

Modelos booleanos para estudiar la plasticidad de las células T

Respuestas

Elisa Domínguez Hüttinger

September 17, 2020

Código: Analisis_RedDiferenciacionCelulasTMarianaEsther.txt

1. Cuando todos los inputs ambientales=0, esta red converge a 13 atractores, de los cuales 8 no tienen a Gata3 expresado. Sus cuencas de atracción abarcan el 99% del espacio fase, sugiriendo que, efectivamente, un ambiente sin citocinas pro-inflamatorias no favorece la expresión de Gata3.

Algoritmo:

- (a) Definir red con un ambiente sin citocinas (`fixGenes`)
 - (b) Obtener los atractores (`getAttractors`)
 - (c) Obtener número de atractores (`max(attr$stateInfo$attractorAssignment)`)
 - (d) Contar el número de atractores co Gata3=on (`for, if`)
 - (e) Cuantificar el tamaño de sus cuencas de atracción (`for, if`)
 - (f) Normalizar por tamaño del dominio de la red (2^n)
2. Cuando sólo IL4 está prendido, las cuencas de atracción de los atractores con Gata3 prendido abarcan sólo el 2.1%. Cuando sólo IL2 está prendido, abarcan el 1.2%. Cuando ambas citocinas están presentes, vemos que el 61.6% de los atractores tienen encendido Gata3. Esto sugiere que, efectivamente, IL4 y IL2 favorecen la diferenciación de células T a Th2, de una manera **sinérgica**. Vemos también que hay **bi-estabilidad**, ya que en presencia de IL2 y IL4, vemos varios (poco más de la mitad) estados estables, con Gata3 prendido, y también varios con Gata3 apagado.

Algoritmo: Como en la pregunta anterior, pero con IL4 y o IL2 prendidos.

3. El cambio es inmediato; una vez que prendeos IL2 e IL4, el estado está en la cuenca de atracción del atractor con IL2 e IL4 prendidos.

Algoritmo:

- (a) Preallocar la matrix (`time_to_attr=matrix(0,1, 13))`)
- (b) Definir una condición inicial apropiada: (`getAttractorSequence`) (elejir un atractor del 1 al 13 de esta subred) (`ci[,c(14,15)]=1` (y fijar IL2e y IL4e=1)

- (c) Obtener la dinámica de esta condición inicial a su atractor (`getPathToAttractor`)
- (d) Checar si el atractor al que converge tiene `Gata3=1` (`jj=length(path[,3])`) (`path[jj,3]==1`) (la respuesta debe ser `(TRUE)`)
- (e) Checar si este atractor es uno de los atractores cuando IL2e y IL4e están prendidos (pregunta 2) (usar `while`)
- (f) ¿En qué paso entró a la cuenca de atracción de este atractor? (usar dos `while` y un `if` anidados)

En conjunto, estos resultados sugieren que la red de regulación de células T propuesta en el artículo:

M. E. Martinez-Sanchez, L. Mendoza, C. Villarreal, and E. R. Alvarez-Buylla, “A Minimal Regulatory Network of Extrinsic and Intrinsic Factors Recovers Observed Patterns of CD4+ T Cell Differentiation and Plasticity,” *PLoS Comput. Biol.*, vol. 11, no. 6, pp. 1–23, 2015.

subyace la plasticidad, robustez y variabilidad fenotípica las células T en respuesta a ambientes pro-inflamatorios.