Regiones de multiestacionariedad en redes de reacciones bioquímicas

Magalí Giaroli

Trabajo conjunto con Frédéric Bihan y Alicia Dickenstein

Universidad de Buenos Aires
IMAS - CONICET

Reunión UMA, Septiembre 2016

Introducción

- Marco general para encontrar parámetros "explícitos" para los que existan múltiples estados de equilibrio positivos y no degenerados en redes de reacciones bioquímicas.
- Método basado en el trabajo de [Bihan, Spaenlehauer '15].
- Aplicamos el método a redes de importancia biológica como fosforilaciones secuenciales y cascadas enzimáticas. Estos sistemas tienen una estructura especial: son sistemas MESSI tóricos (Pérez Millán - Dickenstein).

Redes de reacciones químicas

Ejemplo de **red de reacciones químicas**:

$$A + B \xrightarrow{\kappa_1} 3C \qquad B + 2C \xrightarrow{\kappa_2} A$$

Esta red tiene:

- $r = 2$ **reacciones**.
- $m = 4$ **complejos** $A + B$, $3C$, $B + 2C$ y A.
- $s = 3$ **especies** A, B y C.
- $s = 3$ **concentraciones** (funciones del tiempo) $x_A(t)$, $x_B(t)$, $x_C(t)$.

Cinética de acción de masas

$$A + B \xrightarrow{\kappa_1} 3C \qquad B + 2C \xrightarrow{\kappa_2} A$$

Sistema dinámico asociado a la red:

$$\frac{d}{dt}x_A = \dot{x_A} = -\kappa_1 x_A x_B + \kappa_2 x_B x_C^2$$
$$\frac{d}{dt}x_B = \dot{x_B} = -\kappa_1 x_A x_B - \kappa_2 x_B x_C^2$$
$$\frac{d}{dt}x_C = \dot{x_C} = 3\kappa_1 x_A x_B - 2\kappa_2 x_B x_C^2$$

Redes con cinética de acción de masas

Una red de reacciones químicas consiste en:

- s **especies** (variables $x_1, \ldots, x_s$)
- m **complejos** (monomios, ej. $x^{y_i} = x_1^{(y_i)_1} x_2^{(y_i)_2} \ldots x_s^{(y_i)_s}$)
- r **reacciones** (aristas etiquetadas, $y_i \xrightarrow{\kappa_{ij}} y_j$)

Con cinética de acción de masas tenemos el siguiente sistema dinámico:

$$f(x) := \dot{x} = \sum_{y_k \to y_k'} \kappa_k x^{y_k} (y_k' - y_k)$$

Observamos que

$$\dot{x}_i = f_i(x), i = 1, \ldots, s,$$

donde $f_1, \ldots, f_s$ son polinomios en $\mathbb{R}[x_1, \ldots, x_s]$.
Los estados de equilibrio del sistema dinámico son los ceros (reales positivos) de $f_1, \ldots, f_s$.

Redes con cinética de acción de masas

Una red de reacciones químicas consiste en:

- s **especies** (variables $x_1, \ldots, x_s$)
- m **complejos** (monomios, ej. $x^{y_i} = x_1^{(y_i)_1} x_2^{(y_i)_2} \ldots x_s^{(y_i)_s}$)
- r **reacciones** (aristas etiquetadas, $y_i \xrightarrow{\kappa_{ij}} y_j$)

Con cinética de acción de masas tenemos el siguiente sistema dinámico:

$$f(x) := \dot{x} = \sum_{y_k \to y_k'} \kappa_k x^{y_k} (y_k' - y_k)$$

Observamos que

$$\dot{x}_i = f_i(x), i = 1, \ldots, s,$$

donde $f_1, \ldots, f_s$ son polinomios en $\mathbb{R}[x_1, \ldots, x_s]$.
Los estados de equilibrio del sistema dinámico son los ceros (reales positivos) de $f_1, \ldots, f_s$.

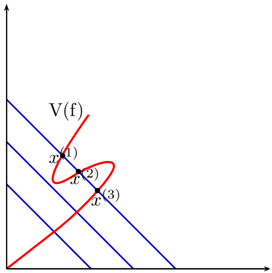
Clases de compatibilidad estequiométrica

$$\dot{x}(t) = \sum_{y_k \to y'_k} \kappa_k x(t)^{y_k} (y'_k - y_k)$$

- El subespacio S generado por todos los vectores $y'_k - y_k$, con $y_k \to y'_k$ una reacción de la red, es el *subespacio estequiométrico*.
- Una trayectoria $x(t)$ que empieza en un punto $x(0)$ no negativo, permanece en el poliedro $(S + x(0)) \cap \mathbb{R}^s_{\geq 0}$ para todo $t \geq 0$, al que llamamos *clase de compatibilidad estequiométrica*.
- Las ecuaciones (lineales) de $S + x(0)$ son llamadas *leyes* o *relaciones de conservación*.

Multiestacionariedad

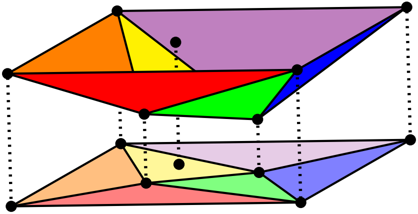
Una red de reacciones químicas con cinética de acción de masas admite *multiestacionariedad* si existen constantes de reacción y una clase de compatibilidad estequiométrica tal que existen al menos dos estados de equilibrio positivos en esa clase.



Nos interesa describir las regiones de parámetros para los cuales existen equilibrios múltiples.

Marco teórico

Sea $\mathcal{A} = \{a_1, \ldots, a_n\} \subset \mathbb{Z}^d$ y supongamos que la cápsula convexa de $\mathcal{A}$ es un polítopo Q de dimensión máxima. Sea (Γ, h) una triangulación regular de Q.



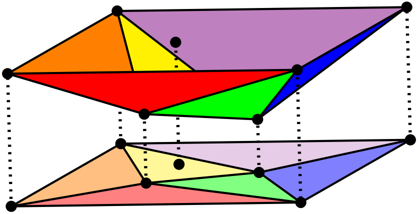
Consideramos la familia de sistemas polinomiales con soporte $\mathcal{A}$ parametrizados por $t \in \mathbb{R}$:

$$f_{1,t}(x) = \cdots = f_{d,t}(x) = 0, \text{ donde} \tag{1}$$

$$f_{i,t}(x) = \sum_{j=1}^{n} c_{ij}\, t^{h(a_j)}\, x^{a_j} \in \mathbb{R}[x_1, \ldots, x_d], \ i = 1, \ldots, d, \ t > 0.$$

Marco teórico

Sea $\mathcal{A} = \{a_1, \ldots, a_n\} \subset \mathbb{Z}^d$ y supongamos que la cápsula convexa de $\mathcal{A}$ es un polítopo Q de dimensión máxima. Sea (Γ, h) una triangulación regular de Q.



Consideramos la familia de sistemas polinomiales con soporte $\mathcal{A}$ parametrizados por $t \in \mathbb{R}$:

$$f_{1,t}(x) = \cdots = f_{d,t}(x) = 0, \text{ donde} \tag{1}$$

$$f_{i,t}(x) = \sum_{j=1}^{n} c_{ij}\, t^{h(a_j)}\, x^{a_j} \in \mathbb{R}[x_1, \ldots, x_d], \; i = 1, \ldots, d, \; t > 0.$$

Teorema

[Bihan-Spaenlehauer]
Existe $t_0 \in \mathbb{R}_+$ *tal que si* $0 < t < t_0$*, el número de soluciones positivas no degeneradas de (1) está acotada por abajo por el número de d-simplices en* Γ *que están positivamente decorados por* $C = (c_{ij})$*.*

El d-simplex $\Delta = \text{conv}\{a_{i_1}, \ldots, a_{i_{d+1}}\} \in \Gamma$ está positivamente decorado por C si la matriz C_Δ dada por las columnas $\{i_1, \ldots, i_{d+1}\}$ de C es orientada, es decir, si todos los vectores no nulos de $\text{Nu}(C_\Delta)$ tienen sus coordenadas distintas de cero y tienen el mismo signo.

Está condición se puede chequear con menores de la matriz.

Nuestro resultado:

Teorema

Sean Δ_1, Δ_2 dos simplices (distintos) positivamente decorados por $C = (c_{ij})$ con vértices en $\mathcal{A}$ que comparten sólo una faceta. Entonces existe una triangulación regular de $\mathcal{A}$ que contiene a Δ_1, Δ_2, y para cualquier función de peso h que induzca tal triangulación, existe $t_0 \in \mathbb{R}_+$ tal que para todo $0 < t < t_0$, el número de soluciones positivas no degeneradas de (1) es al menos 2.

Primer ejemplo - Sistema de dos componentes

$$HK_{00} \xrightarrow{k_1} HK_{p0} \xrightarrow{k_2} HK_{0p} \xrightarrow{k_3} HK_{pp}$$

$$HK_{0p} + RR \xrightarrow{k_4} HK_{00} + RR_p$$

$$HK_{pp} + RR \xrightarrow{k_5} HK_{p0} + RR_p$$

$$RR_p \xrightarrow{k_6} RR$$

Llamamos $x_1 = [HK_{00}]$, $x_2 = [HK_{p0}]$, $x_3 = [HK_{0p}]$, $x_4 = [HK_{pp}]$, $x_5 = [RR]$ y $x_6 = [RR_p]$ a las concentraciones de las especies.

El sistema dinámico asociado a la red es:

$$\frac{dx_1}{dt} = f_1(x) = -k_1x_1 + k_4x_3x_5, \qquad \frac{dx_2}{dt} = f_2(x) = k_1x_1 - k_2x_2 + k_5x_4x_5,$$

$$\frac{dx_3}{dt} = f_3(x) = k_2x_2 - k_3x_3 - k_4x_3x_5, \qquad \frac{dx_4}{dt} = f_4(x) = k_3x_3 - k_5x_4x_5,$$

$$\frac{dx_5}{dt} = f_5(x) = -k_4x_3x_5 - k_5x_4x_5 + k_6x_6, \qquad \frac{dx_6}{dt} = f_6(x) = k_4x_3x_5 + k_5x_4x_5 - k_6x_6.$$

Tenemos dos leyes de conservación:

$$\begin{aligned} x_1 + x_2 + x_3 + x_4 =& C_1, \\ x_5 + x_6 =& C_2. \end{aligned}$$

Proposición

Con la notación anterior supongamos que tenemos fijas las constantes k_1, k_2, k_3 y k_6 y los totales C_1 y C_2. Si satisfacen:

$$k_1 < k_3, \ y$$

$$k_6 \left(\frac{1}{k_2} + \frac{1}{k_3} \right) < \frac{C_1}{C_2} < k_6 \left(\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} \right),$$

entonces existe $t_0 > 0$ tal que para cualquier valor de $t \in (0, t_0)$ el sistema de dos componentes tiene al menos 3 estados de equilibrio positivos no degenerados, luego de los reescalamientos $\overline{k_4} = t^{-h_2} k_4$ y $\overline{k_5} = t^{-(h_1+h_2)} k_5$, con h_1, h_2 números positivos genéricos.

Tenemos dos leyes de conservación:

$$\begin{aligned} x_1 + x_2 + x_3 + x_4 &= C_1, \\ x_5 + x_6 &= C_2. \end{aligned}$$

Proposición

Con la notación anterior supongamos que tenemos fijas las constantes k_1, k_2, k_3 y k_6 y los totales C_1 y C_2. Si satisfacen:

$$k_1 < k_3, \ \ y$$

$$k_6 \left(\frac{1}{k_2} + \frac{1}{k_3} \right) < \frac{C_1}{C_2} < k_6 \left(\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} \right),$$

entonces existe $t_0 > 0$ tal que para cualquier valor de $t \in (0, t_0)$ el sistema de dos componentes tiene al menos 3 estados de equilibrio positivos no degenerados, luego de los reescalamientos $\overline{k_4} = t^{-h_2} k_4$ y $\overline{k_5} = t^{-(h_1+h_2)} k_5$, con h_1, h_2 números positivos genéricos.

Resolviendo $f_2 = f_3 = f_4 = f_5 = 0$, escribimos las concentraciones en términos de x_4 y x_5.

$$x_1 = \frac{k_4 k_5 x_4 x_5^2}{k_1 k_3}, x_2 = \frac{k_4 k_5 x_4 x_5^2}{k_2 k_3} + \frac{k_5 x_4 x_5}{k_2}, x_3 = \frac{k_5 x_4 x_5}{k_3}, x_6 = \frac{k_4 k_5 x_4 x_5^2}{k_3 k_6} + \frac{k_5 x_4 x_5}{k_6}.$$

Reemplazamos en las leyes de conservación y escribimos en forma matricial:

$$C \begin{pmatrix} x_4 & x_5 & x_4 x_5 & x_4 x_5^2 & 1 \end{pmatrix}^t = 0,$$

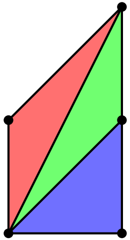
donde $C \in \mathbb{R}^{2\times 5}$ es la matriz de coeficientes:

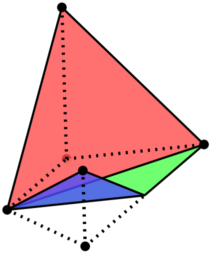
$$C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & k_5\left(\frac{1}{k_2} + \frac{1}{k_3}\right) & \frac{k_4 k_5}{k_3}\left(\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2}\right) & -C_1 \\ 0 & 1 & \frac{k_5}{k_6} & \frac{k_4 k_5}{k_3 k_6} & -C_2 \end{pmatrix}.$$

El soporte del sistema es:

$$\mathcal{A} = \{(1,0),(0,1),(1,1),(1,2),(0,0)\}.$$

Los simplices $\Delta_1 = \{(1,0),(1,1),(0,0)\}$, $\Delta_2 = \{(1,1),(1,2),(0,0)\}$ y $\Delta_3 = \{(0,1),(1,2),(0,0)\}$ forman una triangulación regular de la cápsula convexa de $\mathcal{A}$ con la función de pesos $h(1,0) = h_1$, $h(0,1) = h_2$, $h(1,1) = 0$, $h(1,2) = 0$, y $h(0,0) = 0$, con $h_1, h_2 > 0$.





Las condiciones para que los tres simplices sean simultáneamente positivamente decorados por C son:

$$k_1 < k_3, \text{ y}$$

$$k_6\left(\frac{1}{k_2}+\frac{1}{k_3}\right) < \frac{C_1}{C_2} < k_6\left(\frac{1}{k_1}+\frac{1}{k_2}\right).$$

Con esas condiciones, existe $t_0 \in \mathbb{R}_+$ tal que para todo $0 < t < t_0$, el número de soluciones no degeneradas positivas del sistema

$$\begin{aligned} t^{h_1}x_4 + (\frac{k_5}{k_2}+\frac{k_5}{k_3})x_4x_5 + (\frac{k_4k_5}{k_1k_3}+\frac{k_4k_5}{k_2k_3})x_4x_5^2 - C_1 &= 0, \\ t^{h_2}x_5 + \frac{k_5}{k_6}x_4x_5 + \frac{k_4k_5}{k_3k_6}x_4x_5^2 - C_2 &= 0, \end{aligned}$$

es por lo menos 3.

Cambiando las variables $\bar{x}_4 = t^{h_1}x_4$, $\bar{x}_5 = t^{h_2}x_5$ y reescalando las constantes $\overline{k_4} = t^{-h_2}k_4$, $\overline{k_5} = t^{-(h_1+h_2)}k_5$, obtenemos el resultado.

Ejemplo de dos fosforilaciones secuenciales

$$S_0 + E \underset{k_{\mathrm{off}_0}}{\overset{k_{\mathrm{on}_0}}{\rightleftarrows}} ES_0 \xrightarrow{k_{\mathrm{cat}_0}} S_1 + E \underset{k_{\mathrm{off}_1}}{\overset{k_{\mathrm{on}_1}}{\rightleftarrows}} ES_1 \xrightarrow{k_{\mathrm{cat}_1}} S_2 + E$$

$$S_2 + F \underset{l_{\mathrm{off}_1}}{\overset{l_{\mathrm{on}_1}}{\rightleftarrows}} FS_2 \xrightarrow{l_{\mathrm{cat}_1}} S_1 + F \underset{l_{\mathrm{off}_0}}{\overset{l_{\mathrm{on}_0}}{\rightleftarrows}} FS_1 \xrightarrow{l_{\mathrm{cat}_0}} S_0 + F$$

Tenemos 3 leyes de conservación:

$$\begin{aligned} s_0 + s_1 + s_2 + y_1 + y_2 + y_3 + y_4 &= S_{tot} \\ e + y_1 + y_2 &= E_{tot} \\ f + y_3 + y_4 &= F_{tot}. \end{aligned}$$

Proposición

Con la notación anterior, supongamos que

$$S_{tot} > F_{tot}.$$

Entonces, existe una elección de constantes de reacción tal que el sistema de dos fosforilaciones secuenciales es multiestacionario.
Explícitamente, para cualquier elección de $k_{\mathrm{cat}_1}, \ell_{\mathrm{cat}_1}$ *tal que*

$$\frac{k_{\mathrm{cat}_1}}{\ell_{\mathrm{cat}_1}} > \max\left\{\frac{F_{tot}}{S_{tot} - F_{tot}}, \frac{F_{tot}}{E_{tot}}\right\},$$

fijamos cualquier valor para las constantes restantes y $h_4, h_5, h_6 > 0$ *genéricos. Entonces, existe* $t_0 > 0$ *tal que para cualquier valor* $t \in (0, t_0)$*, el sistema es multiestacionario luego de los reescalamientos* $t^{h_6} k_{\mathrm{on}_0}$, $t^{h_7 - h_4} k_{\mathrm{on}_1}$, $t^{h_6 - h_4} \ell_{\mathrm{on}_0}$ *y* $t^{h_7 - h_5} \ell_{\mathrm{on}_1}$.

Análogamente, escribimos las concentraciones en función de s_0, e y f y las reemplazamos en las leyes:

$$C\begin{pmatrix} s_0 & e & f & s_0 e f^{-1} & s_0 e^2 f^{-2} & e s_0 & s_0 e^2 f^{-1} & 1 \end{pmatrix}^t = 0,$$

donde la matriz $C \in \mathbb{R}^{3\times 8}$ es:

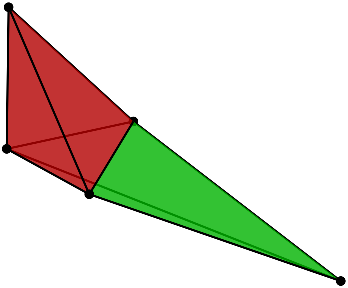
$$C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & T_0 & T_0 T_1 & K_0 + L_0 T_0 & K_1 T_0 + L_1 T_0 T_1 & -S_{tot} \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & K_0 & K_1 T_0 & -E_{tot} \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & L_0 T_0 & L_1 T_0 T_1 & -F_{tot} \end{pmatrix},$$

y las constantes dependen de las constantes de reacción.

El soporte del sistema es:

$$\mathcal{A} = \{(1,0,0),(0,1,0),(0,0,1),(1,1,-1),(1,2,-2),(1,1,0),(1,2,-1),(0,0,0)\}$$

Consideramos los simplices $\Delta_1 = \{(1,0,0),(0,1,0),(0,0,1),(0,0,0)\}$ y $\Delta_2 = \{(1,0,0),(0,1,0),(1,2,-1),(0,0,0)\}$, que sólo se intersecan en una faceta.



Los simplices Δ_1 y Δ_2 son ambos positivamente decorados por C si

$$E_{tot}\frac{k_{\mathrm{cat}_1}}{\ell_{\mathrm{cat}_1}} > F_{tot} \text{ y}$$

$$S_{tot}\frac{k_{\mathrm{cat}_1}}{\ell_{\mathrm{cat}_1}} > F_{tot}\left(1+\frac{k_{\mathrm{cat}_1}}{\ell_{\mathrm{cat}_1}}\right).$$

Con estas condiciones, existe $t_0 \in \mathbb{R}_+$ tal que si $0 < t < t_0$, el número de soluciones no degeneradas positivas del sistema:

$$\begin{aligned} t^{h_1}s_0 + T_0 t^{h_6}\frac{s_0 e}{f} + T_0 T_1 t^{h_5}\frac{s_0 e^2}{f^2} + (K_0 + L_0 T_0)t^{h_6} e s_0 + & \\ +(K_1 T_0 + L_1 T_0 T_1)t^{h_7}\frac{s_0 e^2}{f} - t^{h_8} S_{tot} = & \quad 0, \\ t^{h_2} e + K_0 t^{h_6} e s_0 + K_1 T_0 t^{h_7}\frac{s_0 e^2}{f} - t^{h_8} E_{tot} = & \quad 0, \\ t^{h_3} f + L_0 T_0 t^{h_6} s_0 e + L_1 T_0 T_1 t^{h_7}\frac{s_0 e^2}{f} - t^{h_8} F_{tot} = & \quad 0, \end{aligned}$$

es al menos 2. Con un reescalamiento, obtenemos el resultado.

Observaciones

- Obtenemos otras regiones de parámetros eligiendo otros simplices.
- Para sistemas de n fosforilaciones secuenciales, nos quedan las mismas condiciones y un reescalamiento similar, que garantizan multiestacionariedad.
- Pudimos aplicar el método a otras redes, como las cascadas enzimáticas.

¡Muchas gracias por su atención!