Práctica: Sistemas continuos multi-estables

En esta práctica, regresaremos al tema de la multi-estabilidad en sistemas biológicos, pero, esta vez, desde el punto de vista de modelos matemáticos continuos (específicamente, con ecuaciones diferenciales). Para ello, revisaremos a detalle el modelo matemático:

$$\dot{x}_1 = \alpha_1(1 - x_1) - \frac{\beta_1 x_1 (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}{K_1 + (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}, \quad \dot{y}_1 = \alpha_2(1 - y_1) - \frac{\beta_2 y_1 x_1^{\gamma_2}}{K_2 + x_1^{\gamma_2}}.$$

propuesto en:

Angeli, D., Ferrell, J. E. & Sontag, E. D. Detection of multistability, bifurcations, and hysteresis in a large class of biological positive-feedback systems. PNAS 101, 1822–7 (2004).

Preguntas:

1) ***De la ecuación a la gráfica:*** Considera el Sistema de ecuaciones diferenciales que se analiza en el artículo:

$$\dot{x}_1 = \alpha_1 x_2 - \frac{\beta_1 x_1 (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}{K_1 + (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}, \quad \dot{x}_2 = -\alpha_1 x_2 + \frac{\beta_1 x_1 (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}{K_1 + (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}$$

$$\dot{y}_1 = \alpha_2 y_2 - \frac{\beta_2 y_1 x_1^{\gamma_2}}{K_2 + x_1^{\gamma_2}}, \quad \dot{y}_2 = -\alpha_2 y_2 + \frac{\beta_2 y_1 x_1^{\gamma_2}}{K_2 + x_1^{\gamma_2}}.$$

a) ¿de cuántas dimensiones es este sistema?
b) ¿cuántas reacciones hay, qué representan, y cómo afectan éstas la razón de cambio de cada una de las variables?

   Hints:

   I. El sistema está cerrado; es decir, que no hay producción de *novo* ni degradación de x_i ni de y_i (i=1,2); sólo activación y de-activación.

II. La reacción $\frac{\beta_1 x_1 (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}{K_1 + (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}$, representa una retroalimentación negativa de y_1 sobre x_1: y_1 está modulando la conversión de x_1 de regreso a x_2. Este efecto de y_1 sobre x_1 es saturante (i.e., llega a un máximo), lo que se representa como $v*y_1^{\gamma}/(K_1+v*y_1^{\gamma})$. La constante v representa la intensidad o fuerza de esta retroalimentación. El exponente γ representa cooperatividad en el sistema; si γ es mayor a 1, podemos pensar que se requiere más de una molécula de y_1 para que se lleve a cabo la reacción.

c) Realiza una gráfica que represente este sistema de ecuaciones diferenciales.

2) ***Ecuaciones de conservación para reducir el sistema:*** En la pregunta anterior, vimos que el sistema

$$\dot{x}_1 = \alpha_1 x_2 - \frac{\beta_1 x_1 (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}{K_1 + (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}, \quad \dot{x}_2 = -\alpha_1 x_2 + \frac{\beta_1 x_1 (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}{K_1 + (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}$$

$$\dot{y}_1 = \alpha_2 y_2 - \frac{\beta_2 y_1 x_1^{\gamma_2}}{K_2 + x_1^{\gamma_2}}, \quad \dot{y}_2 = -\alpha_2 y_2 + \frac{\beta_2 y_1 x_1^{\gamma_2}}{K_2 + x_1^{\gamma_2}}.$$

está cerrado; es decir, que no hay producción de novo ni degradación de xi ni de yi (i=1,2); sólo activación y de-activación. Esto significa que x_1+x_2=constante, y que y_1+y_2=constante.

a) Formalmente, es decir, en el modelo matemático, ¿cómo podemos ver esto? (Hint: fíjate la suma de las derivadas).

b) Las ecuaciones x_1+x_2=constante y y_1+y_2=constante se llaman ecuaciones de conservación, e implican que podemos expresar x_2 y y_2 en términos de x_1 y de y_1, respectivamente, y con ello, nos "ahorramos" dos ecuaciones diferenciales. Explica cómo se llega entonces del sistema de 4 dimensiones al sistema 2D:

$$\dot{x}_1 = \alpha_1 (1 - x_1) - \frac{\beta_1 x_1 (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}{K_1 + (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}, \quad \dot{y}_1 = \alpha_2 (1 - y_1) - \frac{\beta_2 y_1 x_1^{\gamma_2}}{K_2 + x_1^{\gamma_2}}.$$

Con el que se trabaja en el resto del artículo.

Ahora sí, prendan `Matlab` y entremos en materia.

3) ***Dinámica del sistema:*** Usando dos condiciones iniciales *(y0_a=[x1(0), y1(0)]=[0,0] y y0_b=[0,9]):*

a. Genera tres diagramas de tiempo vs- variable y_1, para tres valores del parámetro de bifurcación v=0.75, 1 y 1.9.

b. Graficar esta misma información en un diagrama-fase; i.e. x1(t) vs y1(t). (opcional: añadir a este diagrama el campo vectorial, dado por [dx1(t)/dt, dy1(t)/dt]. Para eso, puedes usar el comando `quiver`)

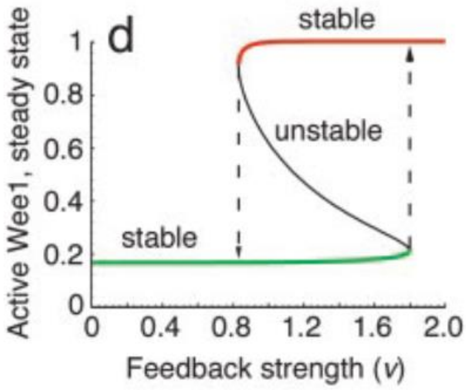
4) ***Cuencas de atracción:*** Regresemos al valor del parámetro de bifucación v=1. Probando varias condiciones iniciales, grafica, en una misma figura, las trayectorias x1(t) vs y1(t). ¿te puedes dar una idea del tamaño de las cuencas de atracción de cada uno de los atractores? ¿qué sucede si aumentas el valor de v a 1.6?

5) ***Señales de alerta temprana:*** Los sistemas bifurcantes presentan un comportamiento característico, llamado "ralentización crítica", cuando se acercan al punto de bifurcación. ¿podemos ver algo así en este sistema? Para comprobarlo, grafica, en la misma figura, t vs y1(t) para v=0.2:0.1:1. ¿qué observas?

6) ***Biestabilidad e histéresis:*** Si graficáramos los puntos de equilibrio del sistema de ecuaciones

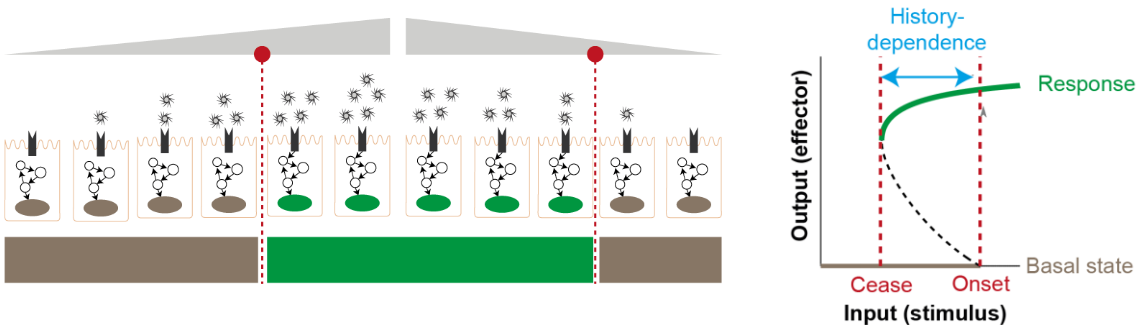
$$\dot{x}_1 = \alpha_1(1 - x_1) - \frac{\beta_1 x_1(\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}{K_1 + (\nu \cdot y_1)^{\gamma_1}}, \quad \dot{y}_1 = \alpha_2(1 - y_1) - \frac{\beta_2 y_1 x_1^{\gamma_2}}{K_2 + x_1^{\gamma_2}}.$$

Vs. El parámetro de bifurcación *v*, obtendríamos[1] la figura:



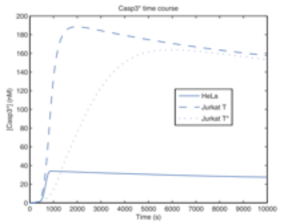
a) Describan con sus palabras qué sucede cuando v es mayor a 0.8 y menor a 1.8.

b) (acá viene un gran rollo de teoría; léanlo, es importante. la última pregunta es sólo el último enunciado de todo el texto): Decimos que sistemas que presentan dos puntos de equilibrio estables, como éste, tienen un tipo de **memoria** llamada **histéresis**, pues cuando el input o parámetro de bifurcación (v en este caso) está entre los dos **valores umbral** (0.8 y 1.8 en este caso), el output del sistema (punto de equilibrio estable) puede ser uno (bajo) o el otro (alto); esto depende de los **valores anteriores del parámetro de bifurcación**: Si los valores anteriores son bajos, output es bajo, y viceversa:

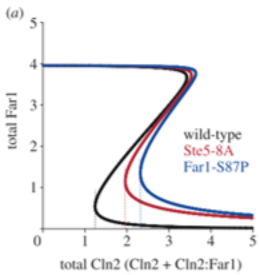


Este tipo de comportamientos son sumamente relevantes en biología, pues subyacen decisiones fenotípicas abruptas en respuesta a estímulos (ambientales) continuos. Ejemplos de sistemas bi-estables incluyen la regulación de la apoptosis,

[1] No lo hacemos en esta práctica, pues: 1) aunque el sistema parece sencillo, es ya lo suficientemente no lineal como para no tener solución analítica, y 2) obtener soluciones numéricas requiere de un tipo de algoritmos, llamados "de continuación" que no podemos ver en el curso por falta de tiempo.



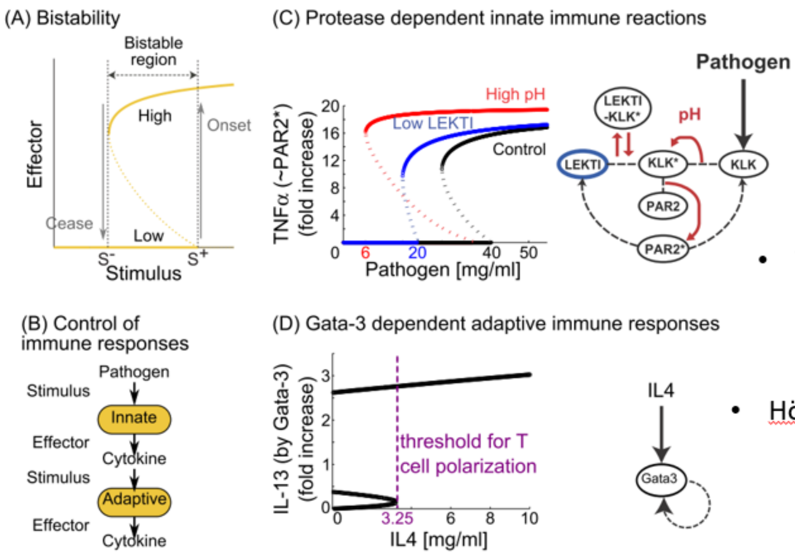
- **Apoptosis:**
  - Harrington HA, et al Theor Biol Med Model 2008 [cited 2012 Jun 22];5:26.
  - Eissing T. J Biol Chem 2004;279.



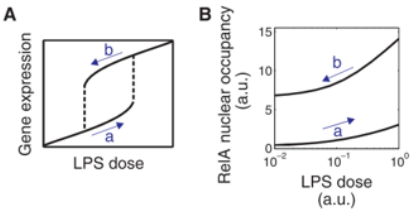
- **Entrada al ciclo celular:**
  - Zhang, T., Schmierer, B., & Novak, B. (2011). Open Biology, 1, 110009–110009.

la entrada a ciclo celular, y la respuesta inmune ante estímulos ambientales, entre otros.

Respuesta inmune ante estímulos ambientales



- Tanaka RJ et al PLoS One 2011
- Höfer T et al, 2002;99:9364–8.

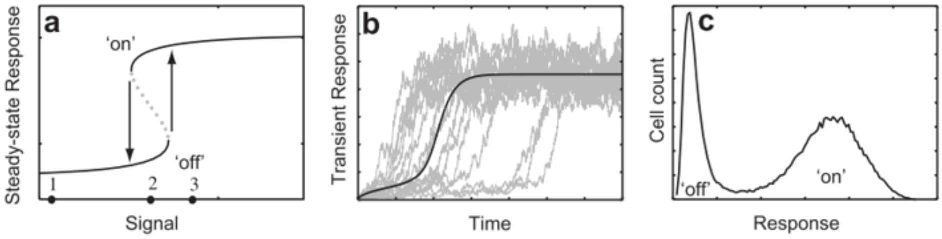


- Sung MH, et al Sci Signal 2014;7:ra6.

Quizás se preguntarán cómo se puede ver experimentalmente que un sistema es bi-estable.

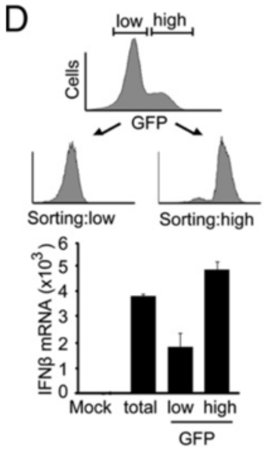
Pues, básicamente, esperaríamos encontrar *distribuciones bimodales:*

¿Cómo se observa experimentalmente?
O, ¿Qué sugiere que haya bi-estabilidad?
Single cell: Distribuciones bimodales

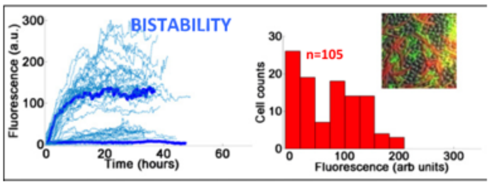


Tiwari A, Ray JCJ, Narula J, Igoshin O a. Bistable responses in bacterial genetic networks: designs and dynamical consequences. 2011, 31:76–89.

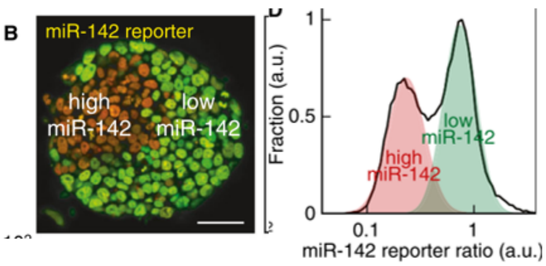
Ejemplos de distribuciones bimodales



- Hwang S et al. Biphasic RLR – IFN- β Response Controls the Balance between Antiviral Immunity and Cell Damage. J Immunol 2013;190:1192–200.



- Espinar L, Dies M, Cagatay T, Suel GM, García-Ojalvo J. Circuit-level input integration in bacterial gene regulation. PNAS 2013;110.



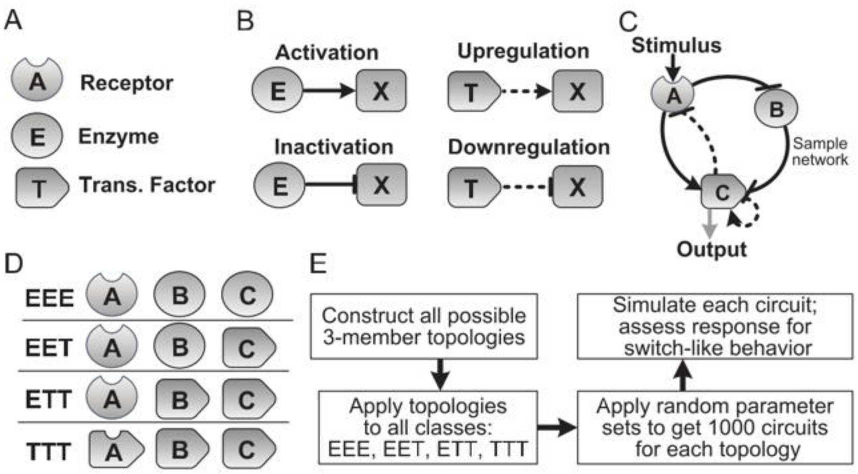
- Sladitschek HL, Neveu PA. The bimodally expressed microRNA miR- 142 gates exit from pluripotency. Mol Syst Biol 2015;1–16.

Notas*: --Reproducción in silico de estas distribuciones: Versión estocástica*
-- no todos los sistemas bimodales son biestables
To T-L, Maheshri et al, Science 2010

… aunque no todas las distribuciones bimodales implican bi-estabilidad!

Bueno, espero haberlos convencido de que sistemas biológicos bi-estables son frecuentes e importantes. Entonces, una pregunta relevante es: ¿qué tipo de circuitería/red genera sistemas bi-estables? Mucha gente se ha hecho esta pregunta, y se ha abordado desde varias perspectivas, incluyendo métodos de fuerza bruta:

¿Es posible asociar estructuras de red a bi-estabilidad?
Método de fuerza bruta



Shah N A y Sarkar CA. Robust network topologies for generating switch-like cellular responses. PLoS Comput Biol 2011;7:e1002085

Métodos algebráicos (mucho más elegantes, pero complicados y con resultados no totalmente generalizables):

¿Es posible asociar estructuras de red a bi-estabilidad?

Vs. Dependencia paramétrica de las EDOs

Un método más elegante:

Chemical Reaction Network Theory CRNT (Feinberg *et al*)

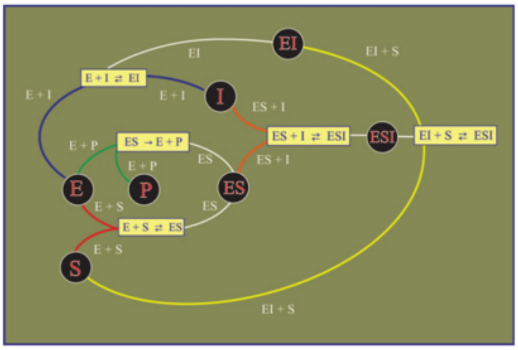


Fig. 3. The SR graph for Table 1, entry 4 (mixed inhibition).

$E + S \rightleftarrows ES \rightarrow E + P$ $E + I \rightleftarrows EI$ $ES + I \rightleftarrows ESI \rightleftarrows EI + S$	Elementary enzyme catalysis with mixed inhibition: $S \rightarrow P$

Theorem. Consider a reaction network for which the SR graph has both of the following properties. (i) Each cycle in the graph is a 1-cycle, an odd-cycle, or both. (ii) No c-pair is split by two even-cycles. For such a reaction network, the corresponding mass- action differential equations cannot admit more than one positive steady state, no matter what (positive) values the rate constants, effluent coefficients, or species supply rates take.

- **Craciun G, Tang Y, Feinberg M. Understanding bistability in complex enzyme-driven reaction networks. PNAS 2006;103:8697–702.**

- Caciun G, Feinberg M. Multiple equilibria in complex chemical reaction networks 2005, SIAM J Appl Math;65:1526–46.
- MacLean AL, Rosen Z, Byrne HM, Harrington H a. Parameter-free methods distinguish Wnt pathway models and guide design of experiments. Proc Natl Acad Sci 2015;112:2652–7.

lo que se ha encontrado es que, en general, para generar bi-estabilidad se requiere **retroalimentación positiva y cooperatividad.**

Última pregunta:

¿pueden encontrar estos dos elementos (retroalimentación positiva y cooperatividad) en el sistema que acaban de analizar?

------------------ F I N--------------------------