

Multiestacionariedad en sistemas biológicos MESSI

Mercedes Pérez Millán - Alicia Dickenstein

Dto. de Matemática–FCEyN–Universidad de Buenos Aires



DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales - UBA

UMA 2016

Bahía Blanca, 22 de Septiembre de 2016

Table of contents

Redes de reacciones químicas

Sistemas MESSI

Ejemplos

Definición

Hacia los binomios

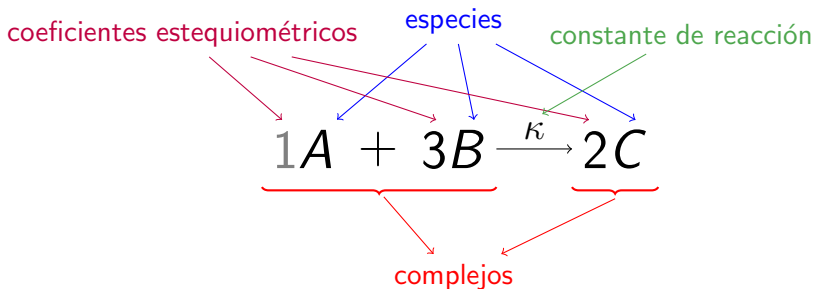
Sistemas MESSI tóricos

Monoestacionariedad

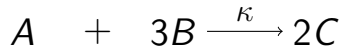
Multiestacionariedad

Sistemas MESSI s-tóricos

Redes de reacciones químicas



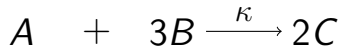
Redes de reacciones químicas



Concentraciones de las especies:

$$[A] \leftrightarrow x_1, \quad [B] \leftrightarrow x_2, \quad [C] \leftrightarrow x_3.$$

Redes de reacciones químicas



Concentraciones de las especies:

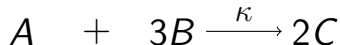
$$[A] \leftrightarrow x_1, \quad [B] \leftrightarrow x_2, \quad [C] \leftrightarrow x_3.$$

$$\dot{x}_1 = -\kappa x_1 x_2^3,$$

$$\dot{x}_2 = -3\kappa x_1 x_2^3,$$

$$\dot{x}_3 = 2\kappa x_1 x_2^3.$$

Redes de reacciones químicas



Concentraciones de las especies:

Vector de reacción:

$$[A] \leftrightarrow x_1, \quad [B] \leftrightarrow x_2, \quad [C] \leftrightarrow x_3. \quad (-1, -3, 2).$$

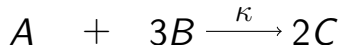
$$\dot{x}_1 = -\kappa x_1 x_2^3,$$

$$\dot{x}_2 = -3\kappa x_1 x_2^3,$$

$$\dot{x}_3 = 2\kappa x_1 x_2^3.$$

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \end{pmatrix} = \kappa x_1 x_2^3 \begin{pmatrix} -1 \\ -3 \\ 2 \end{pmatrix}$$

Redes de reacciones químicas



Concentraciones de las especies:

Vector de reacción:

$$[A] \leftrightarrow x_1, \quad [B] \leftrightarrow x_2, \quad [C] \leftrightarrow x_3. \quad (-1, -3, 2).$$

$$\dot{x}_1 = -\kappa x_1 x_2^3,$$

$$\dot{x}_2 = -3\kappa x_1 x_2^3,$$

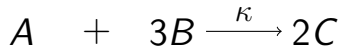
$$\dot{x}_3 = 2\kappa x_1 x_2^3.$$

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \end{pmatrix} = \kappa x_1 x_2^3 \begin{pmatrix} -1 \\ -3 \\ 2 \end{pmatrix}$$

$$\mathcal{S} = \langle \text{vectores de reacción} \rangle$$

$$\mathbf{x}(t) = (x_1(t), x_2(t), x_3(t)) \in \mathcal{S} + \mathbf{x}(0)$$

Redes de reacciones químicas



Concentraciones de las especies:

Vector de reacción:

$$[A] \leftrightarrow x_1, \quad [B] \leftrightarrow x_2, \quad [C] \leftrightarrow x_3.$$

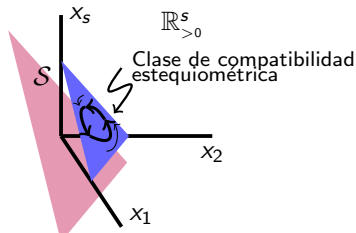
$$(-1, -3, 2).$$

$$\dot{x}_1 = -\kappa x_1 x_2^3,$$

$$\dot{x}_2 = -3\kappa x_1 x_2^3,$$

$$\dot{x}_3 = 2\kappa x_1 x_2^3.$$

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \end{pmatrix} = \kappa x_1 x_2^3 \begin{pmatrix} -1 \\ -3 \\ 2 \end{pmatrix}$$



$$S = \langle \text{vectores de reacción} \rangle$$

$$\mathbf{x}(t) = (x_1(t), x_2(t), x_3(t)) \in S + \mathbf{x}(0)$$

Estados estacionarios

Tenemos un sistema autónomo de EDO's:

$$\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x})$$

Los estados estacionarios del sistema son los $\mathbf{x}$ (no negativos) tales que

$$f(\mathbf{x}) = 0$$

Estados estacionarios

Tenemos un sistema autónomo de EDO's:

$$\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x})$$

Los estados estacionarios del sistema son los $\mathbf{x}$ (no negativos) tales que

$$f(\mathbf{x}) = 0$$

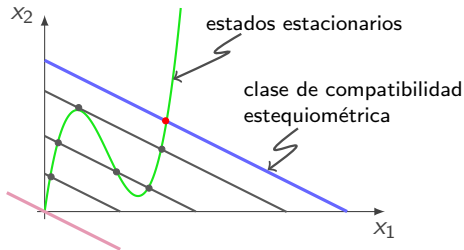
$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \longleftarrow \text{polinomial}$$

Estados estacionarios:

Son la *variedad (real no negativa)* del ideal I generado por $f_1, \dots, f_s$.

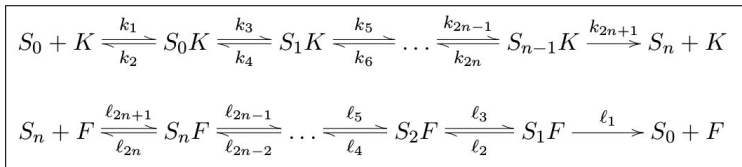
Pregunta:

¿Cuántos estados estacionarios hay en cada clase de compatibilidad estequiométrica?



¿uno? ¿más de uno?

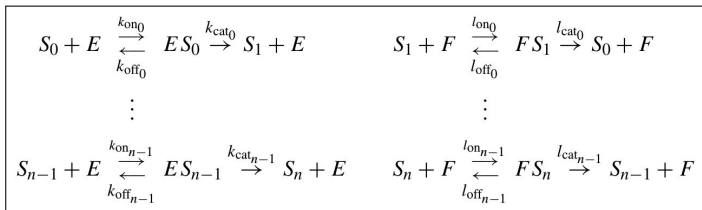
Ejemplos de sistemas MESSI



C. CONRADI AND A. SHIU. *A global convergence result for processive multisite phosphorylation systems.*

Bull. Math. Biol., 77(1), (2015), pp. 126–155.

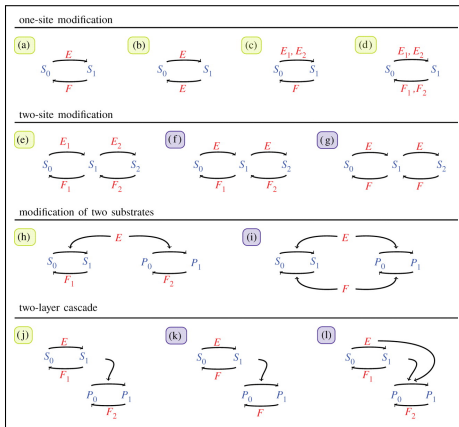
Ejemplos de sistemas MESSI



P.M., A. DICKENSTEIN, A. SHIU AND C. CONRAD. *Chemical reaction systems with toric steady states*.

Bull. Math. Biol., 74(5), (2012), pp. 1027–1065.

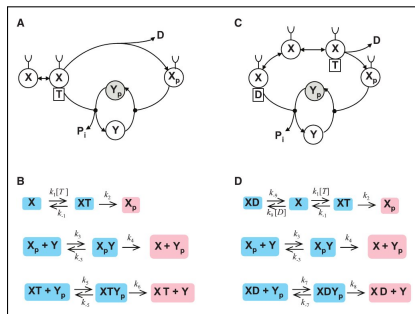
Ejemplos de sistemas MESSI



E. FELIU AND C. WIUF. *Enzyme sharing as a cause of multistationarity in signaling systems.*

J. Roy. Soc. Interf., 9(71), (2012), pp. 1224–1232.

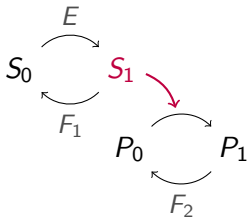
Ejemplos de sistemas MESSI



G. SHINAR AND M. FEINBERG. *Structural sources of robustness in biochemical reaction networks*.

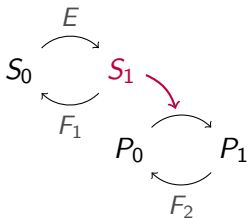
Science, 327(5971), (2010), pp. 1389–1391.

El ejemplo que seguiremos usando



Cascadas de fosforilaciones.

El ejemplo que seguiremos usando



Cascadas de fosforilaciones.

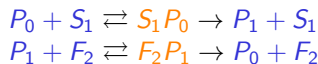
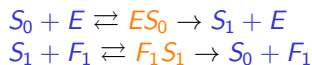
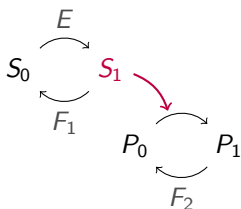
¿Por qué MESSI?

Por sus siglas en inglés: Biological systems with **M**odifications of type **E**nzyme-**S**ubstrate or **S**wap with **I**ntermediates.

Sistemas MESSI

- Especies:

$$\mathcal{S} = \underbrace{\mathcal{S}^{(0)}}_{\text{intermedios}} \sqcup \underbrace{\mathcal{S}^{(1)} \sqcup \mathcal{S}^{(2)} \sqcup \dots \sqcup \mathcal{S}^{(M)}}_{\text{no intermedios}}.$$



- Complejos: Intermedios y No intermedios.
- Reacciones permitidas. . .

- ▶ $X_i \rightarrow X_j$ entonces $X_i, X_j \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$ o $X_i \rightarrow X_k$ o $X_k \rightarrow X_j$.
- ▶ $X_i + X_j \rightarrow X_k$ o $X_k \rightarrow X_i + X_j$.
- ▶ $X_i + X_j \rightarrow \dots \rightarrow X_\ell + X_m$ entonces, o bien $X_i, X_\ell \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$ y $X_j, X_m \in \mathcal{S}^{(\beta)}$, con $\alpha \neq \beta$, o “al revés”.

- ▶ $X_i \rightarrow X_j$ entonces $X_i, X_j \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$ o $X_i \rightarrow X_k$ o $X_k \rightarrow X_j$.
- ▶ $X_i + X_j \rightarrow X_k$ o $X_k \rightarrow X_i + X_j$.
- ▶ $X_i + X_j \rightarrow \dots \rightarrow X_\ell + X_m$ entonces, o bien $X_i, X_\ell \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$ y $X_j, X_m \in \mathcal{S}^{(\beta)}$, con $\alpha \neq \beta$, o “al revés”.

Primer resultado:

Teorema:

Todos los sistemas MESSI son conservativos.

Eliminando intermedios

Condición (C): para cada complejo intermedio, existe un *único* complejo no intermedio que *reacciona via intermedios* hacia él.



Proposición:

Bajo la condición (C), en estado estacionario, los intermedios en los sistemas MESSI satisfacen *ecuaciones binomiales* de la forma $x_k - \mu_k x_{i_k} x_{j_k} = 0$, donde μ_k es una *constante* en $\mathbb{Q}(\kappa)$.

Eliminando intermedios

Condición (C): para cada complejo intermedio, existe un *único* complejo no intermedio que *reacciona via intermedios* hacia él.



Proposición:

Bajo la condición (C), en estado estacionario, los intermedios en los sistemas MESSI satisfacen *ecuaciones binomiales* de la forma $x_k - \mu_k x_{i_k} x_{j_k} = 0$, donde μ_k es una *constante* en $\mathbb{Q}(\kappa)$.

En nuestro ejemplo:

$$\begin{aligned} es_0 - \mu_1 s_0 \cdot e &= 0, & f_1 s_1 - \mu_2 s_1 \cdot f_1 &= 0, \\ s_1 p_0 - \mu_3 p_0 \cdot s_1 &= 0, & f_2 p_1 - \mu_4 p_1 \cdot f_2 &= 0. \end{aligned}$$

Definición:

Un *sistema MESSI tórico* es un sistema MESSI cuyos estados estacionarios *positivos* pueden ser descriptos por binomios.

En nuestro ejemplo, *todos* los estados estacionarios positivos se pueden describir por los siguientes binomios:

$$e s_0 - \mu_1 s_0 \cdot e = 0, \quad f_1 s_1 - \mu_2 s_1 \cdot f_1 = 0,$$

$$s_1 p_0 - \mu_3 p_0 \cdot s_1 = 0, \quad f_2 p_1 - \mu_4 p_1 \cdot f_2 = 0,$$

$$s_0 \cdot e - \eta_1 s_1 \cdot f_1 = 0, \quad p_0 \cdot s_1 - \eta_2 p_1 \cdot f_2 = 0.$$

¿Por qué queremos binomios?

Notemos que:

$$\mathbf{x}^u - \eta \mathbf{x}^{u'} = 0 \quad \Leftrightarrow \quad \mathbf{x}^{u-u'} = \eta$$

- ▶ $\mathcal{T} := \langle \text{estos } u - u' \rangle$,
- ▶ $B :=$ una matriz cuyas columnas forman una base de $\mathcal{T}$.
- ▶ $M :=$ una matriz cuyas columnas forman una base de $\mathcal{S}$, el subespacio estequiométrico.

$$M^t = \left(\begin{array}{c|c} \text{[blue square]} & \text{[blue column]} \end{array} \right) \quad B^t = \left(\begin{array}{c|c} \text{[blue square]} & \text{[blue column]} \end{array} \right)$$

$$\Sigma := \{ \text{signo}(\det(M_J) \det(B_J)) : M_J, B_J \text{ mismo "cuadrado"} \}$$

Decimos que Σ es *mixed* si $\{-, +\} \subseteq \Sigma$, y *unmixed* si no.

Teorema:

Dado un sistema tórico MESSI tal que $\text{rango}(M) = \text{rango}(B)$, son equivalentes:

1. El sistema es monoestacionario.
2. Σ es *unmixed*.
3. Para todos los ortantes $\mathcal{O} \in \{-1, 0, 1\}^s$, $\mathcal{O} \neq \mathbf{0}$, o bien $\mathcal{S} \cap \mathcal{O} = \emptyset$ o bien $\mathcal{T}^\perp \cap \mathcal{O} = \emptyset$.

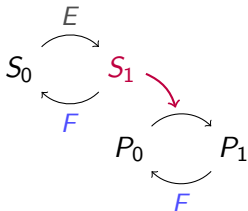
Teorema:

Dado un sistema tórico MESSI tal que $\text{rango}(M) = \text{rango}(B)$, son equivalentes:

1. El sistema es monoestacionario.
2. Σ es *unmixed*.
3. Para todos los ortantes $\mathcal{O} \in \{-1, 0, 1\}^s$, $\mathcal{O} \neq \mathbf{0}$, o bien $\mathcal{S} \cap \mathcal{O} = \emptyset$ o bien $\mathcal{T}^\perp \cap \mathcal{O} = \emptyset$.

En nuestro ejemplo, Σ es *unmixed*. Por lo tanto, el sistema es monoestacionario.

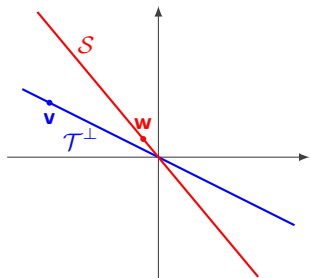
Sin embargo, si $F_1 = F_2 \dots$



Tenemos que $\Sigma = \{0, -, +\}$, y por lo tanto el sistema es capaz de presentar multiestacionariedad.

¿Podemos encontrar dos estados estacionarios diferentes?

$$\mathbf{w} \in \mathcal{S}, \mathbf{v} \in \mathcal{T}^\perp, \text{signo}(\mathbf{w}) = \text{signo}(\mathbf{v})$$



$$(x_i^1)_{i=1, \dots, s} = \begin{cases} \frac{w_i}{e^{v_i} - 1}, & \text{if } v_i \neq 0 \\ \bar{x}_i > 0, & \text{si no} \end{cases}$$

$$\mathbf{x}^2 = \text{diag}(e^{\mathbf{v}}) \mathbf{x}^1,$$

$$\mathbf{k} = \text{diag}(\phi(\mathbf{x}^1))^{-1} M \boldsymbol{\lambda},$$

(Notación y resultado en [P.M., Dickenstein, Shiu, Conradi (2011)])

¿Es posible encontrar el ortante?

Algoritmo:

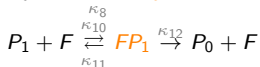
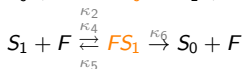
- ▶ Encontrar los circuitos de $\mathcal{S}$ y $\mathcal{T}^\perp$.
- ▶ Buscar los ortantes que respetan las “restricciones” de M que contienen un circuito de $\mathcal{S}$.
- ▶ Si el soporte del ortante coincide con la unión de los soportes de los circuitos de $\mathcal{S}$ contenidos, verificar si hay un circuito de $\mathcal{T}^\perp$ contenido en este ortante. (Si no, ignorarlo.)
- ▶ Guardar solo esos ortantes cuyo soporte también coincide con la unión de los soportes de los circuitos de $\mathcal{T}^\perp$ contenidos.

¿Es posible predecir los binomios?

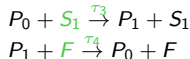
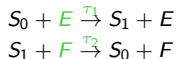
Definición:

Un sistema MESSI *estructuralmente tórico* o *s-tórico* es un sistema MESSI cuyo digrafo G es un grafo *regulado* y el grafo G_2 no tiene aristas múltiples orientadas y es débilmente reversible.

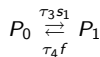
$G :$



$G_1 :$



$G_2 :$



► Binomios

Teorema:

Los estados estacionarios positivos de los sistemas MESSI s-tóricos se pueden describir por binomios. Existen constantes μ_k y η_{ij} en $\mathbb{Q}(\kappa)$ tales que los binomios son de la siguiente forma:

$$u_k - \mu_k x^{\varphi(k)}, \text{ para cada intermedio } U_k (1 \leq k \leq p).$$

$$x^{\gamma_j} x_i - \eta_{ij} x^{\gamma_i} x_j, \text{ para cada } X_i, X_j \text{ en el mismo } \mathcal{S}^{(\alpha)}, \alpha \geq 1.$$

Referencias:

- ▶ C. CONRADI, AND A. SHIU, *A global convergence result for processive multisite phosphorylation systems*, Bull. Math. Biol. 77(1), (2015).
- ▶ E. FELIU AND C. WIUF, *Enzyme-sharing as a cause of multi-stationarity in signalling systems*, J. R. Soc. Interface 7 9(71), (2012).
- ▶ E. FELIU AND C. WIUF, *Simplifying biochemical models with intermediate species*, J. R. Soc. Interface, (2013), 10:20130484.
- ▶ S. MÜLLER, E. FELIU, G. REGENSBURGER, C. CONRADI, A. SHIU AND A. DICKENSTEIN, *Sign conditions for injectivity of generalized polynomial maps with applications to chemical reaction networks and real algebraic geometry*, Found. Comp. Math. 16(1), (2016).
- ▶ M. P.M., A. DICKENSTEIN, A. SHIU AND C. CONRADI, *Chemical reaction systems with toric steady states*, Bull. Math. Biol. 74(5), (2012).
- ▶ G. SHINAR AND M. FEINBERG, *Structural sources of robustness in biochemical reaction networks*, Science 327(5971), (2010).
- ▶ M. THOMSON AND J. GUNAWARDENA, *The rational parametrisation theorem for multisite post-translational modification systems*, J. Theor. Biol. 261, (2009).

Recordar:

VI MACI 2017

VI Congreso de Matemática Aplicada, Computacional e Industrial
2 al 5 de mayo en Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina.

Recordar:

VI MACI 2017

VI Congreso de Matemática Aplicada, Computacional e Industrial
2 al 5 de mayo en Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina.

¡Gracias!