

MÉTODOS ALGEBRAICOS PARA EL ESTUDIO DE REDES DE REACCIONES (BIO)QUÍMICAS

Alicia Dickenstein

Departamento de Matemática, FCEN,
Universidad de Buenos Aires,
e Instituto de Matemática Luis A. Santaló, CONICET

EMALCA, Puerto Madryn, 16-17 de octubre de 2012

1 CINÉTICA QUÍMICA CON LEY DE ACCIÓN DE MASAS

- Introducción
- Definición
- Comentarios básicos sobre la dinámica

2 REDES DE REACCIONES ENZIMÁTICAS

- Introducción
- El caso de $n = 2$ fosforilaciones secuenciales

3 INVARIANTES ALGEBRAICOS

- Qué es un invariante?
- Distintos niveles de invariantes
- Aplicaciones a redes enzimáticas
- Invariantes algebraicos como selectores de modelos

4 CONCLUSIONES

EL ESCENARIO DE ESTA CHARLA

- Las redes de reacciones bioquímicas definen sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias con parámetros (en general desconocidos).
- Asumimos: cinética de acción de masas.
- La teoría matemática básica fue desarrollada por ingenieros químicos: Horn, Jackson y Feinberg, desde 1972.
- Técnicas de geometría algebraica (y de geometría algebraica real) son recientes ([Gatermann '01-'04], [Craciun, D., Shiu, Sturmfels '07], [Manrai, Gunawardena '08], [Thompson, Gunawardena '08-'09], [Shiu-Sturmfels '10], [Feliu, Wiuf '10-'12], [Gopalkrishnan '11], [D., Pérez Millán '11], [Pérez Millán, D., Shiu, Conradi '11], [Gnacadjia '11], [Karp, Pérez Millán, Dasgupta, D., Gunawardena '12], ...).

EL ESCENARIO DE ESTA CHARLA

- Las redes de reacciones bioquímicas definen sistemas de **ecuaciones diferenciales ordinarias** con **parámetros** (en general desconocidos).
- **Asumimos:** cinética de acción de masas.
- La teoría matemática básica fue desarrollada por ingenieros químicos: **Horn, Jackson y Feinberg**, desde 1972.
- Técnicas de geometría algebraica (y de geometría algebraica real) son recientes ([Gatermann '01-'04], [Craciun, D., Shiu, Sturmfels '07], [Manrai, Gunawardena '08], [Thompson, Gunawardena '08-'09], [Shiu-Sturmfels '10], [Feliu, Wiuf '10-'12], [Gopalkrishnan '11], [D., Pérez Millán '11], [Pérez Millán, D., Shiu, Conradi '11], [Gnacadjia '11], [Karp, Pérez Millán, Dasgupta, D., Gunawardena '12], ...).

EL ESCENARIO DE ESTA CHARLA

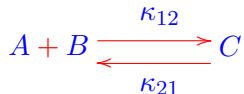
- Las redes de reacciones bioquímicas definen sistemas de **ecuaciones diferenciales ordinarias con parámetros** (en general desconocidos).
- Asumimos: **cinética de acción de masas**.
- La teoría matemática básica fue desarrollada por ingenieros químicos: **Horn, Jackson y Feinberg, desde 1972**.
- Técnicas de geometría algebraica (y de geometría algebraica real) son recientes ([Gatermann '01-'04], [Craciun, D., Shiu, Sturmfels '07], [Manrai, Gunawardena '08], [Thompson, Gunawardena '08-'09], [Shiu-Sturmfels '10], [Feliu, Wiuf '10-'12], [Gopalkrishnan '11], [D., Pérez Millán '11], [Pérez Millán, D., Shiu, Conradi '11], [Gnacadjia '11], [Karp, Pérez Millán, Dasgupta, D., Gunawardena '12], ...).

EL ESCENARIO DE ESTA CHARLA

- Las redes de reacciones bioquímicas definen sistemas de **ecuaciones diferenciales ordinarias** con **parámetros** (en general desconocidos).
- Asumimos: **cinética de acción de masas**.
- La teoría matemática básica fue desarrollada por ingenieros químicos: **Horn, Jackson y Feinberg**, desde 1972.
- **Técnicas de geometría algebraica (y de geometría algebraica real)** son recientes ([Gatermann '01–'04], [Craciun, D., Shiu, Sturmfels '07], [Manrai, Gunawardena '08], [Thompson, Gunawardena '08–'09], [Shiu-Sturmfels '10], [Feliu, Wiuf '10–'12], [Gopalkrishnan '11], [D., Pérez Millán '11], [Pérez Millán, D., Shiu, Conradi '11], [Gnacadja '11], [Karp, Pérez Millán, Dasgupta, D., Gunawardena '12], ...).

REACCIONES QUÍMICAS

- Consideremos las siguientes reacciones de asociación y disociación:

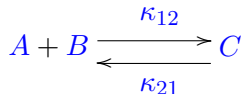


- Los números positivos κ_{12} y κ_{21} denotan *constantas de reacción*.
- Dadas concentraciones iniciales, ¿Cómo evolucionan en el tiempo las concentraciones de A , B y C ?

$$c(t) = (c_A(t), c_B(t), c_C(t))$$

REACCIONES QUÍMICAS

- Consideremos las siguientes reacciones de asociación y disociación:

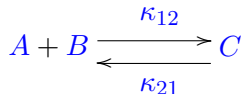


- Los números positivos κ_{12} y κ_{21} denotan *constantas de reacción*.
- Dadas concentraciones iniciales, ¿Cómo evolucionan en el tiempo las concentraciones de A , B y C ?

$$c(t) = (c_A(t), c_B(t), c_C(t))$$

REACCIONES QUÍMICAS

- Consideremos las siguientes reacciones de asociación y disociación:



- Los números positivos κ_{12} y κ_{21} denotan *constantas de reacción*.
- Dadas concentraciones iniciales, ¿Cómo evolucionan en el tiempo las concentraciones de A , B y C ?

$$c(t) = (c_A(t), c_B(t), c_C(t))$$

DOS NORUEGOS EN EL SIGLO XIX

La **Ley de Acción de Masas** fue sugerida por **Cato Guldberg** (1836–1902) y **Peter Waage** (1833-1900).



Waage era químico y Guldberg era matemático, muy amigos. Publicaron su trabajo en noruego en 1862 y luego en francés en 1867, inadvertido y “redescubierto” en Holanda por **van't Hoff**. Recién luego de la tercera publicación en alemán, su idea fue reconocida en 1884.

DOS NORUEGOS EN EL SIGLO XIX

La **Ley de Acción de Masas** fue sugerida por **Cato Guldberg** (1836–1902) y **Peter Waage** (1833-1900).

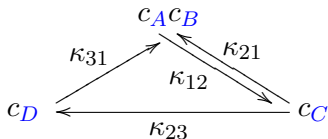
Se deriva de la idea de que la **velocidad** de la reacción es **proporcional** a la **probabilidad** de colisión de los reactantes (+ hipótesis de independencia)



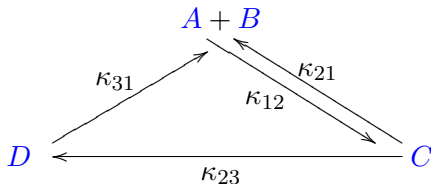
EJEMPLO: “T-CELL SIGNAL TRANSDUCTION MODEL”

Los receptores de las células T (linfocitos T) se unen tanto a antígenos propios como a antígenos ajenos. *¿Cómo es el mecanismo que les permite reconocer unos de los otros?*

Modelo de [McKeithan '95], inmunólogo; [Sontag '01]:



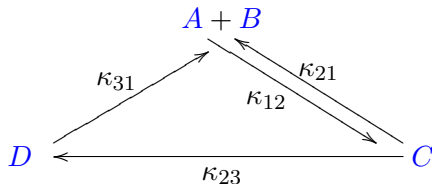
- A = receptor de la célula T, B = “CMH del antígeno propio”
- C = A unido a B, D = forma activada de C



Esta red de reacciones químicas tiene:

- 4 reacciones entre los...
- $m = 3$ complejos $A + B$, C , y D que están compuestos por...
- $s = 4$ especies A , B , C , y D .

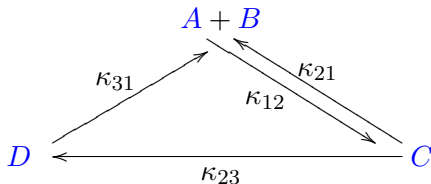
$c_{ACB} \rightleftharpoons c_C$ se denota usualmente $A + B \rightleftharpoons C$.



Esta red de reacciones químicas tiene:

- 4 reacciones entre los...
- $m = 3$ complejos $A + B$, C , y D que están compuestos por...
- $s = 4$ especies A , B , C , y D .

$c_{ACB} \rightleftharpoons c_C$ se denota usualmente $A + B \rightleftharpoons C$.

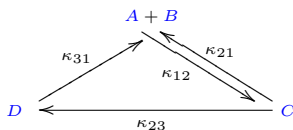


Esta red de reacciones químicas tiene:

- 4 reacciones entre los...
- $m = 3$ complejos $A + B$, C , y D que están compuestos por...
- $s = 4$ especies A , B , C , y D .

$c_{ACB} \rightleftharpoons c_C$ se denota usualmente $A + B \rightleftharpoons C$.

ECUACIONES EXPLÍCITAS



Las ecuaciones diferenciales que gobiernan $c(t) = (c_A(t), c_B(t), c_C(t), c_D(t))$ son:

$$\frac{dc}{dt} = \kappa_{12} c_A c_B \begin{pmatrix} -1 \\ -1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} + \kappa_{21} c_C \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ -1 \\ 0 \end{pmatrix} + \kappa_{23} c_C \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ -1 \\ 1 \end{pmatrix} + \kappa_{31} c_D \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ -1 \end{pmatrix}$$

$$\frac{dc_A}{dt} = -\kappa_{12} c_A c_B + \kappa_{21} c_C + \kappa_{31} c_D$$

$$\frac{dc_B}{dt} = -\kappa_{12} c_A c_B + \kappa_{21} c_C + \kappa_{31} c_D$$

$$\frac{dc_C}{dt} = \kappa_{12} c_A c_B - \kappa_{21} c_C - \kappa_{23} c_C$$

$$\frac{dc_D}{dt} = \kappa_{23} c_C - \kappa_{31} c_D$$

REDES DE REACCIONES BIOQUÍMICAS CON MAK

- Datos: un conjunto finito de r reacciones (ejes con etiquetas, e.g. $i \xrightarrow{\kappa_{ij}} j$, donde $\kappa_{ij} \in \mathbb{R}_{>0}$ son las constantes de reacción) entre los m complejos $y_i \in \mathbb{N}^s$ (monomios c^{y_i}) compuestos de s especies (variables c_1, \dots, c_s).
- Un *CRN* es un grafo finito $G = (V, E, (\kappa_{ij})_{(i,j) \in E}, (y_i)_{i=1, \dots, m})$ dirigido, cuyos vértices están etiquetados por complejos y cuyos ejes están etiquetados por parámetros.
- Las concentraciones c_1, c_2, \dots, c_s se consideran *funciones del tiempo* t . La dinámica de MAK especificada por el grafo G es el siguiente sistema autónomo de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\frac{dc}{dt} = \sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} (y_j - y_i). \quad (1)$$

REDES DE REACCIONES BIOQUÍMICAS CON MAK

- Datos: un conjunto finito de r reacciones (ejes con etiquetas, e.g. $i \xrightarrow{\kappa_{ij}} j$, donde $\kappa_{ij} \in \mathbb{R}_{>0}$ son las constantes de reacción) entre los m complejos $y_i \in \mathbb{N}^s$ (monomios c^{y_i}) compuestos de s especies (variables c_1, \dots, c_s).
- Un *CRN* es un grafo finito $G = (V, E, (\kappa_{ij})_{(i,j) \in E}, (y_i)_{i=1, \dots, m})$ dirigido, cuyos vértices están etiquetados por complejos y cuyos ejes están etiquetados por parámetros.
- Las concentraciones c_1, c_2, \dots, c_s se consideran *funciones del tiempo t* . La dinámica de MAK especificada por el grafo G es el siguiente sistema autónomo de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\frac{dc}{dt} = \sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} (y_j - y_i). \quad (1)$$

REDES DE REACCIONES BIOQUÍMICAS CON MAK

- Datos: un conjunto finito de r reacciones (ejes con etiquetas, e.g. $i \xrightarrow{\kappa_{ij}} j$, donde $\kappa_{ij} \in \mathbb{R}_{>0}$ son las constantes de reacción) entre los m complejos $y_i \in \mathbb{N}^s$ (monomios c^{y_i}) compuestos de s especies (variables c_1, \dots, c_s).
- Un CRN es un grafo finito $G = (V, E, (\kappa_{ij})_{(i,j) \in E}, (y_i)_{i=1, \dots, m})$ dirigido, cuyos vértices están etiquetados por complejos y cuyos ejes están etiquetados por parámetros.
- Las concentraciones c_1, c_2, \dots, c_s se consideran funciones del tiempo t . La dinámica de MAK especificada por el grafo G es el siguiente sistema autónomo de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\frac{dc}{dt} = \sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} (y_j - y_i). \quad (1)$$

OBSERVACIÓN

$$\frac{dc}{dt} = \sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} (y_j - y_i).$$
$$\frac{dc_k}{dt} = f_k(c), \quad k = 1, \dots, s, \quad (2)$$

donde f_1, \dots, f_s son **polinomios** en $\mathbb{R}[c_1, \dots, c_s]$.

Los estados de equilibrio del sistema (2) son los **ceros (reales no negativos)** del ideal I_f de todas las combinaciones lineales **con coeficientes polinomiales** de f_1, \dots, f_s .

En general, las constantes de reacción son **desconocidas (difíciles o imposibles de determinar)**, por lo tanto queremos inferir propiedades dinámicas de la **estructura** de la red. Esto da lugar a una rica interacción algebro-geométrica y combinatoria.

OBSERVACIÓN

$$\frac{dc}{dt} = \sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} (y_j - y_i).$$
$$\frac{dc_k}{dt} = f_k(c), \quad k = 1, \dots, s, \quad (2)$$

donde f_1, \dots, f_s son **polinomios** en $\mathbb{R}[c_1, \dots, c_s]$.

Los estados de equilibrio del sistema (2) son los **ceros** (reales no negativos) del ideal I_f de todas las combinaciones lineales **con coeficientes polinomiales** de f_1, \dots, f_s .

En general, las constantes de reacción son **desconocidas** (difíciles o imposibles de determinar), por lo tanto queremos inferir propiedades dinámicas de la **estructura** de la red. Esto da lugar a una rica interacción algebro-geométrica y combinatoria.

OBSERVACIÓN

$$\frac{dc}{dt} = \sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} (y_j - y_i).$$
$$\frac{dc_k}{dt} = f_k(c), \quad k = 1, \dots, s, \quad (2)$$

donde f_1, \dots, f_s son **polinomios** en $\mathbb{R}[c_1, \dots, c_s]$.

Los estados de equilibrio del sistema (2) son los **ceros (reales no negativos)** del ideal I_f de todas las combinaciones lineales **con coeficientes polinomiales** de f_1, \dots, f_s .

En general, las constantes de reacción son **desconocidas (difíciles o imposibles de determinar)**, por lo tanto queremos inferir propiedades dinámicas de la **estructura** de la red. Esto da lugar a una rica interacción algebro-geométrica y combinatoria.

OBSERVACIÓN

$$\frac{dc}{dt} = \sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} (y_j - y_i).$$
$$\frac{dc_k}{dt} = f_k(c), \quad k = 1, \dots, s, \quad (2)$$

donde f_1, \dots, f_s son **polinomios** en $\mathbb{R}[c_1, \dots, c_s]$.

Los estados de equilibrio del sistema (2) son los **ceros (reales no negativos)** del ideal I_f de todas las combinaciones lineales **con coeficientes polinomiales** de f_1, \dots, f_s .

En general, las constantes de reacción son **desconocidas (difíciles o imposibles de determinar)**, por lo tanto queremos inferir propiedades dinámicas de la **estructura** de la red. Esto da lugar a una rica interacción algebro-geométrica y combinatoria.

¿CUÁN GENERALES SON ESTOS SISTEMAS POLINOMIALES?

$$\frac{dc_k}{dt} = \sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} (y_{jk} - y_{ik}),$$

$$f_k(c) = \underbrace{\left(\sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} y_{jk} \right)}_{p_k(c)} - \underbrace{\left(\sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} y_{ik} \right)}_{c_k q_k(c)},$$

donde los polinomios p_k, q_k tienen coeficientes **no negativos**.

LEMA HÚNGARO - V. HÁRS, J. TÓTH, 1979

Un sistema polinomial de s polinomios reales f_1, \dots, f_s en s variables proviene de un sistema dinámico con cinética de acción de masas si y solo si existen polinomios reales $p_k, q_k, k = 1, \dots, s$ con coeficientes **no negativos** tales que $f_k = p_k - c_k q_k$ para todo k .

¿CUÁN GENERALES SON ESTOS SISTEMAS POLINOMIALES?

$$\frac{dc_k}{dt} = \sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} (y_{jk} - y_{ik}),$$

$$f_k(c) = \underbrace{\left(\sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} y_{jk} \right)}_{p_k(c)} - \underbrace{\left(\sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} y_{ik} \right)}_{c_k q_k(c)},$$

donde los polinomios p_k, q_k tienen coeficientes **no negativos**.

LEMA HÚNGARO - V. HÁRS, J. TÓTH, 1979

Un sistema polinomial de s polinomios reales f_1, \dots, f_s en s variables proviene de un sistema dinámico con cinética de acción de masas si y solo si existen polinomios reales $p_k, q_k, k = 1, \dots, s$ con coeficientes **no negativos** tales que $f_k = p_k - c_k q_k$ para todo k .

¿CUÁN GENERALES SON ESTOS SISTEMAS POLINOMIALES?

$$\frac{dc_k}{dt} = \sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} (y_{jk} - y_{ik}),$$

$$f_k(c) = \underbrace{\left(\sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} y_{jk} \right)}_{p_k(c)} - \underbrace{\left(\sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} y_{ik} \right)}_{c_k q_k(c)},$$

donde los polinomios p_k, q_k tienen coeficientes **no negativos**.

LEMA HÚNGARO - V. HÁRS, J. TÓTH, 1979

Un sistema polinomial de s polinomios reales f_1, \dots, f_s en s variables proviene de un sistema dinámico con cinética de acción de masas si y solo si existen polinomios reales $p_k, q_k, k = 1, \dots, s$ con coeficientes **no negativos** tales que $f_k = p_k - c_k q_k$ para todo k .

ECUACIONES “CAÓTICAS” DE LORENZ

$$\frac{dx}{dt} = \alpha y - \alpha x$$

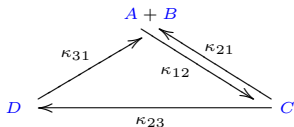
$$\frac{dy}{dt} = \gamma x - y - xz$$

$$\frac{dz}{dt} = xy - \beta z$$

La dinámica **no** puede provenir de un modelado con cinética de acción de masas.

La dinámica de las reacciones químicas en las células es compleja, pero también más “estable”.

ECUACIONES EXPLÍCITAS



$$\frac{dc_A}{dt} = -\kappa_{12}c_Ac_B + \kappa_{21}c_C + \kappa_{31}c_D$$

$$\frac{dc_B}{dt} = -\kappa_{12}c_Ac_B + \kappa_{21}c_C + \kappa_{31}c_D$$

$$\frac{dc_C}{dt} = \kappa_{12}c_Ac_B - \kappa_{21}c_C - \kappa_{23}c_C$$

$$\frac{dc_D}{dt} = \kappa_{23}c_C - \kappa_{31}c_D$$

Notemos que

$$\frac{dc_A}{dt} - \frac{dc_B}{dt} = 0$$

$$\frac{dc_A}{dt} + \frac{dc_C}{dt} + \frac{dc_D}{dt} = 0,$$

y por lo tanto existen constantes K_1, K_2 tales que

$$c_A - c_B = K_1$$

$$c_A + c_C + c_D = K_2.$$

Es decir que las trayectorias **yacen en un plano**. Las constantes K_1, K_2 quedan determinadas por la condición inicial $c(0)$.

ECUACIONES EXPLÍCITAS

$$\frac{dc}{dt} = \kappa_{12} c_A c_B \begin{pmatrix} -1 \\ -1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} + \kappa_{21} c_C \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ -1 \\ 0 \end{pmatrix} + \kappa_{23} c_C \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ -1 \\ 1 \end{pmatrix} + \kappa_{31} c_D \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ -1 \end{pmatrix}$$

RELACIONES DE CONSERVACIÓN

$$c_A - c_B = K_1$$

$$c_A + c_C + c_D = K_2.$$

El plano en el que yacen las trayectorias es paralelo al plano

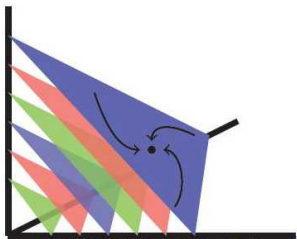
$$S = \langle (-1, -1, 1, 0), (1, 1, -1, 0), (0, 0, -1, 1), (1, 1, 0, -1) \rangle$$

generado por los vectores $y_i - y_j$, para toda reacción.

CLASES DE COMPATIBILIDAD ESTEQUIOMÉTRICA

$$\frac{dc_k}{dt} = \sum_{(i,j) \in E} \kappa_{i,j} c^{y_i} (y_{jk} - y_{ik}).$$

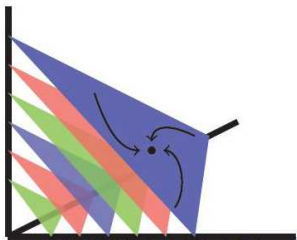
- El subespacio S generado por las diferencias $\{y_j - y_i \mid (i, j) \in E\}$ es el **subespacio estequiométrico**. Claramente, $\frac{dc}{dt}$ está en $S \forall t$.
- Una trayectoria $c(t)$ que comienza en un punto no negativo $c(0)$ permanece en el **poliedro** cerrado $\mathcal{P}_{c(0)} = (c(0) + S) \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^s$ para siempre. Se llama **poliedro invariante** o **clase de compatibilidad estequiométrica**. Las ecuaciones de $c(0) + S$ son las **relaciones de conservación**.



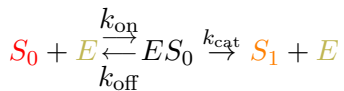
MULTIESTACIONARIDAD

DEFINICIÓN

Un CRN exhibe **multiestacionaridad** si es posible encontrar **más de un** estado de equilibrio positivo en una misma **clase de compatibilidad estequiométrica**.



ESQUEMA DEL FUNCIONAMIENTO DE UNA ENZIMA

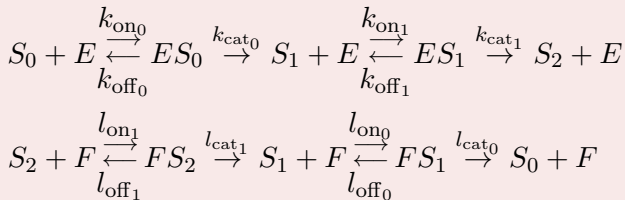


FISCHER Y KREBS: PREMIO NOBEL 1992

- La fosforilación es la “glucosilación” de un grupo fosfato inorgánico a cualquier otra molécula.
- Edmond H. Fischer y Edwin G. Krebs recibieron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina 1992 por su descubrimiento de que la fosforilación reversible de proteínas es un importante mecanismo biológico de regulación celular.



LA RED PARA 2 FOSFORILACIONES SECUENCIALES

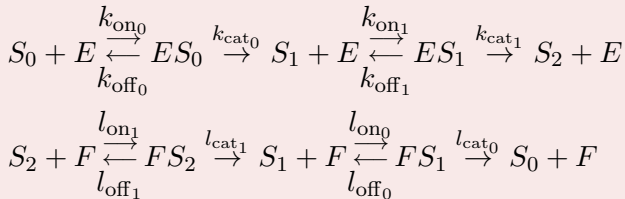


- Nueve ($= 3 \times 2 + 3$) especies:

$S_0, S_1, S_2, E, ES_0, ES_1, FS_0, FS_1, FS_2$

- Diez ($= 4 \times 2 + 2$) complejos: $S_0 + E, S_1 + E, S_2 + E, ES_0, ES_1, S_0 + F, S_1 + F, S_2 + F, FS_0, FS_1, FS_2$.

LA RED PARA 2 FOSFORILACIONES SECUENCIALES

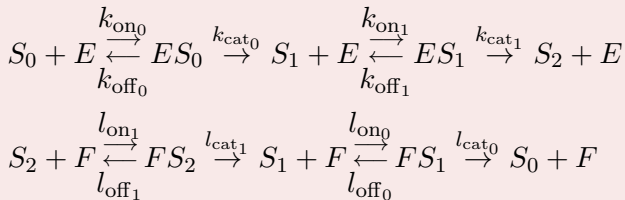


■ Nueve ($= 3 \times 2 + 3$) especies:

- $S_0, S_1, S_2 \rightarrow$ sustratos,
- $ES_0, ES_1, FS_1, FS_2 \rightarrow$ especies intermedias,
- $E, F \rightarrow$ enzimas.

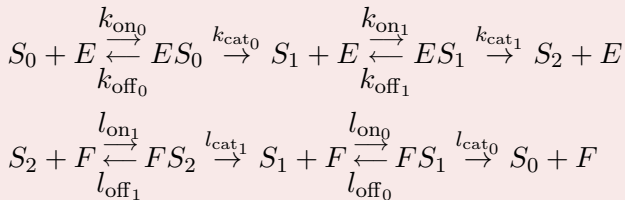
■ Diez ($= 4 \times 2 + 2$) complejos: $S_0 + E, S_1 + E, S_2 + E, ES_0, ES_1, S_0 + F, S_1 + F, S_2 + F, FS_1, FS_2$.

LA RED PARA 2 FOSFORILACIONES SECUENCIALES



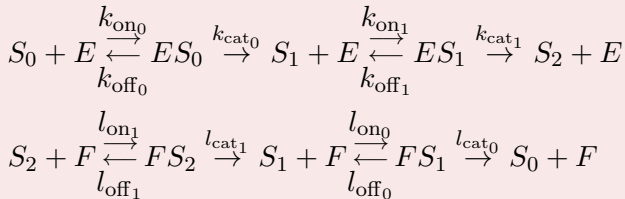
- Nueve ($= 3 \times 2 + 3$) especies:
 - $S_0, S_1, S_2 \rightarrow$ sustratos,
 - $ES_0, ES_1, FS_1, FS_2 \rightarrow$ especies intermedias,
 - $E, F \rightarrow$ enzimas.
- Diez ($= 4 \times 2 + 2$) complejos: $S_0 + E, S_1 + E, S_2 + E, ES_0, ES_1, S_0 + F, S_1 + F, S_2 + F, FS_1, FS_2$.

LA RED PARA 2 FOSFORILACIONES SECUENCIALES



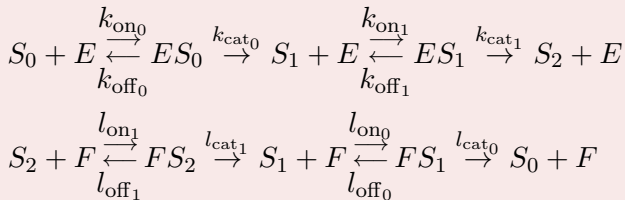
- Nueve ($= 3 \times 2 + 3$) especies:
 - $S_0, S_1, S_2 \rightarrow$ sustratos,
 - $ES_0, ES_1, FS_1, FS_2 \rightarrow$ especies intermedias,
 - $E, F \rightarrow$ enzimas.
- Diez ($= 4 \times 2 + 2$) complejos: $S_0 + E, S_1 + E, S_2 + E, ES_0, ES_1, S_0 + F, S_1 + F, S_2 + F, FS_1, FS_2$.

LA RED PARA 2 FOSFORILACIONES SECUENCIALES



- Nueve ($= 3 \times 2 + 3$) especies:
 - $S_0, S_1, S_2 \rightarrow$ sustratos,
 - $ES_0, ES_1, FS_1, FS_2 \rightarrow$ especies intermedias,
 - $E, F \rightarrow$ enzimas.
- Diez ($= 4 \times 2 + 2$) complejos: $S_0 + E, S_1 + E, S_2 + E, ES_0, ES_1, S_0 + F, S_1 + F, S_2 + F, FS_1, FS_2$.

LA RED PARA 2 FOSFORILACIONES SECUENCIALES



- Nueve ($= 3 \times 2 + 3$) especies:
 - $S_0, S_1, S_2 \rightarrow$ sustratos,
 - $ES_0, ES_1, FS_1, FS_2 \rightarrow$ especies intermedias,
 - $E, F \rightarrow$ enzimas.
- Diez ($= 4 \times 2 + 2$) complejos: $S_0 + E, S_1 + E, S_2 + E, ES_0, ES_1, S_0 + F, S_1 + F, S_2 + F, FS_1, FS_2$.

Y LAS ECUACIONES DIFERENCIALES SON:

Renombrando las variables y las reacciones:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= -\kappa_{14}x_1x_8 + \kappa_{41}x_4 + \kappa_{96}x_6 & \frac{dx_6}{dt} &= \kappa_{79}x_2x_9 - (\kappa_{96} + \kappa_{97})x_6 \\
 \frac{dx_2}{dt} &= -\kappa_{25}x_2x_8 + \kappa_{42}x_4 + \kappa_{52}x_5 & \frac{dx_7}{dt} &= \kappa_{8,10}x_3x_9 - (\kappa_{10,7} + \kappa_{10,8})x_7 \\
 & - \kappa_{79}x_2x_9 + \kappa_{97}x_6 + \kappa_{10,7}x_7 & \frac{dx_8}{dt} &= -\kappa_{14}x_1x_8 - \kappa_{25}x_2x_8 + (\kappa_{41} + \kappa_{42})x_4 \\
 & & & + (\kappa_{52} + \kappa_{53})x_5 \\
 \frac{dx_3}{dt} &= \kappa_{53}x_5 - \kappa_{8,10}x_3x_9 + \kappa_{10,8}x_7 & & \\
 \frac{dx_4}{dt} &= \kappa_{14}x_1x_8 - (\kappa_{41} + \kappa_{42})x_4 & \frac{dx_9}{dt} &= -\kappa_{79}x_2x_9 - \kappa_{8,10}x_3x_9 + (\kappa_{96} + \kappa_{97})x_6 \\
 \frac{dx_5}{dt} &= \kappa_{25}x_2x_8 - (\kappa_{52} + \kappa_{53})x_5 & & + (\kappa_{10,7} + \kappa_{10,8})x_7
 \end{aligned}$$

RELACIONES DE CONSERVACIÓN

El subespacio estequiométrico está definido por 3 relaciones de conservación independientes: la conservación de la cantidad de sustrato, la de la cantidad de kinasa y la de la cantidad de fosfatasa durante las reacciones. O sea que hay solo 6 ecuaciones \mathbb{R} -linealmente independientes.

DEFINICIÓN

Un invariante de una red es una expresión polinomial que se anula en **todo** estado de equilibrio del sistema. Típicamente, los invariantes interesantes dependen de ciertas variables seleccionadas (por ejemplo, concentraciones fácilmente medibles).

Escribamos el sistema $\frac{dc_i}{dt} = f_i, i = 1, \dots, s$ en la forma

$$\frac{dc}{dt} = M\Psi(c),$$

donde M es una matriz $s \times n$ con coeficientes reales y $\Psi(c)$ es un vector de **monomios** en las variables (c_1, \dots, c_s) .

1. Cada elemento del subespacio fila de M define un invariante. *Algebra lineal*
2. Las combinaciones \mathbb{R} -lineales de los polinomios f_1, \dots, f_s son invariantes. *Más allá*

3. Los polinomios en el ideal

$$I_f = \{g_1 f_1 + \dots, g_s f_s : g_1, \dots, g_s \in \mathbb{R}[c_1, \dots, c_s]\}$$

son invariantes más generales, que se anulan en todo los ceros comunes complejos de I_f . *Geometría algebraica computacional*

4. Hay invariantes polinomiales más generales: aquellos polinomios que se anulan en los ceros comunes reales positivos de I_f .

Escribamos el sistema $\frac{dc_i}{dt} = f_i, i = 1, \dots, s$ en la forma

$$\frac{dc}{dt} = M\Psi(c),$$

donde M es una matriz $s \times n$ con coeficientes reales y $\Psi(c)$ es un vector de **monomios** en las variables (c_1, \dots, c_s) .

1. Cada elemento del subespacio fila de M define un **invariante**. **Algebra lineal**
2. Las combinaciones \mathbb{R} -lineales de los polinomios f_1, \dots, f_s son invariantes. **Más sutil**
3. Los polinomios en el ideal

$$I_f = \{g_1 f_1 + \dots, g_s f_s : g_1, \dots, g_s \in \mathbb{R}[c_1, \dots, c_s]\}$$

son invariantes más generales, que se anulan en todo los ceros comunes **complejos** de I_f . **Geometría algebraica computacional**

4. Hay invariantes polinomiales más generales: aquellos polinomios que se anulan en los ceros comunes **reales positivos** de I_f .

Geometría algebraica real

Escribamos el sistema $\frac{dc_i}{dt} = f_i, i = 1, \dots, s$ en la forma

$$\frac{dc}{dt} = M\Psi(c),$$

donde M es una matriz $s \times n$ con coeficientes reales y $\Psi(c)$ es un vector de **monomios** en las variables (c_1, \dots, c_s) .

1. Cada elemento del **subespacio fila de M** define un invariante. **Algebra lineal**
2. Las **combinaciones \mathbb{R} -lineales** de los polinomios f_1, \dots, f_s son **invariantes**. **Más sutil**
3. Los polinomios en el ideal

$$I_f = \{g_1 f_1 + \dots, g_s f_s : g_1, \dots, g_s \in \mathbb{R}[c_1, \dots, c_s]\}$$

son invariantes más generales, que se anulan en todo los ceros comunes **complejos** de I_f . **Geometría algebraica computacional**

4. Hay invariantes polinomiales más generales: aquellos polinomios que se anulan en los ceros comunes **reales positivos** de I_f .

Geometría algebraica real

Escribamos el sistema $\frac{dc_i}{dt} = f_i, i = 1, \dots, s$ en la forma

$$\frac{dc}{dt} = M\Psi(c),$$

donde M es una matriz $s \times n$ con coeficientes reales y $\Psi(c)$ es un vector de **monomios** en las variables (c_1, \dots, c_s) .

1. Cada elemento del **subespacio fila de M** define un invariante. **Algebra lineal**
2. Las combinaciones **\mathbb{R} -lineales** de los polinomios f_1, \dots, f_s son invariantes. **Más sutil**

3. Los polinomios en el ideal

$$I_f = \{g_1 f_1 + \dots, g_s f_s : g_1, \dots, g_s \in \mathbb{R}[c_1, \dots, c_s]\}$$

son invariantes más generales, que se anulan en todo los ceros **comunes complejos** de I_f . **Geometría algebraica computacional**

4. Hay invariantes polinomiales más generales: aquellos polinomios que se anulan en los ceros comunes **reales positivos** de I_f .

Geometría algebraica real

Escribamos el sistema $\frac{dc_i}{dt} = f_i, i = 1, \dots, s$ en la forma

$$\frac{dc}{dt} = M\Psi(c),$$

donde M es una matriz $s \times n$ con coeficientes reales y $\Psi(c)$ es un vector de **monomios** en las variables (c_1, \dots, c_s) .

1. Cada elemento del **subespacio fila de M** define un invariante. **Algebra lineal**
2. Las combinaciones **\mathbb{R} -lineales de los polinomios f_1, \dots, f_s** son invariantes. **Más sutil**
3. Los polinomios en el ideal

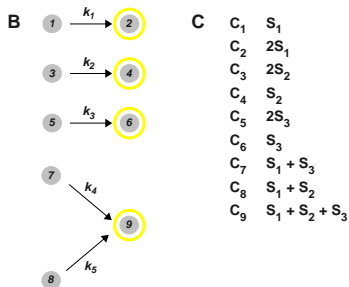
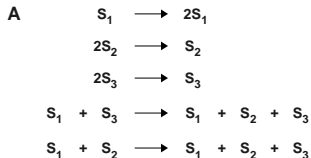
$$I_f = \{g_1 f_1 + \dots, g_s f_s : g_1, \dots, g_s \in \mathbb{R}[c_1, \dots, c_s]\}$$

son invariantes más generales, que se anulan en todo los ceros comunes **complejos** de I_f . **Geometría algebraica computacional**

4. Hay invariantes polinomiales más generales: aquellos polinomios que se anulan en los ceros comunes **reales positivos** de I_f .

Geometría algebraica real

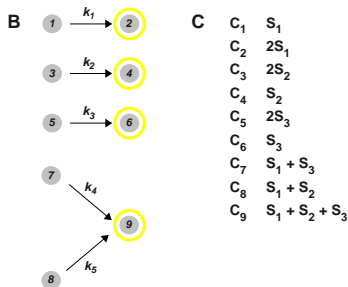
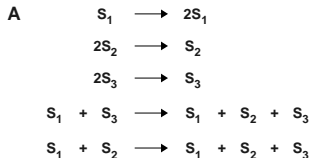
DIFERENCIAS ENTRE 1. Y 2.



La matriz M correspondiente es de 3×9 . Veremos que existe un espacio lineal de dimensión **3** de relaciones lineales entre las columnas **1, 3, 5, 7, 8**. Pero el único estado de equilibrio del sistema es $c_1 = c_2 = c_3 = 0$ y por lo tanto existe un espacio de dimensión **5** de polinomios en los monomios correspondientes a los complejos **1, 3, 5, 7, 8** que se anulan en cualquier equilibrio.

Esta discrepancia es porque **no** todo vector del núcleo de M es de la forma $\Psi(c)$.

DIFERENCIAS ENTRE 1. Y 2.



La matriz M correspondiente es de 3×9 . Veremos que existe un espacio lineal de dimensión **3** de relaciones lineales entre las columnas **1, 3, 5, 7, 8**. Pero el único estado de equilibrio del sistema es $c_1 = c_2 = c_3 = 0$ y por lo tanto existe un espacio de dimensión **5** de polinomios en los monomios correspondientes a los complejos **1, 3, 5, 7, 8** que se anulan en cualquier equilibrio. Esta discrepancia es porque **no** todo vector del núcleo de M es de la forma $\Psi(c)$.

INVARIANTES LINEALES EN LOS COMPLEJOS DE TIPO 1.

PROPOSICIÓN [KPMDDG, JTB 2012]

La dimensión d_k de los invariantes de tipo 1. que dependen solo de los complejos C_1, \dots, C_k , es igual a las diferencias de rangos

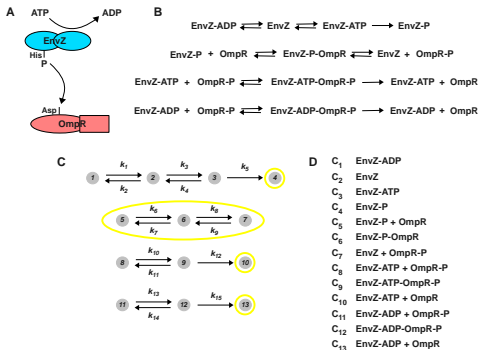
$$d_k = \text{rango}(M) - \text{rango}(N) = k - \text{rango}(B),$$

donde N es la submatrix de M formada omitiendo las primeras k columnas y B es la submatriz formada por las primeras k filas de cualquier matriz cuyas columnas sean una base del núcleo de M .

Esta proposición permite generar un [algoritmo](#) para encontrar todos estos invariantes.

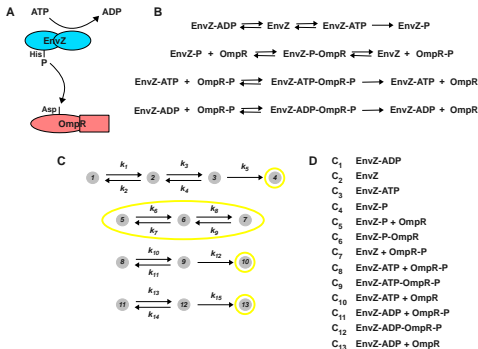
- Los tres ejemplos siguientes [Karp, Pérez Millán, Dasgupta, D., Gunawardena '12] muestran distintas CRN con enzimas de **doble funcionalidad**: por un lado catalizan una fosforilación y por otro una defosforilación.
- Buscamos **invariantes de tipo 1** en los estados de equilibrio, que dependan del **menor** número posible de complejos.
- Estos invariantes permiten extraer conclusiones de la **dinámica**.
- La idea es entender el porqué del “**diseño**” de los diferentes mecanismos.

EL CASO DE LA BACTERIA ESCHERICHIA COLI



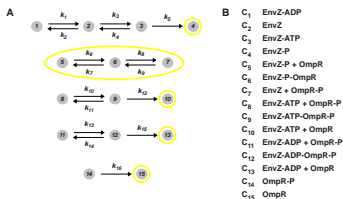
La kinasa EnvZ se **autofosforila** como EnvZ-P, para **fosforilar** luego al OmpR. Por otro lado, como EnvZ-ATP o EnvZ-ADP **defosforila** el OmpR-P.

EL CASO DE LA BACTERIA ESCHERICHIA COLI



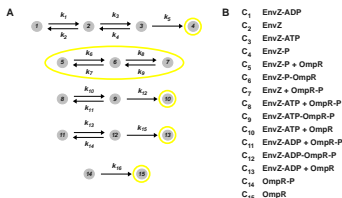
De los invariantes se deduce que la concentración de OmpR-P en equilibrio es una **función racional de las constantes de reacción** y **NO** depende de las particulares condiciones iniciales (ACR) [Shinar-Feinberg, Science, 2010]

ESCHERICHIA COLI, SEGUNDA VERSIÓN



Una reacción agregada: OmpR-P **auto-defosforilado**

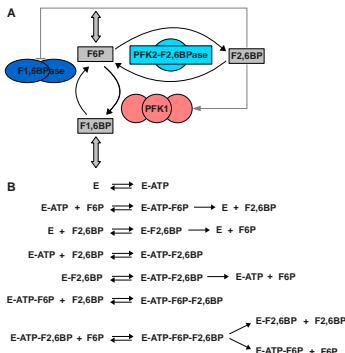
ESCHERICHIA COLI, SEGUNDA VERSIÓN



De los invariantes, deducimos que la concentración de OmpR-P en un estado de equilibrio **no** muestra ACR, pero encontramos dos cotas no triviales **independientes de las condiciones iniciales** y de **las cantidades totales de EnvZ o OmpR**:

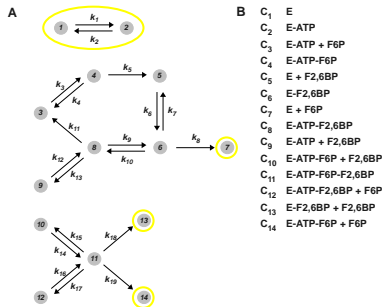
$$[OmpR - P] < \min \left\{ \frac{k_1}{k_2} \frac{k_3 k_5}{(k_4 + k_5)} \frac{(k_{14} + k_{15})}{k_{13} k_{15}}, k_5 \frac{(k_{11} + k_{12})}{k_{10} k_{12}} \right\}.$$

EL CASO DE CÉLULAS DE MAMÍFEROS



Hay 14 complejos, 19 reacciones. **F6P** es la llamada fructosa 6-fosfatasa y **F2,6BP** es la fructosa-2,6-bifosfatasa.

EL CASO DE CÉLULAS DE MAMÍFEROS

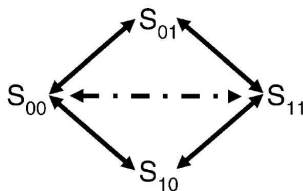


De los **invariantes** encontrados (y de los **signos** de sus coeficientes) se deduce que la bifuncionalidad **limita** las concentraciones de **F2,6BP** o de **F6P** (dependiendo de las constantes de reacción), **independientemente** de la clase de compatibilidad estequiométrica.

MANRAI, GUNAWARDENA '08

Manrai y Gunawardena estudiaron el caso de dos fosforilaciones, que pueden ocurrir en dos sitios distintos. Los correspondientes sustratos (llamados **fosfoformas**) se denotan por $S_{00}, S_{10}, S_{01}, S_{11}$ de acuerdo a cual de los dos sitios está o no fosforilado.

Se asumen dos “arquitecturas” distintas: en la **secuencial**, puede pasarse de ninguna fosforilación a una en cualquiera de los dos sitios y luego a una doble; en la **procesiva**, se admite también que puedan fosforilarse ambos sitios al mismo tiempo.

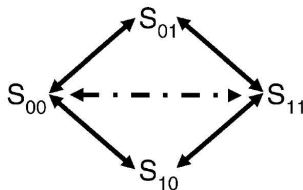


¿ Cómo decidir cuál de los dos modelos corresponde a lo observado **SIN** conocer las constantes de reacción?

MANRAI, GUNAWARDENA '08

Manrai y Gunawardena estudiaron el caso de dos fosforilaciones, que pueden ocurrir en dos sitios distintos. Los correspondientes sustratos (llamados **fosfoformas**) se denotan por $S_{00}, S_{10}, S_{01}, S_{11}$ de acuerdo a cual de los dos sitios está o no fosforilado.

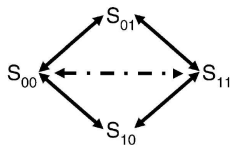
Se asumen dos “arquitecturas” distintas: en la **secuencial**, puede pasarse de ninguna fosforilación a una en cualquiera de los dos sitios y luego a una doble; en la **procesiva**, se admite también que puedan fosforilarse ambos sitios al mismo tiempo.



¿ Cómo decidir cuál de los dos modelos corresponde a lo observado **SIN** conocer las constantes de reacción?

MANRAI, GUNAWARDENA '08

¿ Cómo decidir cuál de los dos modelos corresponde a lo observado **SIN** conocer las constantes de reacción?



Respuesta: En el caso secuencial, en **cualquier** estado de equilibrio las concentraciones verifican que los puntos $(\frac{[S_{01}]^2}{[S_{00}S_{11}]}, \frac{[S_{01}S_{10}]}{[S_{00}S_{11}]}, \frac{[S_{10}]^2}{[S_{00}S_{11}]})$ viven **en un plano**.

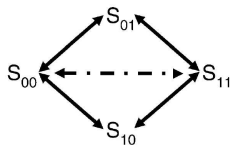
Esto **no** sucede en el caso procesivo.

Los coeficientes del plano dependen de las constantes de reacción, pero ¿es una condición **testable!**

Algebraicamente, esta propiedad proviene de una **sicigia**.

MANRAI, GUNAWARDENA '08

¿ Cómo decidir cuál de los dos modelos corresponde a lo observado **SIN** conocer las constantes de reacción?



Respuesta: En el caso secuencial, en **cualquier** estado de equilibrio las concentraciones verifican que los puntos $\left(\frac{[S_{01}]^2}{[S_{00}S_{11}]}, \frac{[S_{01}S_{10}]}{[S_{00}S_{11}]}, \frac{[S_{10}]^2}{[S_{00}S_{11}]} \right)$ viven **en un plano**.

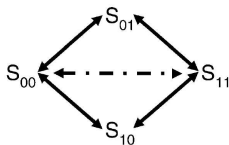
Esto **no** sucede en el caso procesivo.

Los coeficientes del plano dependen de las constantes de reacción, pero ¿es una condición **testable!**

Algebraicamente, esta propiedad proviene de una **sicigia**.

MANRAI, GUNAWARDENA '08

¿ Cómo decidir cuál de los dos modelos corresponde a lo observado **SIN** conocer las constantes de reacción?



Respuesta: En el caso secuencial, en **cualquier** estado de equilibrio las concentraciones verifican que los puntos $\left(\frac{[S_{01}]^2}{[S_{00}S_{11}]}, \frac{[S_{01}S_{10}]}{[S_{00}S_{11}]}, \frac{[S_{10}]^2}{[S_{00}S_{11}]} \right)$ viven **en un plano**.

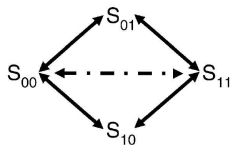
Esto **no** sucede en el caso procesivo.

Los coeficientes del plano dependen de las constantes de reacción, pero ¿es una condición **testable!**

Algebraicamente, esta propiedad proviene de una **sicigia**.

MANRAI, GUNAWARDENA '08

¿ Cómo decidir cuál de los dos modelos corresponde a lo observado **SIN** conocer las constantes de reacción?



Respuesta: En el caso secuencial, en **cualquier** estado de equilibrio las concentraciones verifican que los puntos $\left(\frac{[S_{01}]^2}{[S_{00}S_{11}]}, \frac{[S_{01}S_{10}]}{[S_{00}S_{11}]}, \frac{[S_{10}]^2}{[S_{00}S_{11}]} \right)$ viven **en un plano**.

Esto **no** sucede en el caso procesivo.

Los coeficientes del plano dependen de las constantes de reacción, pero ¿es una condición **testable!**

Algebraicamente, esta propiedad proviene de una **sicigia**.

A MODO DE RESUMEN

- 1 Introdujimos los conceptos básicos de CRN.
- 2 Mostramos como buscar invariantes de tipo 1 y aplicaciones.
- 3 Próxima charla:
 - Aplicación del estudio del ideal I_f (invariantes de tipo 3)
 - Multiestacionariedad en sistemas tóricos.
 - Sistemas microrreversibles y la conjetura del atractor global.

A MODO DE RESUMEN

- 1 Introdujimos los conceptos básicos de CRN.
- 2 Mostramos como buscar invariantes de tipo 1 y aplicaciones.
- 3 Próxima charla:
 - Aplicación del estudio del ideal I_f (invariantes de tipo 3)
 - Multiestacionariedad en sistemas tóricos.
 - Sistemas microrreversibles y la conjetura del atractor global.

A MODO DE RESUMEN

- 1 Introdujimos los conceptos básicos de CRN.
- 2 Mostramos como buscar invariantes de tipo 1 y aplicaciones.
- 3 **Próxima charla:**
 - Aplicación del estudio del ideal I_f (invariantes de tipo 3)
 - Multiestacionariedad en sistemas tóricos.
 - Sistemas microrreversibles y la conjetura del atractor global.

A MODO DE RESUMEN

- 1 Introdujimos los conceptos básicos de CRN.
- 2 Mostramos como buscar invariantes de tipo 1 y aplicaciones.
- 3 Próxima charla:
 - Aplicación del estudio del ideal I_f (invariantes de tipo 3)
 - Multiestacionariedad en sistemas tóricos.
 - Sistemas microrreversibles y la conjetura del atractor global.

A MODO DE RESUMEN

- 1 Introdujimos los conceptos básicos de CRN.
- 2 Mostramos como buscar invariantes de tipo 1 y aplicaciones.
- 3 Próxima charla:
 - Aplicación del estudio del ideal I_f (invariantes de tipo 3)
 - **Multiestacionariedad en sistemas tóricos.**
 - Sistemas microrreversibles y la conjetura del atractor global.

A MODO DE RESUMEN

- 1 Introdujimos los conceptos básicos de CRN.
- 2 Mostramos como buscar invariantes de tipo 1 y aplicaciones.
- 3 Próxima charla:
 - Aplicación del estudio del ideal I_f (invariantes de tipo 3)
 - Multiestacionariedad en sistemas tóricos.
 - **Sistemas microrreversibles y la conjetura del atractor global.**

BELLEZAS POLINOMIALES HECHAS CON SURFER

Superficies algebraicas $\{(x, y, z) \in \mathbb{R}^3 / f(x, y, z) = 0\}$



Concurso de software matemático hasta el 15/11/12:

<http://moebius.dm.uba.ar/>

Concurso de imágenes hasta el 1/11/12:

<http://imaginary-exhibition.com/concurso-Argentina/index.php>

<http://www.imaginary-exhibition.com/argentina.php>

♡ ¡Muchas gracias! ♡