

Matemática de los Sistemas Biológicos

Práctica 4

F. M. Cabrera

21 de junio de 2021

Todo el código implementado en esta practica puede encontrarse [acá](#).

Ejercicio 1 - Modelo de Goodwin

Tenemos un mecanismo de regulación de la expresión de un gen, descrito por

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m g_R(p) - \beta_m m \quad (1)$$

$$\frac{de}{dt} = \alpha_e m - \beta_e e \quad (2)$$

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p e - \beta_p p \quad (3)$$

donde m es la concentración del mRNA, que produce la enzima e , la cual contribuye a la producción de una proteína p . La regulación está controlada por la proteína, con una función de represión de la forma:

$$g_R(p) = \frac{a}{b + cp^h}. \quad (4)$$

En la Fig. 1 se observan los resultados de la simulación numérica realizada para distintos valores del parámetro de Hill h , fijando los valores del resto de los parámetros a $\alpha_m = \alpha_e = \alpha_p = 1$, $a = b = c = 1$ y $\beta_m = \beta_e = \beta_p = 0,1$. Luego de un periodo transitorio, se observa que para $h = 8$ y $h = 12$ las oscilaciones son sostenidas, con una mayor amplitud para $h = 12$, mientras que para $h = 6$ las oscilaciones son amortiguadas y terminan desapareciendo.

En la Fig. 2 se observan los mismos resultados que en la Fig. 1 pero para tiempos mas largos, de manera de observar en detalle el periodo estacionario del sistema. Se observa que para $h = 7$ las oscilaciones continúan disminuyendo su amplitud, al igual que para $h = 8$ (aunque puede suceder que aun no se haya alcanzado el estado estacionario), pero para $h = 10$ y $h = 14$ las oscilaciones ya son sostenidas.

Luego, utilizando un valor de $h = 10$ en el cual se observaran oscilaciones, se busco estudiar el efecto en la dinámica del sistema al aumentar la degradación β de las distintas concentraciones. El resto de parámetros α_i y a , b y c se mantuvieron iguales y se utilizo el mismo valor de la degradación tanto para el mRNA, la proteína y la enzima. En la Fig. 3 se observan los resultados obtenidos para valores de β iguales a 0,1, 0,5 y 1. Al aumentar el valor de β a 0,5, primero se observa que las oscilaciones aumentan tanto su frecuencia como su amplitud respecto a las oscilaciones observadas para $\beta = 0,1$. Luego, al continuar aumentando β , se observa que las oscilaciones desaparecen para todas las concentraciones.

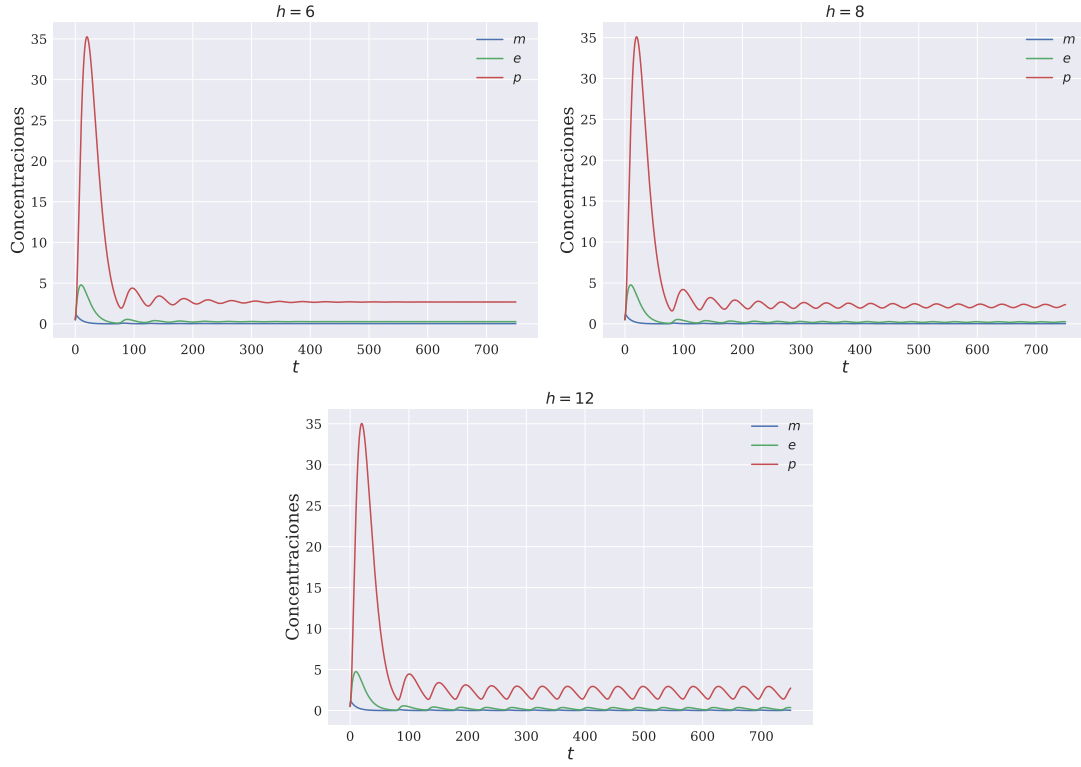


Figura 1: Evolución de las concentraciones de mRNA, proteína y enzima para distintos valores del parámetro de Hill h . Luego de un periodo transitorio, se observa que para $h = 8$ y $h = 12$ las oscilaciones son sostenidas, con una mayor amplitud para $h = 12$, mientras que para $h = 6$ las oscilaciones son amortiguadas y terminan desapareciendo.

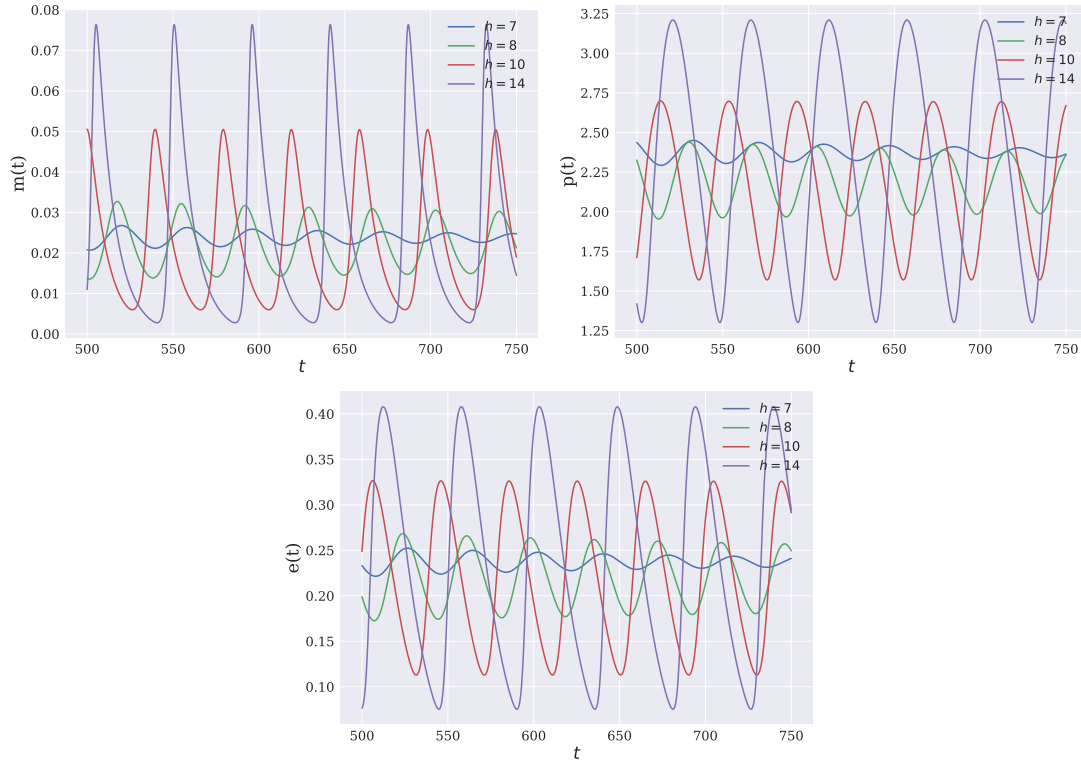


Figura 2: Estado estacionario de las concentraciones de mRNA, proteína y enzima para distintos valores del parámetro de Hill h . Se observa que para $h = 7$ las oscilaciones continúan disminuyendo su amplitud, al igual que para $h = 8$ (aunque puede suceder que aun no se haya alcanzado el estado estacionario), pero para $h = 10$ y $h = 14$ las oscilaciones ya son sostenidas.

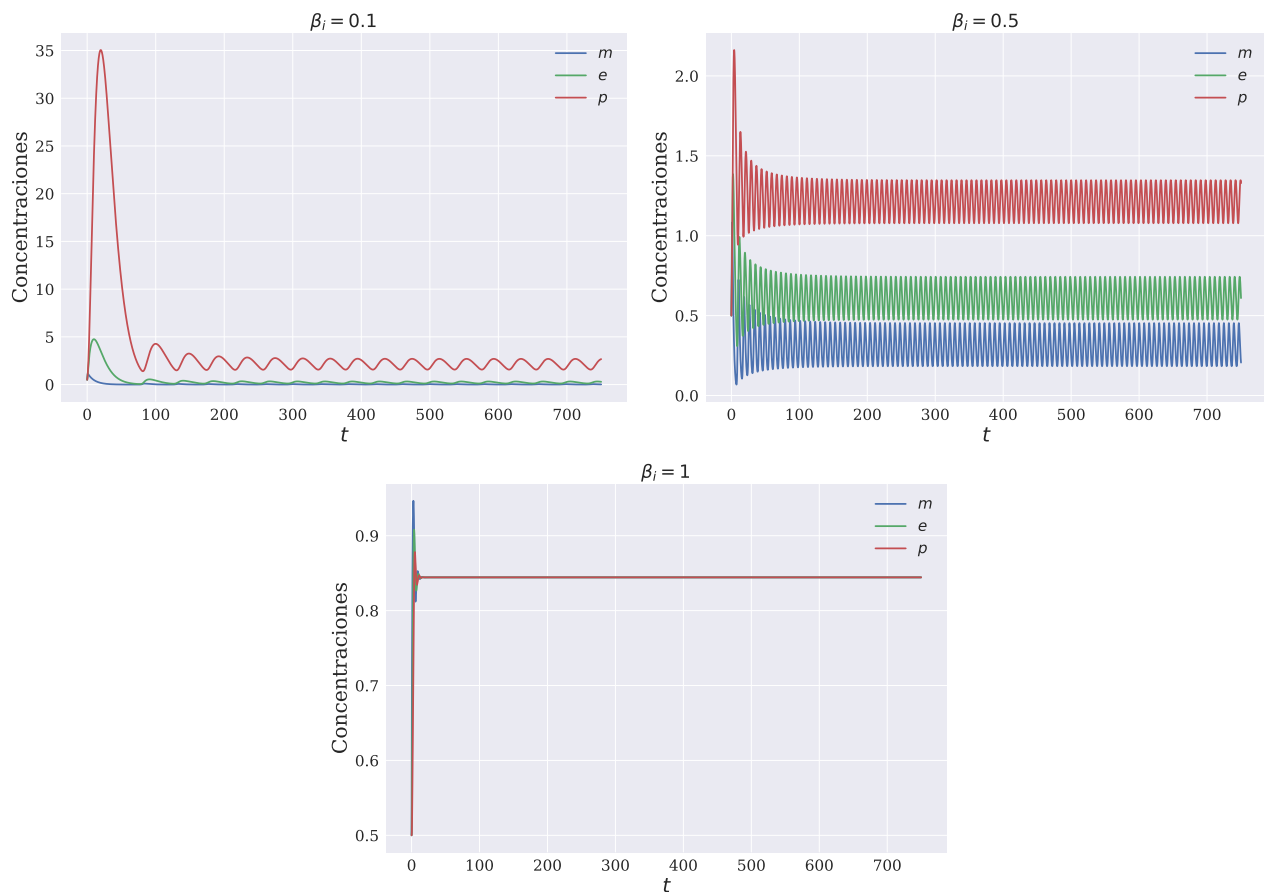


Figura 3: Evolución de las concentraciones de mRNA, proteína y enzima para distintos valores del parámetro β , tomando $h = 10$. Al aumentar el valor de β a 0,5, primero se observa que las oscilaciones aumentan tanto su frecuencia como su amplitud respecto a las oscilaciones observadas para $\beta = 0,1$. Luego, al continuar aumentando β , se observa que las oscilaciones desaparecen para todas las concentraciones.

Ejercicio 2

Pasamos a estudiar la dinámica de un sistema de dos genes con represión mutua:

$$\frac{dm_1}{dt} = \alpha_m g_R(p_2) - \beta_m m_1 \quad (5)$$

$$\frac{dm_2}{dt} = \alpha_m g_R(p_1) - \beta_m m_2 \quad (6)$$

$$\frac{dp_1}{dt} = \alpha_p m_1 - \beta_p p_1 \quad (7)$$

$$\frac{dp_2}{dt} = \alpha_p m_2 - \beta_p p_2 \quad (8)$$

donde las funciones de represión son iguales para ambas especies y vienen dadas por la Ec. 4.

Consideramos el caso en donde $\beta_p \ll \beta_m$, con lo cual la dinámica de las proteínas es mucho más lenta que la del mRNA, de manera que este último llegará mucho antes al estado estacionario, con lo cual podemos considerar que $\frac{dm_1}{dt} = \frac{dm_2}{dt} \approx 0$. Bajo estas condiciones, podemos obtener de las Ec. 5 y 6 que

$$m_1 = \frac{\alpha_m}{\beta_m} g_R(p_2) \quad (9)$$

$$m_2 = \frac{\alpha_m}{\beta_m} g_R(p_1) \quad (10)$$

y reemplazando este resultado en las Ec. 7 y 8 obtenemos el sistema reducido a dos variables

$$\frac{dp_1}{dt} = \frac{\alpha_p \alpha_m}{\beta_m} g_R(p_2) - \beta_p p_1 \quad (11)$$

$$\frac{dp_2}{dt} = \frac{\alpha_p \alpha_m}{\beta_m} g_R(p_1) - \beta_p p_2. \quad (12)$$

No podemos obtener los puntos fijos de este sistema de manera analítica, pero podemos obtenerlos a partir de la intersección de las nulclinas, las cuales podemos obtener igualando a cero las derivadas temporales de las Ec. 11 y 12, obteniendo

$$p_1^* = \frac{\alpha_p \alpha_m}{\beta_p \beta_m} g_R(p_2) \quad (13)$$

$$p_2^* = \frac{\alpha_p \alpha_m}{\beta_p \beta_m} g_R(p_1). \quad (14)$$

Para además de encontrar los puntos fijos, poder estudiar su estabilidad, se simuló el sistema utilizando los siguientes parámetros: $a = c = 1$, $\alpha_m = \alpha_p = 1$, $\beta_m = 1$ y $\beta_p = 0,001$ (de manera que sea válido la aproximación $\beta_p \ll \beta_m$) y el parámetro de Hill utilizado fue de $h = 3$. En cuanto al parámetro b , se buscó realizar un barrido del mismo para estudiar la bifurcación que produce la sensibilidad en la función de represión. Para cada simulación, además de obtener los puntos fijos como la intersección de las nulclinas, se realizó un **StreamPlot** para analizar su estabilidad.

En la Fig. 4 se observan los resultados obtenidos para b igual a 100, 170 y 300. Para $b = 300$ se observa un punto de equilibrio estable. Al disminuir b , se observa que el efecto en las nulclinas es que las pendientes de las curvas en el punto de equilibrio comienzan a igualarse, lo cual puede observarse para los resultados obtenidos con $b = 170$. Una vez igualadas, al seguir disminuyendo el valor de b se observa la aparición de dos nuevos puntos de equilibrio. Estos dos nuevos puntos de equilibrio son estables, mientras que el punto de equilibrio en $p_1^* = p_2^*$ cambia de estabilidad, convirtiéndose en un equilibrio inestable. De esta manera, vemos que para b "grandes" tenemos un comportamiento monoestable y al aumentar b pasamos a un comportamiento biestable con dos puntos de equilibrio.

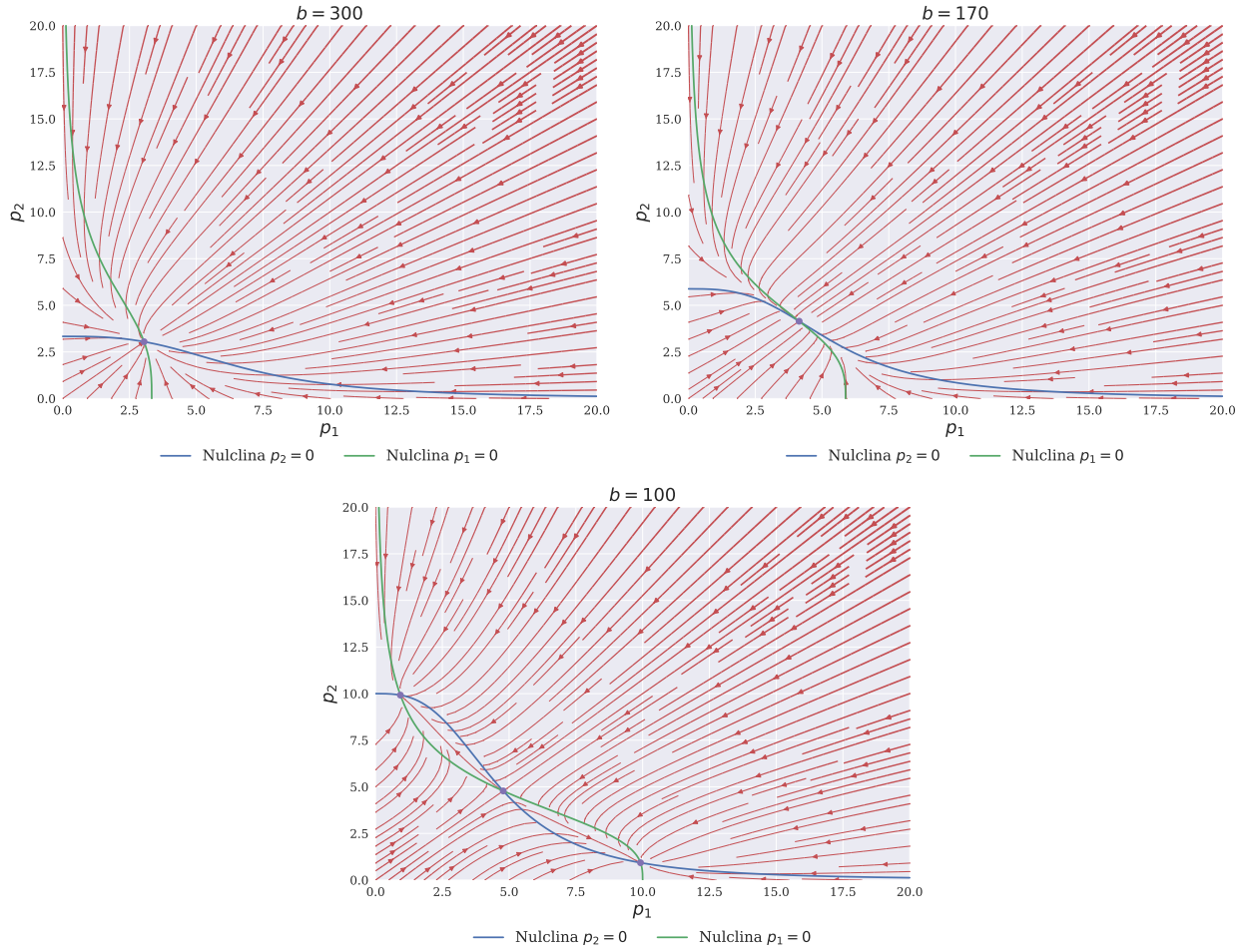


Figura 4: Se observan las nulclinas del sistema para distintos valores del parametro b , ademas de un **StreamPlot** para visualizar la estabilidad de los puntos fijos. Observamos que para $b = 300$ el sistema tiene un solo punto de equilibrio estable, mientras que al disminuir b el sistema posee 3 puntos de equilibrio, dos de ellos estables.