

Sistemas continuos bi-estables / híbridos

Elisa Domínguez Hüttinger

September 17, 2020

1 Construcción y análisis de un sistema multiestable - equivalente continuo

Las células T se diferencian de manera irreversible. Este proceso es controlado por el regulador transcripcional maestro, Gata3, que es inducido por citocinas pro-inflamatorias, como IL4. En 2002, Höfer *et al* [1] propusieron el primer modelo matemático que describe este proceso, con un modelo matemático muy sencillo, representado en la ecuación 1.1.

$$\frac{d[\text{Gata3}(t)]}{dt} = \alpha[\text{IL4}] + \frac{\kappa_G[\text{Gata3}(t)]^2}{1 + [\text{Gata3}(t)]^2} - \kappa[\text{Gata3}(t)]. \quad (1)$$

Considerando los parámetros nominales de [1] ($\alpha = 0.02$, $\kappa_G = 5$, $\kappa = 1$):

1. Describe con tus palabras las reacciones consideradas en este modelo. **Hint:** Puedes empezar dibujando a Gata3 como nodo de una red, con aristas de entrada y de salida.
2. Integra numéricamente la ecuación 1.1, considerando diferentes condiciones iniciales $\text{Gata3}(0)$, primero para un valor de $\text{IL4}=1$, y posteriormente, para $\text{IL4}=5$. Discute tus resultados.
3. Construye el diagrama de bifurcación de Gata3 (estado estacionario) en función del parámetro de bifurcación IL4 (considerando el rango $\text{IL4} = [0, 10]$). Puedes hacerlo de manera analítica, usando *Matematica*, o numérica, usando *Grind.R*. Discute tus resultados.
4. ¿qué diferencias/similitudes encuentras con la ecuación 1 de [2]?

2 Sistemas híbridos: Análisis de puntos focales

La epidermis está constantemente expuesta a estrés ambiental, como por ejemplo patógenos. Cuando los patógenos penetran en exeso las capas más externas de la piel (llamada barrera epitelial), se desencadena una respuesta inmune, que, por un lado, disminuye la carga patogénica (por ejemplo, por inducción de la producción de antibióticos naturales), pero por el otro, debilita el tejido (por ejemplo, por la inducción de la degradación de componentes celulares y la inhibición de la recuperación de la barrera epitelial), permitiendo la infiltración de más estímulos patogénicos. Mantener el balance entre el combate a patógenos y la cohesión del tejido es importante para mantener la homeostasis, pues se ha observado que una piel demasiado permeable y/o un debilitamiento en el combate a patógenos puede llevar

al desarrollo de enfermedades de la piel, como por ejemplo la dermatitis atópica. En el artículo [3] se propone un modelo matemático que describe la red de regulación de los patógenos que invaden la piel. En este modelo (2Sistemas híbridos: Análisis de puntos focales equation.2.2b, se consideran las interacciones dinámicas entre los patógenos infiltrados ($P(t)$) y la barrera epidérmica ($B(t)$), así como la activación tipo *switch biestable* de la respuesta inmune por $P(t)$, mediada por receptores del sistema inmune innato $R(t)$ (que inducen la secreción de antibióticos naturales y también la inhibición de la recuperación de la barrera epidérmica) y por las proteasas $K(t)$ (que inducen la degradación de la barrera epidérmica) (ecuación 3Sistemas híbridos: Análisis de puntos focales equation.2.3):

$$\frac{dP(t)}{dt} = \underbrace{P_{env} \frac{\kappa_P}{1 + \gamma_B B(t)}}_{\text{Infiltración de patógenos}} - \underbrace{\alpha_I R(t) P(t)}_{\text{muerte por antibióticos naturales}} - \underbrace{\delta_P P(t)}_{\text{muerte natural}}, \quad (2a)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = \underbrace{\kappa_B \frac{1}{1 + \gamma_R R(t)} (1 - B(t))}_{\text{recuperación (representación fenomenológica)}} - \underbrace{\delta_B K(t) B(t)}_{\text{degradación por proteasas}} \quad (2b)$$

$$(R(t), K(t)) = \begin{cases} (0, 0) & \text{if } P(t) < P^- \text{ or } P^- \leq P(t) \leq P^+ \text{ and } R(t^-) = R_{off}, \\ (R_{on}, K_{on} = m_{on} P(t) - \beta) & \text{if } (P(t) > P^+) \text{ or } (P^- \leq P(t) \leq P^+ \text{ and } R(t^-) = R_{on}) \end{cases} \quad (3)$$

1. El acople entre las ecuaciones diferenciales 2Sistemas híbridos: Análisis de puntos focales equation.2.2b y la ecuación algebraica 3Sistemas híbridos: Análisis de puntos focales equation.2.3 corresponde a un sistema híbrido, que presupone una separación de escalas temporales. ¿Cuáles son las variables del modelo que se asumen que cambian significativamente (de hecho, infinitamente) más rápido que las otras? ¿Es válida esta aproximación, asumiendo que se sabe que $S(t)$ y $B(t)$ cambian mucho más lentamente (de días a semanas) que $R(t)$ y $K(t)$ (minutos a horas)?
2. ¿Por qué decimos que la recuperación de la barrera está modelada de manera fenomenológica? ¿Qué tipo de sistemas biológicos presentan (auto)recuperación, y cómo los modelarías? **Hint:** piensa en la adaptación perfecta.
3. La ecuación 3Sistemas híbridos: Análisis de puntos focales equation.2.3 es una aproximación fenomenológica de un diagrama de bifurcación bi-estable. Haz un esquema de este diagrama de bifurcación, anotando los parámetros de bifurcación P^+ , P^- . ¿Qué tipo de sistemas biológicos presentan bi-estabilidad? Da un ejemplo de un modelo mecanisita que presente este comportamiento.
4. ¿Qué comportamientos cualitativos puede presentar el sistema híbrido, dado por ecuaciones 2Sistemas híbridos: Análisis de puntos focales equation.2.2b y 3Sistemas híbridos: Análisis de puntos focales equation.2.3? ¿De qué depende? (**Hint:** piensa en los puntos focales de los sub-sistemas)
5. Explora los efectos de alteraciones de κ_P y α_I sobre el comportamiento a largo plazo del sistema híbrido. **Hint:** Usa \mathbb{R} para variar sistemáticamente los valores de estos dos parámetros de bifurcación, $\kappa_P = [0, 1]$ y $\alpha_I = [0, 0.3]$. Empieza por escribir un *pseudocódigo*, en el que anotes cada uno de los pasos de tu algoritmo. Considera los parámetros $P_{env} = 95$, $\gamma_B = 1$, $\delta_P = 1$, $\kappa_B = 0.5$, $\gamma_R = 10$, $\delta_B = 0.1$, $R_{on} = 16.7$, $P^+ = 40$, $P^- = 26.6$, $m = 6.71$ y $\beta = 6.71$

6. Considera los parámetros:

- $\kappa_P = .6, \alpha_I = 0.25$
- $\kappa_B = 0.6, \alpha_I = 0.0325$
- $\kappa_B = 0.9, \alpha_I = 0.25$
- $\kappa_B = 0.9, \alpha_I = 0.0325$

Y las condiciones iniciales $P(0) = 41$ o $P(0) = 55$; y $B(0) = 1$. Dado tu análisis anterior, ¿qué comportamientos cualitativos esperas?

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] M Scheffer, S Carpenter, J A Foley, C Folke, and B Walker. Catastrophic shifts in ecosystems. *Nature.*, 413(6856):591, 2001.
- [3] Elisa Domínguez-Hüttlinger, 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.