

# Respuestas: Práctica "Sistemas continuos bi-estables / híbridos"

Elisa Domínguez Hüttinger,

September 17, 2020

## 1 Construcción y análisis de un sistema multiestable

### 1.1 Red de regulación

1. Producción de novo de Gata3, dependiente de IL4 ( $+\alpha IL4$ ).
2. Degradación lineal de Gata3 ( $-\kappa[Gata3(t)]$ )
3. Inducción con cooperatividad de Gata3 por Gata3 (asa de retroalimentación positiva) ( $+\frac{\kappa_G[Gata3(t)]^2}{1+[Gata3(t)]^2}$ )

### 1.2 Integración numérica

Considerando un valor de  $IL4=1$ , observamos que para algunas condiciones iniciales, Gata3 converge a un valor alto, y para otras, para un valor bajo. Con un valor de  $IL4=5$ , Gata3 converge a su valor alto, para todas las condiciones iniciales (figura 1).

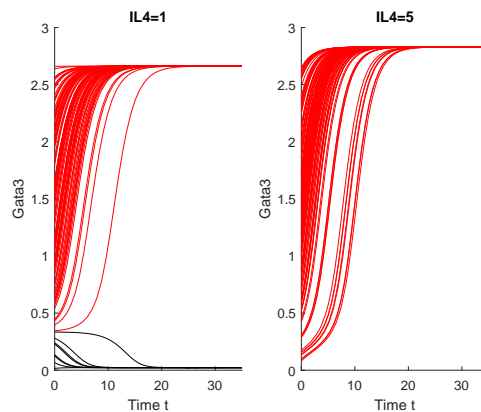


Figure 1: Integración numérica del modelo de [1]

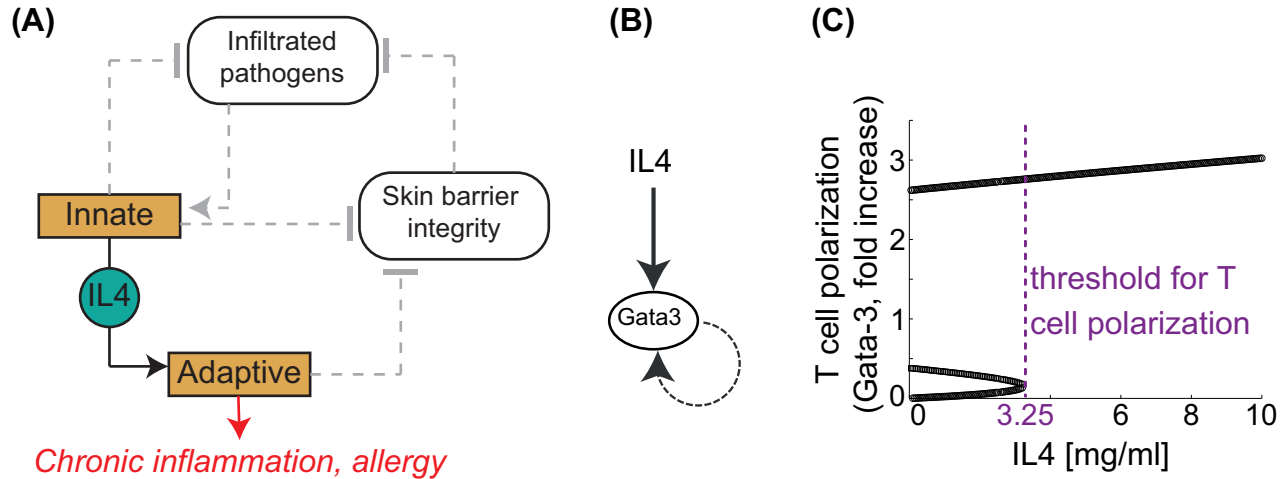


Figure 2: Diagrama de bifurcación del modelo de [1] (threshold value is parameter dependent)

### 1.3 Diagrama de bifurcación

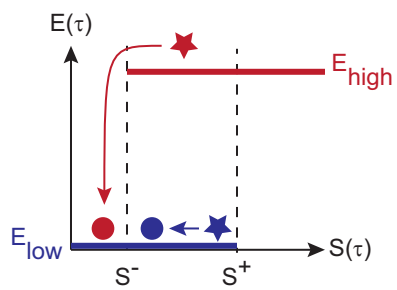
## 2 Sistemas híbridos análisis de puntos focales

1. Las variables lentas son  $S(t)$  y  $B(t)$ , las cuales se asumen que cambian infinitamente más lento que  $R(t)$  y  $K(t)$ .
2. La tasa de producción de la barrera epitelial está dada en el modelo por un término de la forma  $\phi(1 - B(t))$ , que presenta un sólo punto de equilibrio ( $B_{ss} = 1$ ), y por lo tanto, adaptación perfecta. Esta ecuación sin embargo no representa las regulaciones bioquímicas (feedback negativo) necesarios para producir este comportamiento.
3. Ver figura 4(A). Los sistemas biestables generalmente presentan retroalimentación positiva y cooperatividad. Un ejemplo es el modelo de diferenciación de células T, analizado en la pregunta anterior (figura 2).
4. Monoestabilidad "sana", monoestabilidad "enferma", biestabilidad y oscilaciones (figura 3)
5. `Generate_2D_Bifurcation_diagram_Hybrid_System_practica.m`
6. Simplemente hay que correr el código `Example_Trajectories_4_Dynamic_Phenotypes.m` .. usa varias funciones auxiliares, pero lo esencial es que usa la *función localizadora de eventos*.

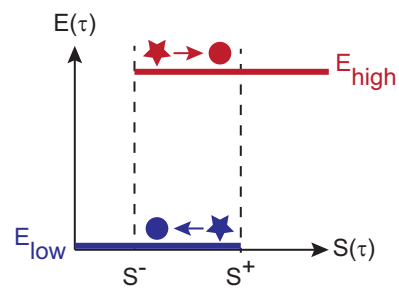
## References

- [1] Thomas Höfer, Holger Nathansen, Max Löhning, Andreas Radbruch, and Reinhart Heinrich. GATA-3 transcriptional imprinting in Th2 lymphocytes: a mathematical model. *PNAS*, 99(14):9364–8, jul 2002.
- [2] Elisa Domínguez-Hütter, Panayiotis Christodoulides, Kosuke Miyauchi, Alan D. Irvine, Mariko Okada-Hatakeyama, Masato Kubo, and Reiko J. Tanaka. Mathematical Modeling of Atopic Dermatitis Reveals “Double switch” Mechanisms Underlying Four Common Disease Phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, (February), 2017.

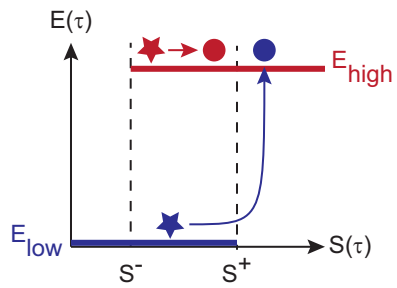
(i) Homeostasis



(iii) Bistability



(ii) Chronic inflammation



(iv) Oscillations

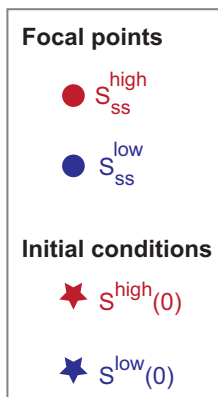
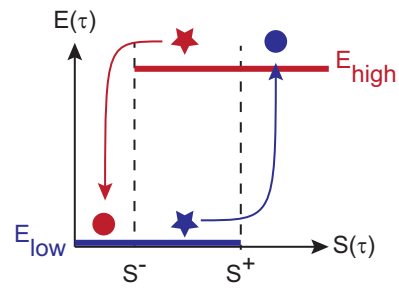


Figure 3

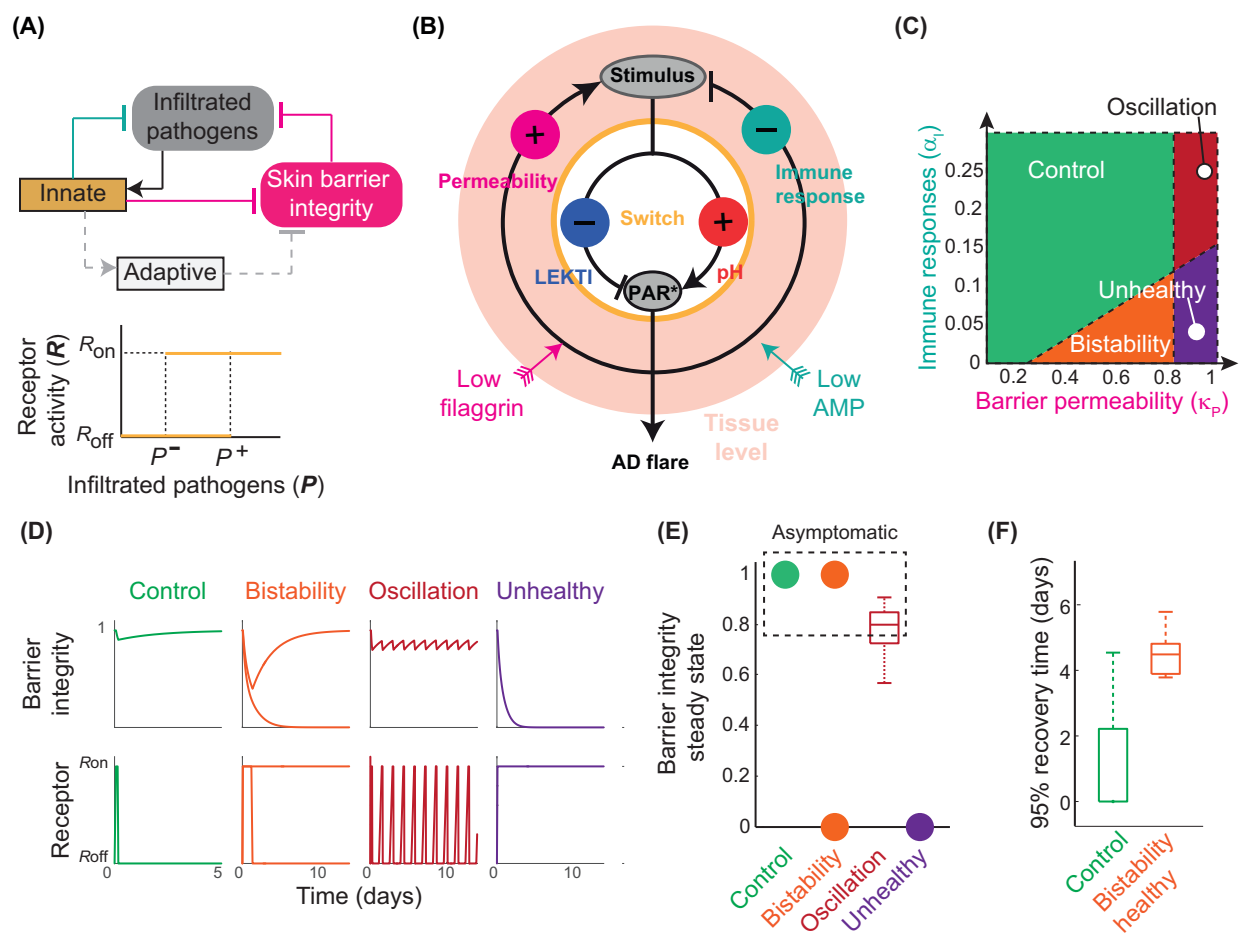


Figure 4: [2]