khammash. 2002. Calcium Homeostasis and parturient Hypocalcemia: An Integral Feedback Perspective. *J. theor. Biol.* 214:17.
- France, J., B. J. Bequette, G.E. Lobley, J.A. Metcalf, D. Wray-Cahen, M.S. Dhanoa, F.R.C. Backwell, M.D. Hanigan, J.C. MacRae y D.E. Beever. 1995. An isotope dilution model for partitioning leucine uptake by the bovine mammary gland. *J. Theor. Biol.* 172:369.
- Hanigan, M.D., L.A. Crompton, C.K. Reynolds, D. Wray-Cahen, M.A. Lomax, y J. France. 2004. An integrative model of amino acid metabolism in the liver of the lactating dairy cow. *J Theor. Biol.* 228:271.
- Logan, D., A. Joernz y W. Wolessensky. 2002. Location, Time, and Temperature Dependence of Digestion in Simple Animal Traces. *J. theor. Biol.* (2002) 216:5.
- Maas, J. A., J. France, y B.W. McBride. 1997. Model of milk protein synthesis. A mechanistic model of milk protein synthesis in the lactating bovine mammary gland. *J. Theor. Biol.* 187:363.4
- Narang, A. 1998. The Steady States of Microbial Growth on Mixtures of Substitutable Substrates in a Chemostat. *J. theor. Biol.* 190: 241.
- Roets, E., A. Massart-Leen, R. Verbeke, y G. Peeters. 1979. Metabolism of [U- ¹⁴C;2,3-³H]-L-valine by the isolated perfused goat udder. *J. Dairy Res.* 46:47.
- Roets, E., A. Massart-Leen, R. Verbeke, y G. Peeters. 1983. Metabolism of leucine by the isolated perfused goat udder. *J. Dairy Res.* 50:413.

DESCRIPCIÓN FORMAL DE LAS ECUACIONES MATEMÁTICAS DEL MODELO PROPUESTO CON INCORPORACIÓN DE MECANISMOS DE REGULACIÓN ENZIMÁTICA: ESTUDIO DE CASO 2

Por: M. en A. Amós Palacios Ortiz, Ph. D. Ángel Claudio Arzola Álvarez, Ph. D. Federico Salvador Torres, Ph. D. McNamara John P. Ph. D. Jorge Jiménez Castro, y, D. Ph. Carmelo Pinedo Álvarez.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue describir las ecuaciones matemáticas del modelo, y corroborar la exactitud de las mismas al comparar los resultados obtenidos manualmente con los obtenidos con el uso del software AcslXtreme. Se trató de mejorar la predicción de la proteína láctea, mediante los siguientes mecanismos: 1) Caracterizar adecuadamente la representación matemática del modelo descrito en el trabajo 1, 2) Comprobar manualmente la estructura matemática de las ecuaciones diferenciales que representan las transacciones de los compartimientos de aminoácidos limitantes, e, 3) Incorporar la ecuación de Michaelis-Menten como una representación alternativa de la síntesis de proteína láctea como un medio de mejorar la predicción de la misma. Se concluyó que la representación matemática del modelo, en términos de simbología y estructura del mismo, responde adecuadamente a las reglas y convenciones generales de la ciencia del modelado y simulación, la solución numérica manual de las ecuaciones diferenciales representando la síntesis de proteína láctea dio resultados similares a los obtenidos mediante el software especializado (AcslXtreme), y, los resultados de síntesis de proteína láctea obtenidos mediante una ecuación del tipo de la ley general de acción de masas fue esencialmente los mismos que al utilizar la ecuación de Michaelis-Menten con una constante de afinidad igual a 1. Lo anterior robustece la noción que el enfoque de acción de masas es adecuado. Deberán de realizarse estudios enfocados a determinar el grado de importancia que tiene la concentración intracelular de aminoácidos limitantes como un regulador de la síntesis de proteína láctea.

ABSTRACT

In this part of the work the mathematical equations of the model were described, and the accuracy of them was corroborated by comparing the obtained results with the obtained with the use of the AcslXtreme software. It was attempted to improve the prediction of milk protein, by means of the following mechanisms: 1) To characterize appropriately the mathematical representation of the model described in the work 1, 2) To manually verify the mathematical structure of the differential equations that represent the transactions of the compartments of limiting amino acids , and, 3) To incorporate the equation of Michaelis Menten as an alternative representation of the synthesis of milk protein as a way of improving the prediction of it. It was concluded that the mathematical representation of the model, in terms of simbology and structure, responds appropriately to the rules and general conventions of the science of modeling and simulation, the numerical manual solution of the distinguishing equations representing the synthesis of milk protein gave similar results to the obtained by means of the specialized software (AcslXtreme), and, the results of synthesis of milk protein obtained by means of an equation of the type of the generalized mass action kinetics was essentially the same as the one obtained using the equation of Michaelis-Menten with a constant of affinity equals to 1. The above findings supports the notion that the general mass action kinetics-approach is adequate. Should be undertaken studies focused to determine the degree of importance of the intracellular concentration of limiting amino acids as regulators of milk protein synthesis.

INTRODUCCIÓN

Los modelos que representan exhaustivamente las transacciones metabólicas del metabolismo de la glándula mamaria deben de considerar aspectos tan variados como el metabolismo energético, síntesis de grasas y de lactosa, y desde luego, la biosíntesis de proteína de la leche. Uno de los modelos más comprensivos es el reportado por Hanigan *et al.*, (2000). Este modelo describe el metabolismo de los amino ácidos, en el que la producción de leche es predicha, y el papel de los amino ácidos limitantes, tales como la histidina, lisina, metionina, treonina y tirosina mas fenilalanina influyen en dicha producción. Aunque el modelo en general caracterizó bien los datos de consumo de los aminoácidos, la producción de proteína láctea tuvo resultados pobres. Para tratar de mejorar la predicción de la proteína láctea, los autores sugirieron el uso de la ecuación de Michaelis-Menten en lugar de la cinética de la ley general de acción de masas. Por lo anterior, este trabajo tiene los siguientes objetivos: Caracterizar adecuadamente la representación matemática del modelo descrito en el capítulo I. Comprobar manualmente la estructura matemática de las ecuaciones diferenciales que representan las transacciones de los compartimientos de aminoácidos limitantes Incorporar la ecuación de Michaelis-Menten como una representación alternativa de la síntesis de proteína láctea como un medio de mejorar la predicción de la misma.

REVISIÓN DE LITERATURA

Se tienen ejemplos de modelos desarrollados en el campo de aminoácidos en el metabolismo mamario (Hanigan *et al.*, 2001,2002). Las entradas para el modelo fueron las concentraciones arteriales y el flujo sanguíneo mamario, en tanto que las salidas del mismo incluyeron concentraciones de metabolitos en la sangre y producción láctea. Los aminoácidos limitantes fueron considerados como fuerza impulsora para síntesis de proteína. Lo anterior también ha sido postulado por autores como Clark, (1975), Schwab (1992). Todos los autores sugieren que la remoción o consumo de los aminoácidos limitantes tienen un efecto directo sobre la síntesis de proteína láctea, pero en general, los enfoques se han centrado en investigar dicho efecto tomando en cuenta solo un aminoácido a la vez. Lo anterior sugiere que la acción de los aminoácidos limitantes puede ser representada de mejor manera tomando en cuenta la acción combinada de varios de ellos simultáneamente.

Se han reportado variados intentos por dilucidar los mecanismos de los aminoácidos limitantes con respecto a la síntesis de proteína. Los primeros intentos se basaron en el supuesto de una limitación en los substratos, tales como los tARN amino-acilados. Dicha hipótesis fue desestimada por Shenoy y Rogers (1977,1978), quienes concluyeron que las tasas de síntesis de proteína láctea no estaban limitadas por la concentración de tARN amino-acilados.

Trabajos ulteriores se enfocaron en los efectos de los aminoácidos limitantes en la iniciación de la síntesis de proteína. Si bien no se conoce el mecanismo de dicha limitación, algunos autores han reportado que numerosos aminoácidos afectan independientemente las tasas de iniciación de la síntesis de proteína cuando hay una baja concentración de aminoácidos limitantes (McGown *et al.*, 1973; Yokogoshi y Yoshida, 1980).

MATERIALES Y MÉTODOS

Metodología

Se utilizo el modelo de Hanigan *et al.*, (2001, 2002) como modelo base. El modelo fue escrito y procesado en ACSL®. Las ecuaciones de la síntesis de proteína usado en el modelo base fueron [B1] y [B2] del apéndice 3. Dos representaciones alternativas de la síntesis de la leche fueron evaluadas. La primera fue: La tasa de síntesis de la proteína de

la leche a partir de AA en mol d-1 fue la ecuación [B3] del apéndice 3. La segunda ecuación evaluada fue de la forma Michaelis-Menten, utilizando la ecuación [B4] (apéndice 3). Como función de las concentraciones de referencia de aminoácidos esenciales (AAE) intracelulares ($Pm AA V$,) fue utilizada la ecuación [B5] (apéndice 3) La remoción de los AA por la glándula mamaria ($ei U$, l-1) considerado en la ecuación [B3] del apéndice 3 y concentraciones de metabolitos extracelulares ($ei C$,) fueron definidos como por las ecuaciones [B6] y [B7] del apéndice 3.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis de Proteína

Los resultados obtenidos de las ecuaciones de la síntesis de proteína se observa en el Cuadro 11 cuyos valores fueron los obtenidos de las hojas "Cuadros Publ" y "Constantes ACSL" del libro de Excel del trabajo anterior. De la tasa de producción potencial, la mayoría de los flujos limitantes se eligieron para representar la tasa predicha de la producción de la proteína ($Pm AA U$, .

Producción de Leche

Los valores de la producción de la proteína láctea no cambiaron significativamente con el uso de las ecuaciones [B3] (Accion general de masas) o [B4] (Michelis-Menten) (ver Cuadros 12 y 13). Estos resultado concuerdan con los de Hanigan *et al.*, (2001 y 2002).Ambas ecuaciones representan la relación entre el suministro AAE para la ubre y la tasa de síntesis de la proteína de leche.

Función de Referencia

La ecuación [B5] del apéndice 3, la cual representa la velocidad de formación de proteína láctea a partir de los aminoácidos intracelulares constituyo un valor de referencia. Estos valores fueron obtenidos de las hojas "Cuadros Publ" del libro de Excel del trabajo anterior. El Cuadro 14 muestra que los resultados no cambiaron apreciablemente con la adopción de las ecuaciones [B3] y [B4] del apéndice 3, siendo muy similares a los de Hanigan *et al.*, (2001 y 2002).

CUADRO 11. PRODUCCIÓN DE LA PROTEÍNA DE LA LECHE POTENCIAL DEL ÚLTIMO AÑO

$\dot{P}_{m,AA}$	Ecuación [B1]	Tasa mol/d ¹
$\dot{P}_{m,AA}^{(1)}$	$\dot{P}_{m,AA}^{(1)} = 2703 * 5.28E - 03 / 2.28E - 03$	5.9088
$\dot{P}_{m,AA}^{(2)}$	$\dot{P}_{m,AA}^{(2)} = 4762 * 8.94E - 03 / 0.078975$	5.9788
$\dot{P}_{m,AA}^{(3)}$	$\dot{P}_{m,AA}^{(3)} = 7138 * 9.89E - 03 / 0.922882$	5.9784
$\dot{P}_{m,AA}^{(4)}$	$\dot{P}_{m,AA}^{(4)} = 6788 * 6.3E - 03 / 0.034815$	11.6180
$\dot{P}_{m,AA}^{(5)}$	$\dot{P}_{m,AA}^{(5)} = 4180 * 4.53E - 03 / 0.045888$	5.9790

CUADRO 12. ECUACIÓN DE LA LEY GENERAL DE ACCIÓN DE MASAS PARA LA SÍNTESIS DE PROTEÍNA LÁCTEA

U_{LPT}	Ecuación [B3]	Tasa mol/d ¹
U_{LPT}	$\frac{3.28E-05}{3.28E-05} + \frac{8.90E-08}{8.90E-08} + \sum \left[\frac{1.85E-05}{1.85E-05} + \frac{6.46E-05}{6.46E-05} + \frac{6.53E-05}{6.53E-05} \right] \cdot 5$	5.9786

¹ Ver apéndice 3

CUADRO 13. ECUACIÓN MICHAELIS-MENTEN PARA LA SÍNTESIS DE PROTEÍNA LÁCTEA

U_{LPT}	Ecuación [B4]	Tasa mol/d ¹
U_{LPT}	$\frac{384474572}{\frac{2703}{5.28E-05} + \frac{4762}{8.90E-08} + 1 + \sum \left[\frac{7136}{1.85E-05} + \frac{4183}{6.53E-05} + \frac{6788}{6.40E-05} \right]}$	5.9784

¹ Ver apéndice 3

CUADRO 14. FUNCIÓN DE REFERENCIA CONCENTRACIONES AAE INTRACELULAR

V_{LPT}	Ecuación [B5]	Tasa mol/d ¹
V_{LPT}^{**}	$5.9784(65988.5771 \cdot d)$	3844774572
V_{LPT}^{**}	$5.9784(65988.5771 \cdot d)$	3844642689

¹ Valor obtenido mediante el programa de EXCEL, hoja Cuadros Publ.

Gráfica 15

^{**} Valor calculado con la ecuación [B2], del apéndice 3.

Eliminación de los AA y Concentraciones Extracelulares

Los Cuadros 15 y 16 representan la tasa de remoción de los AA y concentraciones extracelulares de las ecuaciones [B6] y [B7] del apéndice 3 cuyos valores fueron obtenidos de las hojas "Cuadros Publ" y "Constantes ACSL" del libro de Excel del trabajo anterior son muy similares a las de Hanigan *et al.*, (2001).

CUADRO 15. ELIMINACIÓN DE METABOLITO POR LA GLÁNDULA MAMARIA

U_{aa}	Ecuación [B6]	Tasa mol/d
U_{ala}	$3400049.951E-05mol$	0.1158
U_{ala}	$57684077.98E-05mol$	0.4591
U_{ala}	$64330411.628E-05mol$	0.1046
U_{ala}	$54760473.143E-05mol$	0.1721
U_{ala}	$41860473.6944mol$	0.1538
U_{ala}	$56500476.814E-05mol$	0.3737

Ver apéndice 3

CUADRO 16. CONCENTRACIONES EXTRACELULARES

C_{aa}	Ecuación [B7]	Tasa mol/d
C_{ala}	$\frac{3.12E-05 * 14853}{2406 + 14853}$	4.931E-05
C_{ala}	$\frac{3.11E-05 * 14853}{5168 + 14853}$	7.995E-05
C_{ala}	$\frac{3.33E-05 * 14853}{6433 + 14853}$	1.626E-05
C_{ala}	$\frac{4.36E-05 * 14853}{5476 + 14853}$	3.143E-05
C_{ala}	$\frac{4.78E-05 * 14853}{4198 + 14853}$	3.604E-05
C_{ala}	$\frac{8.13E-05 * 14853}{9038 + 14853}$	6.814E-05

Ver apéndice 3

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La representación matemática del modelo, en términos de simbología y estructura del mismo, responde adecuadamente a las reglas y convenciones generales de la ciencia del modelado y simulación. Lo anterior es importante, dado lo complicado y extenso del modelo bajo estudio. Es de hacer notar que solamente se abordó la sección de síntesis de proteína del modelo.
- La solución numérica manual de las ecuaciones diferenciales representando la síntesis de proteína láctea dio resultados similares a los obtenidos mediante el software especializado (AcsIXtreme), corroborando.
- Los resultados de síntesis de proteína láctea obtenidos mediante una ecuación del tipo de la ley general de acción de masas fue esencialmente los mismos que al utilizar la ecuación de Michaelis- Menten con una constante de afinidad igual a 1. Lo anterior robustece la noción que el enfoque de acción de masas es adecuado. Deberán de realizarse estudios enfocados a determinar el grado de importancia

que tiene la concentración intracelular de aminoácidos limitantes como un regulador de la síntesis de proteína láctea

LITERATURA CITADA

- Clark, J. H. (1975). Lactational responses to postruminal administration of proteins and amino acids. *J. Dairy Sci.* 58, 1178-1197.
- Hanigan, M.D., J. France, L.A. Crompton y B.J. Bequette. 2000. Evaluation of a representation of the limiting amino acid theory for milk protein synthesis. En: *Modelling Nutrient Utilization in Farm Animals*. Eds. J.P. McNamara, J. France y D. Beever. CABI Publishing.
- Hanigan, M. D., Metcalf, J. A., Crompton, L. A. and France, J. (2001). Modelling mammary amino acid metabolism in the lactating cow. 1. Model construction and parameterization. *J. theor. Biol.* 213:223
- Hanigan, M. D., France, J., Crompton, L. A., D. E. Beever, and Bequette, B. J. (2002). Modelling mammary amino acid metabolism in the lactating cow. 2. Pattern and sensitivity analyses and an independent challenge. *J. theor. Biol.* 217:311
- McGown, E., Richardson, A. G., Henderson, L. M., and Swan, P. B. (1973). Effect of amino acids on ribosome aggregation and protein synthesis in perfused rat liver. *J. Nutr.* 103, 109-116.
- Schwab, C. G., Bozak, C. K., Whitehouse, N. L. and Olson, V. M. (1992b). Amino acid limitation and flow to the duodenum at four stages of lactation. 2. Extent of lysine limitation. *J. Dairy Sci.* 75, 3503-18.
- Shenoy, S. T. y Rogers, Q. R. 1977. Effect of starvation on the charging levels of transfer ribonucleic acid and total acceptor capacity. *Biochim Biophys Acta* 476: 218-227.
- Shenoy, S. T. y Rogers, Q. R. 1978. Effect of dietary amino acid on transfer ribonucleic acid charging levels in rat liver. *J. Nutrit* 108: 1412-1421.
- Yokogoshi, H. and Yoshida, A. (1980) Effects of supplementation and depletion of a single essential amino acid on hepatic polyribosome profile in rats. *J. Nutr.* 110, 375-382.

APÉNDICES

APENDICE 1

Representación matemática de la producción de la proteína de la leche

$$U_{a,p} = K_{a,p} C_m \left(\frac{C_m}{K_m} \right) \left(\frac{C_p}{C_p} \right)^{n_p} = \text{mol/d} \quad \text{[A1]}$$

$$U_{a,i} = K_{a,i} C_m \quad \text{[A2]}$$

$$C_m = \frac{C_p F_p}{K_m + F_p} \quad \text{[A3]}$$

$$\frac{d(P_m)}{dt} = U_{a,p} - U_{a,i} - U_{a,p} \quad \text{[A4]}$$

$$\frac{d(P_{a,p})}{dt} = U_{a,p} - U_{a,p} + U_{a,p} - U_{a,i} - U_{a,p} \quad \text{[A5]}$$

$$C_m = \frac{P_m}{V} \quad \text{[A6]}$$

$$U_{a,i} = U_{a,i} \quad \text{[A7]}$$

$$U_{a,p} = \frac{K_{a,p} C_m}{f_{a,p}} \quad \text{[A8]}$$

$$U_{a,p} = \text{Min}(U_{a,p}, U_{a,p}, U_{a,p}, U_{a,p}, U_{a,p}, U_{a,p}) \quad \text{[A9]}$$

$$F_p = \text{Min}(U_{a,p}) \quad \text{[A10]}$$

$$U_{a,p} = \int U_{a,p} dt \quad \text{[A11]}$$

$$U_{a,i} = K_{a,i} C_m \quad \text{[A12]}$$

$$U_{a,i} = U_{a,i} - U_{a,i} \quad \text{[A13]}$$

$$U_{a,i} = U_{a,i} - U_{a,i} \quad \text{[A14]}$$

$$\frac{d(Q_{Lact})}{dt} = U_{Lact, Lact} + U_{Lact, Case} + U_{Lact, Case} - U_{Lact, Lact} - U_{Lact, Case} - U_{Lact, Case} \quad [A15]$$

$$U_{Lact, Lact} = K_{Lact, Lact} C_{Lact} \quad [A16]$$

$$U_{Lact, Case} = K_{Lact, Case} C_{Lact} \quad [A17]$$

$$C_{Lact} = \frac{C_{Lact} F_p + U_{Lact, Lact}}{K_{Lact, Lact} + F_p} \quad [A18]$$

$$U_{Lact, Case} = K_{Lact, Case} C_{Lact} \quad [A19]$$

$$U_{Lact, Case} = K_{Lact, Case} \frac{C_{Lact}}{K_{Lact, Case}} \quad [A20]$$

$$\begin{aligned} \frac{d(Q_{Case})}{dt} = & U_{Case, Case} + U_{Case, Case} + U_{Case, Case} + U_{Case, Case} + 2U_{Case, Case} \\ & + 2U_{Case, Case} + U_{Case, Case} + 2U_{Case, Case} + U_{Case, Case} + U_{Case, Case} + U_{Case, Case} \\ & + U_{Case, Case} + 2U_{Case, Case} + 2U_{Case, Case} + U_{Case, Case} + U_{Case, Case} + U_{Case, Case} \\ & + U_{Case, Case} - U_{Case, Case} - U_{Case, Case} - U_{Case, Case} - U_{Case, Case} - U_{Case, Case} \\ & U_{Case, Case} \end{aligned} \quad [A21]$$

$$U_{Case, Case} = K_{Case, Case} C_{Case} \quad [A22]$$

$$U_{Case, Case} = K_{Case, Case} C_{Case} \quad [A23]$$

$$C_{Case} = \frac{C_{Case} F_p + U_{Case, Case}}{K_{Case, Case} + F_p} \quad [A24]$$

$$U_{Case, Case} = K_{Case, Case} C_{Case} \frac{C_{Case}}{K_{Case, Case}} \quad [A25]$$

$$U_{Case, Case} = K_{Case, Case} C_{Case} \frac{C_{Case}}{K_{Case, Case}} + \frac{K_{Case, Case} C_{Case}}{C_{Case}} \quad [A26]$$

128

$$\begin{aligned} \frac{d(Q_{Lactin})}{dt} = & U_{Lactin, Lactin} + U_{Lactin, Case} + U_{Lactin, Case} + U_{Lactin, Case} + U_{Lactin, Case} \\ & + U_{Lactin, Case} + U_{Lactin, Case} - U_{Lactin, Lactin} - U_{Lactin, Case} \end{aligned} \quad [A27]$$

$$U_{Lactin, Lactin} = K_{Lactin, Lactin} C_{Lactin} \quad [A28]$$

$$U_{Lactin, Case} = K_{Lactin, Case} C_{Lactin} \quad [A29]$$

$$C_{Lactin} = \frac{C_{Lactin} F_p + U_{Lactin, Lactin}}{K_{Lactin, Lactin} + F_p} \quad [A30]$$

$$U_{Lactin, Case} = U_{Lactin, Case} + U_{Lactin, Case} \quad [A31]$$

$$U_{Lactin, Case} = K_{Lactin, Case} C_{Lactin} \frac{dLactin}{dt} \quad [A32]$$

$$U_{Lactin, Case} = K_{Lactin, Case} C_{Lactin} \quad [A33]$$

$$C_{Lactin} = \frac{C_{Lactin} F_p}{K_{Lactin, Case} \frac{dLactin}{dt} + K_{Lactin, Case} + F_p} \quad [A34]$$

$$F_{Lact} = \frac{M_{Lact} U_{Lactin, Case}}{2} \quad [A35]$$

$$F_{Lact} = \frac{F_{Lact}}{I_{Lact, Case}} \quad [A36]$$

$$U_{Lactin, Case} = \frac{M_{Lactin, Case}}{1 + (M_{Lactin, Case} / C_{Lactin})} \quad [A37]$$

$$U_{Lactin, Case} = U_{Lactin, Case} - \frac{U_{Lactin, Case}}{q} \quad [A38]$$

$$U_{Lactin, Case} = K_{Lactin, Case} C_{Lactin} \frac{C_{Lactin}}{K_{Lactin, Case}} \quad [A39]$$

$$U_{Lactin, Case} = K_{Lactin, Case} C_{Lactin} \frac{C_{Lactin}}{K_{Lactin, Case}} \frac{C_{Lactin}}{C_{Lactin}} \quad [A40]$$

$$U_{a,b} = K_{a,b} C_{a,b} \frac{C_{a,b} - C_{a,b}^0}{C_{a,b} - C_{a,b}^0} \quad [A41]$$

$$U_{a,b} = \int_{t_0}^t U_{a,b} dt \quad [A42]$$

$$U_{a,b} = \frac{\int_{t_0}^t U_{a,b} dt + \int_{t_0}^t U_{a,b} dt + U_{a,b}}{3} \quad [A43]$$

$$P_b = MFF_{a,b} \int_{t_0}^t U_{a,b} dt + MFF_{a,b} \int_{t_0}^t U_{a,b} dt + MFF_{a,b} U_{a,b} + MFF_{a,b} U_{a,b} \quad [A44]$$

$$\text{Flujo sanguíneo} = 0.385 (\text{a } 0.070) \text{ Rendimiento de la leche} + 2.78 (\text{a } 1.48) \quad [A45]$$

[A46]

$$C_{a,b} = C_{a,b} \frac{100 - (\% \text{ de lactación})}{100} \quad [A47]$$

$$U_{a,b} = (1 + k) U_{a,b} \quad [A48]$$

Parametrizado (A1)

El modelo de Hanigan et al (1996a) fue originalmente parametrizado igualando las ecuaciones diferenciales a 0, lo que equivale a una versión balanceada del mismo. Los datos para alimentar el modelo fueron tomados de cuatro experimentos (Metcalf et al, 1994, Metcalf et al, 1996a, Metcalf et al, 1996b). Se calcularon los flujos utilizando el modelo balanceado, y calculando las tasas de los parámetros no determinados a través de esos flujos. La solución de estado estable obtenida de ésta forma se conoce un como un estado de referencia, de tal manera que los valores de referencia para los parámetros se refieren a valores derivados del modelo en este estado estable. Datos experimentales Los datos que se utilizaron para construir y alimentar los parámetros de referencia del modelo de Hanigan et al provinieron de cuatro experimentos (Metcalf et al, 1994, Metcalf et al 1996a, 1996b). Las vacas utilizadas fueron animales en lactación media, provistas con catéteres de muestro en la arteria externa pública y en la vena subcutánea abdominal, dentro de una serie de experimentos diseñados para estudiar el metabolismo mamario, esplénico y digestivo de vacas lecheras en producción. Alimentación y manejo experimental de las vacas

Experimento 1

Se alimentaron cuatro vacas multicateterizadas con cantidades similares de ensilaje de gramíneas y concentrado, registrándose la producción y composición diaria de leche. Mediante un diseño cruzado balanceado, cada vaca recibió ya sea agua o 400 g/d de caseína a través de catéteres abomasales. Se hicieron muestreos de sangre arterial y venosa cada 60 min en un espacio de 8 h entre ordeños en dos días separados, haciendo un pool de cada sitio y día de muestreo, procediéndose a analizar los AA, O₂, glucosa, acetato, propionato, butirato, lactato e hidroxibutirato. Se estimó el flujo sanguíneo mediante técnicas de dilución.

Experimento 2

A 4 vacas del primer experimento se les proporcionó una cantidad similar en base de materia seca de ensilaje de pradera de gramíneas de invierno y de concentrado con un 16.5 de proteína BS. A estas vacas se les suplementó una infusión de agua o de 400 g día⁻¹ a través de catéteres abomasales. Se tomaron muestras de sangre arterial y venosa cada 60 m durante 8 horas entre ordeños durante dos días intercalados para formar una muestra compuesta para análisis de aminoácidos (AA), O₂, glucosa, acetato, propionato, butirato, lactato, y Bhidroxibutirato. Se determinó el flujo sanguíneo de las vacas mediante la técnica de dilución con PAH.

Experimento 3

En este experimento se usaron cuatro vacas, con los mismos métodos experimentales que en el experimento anterior, suplementando la dieta basal de ensilaje de gramíneas:concentrados con proteína (harina de pescado), comparando la suplementación de nutrientes con el aporte de AA a nivel intestinal y la producción proteica en la leche (Metcalf *et al.*, 1994). Experimento C6 Se usaron cuatro vacas y técnicas similares para evaluar el efecto de dos niveles de soya protegida contra degradación ruminal en una dieta de 132 ensilaje:concentrado, también en relación al aporte y utilización de nutrientes en la glándula mamaria (Metcalf *et al.*, 1996a).

Experimento C10 Con un diseño cruzado balanceado, el efecto de la infusión de lisina durante cinco días en el metabolismo mamario fue examinado utilizando seis vacas. La dieta baja en proteína del experimento anterior fue utilizada, con técnicas experimentales similares al primer experimento descrito, pero sin determinar las concentraciones de propionato y butirato, en tanto que si se determinó el lactato. En tanto que las estimaciones de flujo sanguíneo fueron satisfactorias para los tres últimos experimentos, el primer experimento no tuvo una buena estimación, por lo que se utilizó una ecuación de predicción desarrollada con los datos de los tres últimos experimentos.

CUADRO A1. NOMENCLATURA Y ABREVIACIONES DEL MODELO
(Adaptado Harigan *et al.* 2001)

Tipo de denominación		Tipo de denominación	
C	Concentración	P	Tasa de producción
d	Derivada	Q	Cantidad (masa)
f	Proporción molar o fracción	U	Tasa de utilización
F	Flujo de la sangre	V	Volumen
iC	Concentración de referencia	t	Tiempo
IU	Referencia tasa utilización		Compartimientos
K	Tasa constante	a	Arterial
MV	Peso molecular	e	Extracelular
Metabolitos y otras abreviaciones			
AA	Aminoácidos	Lau	Lisina
Ac	Acetato	Lys	Lisina
Aca	Acetil-Co-A	NAD	Di nucleótido adenina nicotina
ADP	adenosina di fosfato	NADH	Di nucleótido adenina nicotina reducido
Akg	α -cetoglutarato	NADP	Fosfato di nucleótido adenina nicotina
Ala	Alanina	NADPH	Fosfato di nucleótido adenina nicotina reducido
Amn	Amonio	Met	Metionina
Arg	Arginina	Ca	Oxalacetato
Asn	Asparagina	Om	Oxalina
Asp	Aspartato	Phe	Fenil alanina
ATP	Adenosina Trifosfato	Pm	Proteína de la leche
Catab	Catabolismo	PPP	Camino fosfato-pentosa
Cd	Carbono dióxido	Pr	Propionato
Cit	Citulina	Pro	Prolina
Cys	Cisteína	Py	piruvato
Fa	Ácidos grasos	Ser	Serina
Glc	Glucosa	Tg	Triciglicerol
Gln	Glutamina	Thr	Teonina
Glu	Glutamina	Tm	Triciglicerol de la leche
Gly	Glicina	TP	Tirosina más fenilalanina
Gy	Glicerol	Trp	Triptofano
His	Histidina	Tyr	Tirosina
Ile	Isoleucina	Ur	Urea
Kb	Cuerpos cetónicos	Val	Valina más isobutirato
La	Lactato	Val	Valina
Lac	Lactosa de la leche		

CUADRO A2. PRODUCCIÓN DE PARÁMETROS PARA LOS EXPERIMENTOS C1, C3, C8, Y C10
(Adaptado de Metcalf et al., 1994, 1996a y datos de estos experimentos no publicados) Valores y medias para los cuatro experimentos

	n	Media	Error Estándar
Producción leche (Kg/d)	38	20.82	0.60
Proteína de la leche (%)	38	3.48	0.04
Lactosa de la leche (%)	20	4.61	0.05
Grasa de la leche (%)	20	4.73	0.08
Flejo de la sangre(M)	38	14850	412

CUADRO A3. VALORES USADOS EN EL MODELO BALANCE¹ REUNIDO

Concentraciones intracelular	(mol/l)	unidades	mamario
Acetil Co A	1.07E-4	Volúmenes intracelular (l)	20
ADP	1.36E-4		
Amoníaco	7.50E-3	Concentración extracelular	(mol/l)
Aspartato	1.05E-3	Cuerpos cetónicos	4.84E-4
ATP	1.36E-4	Tricilglicérol	6.10E-5
CO ₂	3.10E-2		
Glutamato	4.17E-3	Componentes de la leche	
Histidina	5.28E-5	Mopri glicérol (g/mol)	41.0
A-Isotoglutarato	1.24E-4	Flujo arterial de la leche	
Lisina	8.9E-5	cadena larga (g/mol)	273.38
Metionina	1.85E-5	Flujo arterial de la leche	
NAD	1.36E-4	cadena mediana (g/mol)	227.88
NADH	1.36E-4	Flujo arterial de la cadena	
NADP	1.36E-4	corta (g/mol)	101.47
NADPH	1.36E-4	Lactosa de la leche (g/mol)	
Oxaloacetato	5.44E-4	Proteína de la leche (g/mol)	341.0
Piruvato	3.80E-5	AA proteínas de la leche	
Teonina	6.53E-5	(mol AA/proteína mol)	25.336
Tirosina más Serilalanina	6.40E-5		200

¹Derivado de Baldwin & Yang (1974) y Harigan & Baldwin (1994)
 (Adaptado Harigan, et al., (2001).

CUADRO 44. VALORES PARAMETROS POR CONSUMO NETO DE AMINOÁCIDOS POR LA UBERE (K_u) EN VACAS FRIESIAN BRITISH LACTANDO. LOS VALORES SON DE TODA LA SANGRE

Amino Ácido	K_u (g/d)	95% Confianza Intervalo (IS)		Predicted C_p (mmol/l)	Observed Mean C_p (mmol/l)	Variación explicado (%)
		Bajo	Alto			
Alanina	448	114	777	183±13	189	83.3
Arginina	2977	6894	6894	60.0±13.3	60.1	98.2
Asparagina	-4002	3328	-6677	30.9±1.1	30.9	89.8
Aspartato	-269	-574	35	223±19	219	98.3
Cisteína ^b	1584	-349	3117	37.0±10.2	41.4	21.4
Citrulina	703	-37	1443	0.009±0.001	20.2	77.3
Glutamat	3189	3922	6457	84.0±20.8	116	77.8
Glutamín	2399	2093	2702	145±8	170	97.5
Glicina	-98	-249	52	308±10	305	98.4
Histidina	2406	1905	2907	48.0±4.9	5.73	83.7
Isoleucina	-4220	3385	-5055	80.8±12.9	105	98.1
Leucina	5834	4691	7097	82.4±17.5	116	98.2
Lisina	5768	4380	7156	78.9±20.7	1.10	72.7
Metionina	6433	5292	7574	16.0±2.5	2.33	84.8
Ornítina	8428	6944	10212	0.021±0.003	37.9	98.8
Pantotínica	5476	4408	6545	31.2±5.8	4.30	28.3
Prolina	1030	806	1253	73.4±3.4	81.0	99.2
Serina	1221	590	1853	89.8±10.7	97.4	81.8
Teonina	5830	4166	7134	65.2±7.8	9.13	38.0
Triptofán ^b	1826	902	2951	17.4±3.6	19.6	82.9
Tirosina	-4198	3324	-5071	36.4±5.9	4.70	41.4
Valina	2646	1913	3379	160±20.5	190	89.2
Metabolit						
Acetato ^c	30361	27469	33633	0.327±0.029	1.40	22.9
Ac. Gras ^b	2923	2115	3730	280±41	317	94.3
Glucosa ^c	3407	3067	3746	2.12±0.11	2.43	53.3
Glicerol ^b	-4724	2092	-7353	35±14	42	34.6
Epoxi-Cet	9149	8472	9826	484±43	790	83.3
Lactato	-1477	-2121	-832	400±63	359	33.6
Tiocalg ^b	12363	10521	14803	61±13	96	64.2

^a Datos de experimentos descritos en sección parametrización C_p y referencia

concentraciones arterial y venoso mamario, respectivamente.

^b Datos de Hanigan et al. (1995).

^c Unidades de concentraciones en mmol/l.

CUADRO A5. ESTIMACIÓN DE FLUJOS Y VALORES DE PARÁMETROS CALCULADOS DEL BALANCE MODELO.

Las unidades son mol/d para los flujos, Pd para parámetros empezando con K, mol/d para los parámetros que empiezan con M, mol/mol para los parámetros que empiezan con I, y las abreviaturas están definidas en el Cuadro A1.

Flujo	Ecuación	Tasa	Parámetro	Valores
$\dot{E}_{\text{alv},Pa}$	(8)	5.903	$K_{\text{alv},Pa}$	3888
		5.902		4842
$\dot{E}_{\text{alv},Pm}$	(8)	5.901	$K_{\text{alv},Pm}$	7045
$\dot{E}_{\text{alv},Pe}$	(8)	5.903		4129
		5.903	$K_{\text{alv},Pe}$	6760
		5.901		
$\dot{E}_{\text{alv},Pn}$	(8)	689 ^a	$K_{\text{alv},Pn}$	
		0.270		0.0857
$\dot{E}_{\text{alv},Pb}$	(8)	0.142	$K_{\text{alv},Pb}$	0.0241
		0.124		0.0379
$\dot{E}_{\text{alv},Pc}$	(9)	0.197		0.0325
\dot{E}_{Pa}	(10)	0.047		
		0.464	$I_{Pa,Pa}$	0.008
$\dot{E}_{\text{alv},Pm}$	(11)	0.592		0.0798
		0.170	$I_{Pa,Pm}$	0.1004
		0.141		0.0299
$\dot{E}_{\text{alv},Pe}$	(11)	0.327	$I_{Pa,Pe}$	0.0259
		0.593		0.0254
$\dot{E}_{\text{alv},Pn}$	(11)	0.414	$I_{Pa,Pn}$	0.094
		0.130		0.0701
$\dot{E}_{\text{alv},Pb}$	(11)	0.626		0.0221
		0.437	$I_{Pa,Pb}$	
$\dot{E}_{\text{alv},Pc}$	(11)	0.270		0.1061
		0.429	$I_{Pa,Pc}$	0.074
$\dot{E}_{\text{alv},Pd}$	(11)	0.091		0.0857
		0.415	$I_{Pa,Pd}$	0.0727
$\dot{E}_{\text{alv},Pn}$	(11)	0.017		0.0098
		0.199	$I_{Pa,Pn}$	0.0703
$\dot{E}_{\text{alv},Pb}$	(11)	0.008		321
		0.227	$I_{Pa,Pb}$	2129
$\dot{E}_{\text{alv},Pc}$	(11)	0.005		438
			$I_{Pa,Pc}$	3483

$E_{\text{glu,pr}}^*$	(11)	-0.188 0.130	$f_{\text{glu,pr}}$	72
$E_{\text{cas,pr}}^*$	(11)	-0.089 0.014	$f_{\text{cas,pr}}$	
$E_{\text{lip,pr}}^*$	(11)	0.005 -0.112	$f_{\text{lip,pr}}$	
$E_{\text{alb,pr}}^*$	(11)	0.132	$f_{\text{alb,pr}}$	
$E_{\text{glu,pr}}^*$	(11)	0.087	$f_{\text{glu,pr}}$	
$E_{\text{cas,pr}}^*$	(11)	.0002 -0.349	$f_{\text{cas,pr}}$	
$E_{\text{lip,pr}}^*$	(11)	8.80E-4	$f_{\text{lip,pr}}$	
$E_{\text{glu,pr}}^*$		0.133	$f_{\text{glu,pr}}$	
$E_{\text{cas,pr}}^*$	(11)	0.201	$f_{\text{cas,pr}}$	
$E_{\text{lip,pr}}^*$	(11)	0.327	$f_{\text{lip,pr}}$	
$E_{\text{glu,pr}}^*$	(11)	4.84	$f_{\text{glu,pr}}$	22149
$E_{\text{cas,pr}}^*$	(11)	5.0	$f_{\text{cas,pr}}$	4782
$E_{\text{lip,pr}}^*$	(11)	4.644	$f_{\text{lip,pr}}$	4423
$E_{\text{glu,pr}}^*$	(11)	5.0	$f_{\text{glu,pr}}$	9090
$E_{\text{cas,pr}}^*$	(11)	5.442	$f_{\text{cas,pr}}$	
$E_{\text{lip,pr}}^*$	(11)	5.0	$f_{\text{lip,pr}}$	
$E_{\text{glu,case}}^*$	(12)	4.822	$f_{\text{glu,case}}$	63857
$E_{\text{cas,case}}^*$	(12)	5.0	$K_{\text{cas,case}}$	1099
$E_{\text{lip,case}}^*$	(12)	5.306	$K_{\text{lip,case}}$	38887
$E_{\text{glu,case}}^*$	(12)	5.0	$K_{\text{glu,case}}$	1099
$E_{\text{cas,case}}^*$	(12)	0.163	$K_{\text{cas,case}}$	13829
$E_{\text{lip,case}}^*$	(12)	5.373	$K_{\text{lip,case}}$	87
$E_{\text{glu,case}}^*$	(12)	1.715 951 ^a	$K_{\text{glu,case}}$	2604 802
$E_{\text{cas,case}}^*$	(12)	20.61 ^b	$K_{\text{cas,case}}$	0.0481
$E_{\text{lip,case}}^*$	(12)	4.221	$K_{\text{lip,case}}$	5.17E-8
$E_{\text{glu,case}}^*$	(13)	1.012		
$E_{\text{cas,case}}^*$	(13)	0.321		
$E_{\text{lip,case}}^*$	(13)	7.205		1099
$E_{\text{glu,case}}^*$	(13)	2.098		87336
$E_{\text{cas,case}}^*$	(13)	0.379		7820
$E_{\text{lip,case}}^*$	(13)	0.612		1.111
$E_{\text{glu,case}}^*$	(13)	1.331		0.088
$E_{\text{cas,case}}^*$	(13)	975 ^c		0.172
$E_{\text{lip,case}}^*$	(13)			1.236

$E_{\text{alga,casea}}$	(13)	
$E_{\text{alga,casea}}$	(13)	
$E_{\text{alga,casea}}$	(13)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(13)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(13)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(13)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(14)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(14)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(16)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(17)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(19)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(20)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(22)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(25)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(26)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(28)	$f_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(28)	$M_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(31)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(32)	$K_{\text{alga,alga}}$
$E_{\text{alga,casea}}$	(33)	$K_{\text{alga,alga}}$
	(35)	

$\Delta F_{\text{amino}}^i$	(36)	<i>Insulina</i>
$\Delta F_{\text{amino, lact}}^i$	(37)	<i>Insulina</i>
$\Delta F_{\text{amino, lact}}^i$	(38)	<i>Insulina</i>
F_{amino}^i	(39)	<i>Insulina</i>
F_{amino}^i	(40)	
F_{amino}^i	(40)	
$\Delta F_{\text{amino, lact}}^i$	(41)	
$\Delta F_{\text{amino, lact}}^i$	(42)	
$\Delta F_{\text{amino, lact}}^i$	(43)	
$\Delta F_{\text{amino, lact}}^i$	(44)	
$\Delta F_{\text{amino, lact}}^i$	(45)	
$\Delta F_{\text{amino, lact}}^i$		
$\Delta F_{\text{amino, lact}}^i$		
$\Delta F_{\text{amino, lact}}^i$		
F_{amino}^i		
F_{amino}^i		
F_{amino}^i		
F_{amino}^i		

CUADRO A6. TASA DE ELIMINACIÓN DE AMINOÁCIDOS DE FUENTES NO DEFINIDOS (A₁) DONDE A₁ FUE FIJADO EN 0.33

Aminoácido	Flujo (mmol/d)	Cantidad fraccional (mmol total)
Histidina	39	0.044
Isoleucina	114	0.128
Leucina	161	0.182
Lisina	152	0.171
Metionina	34	0.039
Fenilalanina	57	0.064
Treonina	129	0.139
Triptófano	18	0.019
Tirocina	51	0.057
Valina	141	0.158
Total	891	1.0

^a A₁ fijó a 0.55 para triptófano.

APENDICE 2

Program MammaryN ! Hanigan; July 14, 1999; Version 1c !En esta versión se reemplazaron las ecuaciones AAPM lineares con formas MM. Se usaron iCnEaa como constantes de tasas cada EAA y se usó Vmax a 5X de las tasas imedias observadas. 8-20-99. MDH !Se añadieron exponentes a los EAA en AAPM y exponentes a estas ecuaciones de iconsumo de EAA para permitir ajustes de sensibilidad 8-4-99 !En la anterior versión de Hanigan se añadieron concentraciones intracelulares ide EAA como inhibidores de retroalimentación de la remoción de EAA. También se !cambió la ecuación de síntesis de proteína de la leche de tal manera que los 5 iEAA tuvieran efectos aditivos independientes 7-14-99 !Se añadió una predicción para la producción de urea en la leche (UrMlk o iUrMIPM). 4-22-97 !La versión original del modelo (Ver 1^a) se basó en datos de los experimentos iC1, C3, C6, C9, C10, y datos de UC Davis !Factores desconocidos tales como tamaños de pool y flujos internos fueron itomados de la descripción del modelo mamario de Hanigan y Baldwin en Ag. iSistemas. La regulación del metabolismo energético también se derivó del modelo ide Hanigan. Los arreglos corresponden a los arreglos de la base de datos iSnowball excepto para los AA indefinidos (34) y valerato (32) MDH, 10-9-95 !Diccionario. ACSL no es sensitivo a mayúsculas y minúsculas, pero estas se iusan para hacer más legible la codificación. Las definiciones !se mantienen juntas para crear variables, por ejemplo, iceAc=concentración inicial de acetato extracelular y keAcAs=constante de la tasas de conversión de acetato extracelular a acetil CoA.

!A= Alanine Ac= Acetate

!C= Cystine Ad= ADP

!Ci= Citrulline Ak= alpha-ketoglutarate

!D= Aspartate Am= Ammonia

!E= Glutamate As= Acetyl-CoA

!F= Phenylalanine At= ATP

!G= Glycine Bu= Butyrate

!H= Histidine Cd= Carbon Dioxide

!I= Isoleucine FA= NEFA

!K= Lysine Fd= FAD

!L= Leucine Fdh= FADH2

!M= Methionine Gl= Glucose
!N= Asparagine Kb= Ketone Bodies
!Or= Ornithine La= Lactic Acid
!P= Proline Nd= NAD
!Q= Glutamine Ndh= NADH
!R= Arginine Np= NADP
!S= Serine Nph= NADPH
!T= Threonine Oa= Oxaloacetate
!V= Valine Pr= Propionate
!W= Tryptophan Py= Pyruvate
144
!Y= Tyrosine TAd= Total Adenosine Phosphate
!a= Arterial Tg= Triacylglycerol
!c= Concentration TNd= Total Dinucleotide
!e= Extracellular TNp= Total Dinucleotide Phosphate
!i= Initial Condition UnAA= Undefined AA
!k= Rate Constant Ur= Urea
!m= Intracellular Va= Valerate + Isobutyrate
!mv= Mammary Vein mVol= Mammary Volume
INITIAL

!El tamaño de los pool es en moles
!las tasas son en mol/d
!las concentraciones son en moles/L
!Concentraciones intracelulares iniciales de metabolitos
!flujo sanguíneo y concentraciones endocrinas
Constant icAs= 1.07E-04 , tVol= 25
Constant icPy= 3.80E-05 , mVol= 20.0
Constant icAk= 1.24E-04 , eVol= 5
Constant icmD= 1.05E-03 , MamBF= 14853
Constant icmE= 4.17E-03
Constant icOa= 5.44E-04 , MEnz= 1.00
Constant icAm= 7.50E-02 , icTAd= 4.72E-04
Constant icCd= 3.10E-02 , icTNd= 4.72E-04
Constant icmH= 5.28E-05 , icTNp= 4.72E-04
Constant icmK= 8.91E-05 , iGIEM= 1.7155
Constant icmM= 1.85E-05 , ICDHP= 0.17699
Constant icmY= 6.4E-05 , iPmP= 3.4791
Constant icmT= 6.53E-05 , iPmGm= 688.69
Constant RefbST= 1.00 , MWpM= 23336
Constant cbST= 1.00 , iLcP= 4.6082
Constant RefIns= 1.00 , iLcGm= 950.21
Constant cIns= 1.00 , MWLc= 341
Constant iPPP= 4.2217 , iTmP= 4.731
Constant PyAsEx= 1 , iTmGm= 975.53
Constant PyOaEx= 2 , TmChLe= 14.36
Constant MWTmSC= 101.47 , FATmSC= 1.2361
Constant MWTmMC= 227.88 , FATmMC= 0.1719
Constant MWTmLC= 273.38 , MWTm= 245.07
Constant MWUr= 60.06
!Conversiones de concentraciones a tamaños de pool basados
!en mVol
iAs=icAs*mVol
iPy=icPy*mVol
iAk=icAk*mVol
imD=icmD*mVol
imE=icmE*mVol

```
iOa=icOa*mVol
iAm=icAm*mVol
imH=icmH*mVol
imK=icmK*mVol
imM=icmM*mVol
imY=icmY*mVol
imT=icmT*mVol
iCd=icCd*mVol
iTAd=icTAd*mVol
iAt=iTAd/2
icAt=iAt/mVol
icAd=(iTAd-iAt)/mVol
iTNd=icTNd*mVol
iNdh=iTNd/2
icNdh=iNdh/mVol
icNd=(iTNd-iNdh)/mVol
iTnp=icTnp*mVol
iNph=iTnp/2
icNph=iNph/mVol
icNp=(iTnp-iNph)/mVol\
!Concentraciones extracelulares iniciales
Constant iceA=1.83E-04, iceR= 6.04E-05, iceN= 3.15E-05
Constant iceD=2.23E-04 , iceC=3.79E-05, iceQ= 1.46E-04
Constant iceE=8.52E-05, iceG= 3.07E-04, iceH= 4.93E-05
Constant iceI=8.15E-05, iceL= 8.30E-05, iceK= 7.98E-05
Constant iceM=1.62E-05, iceF= 3.14E-05, iceP= 7.57E-05
Constant iceS=9.00E-05, iceT= 6.61E-05, iceW= 1.74E-05
Constant iceY=3.66E-05, iceV= 1.61E-04, iceCi=1.92E-05
Constant iceOr=2.39E-05
Constant iceAm=3.89E-04, iceUr=3.76E-03, iceCd= 2.25E-02
Constant iceO2=3.36E-03, iceGl=2.14E-03, iceGy= 3.42E-05
Constant iceFa=2.65E-04, iceKb=4.89E-04, iceLa= 3.98E-04
Constant iceAc=5.28E-04, icePr=6.38E-05, iceBu= 3.75E-05
Constant iceVa=1.70E-05, iceTg=5.85E-05, iceUnA=1.00E-03
!Lógica para manejar diversos inputs experimentales para la estimación
!de los parámetros. Esto se requiere para cargar los inputs
!experimentales para mantener el tamaño de la tabla menor a 50
!datos
!ejemplo arterial de la nomenclatura de un arreglo
!caA= a1 caR= a2 caN= a3 caD= a4
!caC= a5 caQ= a6 caE= a7 caG= a8
!caH= a9 caI= a10 caL= a11 caK= a12
!caM= a13 caF= a14 caP= a15 caS= a16
!caT= a17 caW= a18 caY= a19 caV= a20
!caCi= a21 caOr= a22 caAm= a23 caUr= a24
!caCd= a25 caO2= a26 caGl= a27 caGy= a28
!caLa= a29 caFa= a30 caVa= a31 caTg= a32
!caKb= a33 caUnAA= a34 caAc= a35 caPr= a36
!caBu= a37
Integer Metab !Contadores del arreglo para inputs arteriales
Parameter (Metab=37)
Constant ObsN=1
dimensión ca(metab) !Variables del modelo
dimensión mv(metab) !Concentraciones venosas del modelo
!Concentraciones arteriales para cargar el arreglo(ca).
Constant ca=1.89E-04, 8.01E-05, 3.99E-05 , &
```

2.19E-04, 4.14E-05, 1.70E-04, 1.15E-04 , &
3.05E-04, 5.73E-05, 1.05E-04, 1.16E-04 , &
1.11E-04, 2.33E-05, 4.30E-05, 8.10E-05 , &
9.74E-05, 9.13E-05, 1.96E-05, 4.70E-05 , &
1.90E-04, 2.02E-05, 3.75E-05, 4.10E-04 , &
3.74E-03, 1.90E-02, 4.95E-03, 2.63E-03 , &
4.51E-05, 3.58E-04, 3.17E-04, 1.70E-05 , &
1.08E-04, 7.90E-04, 1.06E-03, 1.62E-03 , &
8.56E-05, 5.89E-05

!Composición de amino ácidos de la proteína de la leche, Pm

Constant rDPm= 0.033459 , rMPm= 0.022082
Constant rTPm= 0.045685 , rIPm= 0.055427
Constant rSPm= 0.073990 , rLPm= 0.093976
Constant rNPm= 0.037947 , rYPm= 0.036815
Constant rEPm= 0.100410 , rFPm= 0.035847
Constant rQPm= 0.078600 , rWPm= 0.008612
Constant rGPm= 0.028893 , rKpm= 0.070075
Constant rAPm= 0.045721 , rHPm= 0.023869
Constant rCPm= 0.008023 , rRPm= 0.024147
Constant rVPm= 0.070315 , rPPm= 0.106105
Constant NoAAPm= 200

!Composición de amino ácidos de AA no definidos, UnAA

Constant rMUnAA= 0.038675
Constant rHUnAA= 0.043974
Constant rLUnAA= 0.181385
Constant rVUnAA= 0.157965
Constant rIUnAA= 0.127506
Constant rWUnAA= 0.020639
Constant rFUnAA= 0.063768
Constant rYUnAA= 0.057005
Constant rTUnAA= 0.138496
Constant rKUnAA= 0.170586

!Constantes de las tasas calculadas para un vaca lechera en
ic:\models\mammary\mamn.wb1; MEnz=1

Constant keAUp= 0.0818 , keVUp= 0.4263 , kmDeD= 5.0000
Constant keAcUp= 16.1423, keWUp= 0.0334 , kmDOa= 4.6444
Constant keBuUp= 0.3173 , keTgUp= 0.7351 , keDmD= 4.9400
Constant keCUp= 0.0524 , keFaUp= 0.7742, kCdeCd= 52.2955
Constant keCiUp=0.0135 , keFaTm= 2.0978, kAkme= 4.8220
Constant keGUp= -0.0301, kAsTm= 7.2051, kAkOa= 23.4197
Constant keGIEM=1.7155 , AsTmKb= 0.0843, keEmE= 5.4422
Constant keGILc=5.5731 , AsTmAt= 1.2660, kmEak= 5.0000
Constant keIUp= 0.3441 , AsTmNp= 1.6627, kmEeE= 5.0000
Constant keKbUp=4.3915 , AsTmNd= 0.0843, kOaAk= 23.849
Constant keLUp= 0.4895 , AsTmFd= 0.1687, kOamD= 5.0000
Constant keNUp= 0.1259 , AsTmPr= 0.0033, keGyUp= 0.1616
Constant keOrUp=0.2016 , keKbTm= 0.5211, kNdhOx= 78.898
Constant kePUp= 0.0780 , KbTmAs= 1.1108, kPyAs= 0.4500
Constant kePrUp=0.3227 , KbTmAt= 2.5829, kPyOa= 0.0430
Constant keQUp= 0.3511 , KbTmNp= 1.2773, kPyeLa= 5.0000
Constant keRUp= 0.2922 , KbTmNd= 0.2361, keLaPy= 4.4128
Constant keSUp= 0.1099 , KbTmFd= 1.2361, kAtUnd= 220.53
Constant keVaUp=0.0000 , keAmAm= 5.3065, kUnAAU= 0.8905
Constant kAmeAm=5.0000 , kOaPy= 0.1 , kAAPm= 5.9786

!Constantes de las tasas para los EAA

Constant keHUp= 0.1187, kmHPm= 0.1409, kmHmE= 0.0169

Constant keTUp= 0.3737, kmTPm= 0.2697, kmTOa= 0.2274
Constant keFUp= 0.1721, kmYPm= 0.4289, kmYOa= 0.0046
Constant keMUp= 0.1044, kmMPm= 0.1303, kmMOa= 0.0085
Constant keKUp= 0.4603, kmKPm= 0.4136, kmKAs= 0.1986
Constant keYUp= 0.1538

!Exponentes para los ajustes de sensibilidad para los EAA
Constant ExmHPm=1.0, ExmKPm=1.0, ExmMPm=1.0, ExmTPm=1.0,
ExmYPm=1.0
Constant ExmHUp=1.0, ExmKUp=1.0, ExmMUp=1.0, ExmTUp=1.0,
ExmYUp=1.0

End !Sección inicial

DYNAMIC

Algorithm ialg=2

nsteps nstp=1

Constant cint=.1

Maxterval maxt=5.0e-5

termt (t.GE.tstp)

Constant tstp=0.5

DERIVATIVE

!***** Piruvato (Py) y glucosa *****

!*** Glucosa ***

eGIEM=Menz*keGIEM*ceGI/iceGI

PPP=Vppp/(1+(kPPP/cNp))

Vppp=eGIEM*3 !disponibilidad de Glucosa

kPPP=icNp*((iGIEM*3/iPPP) - 1) !Constante de la tasa de referencia

eGIPy=eGIEM-(PPP/6)

Se incluyó Menz en el flujo eGIEM el cual acarreará la pentosa a la ruta pentosa ifosfato (PPP) a través de Vmax. PPP es calculado en equivalentes de glucosa y es inicializado al flujo del modelo de referencia ajustando a kPPP para obtener el iflujo correcto de referencia. Esto se logra usando el término icNp*(iGIEM*3/iPPP -1) donde iPPP es el flujo de referencia PPP, iGIEM es la disponibilidad de referencia de la glucosa disponible para glicolisis, y icNp es el estado de referencia [NADP]. Como tal el flujo PPP será responsivo a las concentraciones de glucosa y a las tasas de uso de NADPH y alcanzará un equivalente asintótico cuando 3*eGIEM previniendo de esta manera a los flujos de PPP de una disponibilidad excesiva de glucosa. El flujo de glucosa a piruvato es calculado de tal manera que 1/6 de los carbonos PPP se pierden como CO2.

!***** Piruvato *****

dPy=(eGIPy*2)+eCPy+eVaPy+eLAPy+eAPy+eWPy+OaPy-PyeLa-PyAs &
-PyOa-AgpTm-PyeS-PyeG

PyeS=eSPm-eSUp

eCPy=eCUp-eCPm

eVaPy=eVaUp

eLaPy=Menz*keLaPy*ceLa/iceLa*cNd/icNd

eAPy=eAUp-eAPm

eWPy=eWUp-eWPm

PyeG=eGPm-eGUp

PyeLa=Menz*kPyeLa*cPy/icPy*cNdh/icNdh

PyAs=Menz*kPyAs*cPy/icPy*((cAs/cAs)**PyAsEx)*cNd/icNd

AgpTm=GlycTm-eGyUp-eTgUp

OaPy=Menz*kOaPy*cOa/icOa

PyOa=Menz*kPyOa*cPy/icPy*((cAs/icAs)**PyOaEx)*cAt/icAt

!Se añaden exponentes para tratar entradas inadecuadas de Acs. Puede que esto no sea necesario (MDH, 8-8-95)

cPy=Py/mVol

Py=INTEG(dPy,iPy)

!La oxidación de la Met requiere Ser para la transsulfuración de rxn,
!por lo que la ecuación de consumo debería ser probablemente de la forma
!eSPy=(MEZ*keSUp*ceS/iceS)+eMOa
iSin embargo, deberíamos trabajar de nuevo las matemáticas involucradas para
derivar la concentración extracelular de la serina. Si se asume que la serina
será siempre tomada en exceso de las necesidades del catabolismo de la
metionina la ecuación funcionará.(MDH 11-14-94)

!***** Acetil-CoA (As) *****

dAs=eBuAs*2+eFaAs*8+eIAs+(eLAs*3)+(mYAs*2)+(mKAs*2)+PyAs+ &
(eWAs*2)+eAcAs+eVaAs+(eKbAs*2)-AsAk-AsTm-(eKbTm*KbTmAs)

eBuAs=eBuUp

eFaAs=eFaUp+(eTgUp*3)-eFaTm

eIAs=eIOa

eLAs=eLUp-eLPm

eVaAs=eVaPy

mYAs=mYOa

eWAs=eWPy

eAcAs=eAcUp

AsAk=OaAk

eKbAs=eKbUp-eKbTm-(AsTm*AsTmKb)

cAs=As/mVol

As=INTEG(dAs,iAs)

!***** Oxaloacetato (Oa) *****

Constant AkOaEx=0.0

dOa=AkOa+mDOa+eIOa+mMOa+mYOa+ePrOa+mTOa+eVOa+PyOa- &
OaAk-OamD-OaPy

AkOa=MEZ*kAkOa*cAk/icAk*(cAd/icAd)**AkOaEx*(cNd/icNd)**AkOaEx

!Se añadió AkOaEx 5/28/99 para tratar los problemas de Oa (MDH)

mDOa=MEZ*kmDOa*cmD/icmD

!Ak es un sustrato pero causa altas tasas de ciclado de Oa/mD cuando se
añade a la reacción mDOa. Se quitó 6-6-96 (MDH)

eIOa=eIUp-eIPm

mYOa=MEZ*kmYOa*cmY/icmY

ePrOa=ePrUp-ePrTm

ePrTm=AsTm*AsTmPr

mTOa=MEZ*kmTOa*cmT/icmT

eVOa=eVUp-eVPm

kOaAkNp=ICDHP*kOaAk

kOaAkNd=(1-ICDHP)*kOaAk

OaAkNd=MEZ*kOaAkNd*cOa/icOa*cAs/icAs*cAd/icAd*cNd/icNd

OaAkNp=MEZ*kOaAkNp*cOa/icOa*cAs/icAs*cNp/icNp

OaAk=OaAkNd+OaAkNp

!El flujo OaAk se dividió en citosólico (OaAkNp) y reacciones mitocondriales i(OaAkNd)
ICDH. La división inicial entre las reacciones citosólicas y mitocondriales se calculan del
estado de referencia y se fija proporcionalmente a ikOamDof usando ICDHP.

OamD=MEZ*kOamD*cOa/icOa*cmE/icmE

cOa=Oa/mVol

Oa=INTEG(dOa,iOa)

!***** Aspartato intracelular (mD) *****

dmD=eNmD+eDmD+OamD-mDeD-mDOa-mDPM

eNmD=eNUp-eNPM

eDmD=MEZ*keDmD*ceD/iceD

mDeD=MEZ*kmDeD*cmD/icmD

cmD=mD/mVol

mD=INTEG(dmD,imD)

!***** alfa-cetoglutarato (Ak) *****

$dAk = mEak + OaAk + OamD - AkmE - AkOa - eRmE - mDOa - eAPy - eCPy - eIOa -$ &
 $eLAs - (mKAs * 2) - mYOa - eWPy - eVOa - eOrmE - eCimE + PyeS + PyeG$
 $mEak = MEnz * kmEak * cmE / icmE * icAm / cAm * cNd / icNd * cAd / icAd * icAt / cAt$
!Regulación según JBC 256:11866, 1981; En la sustitución por GTP
 $AkmE = MEnz * kAkmE * cAk / icAk * cAm / icAm * cNdh / icNdh$
 $eRmE = eRUp - eRPm$
 $eOrmE = eOrUp$
 $eCimE = eCiUp$
 $cAk = Ak / mVol$
 $Ak = INTEG(dAk, iAk)$
!***** Glutamato intracelular (mE) *****
 $dmE = AkmE + (eRmE * 2) + mDOa + eAPy + eCPy + eQmE + eEmE + mHmE + eIOa + eLAs +$ &
 $(mKAs * 2) + mYOa + ePmE + eWPy + eVOa + (eCimE * 2) + (eOrmE * 2) &$
 $- mEak - mEeE - OamD - mEPm - PyeS - PyeG$
 $eQmE = eQUp - eQPm$
 $eEmE = MEnz * keEmE * ceE / iceE$
 $mHmE = MEnz * kmHmE * cmH / icmH$
 $ePmE = ePUp - ePPm$
 $mEeE = MEnz * kmEeE * cmE / icmE$
 $cmE = mE / mVol$
 $mE = INTEG(dmE, imE)$
!***** Histidine intracelular (mH) *****
 $dmH = eHmH - mHmE - mHPm$
 $eHmH = eHUp$
 $cmH = mH / mVol$
 $mH = INTEG(dmH, imH)$
!***** Lisina intracelular (mK) *****
 $dmK = eKmK - mKPm - mKAs$
 $eKmK = eKUp$
 $mKAs = MEnz * kmKAs * cmK / icmK$
 $cmK = mK / mVol$
 $mK = INTEG(dmK, imK)$
!***** Metionina intracelular (mM) *****
 $dmM = eMmM - mMPm - mMOa$
 $eMmM = eMUp$
 $mMOa = MEnz * kmMOa * cmM / icmM$
 $cmM = mM / mVol$
 $mM = INTEG(dmM, imM)$
!***** Fenilalanina/Tirosina (mY) *****
 $dmY = eFmY + eYmY - mYPm - mYOa$
 $eFmY = eFUp$
 $eYmY = eYUp$
 $cmY = mY / mVol$
 $mY = INTEG(dmY, imY)$
!***** Treonina intracelular (mT) *****
 $dmT = eTmT - mTPm - mTOa$
 $eTmT = eTUp$
 $cmT = mT / mVol$
 $mT = INTEG(dmT, imT)$
!***** Producción y composición de la leche (Milk, Pm, Lac, & Tm) *****
 $Milk = Lc / (iLcP / 100)$
 $PmCP = Pm * 1.04$!4% de proteína de la leche no sintetizada
 $PmP = PmCP / Milk * 100$
 $TmP = Tm / Milk * 100$
 $UrMik = Milk * ceUr * MWUr$!Urea en leche, g/d

$$Lc = eGILc / 2 * MWLc / 1000 \text{ !Kg/d}$$
$$LcGm = Lc * 1000$$

$$eGILc = keGILc * ceGI / iceGI * PmGm / iPmGm$$

!Glc a Lactosa = Constante de la tasa * [Glc extracelular] * tasa de síntesis de Pm iSe usó Pm/iPm para representar la regulación de a-lactalbumina. No se incluyó iMenz como un regulador de la producción de lactosa debido a los efectos de MENz ien la producción de proteína de la leche. De esta manera, cualquier cosa que afecte la producción de la proteína de la leche también deberá afectar la producción de lactosa de la leche dentro de los límites de las concentraciones de eGlc.

$$eKbTm = MENz * keKbTm * ceKb / iceKb * cAt / icAt$$

$$SCFA = eKbTm * FATmSC$$

$$SCFAGm = SCFA * MWTmSC$$

$$SCFAKg = SCFAGm / 1000$$

!Ácidos de 4-8 carbonos se controlan con las concentraciones de eKb. !Probablemente el butirato incorporado es responde directamente a !concentraciones de eKb. El ATP sirve como sustrato, pero no hay datos.

$$AsTm = MENz * kAsTm * cAs / icAs * ceKb / iceKb * cNph / icNph$$

$$MCFA = AsTm * FATmMC$$

$$MCFAGm = MCFA * MWTmMC$$

$$MCFAGm = MCFAGm / 1000$$

! Acs a Tm = Nivel de enzima * constante de la tasa * [AcCoA] * [C4 primer] * [NADPH] iconsiderando el Kb como un sustrato basándose en Huhtanen et al., JDS 76:1114

iEl Kb puede estar ejerciendo su influencia a través de los efectos del butirato sobre la producción de insulina y de esa manera con la actividad de ACC iSe usó la regulación de NADHP sobre el modelo mamario de Ag Systems iSe requiere considerar los efectos inhibitorios de los AGPI (PUFA)

$$eFaTm = MENz * keFaTm * ceFa / iceFa * ceTg / iceTg * cAt / icAt$$

$$LCFAGm = eFaTm * MWTmLC$$

$$LCFAKg = LCFAGm / 1000$$

$$\text{!LCFA to Tm} = \text{Enzyme level} * \text{Rate Constant} * [\text{extracellular LCFA}] * [\text{ATP}]$$

159

$$\text{GlycTm} = (\text{SCFA} + \text{MCFA} + \text{eFaTm}) / 3$$

$$\text{TmGm} = \text{SCFAGm} + \text{MCFAGm} + \text{LCFAGm} + (\text{GlycTm} * 41)$$

$$\text{Tm} = \text{TmGm} / 1000 \text{ !Kg/d!}$$

!Los coeficientes de grasa de la leche son definidos en el artículo de Ag. Systems

!Los cálculos están en la página de insumos de d:\models\mammary\mamn.wb1 iSe asumió que el 52.7% de los AG están preformados y que la longitud de la cadena iFA son representados y que la Cadena derivada de AsTm fue de 14.06

Carbonos y que ila de KbTm fue de 5.03 carbonos. El PM del glicerol = 41 con 3 grupos hidroxilos

!removidos por la esterificación. Se asume que los AG solamente pierden un hidrógeno cuando se calcula su PM.

!Producción potencial de proteína de la leche de cada uno de los amino ácidos ilimitantes

$$\text{PmmH} = (\text{MENz} * \text{kmHPm} * \text{cmH} / \text{icmH}) / \text{rHPm}$$

$$\text{PmmK} = (\text{MENz} * \text{kmKPm} * \text{cmK} / \text{icmK}) / \text{rKPm}$$

$$\text{PmmM} = (\text{MENz} * \text{kmMPm} * \text{cmM} / \text{icmM}) / \text{rMPm}$$

$$\text{PmmT} = (\text{MENz} * \text{kmTPm} * \text{cmT} / \text{icmT}) / \text{rTPm}$$

$$\text{PmmY} = (\text{MENz} * \text{kmYPm} * \text{cmY} / \text{icmY}) / \text{rmYPm}$$

$$\text{rmYPm} = \text{rYPm} + \text{rFPm} \text{ !Tyr + Phe en Pm}$$

! Tyr y Phe (mY) son considerados como un agregado par la síntesis de proteína iaunque la Tyr no puede convertirse en Phe. Se supone que la Phe será siempre en cantidades lo suficientemente grandes para la síntesis de

proteína de la leche.

!Reemplazo de las ecuaciones de síntesis de proteína de la leche.

Procedural(AAPm=cmH,cmK,cmM,cmT,cmY)

! Lineales con/ ecuaciones exponenciales

! FnmHPm=(cmH/icmH)**ExmHPm

! FnmKPm=(cmK/icmK)**ExmKPm

! FnmMPm=(cmM/icmM)**ExmMPm

! FnmTPm=(cmT/icmT)**ExmTPm

! FnmYPm=(cmY/icmY)**ExmYPm

! AAPm=MEnz*KAAPm*(FnmHPm + FnmKPm + FnmMPm + FnmTPm + FnmYPm)/5

! Ecuaciones lineales con exponentes

!Ecuaciones M-M FnmHPm=(icmH/cmH)**ExmHPm

FnmKPm=(icmK/cmK)**ExmKPm

FnmMPm=(icmM/cmM)**ExmMPm

FnmTPm=(icmT/cmT)**ExmTPm

FnmYPm=(icmY/cmY)**ExmYPm

VAAPm=KAAPM*6

!Cambia el valor arriba de 6 si EAA es añadido o removido del

!flujo AAPm

AAPm=VAAPm*MEnz/(1+FnmHPm+FnmKPm+FnmMPm+FnmTPm+FnmYPm)

! M-M Equation adopted 8-20-99

end

PmGm=AAPm/NoAAPm*MWPM

Pm=PmGm/1000

!(mol AA/d)*(mol Pm/mol AA)*(Kg Pm/mol Pm) = Kg/d

eAPm= AAPm*rAPm !Calcula el uso de cada AA para Pm

eRPm= AAPm*rRPm

eCPm= AAPm*rCPm

mDPm= AAPm*rDPm

eNPm= AAPm*rNPm

mEPm= AAPm*rEPm

eQPm= AAPm*rQPm

eGPm= AAPm*rGPm

mHPm= AAPm*rHPm

eIPm= AAPm*rIPm

eLPm= AAPm*rLPm

mKPm= AAPm*rKPm

mMPm= AAPm*rMPm

mYPm= AAPm*rmYPm

eFPm= AAPm*rFPm

ePPm= AAPm*rPPm

eSPm= AAPm*rSPm

mTPm= AAPm*rTPm

eWPm= AAPm*rWPm

eVPm= AAPm*rVPm

!***** Consumo de metabolitos extracelulares *****

eAUp=MEnz*keAUp*ceA/iceA

eAcUp=MEnz*keAcUp*ceAc/iceAc

eAmUp=eAmAm-AmeAm

eBuUp=MEnz*keBuUp*ceBu/iceBu

eCdUp=-CdeCd

eCiUp=MEnz*keCiUp*ceCi/iceCi

eCUp=MEnz*keCUp*ceC/iceC

eDUp=eDmD-mDeD

eEUp=eEmE-mEeE
eFaUp=MEnz*keFaUp*ceFa/iceFa
eFUp=(MEnz*keFUp*ceF/iceF*(icmY/cmY)**ExmYUp)+eUnFUp
eGIUp=eGIEM+eGILc
eGUp=MEnz*keGUp*ceG/iceG
eGyUp=MEnz*keGyUp*ceGy/iceGy
eHUp=(MEnz*keHUp*ceH/iceH*(icmH/cmH)**ExmHUp)+eUnHUp
eIUp=(MEnz*keIUp*ceI/iceI)+eUnIUp
eKbUp=MEnz*keKbUp*ceKb/iceKb
eKUp=(MEnz*keKUp*ceK/iceK*(icmK/cmK)**ExmKUp)+eUnKUp
eLaUp=eLaPy-PyeLa
eLUp=(MEnz*keLUp*ceL/iceL)+eUnLUp
eMUp=(MEnz*keMUp*ceM/iceM*(icmM/cmM)**ExmMUp)+eUnMUp
eNUp=MEnz*keNUp*ceN/iceN
O2Up=((NdhOx+FdhOx)*0.5)+(mYOa*2)+(eFmY-mYPm)+(eWPy*3)
eOrUp=MEnz*keOrUp*ceOr/iceOr
ePrUp=MEnz*kePrUp*cePr/icePr
ePUp=MEnz*kePUp*ceP/iceP
eQUp=MEnz*keQUp*ceQ/iceQ
eRUp=MEnz*keRUp*ceR/iceR
eSUp=MEnz*keSUp*ceS/iceS
eTgUP=MEnz*keTgUp*ceTg/iceTg
eTUp=(MEnz*keTUp*ceT/iceT*(icmT/cmT)**ExmTUp)+eUnTUp
eUrUp=-nUreUr
eVaUp=MEnz*keVaUp*ceVa/iceVa !Valerate + Isobutyrate
eVUp=(MEnz*keVUp*ceV/iceV)+eUnVUp
eWUp=(MEnz*keWUp*ceW/iceW)+eUnWUp
eYUp=(MEnz*keYUp*ceY/iceY*(icmY/cmY)**ExmYUp)+eUnYUp
!***** Undefined AA Uptake (UnAA) *****
UnAAUp=MEnz*kUnAAU*ceUnAA/iceUnA
!Consumo de AA indefinidos posiblemente debido a remoción de péptido.
!Este flujo fue requerido para balancear el modelo para algunos EAA.
eUnHUp=UnAAUp*rHUnAA
eUnKUp=UnAAUp*rKUnAA
eUnMUp=UnAAUp*rMUnAA
eUnFUp=UnAAUp*rFUnAA
eUnTUp=UnAAUp*rTUnAA
eUnYUp=UnAAUp*rYUnAA
eUnWUp=UnAAUp*rWUnAA
eUnIUp=UnAAUp*rIUnAA
eUnLUp=UnAAUp*rLUnAA
eUnVUp=UnAAUp*rVUnAA
!***** Concentraciones extracelulares *****
!Las concentraciones extracelulares de metabolitos fueron calculadas
asumiendo que ilos pool extracelulares están en equilibrio
(c:\util\winmcd\BFlow.mcd).
ceA=((ca(1)*MamBF))/((MEnz*keAUp/iceA)+MamBF)
ceR=((ca(2)*MamBF))/((MEnz*keRUp/iceR)+MamBF)
ceN=((ca(3)*MamBF))/((MEnz*keNUp/iceN)+MamBF)
ceD=((ca(4)*MamBF)+mDeD)/((MEnz*keDmD/iceD)+MamBF)
ceC=((ca(5)*MamBF))/((MEnz*keCUp/iceC)+MamBF)
ceQ=((ca(6)*MamBF))/((MEnz*keQUp/iceQ)+MamBF)
ceE=((ca(7)*MamBF)+mEeE)/((MEnz*keEmE/iceE)+MamBF)
ceG=((ca(8)*MamBF))/((MEnz*keGUp/iceG)+MamBF)
ceH=((ca(9)*MamBF))/((MEnz*keHUp/iceH*(icmH/cmH)**ExmHUp)+MamBF)
ceI=((ca(10)*MamBF))/((MEnz*keIUp/iceI)+MamBF)

ceL=((ca(11)*MamBF))/((MEnz*keLUp/iceL)+MamBF)
ceK=((ca(12)*MamBF))/((MEnz*keKUp/iceK*(icmK/cmK)**ExmKUp)+MamBF)
eM=((ca(13)*MamBF))/((MEnz*keMUp/iceM*(icmM/cmM)**ExmMUp)+MamBF)
ceF=((ca(14)*MamBF))/((MEnz*keFUp/iceF*(icmY/cmY)**ExmYUp)+MamBF)
ceP=((ca(15)*MamBF))/((MEnz*kePUp/iceP)+MamBF)
ceS=((ca(16)*MamBF))/((MEnz*keSUp/iceS)+MamBF)
ceT=((ca(17)*MamBF))/((MEnz*keTUp/iceT*(icmT/cmT)**ExmTUp)+MamBF)
ceW=((ca(18)*MamBF))/((MEnz*keWUp/iceW)+MamBF)
ceY=((ca(19)*MamBF))/((MEnz*keYUp/iceY*(icmY/cmY)**ExmYUp)+MamBF)
ceV=((ca(20)*MamBF))/((MEnz*keVUp/iceV)+MamBF)
ceCi=((ca(21)*MamBF))/((MEnz*keCiUp/iceCi)+MamBF)
ceOr=((ca(22)*MamBF))/((MEnz*keOrUp/iceOr)+MamBF)
ceAm=((ca(23)*MamBF)+AmeAm)/((MEnz*keAmAm/iceAm)+MamBF)
ceUr=((ca(24)*MamBF)+nUreUr)/(MamBF) !in error = UrMik
!Es necesario conocer ceUr para predecir su salida en leche y la salida en leche
ipara predecir ceUr. Puesto que la salida en leche es menos, se acepta el error
ceCd=((ca(25)*MamBF)+CdeCd)/(MamBF)
ceO2=((ca(26)*MamBF)-O2Up)/(MamBF)
ceGl=(ca(27)*MamBF)/((keGLc/iceGl*PmGm/iPmGm)+(MEnz &
*keGLEM/iceGl)+MamBF)
ceGy=((ca(28)*MamBF))/((MEnz*keGyUp/iceGy)+MamBF)
ceLa=((ca(29)*MamBF)+PyeLa)/((MEnz*keLaPy/iceLa*cNd/icNd)+MamBF)
ceFa=((ca(30)*MamBF))/((MEnz*keFaUp/iceFa)+MamBF)
ceVa=((ca(31)*MamBF))/((MEnz*keVaUp/iceVa)+MamBF)
ceTg=((ca(32)*MamBF))/((MEnz*keTgUp/iceTg)+MamBF)
ceKb=((ca(33)*MamBF))/((MEnz*keKbUp/iceKb)+MamBF)
ceUnAA=(ca(34)*MamBF)/((MEnz*kUnAAU/iceUnA)+MamBF)
ceAc=((ca(35)*MamBF))/((MEnz*keAcUp/iceAc)+MamBF)
cePr=((ca(36)*MamBF))/((MEnz*kePrUp/icePr)+MamBF)
ceBu=((ca(37)*MamBF))/((MEnz*keBuUp/iceBu)+MamBF)
!***** Amoníaco intracelular (Am) *****
dAm=eAmAm+eNmD+eQmE+mHmE+mMOa-AmeAm+mTOa+eWPy+mEAK-
AkmE
eAmAm=MEnz*keAmAm*ceAm/iceAm
AmeAm=MEnz*kAmeAm*cAm/icAm
cAm=Am/mVol
nUreUr=eRmE+eCimE
Am=INTEG(dAm,iAm)
!***** Bióxido de carbono intracelular (Cd) *****
dCd=AkOa+PyeG+mHmE+eIOa+(mKAs*2)+(mMOa*2)+(eWPy*4)+eVOa+OaAk
+ &
PyAs+OaPy+PPP-ePrOa-PyOa-CdeCd
CdeCd=MEnz*kCdeCd*cCd/icCd
cCd=Cd/mVol
Cd=INTEG(dCd,iCd)
!***** ATP y ADP (At, Ad) *****
dAt=AkOa+eWPy+(FdhOx*2)+(NdhOx*3)-(eCimE*2)-eBuAs-(eLAs*2) &
-(mMOa*2)-(ePrOa*2)-eVaPy-PyOa-AtUnd-(AAPm*5)-(AsTm &
*AsTmAt)-(eAcAs*2)-(eFaAs*2)-(eFaTm*2)-eGIUp+AtEm- &
eGLc-(AgpTm*2)-eGyUp-eTgUp-(eKbTm*KbTmAt)- &
(eKbAs*2)-mYOa
AtEM=(eGIPy*2*2)-(eGIPy-PPP/6)
AtUnd=MEnz*kAtUnd*cAt/icAt
cAt=At/mVol
cAd=Ad/mVol
At=INTEG(dAt,iAt)

Ad=iTAd-At

!El uso de coeficientes de ATP usa coeficiente para la síntesis de novo de lípidos calculada en D:\models\mammary\mamn.wb1 con las suposiciones del modelo Ag iSystems. !El ATP usado para las conversiones de Glc a G6P fue deducido separadamente del uso de lactosa y EM. !El ATP generado de la glicolisis (EM) es calculado como el flujo eGl a Py en unidades de Py por 2 ATP por equivalente de Py menos 1 ATP por conversión de F6P a F1,6B el cual no incluye la unidad G3P derivada del PPP. !Se asume que el GlycTm proviene del pool 3C prior a su conversión a Py y del glicerol del TAG. De esa manera, se restan 2 ATP por cada precursor del Py y

1 !ATP es deducido por cada glicerol usado del TAG.

!***** FADH (Fd) *****

FdhOx=AkOa+(eFaAs*7)+(eIOa*2)+eLAs+mKAs+mMOa+ePrOa+mTOa+eWPy
+ &

eVaPy+(eVOa*2)-(AsTm*AsTmFd)-(eKbTm*KbTmFd)

!Los coeficientes para la síntesis de lípidos son calculados en MamN.Wb1

!***** NADH y NAD (Ndh, Nd) *****

dNdh=(AkOa*2)+eRmE+eCimE+eBuAs+(eFaAs*7)+(eIOa*3)+eLaPy+PyeG+Py
eS &

+eLAs+(mKAs*3)+(mMOa*2)+mYOa+ePrOa+ePmE+(mTOa*2)+(eWPy*2)+
&

eVaPy+(eVOa*4)+mEak+OaAkNd+PyAs+eKbAs-AkmE-PyeLa- &

(AsTm*AsTmNd)-(eKbTm*KbTmNd)+(eGIPy*2)-(AgpTm*2)-eOrmE-NdhOx

NdhOx=Menz*kNdhOx*cNdh/icNdh

cNdh=Ndh/mVol

cNd=Nd/mVol

Ndh=INTEG(dNdh,iNdh)

Nd=iTNd-Ndh

!La proporción de producción de Nph y Ndh es establecida usando rICDNp tal como se calcula en la sección Oa

!Todo el Kb consumido se asume que es BHBA. Consideraciones del consumo de AcAc cambiará la producción de Ndh del Kb.

!Los coeficientes para el uso de Ndh para la síntesis de novo de lípidos son calculados en MamN.Wb1

!***** NADPH y NADP (Nph, Np) *****

dNph=(PPP*2)+OaAkNp-(eKbTm*KbTmNp)-(AsTm*AsTmNp)-(2*eWPy)- &
(eFmY+eUnFUp-eFPm)

cNph=Nph/mVol

cNp=Np/mVol

Nph=INTEG(dNph,iNph)

Np=iTNp-Nph

!Los coeficientes para el uso de Nph para la síntesis de grasa de la leche son calculados en MamN.Wb1

!***** Conversión a medidas experimentales *****

Procedural(mv=ces,cec,ceva,cela,cea,cegl,cepr,ced,cen,cem,cef,cey, &
cei,cev,cer,ceOr,cet,cew,cefa,cebu,cel,cek,cekb,ceac,ceg, &
cecd,cee,ceh,ceq,cep,ceam,ceci,ceur,ceo2,cetg,cegy)

!Estas salidas están numeradas y tienen unidades que corresponden a los arreglos de la base de datos Snowball y no a los arreglos del modelo. NO confundir estos arreglos y unidades de salidas con los arreglos y unidades del modelo.

Constant umunit=1000000, mmunit=1000, mgunit=806000

mv(16)=ceS*umunit

mv(5)=ceC*umunit

mvValr=ceVa*umunit

mv(29)=ceLa*umunit

mv(1)=ceA*umunit

```
mv(27)=ceGl*mmunit
mv(36)=cePr*umunit
mv(4)=ceD*umunit
mv(3)=ceN*umunit
mv(13)=ceM*umunit
mv(14)=ceF*umunit
mv(19)=ceY*umunit
mv(10)=ceI*umunit
mv(20)=ceV*umunit
mv(2)=ceR*umunit
mv(22)=ceOr*umunit
mv(17)=ceT*umunit
mv(18)=ceW*umunit
mv(30)=ceFa*mmunit
mv(37)=ceBu*umunit
mv(11)=ceL*umunit
mv(12)=ceK*umunit
mv(33)=ceKb*mmunit
mv(35)=ceAc*mmunit
mv(8)=ceG*umunit
mv(25)=ceCd*mmunit
mv(7)=ceE*umunit
mv(9)=ceH*umunit
mv(6)=ceQ*umunit
mv(15)=ceP*umunit
mv(23)=ceAm*mmunit
mv(21)=ceCi*umunit
mv(24)=ceUr*mmunit
mv(26)=ceO2*mmunit
mv(32)=ceTg*mmunit
mv(28)=ceGy*umunit
mvUnAA=ceUnAA
mvBHB=mv(33)*(Ndh/Nd*.9)
mv(34)=mv(33)-mvBHB
```

!Se usó una proporción de Ndh:Nd de .9 la cual es muy cercana a la observada para iobtener una división real de BHBA:AcAc

END !Procedural

END !Derivative Section

END !Dynamic Section

END !Program

APENDICE 3

Representación matemática de la síntesis proteínica de la leche en la vaca lechera.

$$\dot{P}_{u,pro} = \frac{K_{u,pro}C_{u,pro}}{f_{u,pro}} = \text{mol d}^{-1} \quad [B1]$$

$$U_{u,pro} = \text{Absorbo}(\dot{P}_{u,pro}) - \dot{P}_{u,pro} - \dot{P}_{u,pro} - \dot{P}_{u,pro} - \dot{P}_{u,pro} - \dot{P}_{u,pro} \quad [B2]$$

$$U_{u,pro} = K_{u,pro} \sum \left(\frac{C_{u,pro}}{C_{u,pro}} \right)^{P_{u,pro}} / N \quad [B3]$$

$$U_{u,pro} = \frac{F_{u,pro}}{1 + \sum \left(\frac{K_{u,pro}}{C_{u,pro}} \right)^{P_{u,pro}}} \quad [B4]$$

$$K_{u,pro} = 5.02 \left[1 + \sum \left(\frac{K_{u,pro}}{C_{u,pro}} \right)^{P_{u,pro}} \right] \quad [B5]$$

$$U_{u,pro} = K_{u,pro} \frac{C_{u,pro}}{C_{u,pro}} \quad [B6]$$

$$C_{u,pro} = \frac{C_{u,pro}}{K_{u,pro} \left(\frac{C_{u,pro}}{C_{u,pro}} + P_{u,pro} \right)} \quad [B7]$$

$$\text{Sergensuela} = \frac{\sum (\text{observado} - \text{predicho})}{\text{Número de observaciones}} \quad [B8]$$

$$\text{Partición de error} = \sqrt{\text{RMSE}^2 - \text{Sergensuela}} \quad [B9]$$

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum (\text{observado} - \text{predicho})^2}{\text{Número de observaciones}}} \quad [B10]$$

REDVET® Revista Electrónica de Veterinaria (ISSN nº 1695-7504) es medio oficial de comunicación científico, técnico y profesional de la Comunidad Virtual Veterinaria, se edita en Internet ininterrumpidamente desde 1996. Es una revista científica veterinaria referenciada, arbitrada, online, mensual y con acceso a los artículos íntegros. Publica trabajos científicos, de investigación, de revisión, tesis doctorales, casos clínicos, artículos divulgativos, de opinión, técnicos u otros de cualquier especialidad en el campo de las **Ciencias Veterinarias** o relacionadas a nivel internacional.

Se puede acceder vía web a través del portal **Veterinaria.org®** <http://www.veterinaria.org> o en **REDVET®** <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>

Se dispone de la posibilidad de recibir el Sumario de cada número por **correo electrónico** solicitándolo a redvet@veterinaria.org

Si deseas postular tu artículo para ser publicado en **REDVET®** contacta con redvet@veterinaria.org después de leer las Normas de Publicación en <http://www.veterinaria.org/normas.html>

Se autoriza la difusión y reenvío de esta publicación electrónica siempre que se cite la fuente, enlace con **Veterinaria.org®**. <http://www.veterinaria.org> y **REDVET®** <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>

Veterinaria Organización S.L.® - (Copyright) 1996-2007- E_mail: info@veterinaria.org