

Biología de sistemas

Ejercicios

Elisa Domínguez-Hüttinger

Contents

1	Sistemas continuos multi-estables	2
1.1	De la ecuación a la gráfica	2
1.2	Ecuaciones de conservación para reducir el sistema	3
1.3	Dinámica del sistema	3
1.4	Cuencas de atracción	3
1.5	Señales de alerta temprana (1)	4
1.6	Biestabilidad e histéresis	4
1.7	Respuestas	7
2	Simulación y análisis de modelos estocásticos	17
2.1	Del diagrama de reacciones a la ecuación	19
2.2	Ecuación determinista	19
2.3	Ruido intrínseco: Simulaciones de Gillespie	19
2.4	Respuestas	20
3	Pregunta abierta: Predicción de catástrofes con modelos estocásticos	22
4	Para sus propios proyectos	23
4.1	Plantear la red de interacciones	23
4.2	Formalización	23
4.3	¿Qué análisis queremos hacer?	24
4.4	Resultados esperados	25

1 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 propuesto en [1]:

$$\dot{x}_1 = \alpha_1(1 - x_1) - \frac{\beta_1 x_1 (\nu y_1)^{\gamma_1}}{K_1 + (\nu y_1)^{\gamma_1}} \quad (1a)$$

$$\dot{y}_1 = \alpha_2(1 - y_1) - \frac{\beta_2 y_1 x_1^{\gamma_2}}{K_2 + x_1^{\gamma_2}} \quad (1b)$$

1.1 De la ecuación a la gráfica

Considera el Sistema de ecuaciones diferenciales que se analiza en el artículo:

$$\dot{x}_1 = \alpha_1 x_2 - \frac{\beta_1 x_1 (\nu y_1)^{\gamma_1}}{K_1 + (\nu y_1)^{\gamma_1}}, \quad (2a)$$

$$\dot{x}_2 = -\alpha_1 x_2 + \frac{\beta_1 x_1 (\nu y_1)^{\gamma_1}}{K_1 + (\nu y_1)^{\gamma_1}}, \quad (2b)$$

$$\dot{y}_1 = \alpha_2 y_2 - \frac{\beta_2 y_1 x_1^{\gamma_2}}{K_2 + x_1^{\gamma_2}} \quad (2c)$$

$$\dot{y}_2 = -\alpha_2 y_2 + \frac{\beta_2 y_1 x_1^{\gamma_2}}{K_2 + x_1^{\gamma_2}} \quad (2d)$$

1. ¿De cuántas dimensiones es este sistema?
2. ¿Cuántas reacciones hay, qué representan, y cómo afectan éstas la razón de cambio de cada una de las variables? Hint: La reacción $\frac{\beta_1 x_1 (\nu y_1)^{\gamma_1}}{K_1 + (\nu y_1)^{\gamma_1}}$ 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 $\frac{(\nu y_1)^{\gamma_1}}{K_1 + (\nu y_1)^{\gamma_1}}$. La constante ν representa la intensidad o fuerza de esta retroalimentación. El exponente γ_1 representa cooperatividad en el sistema; si γ_1 es mayor a 1, podemos pensar que se requiere más de una molécula de y_1 para que se lleve a cabo la reacción.

- ¿qué puedes decir de $\dot{x}_1 + \dot{x}_2$, así como de $\dot{y}_1 + \dot{y}_2$? ¿qué interpretación biológica tiene esto (en términos de producción de novo / degradación)?.
- Realiza una gráfica que represente la red regulatoria representada por este sistema de ecuaciones diferenciales. ¿a qué estructura de control corresponde?

1.2 Ecuaciones de conservación para reducir el sistema

En la pregunta anterior, vimos que el sistema 2 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. Esto significa que $x_1 + x_2 = \text{constante } 1$, y que $y_1 + y_2 = \text{constante } 2$.

- Formalmente, es decir, en el modelo matemático, ¿cómo podemos ver esto? (Hint: fíjate la suma de las derivadas).
- Las ecuaciones $x_1 + x_2 = \text{constante } 1$, y $y_1 + y_2 = \text{constante } 2$ 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 (eq. 2 al sistema 2D (eq. 1) con el que se trabaja en el resto del artículo.

Ahora sí, prendan su computadora y entremos en materia.

1.3 Dinámica del sistema

Usando dos condiciones iniciales ($[x_1(0), y_1(0)] = [0, 0]$ y $[0, 9]$):

- Genera tres diagramas de tiempo vs- variable y_1 , para tres valores del parámetro de bifurcación $\nu = 0.75, 1$ y 1.9 .
- Grafica esta misma información en un diagrama-fase; i.e. $x_1(t)$ vs $y_1(t)$. (opcional: añadir a este diagrama el campo vectorial, dado por $[\dot{x}_1(t), \dot{y}_1(t)]$).

1.4 Cuencas de atracción

Regresemos al valor del parámetro de bifurcación $\nu = 1$. Probando varias condiciones iniciales, gráfica, en una misma figura, las trayectorias $x_1(t)$ vs $y_1(t)$. ¿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 ν a 1.6?

1.5 Señales de alerta temprana (1)

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, gráfica, en la misma figura, t vs $y_1(t)$ para $\nu = 0.2 : 0.1 : 1$, usando la condición inicial $[0, 0.9]$. ¿qué observas?

(Nota: Retomaremos esto cuando veamos cosas ruidosas).

1.6 Biestabilidad e histéresis

Concentrémonos ahora en los puntos de equilibrio ("atractores") del sistema. En preguntas pasadas vimos que, dependiendo del valor de ν (nuestro parámetro de bifurcación) el sistema de ecuaciones 1 puede converger a valores de y_{ss} bajos (cerca de cero), altos (cerca de 1) o **ambos**. Ahora, vamos a inspeccionar con más cuidado cómo la estabilidad del sistema de ecuaciones 1 depende del parámetro de bifurcación ν . Específicamente, vamos a construir un **diagrama de bifurcaciones** de ν vs. y_{ss} . Para ello, usaremos `grind.r`, una implementación de un algoritmo de continuación numérica en `R` (pueden consultar detalles en: <http://theory.bio.uu.nl/rdb/grind.html>).

Diagrama de bifurcación en R (con GrindR)

```
1 source('Grind.r') # descargado de
2   {http://theory.bio.uu.nl/rdb/grind.html}
3
4 # definir la funcion
5 model <- function(t, state, parms){
6   with(as.list(c(state,parms)), {
7     dx = alpha1*(1-x)-beta1*x*(v*y)^gamma1/(K1+(v*y)^gamma1)
8     dy = alpha2*(1-y)-beta2*y*x^gamma2/(K2+x^gamma2)
9     return(list(c(dx, dy)))
10  })
11 }
12 # Declarar los valores de parametros que permanecen constantes
13 p <- c(alpha1=1, alpha2=1, beta1=200, beta2=10, gamma1=4,
14       gamma2=4, K1=30, K2=1, v=1)
```

```

15 # "Initial guess" para buscar raices con el algoritmo de Newton
    Raphson
16 s <- c(x=0,y=0)
17
18 # Grafica las ceroclinas para este valor de v
19 par(pty="s") #ejes cuadrados
20 plane(xmin=0, xmax=1, ymin=0, ymax=1)
21
22 # ahora obtengamos estos tres puntos de equilibrio
23 mid <- newton(s,plot=T)
24 low <- newton(c(x=1,y=0),plot=T)
25 hig <- newton(c(x=0,y=1),plot=T)
26
27 par(pty="s")
28 continue(state=hig, parms=p, odes=model, x="v", step=0.001,
    xmin=0, xmax=2,y="y", ymin=0, ymax=1.1) # log="", time=0,
    positive=TRUE, add=TRUE)
29 continue(state=low, parms=p, odes=model, x="v", step=0.001,
    xmin=0, xmax=2,y="y", ymin=0, ymax=1.1, log="", time=0,
    positive=TRUE, add=TRUE)
30 continue(state=mid, parms=p, odes=model, x="v", step=0.001,
    xmin=0, xmax=2,y="y", ymin=0, ymax=1.1, log="", time=0,
    positive=TRUE, add=TRUE)

```

Corriendo el código 1.6 obtenemos el diagrama de bifurcación representado en figura 1:

¿qué sucede cuando ν es mayor a 0.83 y menor a 1.8? 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 (ν 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 [8, 4], la entrada a ciclo celular [19], y la respuesta inmune ante estímulos ambientales [15, 9, 14], entre otros.

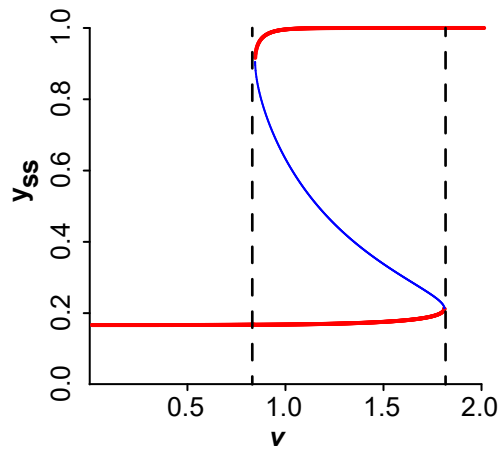


Figure 1: Diagrama de bifurcación del sistema de ecuaciones 1

Quizás se preguntarán cómo se puede ver experimentalmente que un sistema es bi-estable. Pues, básicamente, esperaríamos encontrar distribuciones bimodales [16, 10, 6, 13] ... aunque no todas las distribuciones bimodales implican bi-estabilidad [17].

En el próximo capítulo veremos cómo podemos analizar qué tipo de circuitería da lugar a qué tipo de distribuciones...

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 [12], métodos algebraicos (mucho más elegantes, pero complicados y con resultados no totalmente generalizables) [2, 3].

Lo que este tipo de estudios han 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?

1.7 Respuestas

Parte que no involucra código

1. El sistema tiene 4 dimensiones.
2. Hay cuatro reacciones:
 - R1: $\alpha_1 x_2$: conversión de x_2 a x_1 , afecta positivamente a x_1 y negativamente a x_2 .
 - R2: Conversión de x_1 a x_2 , mediada por y_1 , cooperativamente y con efecto saturado. Afecta positivamente a x_2 y negativamente a x_1 .
 - R3: $\alpha_3 y_2$, conversión de y_2 a y_1 , afecta positivamente a y_1 y negativamente a y_2 .
 - R4: Conversión de y_1 a y_2 , mediada por x_1 , cooperativamente y con efecto saturado. Afecta positivamente a y_2 y negativamente a y_1 .

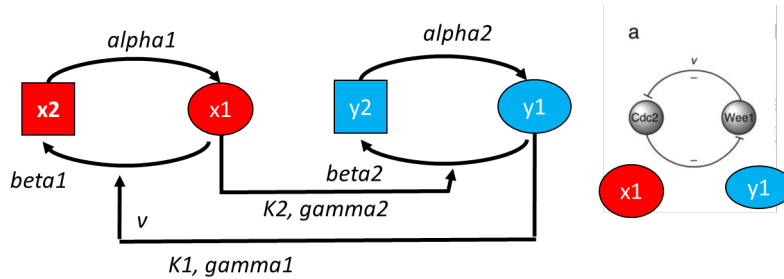


Figure 2: Red de regulación representada en 2

3. Ecuaciones de conservación para reducir el sistema
 - $\dot{x}_1 + \dot{x}_2 = 0$ y $\dot{y}_1 + \dot{y}_2 = 0$.
 - Asumimos que $x_2 = (1 - x_1)$ y $y_2 = (1 - y_1)$ (es decir, $x_{total} = y_{total} = 1$).
4. Biestabilidad e histéresis:
 - Hay dos puntos de equilibrio estables y uno inestable.
 - sí: y_1 inhibe a x_1 que a su vez inhibe a y_1 , formado, de principio a fin, un asa de retroalimentación positiva (dos inhibiciones seguidas dan una activación, menos por menos es más, ver figura 2). La cooperatividad se da por el exponente gamma mayor a 1.

Práctica 2 en R

El código para responder todas las preguntas en R:

```
1  ### Prica 2: Ansis de un sistma de ecuaciones diferenciales
2      acopladas y no lineales:
3
4  ##. Angeli, D., Ferrell, J. E. & Sontag, E. D. Detection of
5      multistability, bifurcations, and hysteresis in a large class
6      of biological positive-feedback systems. PNAS 101, 1822-7
7      (2004).
8
9  # Borrarnos todo
10 rm(list=ls())
11
12 # Nos ubicamos donde queremos
13 setwd("C:/Users/Elisa/Dropbox/Taller de Introducci a la Biolog
14     de Sistemas - CCM UNAM Nov 2018/Pricas/Prica 2 - Sistemas de
15     ecuaciones diferenciales ordinarias (EDH)")
16
17 # Instalar la paqueter que necesitamos
18 library(deSolve)
19 library(phaseR)
20
21 # Declarar los valores de partros que permanecen constantes
22 alpha1=1; alpha2=1; beta1=200; beta2=10; gamma1=4; gamma2=4;
23 K1=30; K2=1;
24 #v=1;
25
26 Angeli2004 <- function(t, y, parms){
27     #      1      2      3      4      5      6      7      8      9
28     #parms=(alpha1, alpha2, beta1, beta2, gamma1, gamma2, K1, K2, v)
29     dX <-
30         parms[1]*(1-y[1])-parms[3]*y[1]*(parms[9]*y[2])^parms[5]/(parms[7]+(parms[9]
31     dY <-
32         parms[2]*(1-y[2])-parms[4]*y[2]*y[1]^parms[6]/(parms[8]+y[1]^parms[6]);
33     list(c(dX,dY))
34 }
```



```

29 # Condiciones iniciales
30 ini_1 <- c(0,0); ini_2 <- c(0,0.9)
31
32 # Tiempo de integraci
33 tspan <- seq(from = 0, to = 10, by = 0.01)
34
35 ##### PREGUNTA 1: DINMICA DEL SISTEMA
36 #####
37 # partro de bifurcaci -
38 for (v in c(0.75, 1, 1.9)){
39
40   parms=c(alpha1, alpha2, beta1, beta2, gamma1, gamma2, K1, K2, v)
41
42   # A integrar!
43   out1 <- ode(y = ini_1, times = tspan, func = Angeli2004, parms =
44     parms)
45   plot(out1[,1], out1[,2],type = "l", ylim=c(0,1),col="red", xlab
46     = "Time", ylab = "X(t)", main = paste("v=", toString(v),
47     sep=" "))
48
49 #Ahora con la segunda condici inicial
50 out2 <- ode(y = ini_2, times = tspan, func = Angeli2004, parms =
51   parms)
52 lines(out2[,1], out2[,2],type = "l", col="blue")
53 legend=c(paste("I.C.", toString(ini_1), sep=" "),
54   paste("I.C.", toString(ini_2), sep=" "))
55
56 # Amos a este diagrama de espacio fase un campo vectorial
57 Angeli2004.flowField <- flowField(Angeli2004, xlim = c(0, 1),
58   ylim = c(0, 1), parameters = parms, points = 10, add = FALSE)
59 Angeli2004.trajectory <- trajectory(Angeli2004, y0 = ini_1, tlim
60   = c(0,10), parameters = parms, col = "blue")
61 Angeli2004.trajectory <- trajectory(Angeli2004, y0 = ini_2, tlim
62   = c(0,10), parameters = parms, col = "red")
63 }
64
65 ##### PREGUNTA 2: Cuencas de atracci #####
66

```

```

60 # partro de bifurcaci -
61 for (v in c(1, 1.6)){
62   parms=c(alpha1, alpha2, beta1, beta2, gamma1, gamma2, K1, K2,
63           v)
64
65   # Amos a este diagrama de espacio fase un campo vectorial
66   flowField(Angeli2004, xlim = c(0, 1), ylim = c(0, 1),
67             parameters = parms, points = 10, add = FALSE)
68
69   # Genera n condiciones iniciales al azar, pero sobre el men
70   ([x=0,1; y=rand] y vice versa)
71   for (ii in seq(1,20,1) ){
72     # generate 3 random numbers
73     r1=runif(1); r2=runif(1); r3=runif(1);
74
75     if (r1<0.5){
76       ini = c(as.numeric(r2<0.5), r3)
77     } else {
78       ini = c(r3, as.numeric(r2<0.5))
79     }
80
81     trajectory(Angeli2004, y0 = ini, tlim = c(0,10), parameters =
82               parms, col = "blue")
83   }
84 }
85
86 ##### PREGUNTA 3: Ses de alerta temprana #####
87
88 LineWidth=1
89 # partro de bifurcaci -
90 for (v in seq(0.2,1,0.1)){
91
92   parms=c(alpha1, alpha2, beta1, beta2, gamma1, gamma2, K1, K2, v)
93
94   # A integrar!
95   out <- ode(y = ini_2, times = tspan, func = Angeli2004, parms =
96             parms)

```

```

95  if (v==0.2){
96  plot(out[,1], out[,3],type = "l", ylim=c(0,1),col="black", xlab
    = "Time", ylab = "X(t)", lwd=LineWidth, main="Alentamiento
    crco" )
97  } else {
98  lines(out[,1], out[,3],type = "l", col="black", lwd=LineWidth)
99  }
100
101  LineWidth=LineWidth+0.5
102
103  }
104
105
106  ##### PREGUNTA 4: Diagrama de bifurcaci
    #####
107
108  # Corre el co anexo:
109  source('Grind.r') # puedes hacerlo abriolo y corriolo, o ir a la
    carpeta en la que est con setwd(..) y luego
110
111
112  # Declarar los valores de partros que permanecen constantes
113  alpha1=1; alpha2=1; beta1=200; beta2=10; gamma1=4; gamma2=4;
114  K1=30; K2=1;
115  #v=1;
116
117  model <- function(t, state, parms){
118    with(as.list(c(state,parms)), {
119      dx = alpha1*(1-x)-beta1*x*(v*y)^gamma1/(K1+(v*y)^gamma1)
120      dy = alpha2*(1-y)-beta2*y*x^gamma2/(K2+x^gamma2)
121      return(list(c(dx, dy)))
122    })
123  }
124
125
126  p <- c(alpha1=1, alpha2=1, beta1=200, beta2=10, gamma1=4,
    gamma2=4, K1=30, K2=1, v=1)
127  s <- c(x=0,y=0)
128  plane(xmax=4)
129  mid <- newton(s,plot=T)

```

```

130 low <- newton(c(x=1,y=0),plot=T)
131 hig <- newton(c(x=0,y=1),plot=T)
132
133 continue(state=hig, parms=p, odes=model, x="v", step=0.001,
      xmin=0, xmax=2,y="y", ymin=0, ymax=1.1) # log="", time=0,
      positive=TRUE, add=TRUE)
134 continue(state=low, parms=p, odes=model, x="v", step=0.001,
      xmin=0, xmax=2,y="y", ymin=0, ymax=1.1, log="", time=0,
      positive=TRUE, add=TRUE)
135 continue(state=mid, parms=p, odes=model, x="v", step=0.001,
      xmin=0, xmax=2,y="y", ymin=0, ymax=1.1, log="", time=0,
      positive=TRUE, add=TRUE)

```

Practica_2_ODEs_Angeli.R

Práctica en Matlab

Discuplen pero las figuras salen más bonitas en matlab. Acá les va el código:

```

1 function Practica_Angeli
2
3 close all
4 clear all
5 clc
6
7 %%% Ejemplo de un sistema bi-estable%%
8 % Angeli D, Ferrell JE, Sontag ED. Detection of multistability,
      bifurcations, and hysteresis in a large class of biological
      positive-feedback systems. PNAS [Internet] 2004;101:18227.
      Available from:
      http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=357011&tool=pmcentrez&ren
9
10 %% Pregunta A) Usando dos condiciones iniciales para cada
      condici (y0_a=[x1(0), y1(0)]=[0,0] y y0_b=[0,9]):
11 % i) Generar tres diagramas de tiempo vs- variable y1, para tres
      valores del partro de bifurcaci v=0.75, 1 y 1.9.
12 % ii) Graficar esta misma informaci en un diagrama-fase; i.e.
      x1(t) vs y1(t).

```

```

13  %(opcional: ar a este diagrama el campo vectorial, dado por
      [dx1(t)/dt, dy1(t)/dt]
14  %(?6 figuras).
15
16  % constant parameter values:
17  % Parametros:
18  alpha1=1; alpha2=1; beta1=200; beta2=10;gamma1=4;
19  gamma2=4; K1=30; K2=1;%v=1;
20
21  % Primero, un ansis dinco - integraci numca del sistema,
22  tspan = [0 10];
23  y0A = [0 0];
24  y0B = [0 0.9];
25
26  % for the vector plot
27  [xP,yP] = meshgrid(0:0.1:1,0:0.1:1);
28
29  figure_num=1;
30  ii=1;
31  for v=[0.75, 1, 1.9];%1.9; % 1.9 only the high steady state %1;
      bistable 0.75 only the low one
32
33  [t1,y1] = ode45(@(t,y)Angeli(t,y,v),tspan,y0A);
34  [t1,yh] = ode45(@(t,y)Angeli(t,y,v),tspan,y0B);
35
36  subplot(2,3,figure_num)
37  plot(t1,y1(:,2), 'LineWidth', ii,'Color', 'k')
38  hold on
39  plot(t1,yh(:,2), 'LineWidth', ii,'Color', 'r')
40  legend('y0 = [0 0]', 'y0 = [0 9]');
41  scatter(t1(end), y1(end,2), 'k', 'filled');
42  scatter(t1(end),yh(end,2), 'r', 'filled');
43  xlabel('t');
44  ylabel('y(t)');
45  title([' Dinca de y, v=' num2str(v)])
46  %%
47  subplot(2,3,3+figure_num)
48  plot(y1(:,1),y1(:,2), 'LineWidth', ii,'Color', 'k')
49  hold on
50  plot(yh(:,1),yh(:,2), 'LineWidth', ii,'Color', 'r')

```

```

51 scatter(y1(end,1), y1(end,2), 'k', 'filled');
52 scatter(yh(end,1), yh(end,2), 'r', 'filled');
53 dx1dt=alpha1.*(1-xP)-beta1.*xP.*(v.*yP).^gamma1./(K1+(v.*yP).^gamma1);
54 dy1dt=alpha2.*(1-yP)-beta2.*yP.*xP.^gamma2./(K2+xP.^gamma2);
55 quiver(xP, yP,dx1dt,dy1dt,4, 'b')
56 xlabel('x1(t) ');
57 ylabel('y1(t)');
58 title(['diagrama de fase, v=' num2str(v)])
59 axis square
60 xlim([0,1]);
61 ylim([0,1]);
62
63
64 figure_num=figure_num+1;
65 end
66
67 %% Pregunta B: Caracterizar las separatrices
68 % Regresemos al valor del partro de bifucaci v=1.
69 % probando varias condiciones iniciales, grafica, en una misma
    figura, las
70 % trayectorias x1(t) vs y1(t). te puedes dar una idea del tama
    de las
71 % cuencas de atracci de cada uno de los atractores? qu sucede si
72 % aumentas el valor de v a 1.6?
73
74 jj=1;
75 figure;
76 for v=[1, 1.6]
77 subplot(1,2,jj);
78 hold on
79
80 for ii=1:1:100
81
82     % generate 3 random numbers
83     r1=rand;
84     r2=rand;
85     r3=rand;
86
87     if r1<0.5
88

```

```

89     y0 = [r2<0.5 r3];
90     else
91     y0 = [r3 r2<0.5];
92     end;
93
94     [~,yBi] = ode45(@(t,y)Angeli(t,y,v),tspan,y0);
95
96     if abs(yBi(end,2)-0.15)<0.2
97     plot(yBi(:,1),yBi(:,2),'k')
98
99     else
100    plot(yBi(:,1),yBi(:,2),'r')
101
102    end
103
104    end;
105
106    xlabel('x(0)');
107    ylabel('y(0)');
108    title(['diagrama de fase, v=' num2str(v)])
109
110    [~,y1l] = ode45(@(t,y)Angeli(t,y,v),tspan,y0A);
111    [~,yhh] = ode45(@(t,y)Angeli(t,y,v),tspan,y0B);
112    scatter(y1l(end,1), y1l(end,2), 'k', 'filled');
113    scatter(yhh(end,1), yhh(end,2), 'r', 'filled');
114    dx1dt=alpha1.*(1-xP)-beta1.*xP.*(v.*yP).^gamma1./(K1+(v.*yP).^gamma1);
115    dy1dt=alpha2.*(1-yP)-beta2.*yP.*xP.^gamma2./(K2+xP.^gamma2);
116    quiver(xP, yP,dx1dt,dy1dt,4, 'b')
117    axis square
118    xlim([0,1]);
119    ylim([0,1]);
120    jj=jj+1;
121    end;
122    %% Pregunta (C)
123    % Los sistemas bifurcantes presentan un comportamiento
124    % caracterico,
125    % llamado "alentamiento crco", cuando se acercan al punto de
126    % bifurcaci. podemos ver algo as en este sistema? para
127    % comprobarlo,
128    % grafica, en la misma figura, t vs y1(t) para v=0.2:0.1:1. qu

```

```

observas?
127 LineWidth=0.1;
128 LineStyle=[':', '--', ':', '--', ':', '--', ':', '--', ':', '--'];
129 figure;
130 ii=1;
131 col=['k', 'k', 'b', 'b', 'g', 'g', 'm', 'm', 'r', 'r'];
132 for v=0.2:0.1:1;
133 legendInfo{ii} = ['v = ' num2str(v)];
134
135 %[t1,y1] = ode45(@(t,y)Angeli(t,y,v),tspan,y0A);
136 [th,yh] = ode45(@(t,y)Angeli(t,y,v),tspan,y0B);
137
138 %plot(t1,y1(:,2), 'LineWidth', LineWidth,'Color', 'k')
139 hold on
140 plot(th,yh(:,2), 'LineWidth', LineWidth,'Color', col(ii),
      'LineStyle', LineStyle(ii));
141 LineWidth=LineWidth+1;
142 ii=ii+1;
143 end;
144 legend(legendInfo)
145 xlabel('t');
146 ylabel('y(t)');
147 title('Critical slowing down');
148 text(0, 0.15, 'Recovery time from a transient perturbation
      increases')
149 text(0, 0.1, 'as system approaches the bifurcation point');
150 text(0, 0.9, 'I.C: Transient perturbation');
151 text(10, 1, ':( Unhealthy stable state');
152 text(10, 0.18, ':) Healthy stable state');
153
154 axis square
155
156 function dydt = Angeli(~,y,v)
157
158 % Parametros:
159 alpha1=1; alpha2=1; beta1=200; beta2=10;gamma1=4;
160 gamma2=4; K1=30; K2=1;%v=1;
161
162 dydt = zeros(2,1);
163

```



```

164 dydt(1) =
      alpha1*(1-y(1))-beta1*y(1)*(v*y(2))^gamma1/(K1+(v*y(2))^gamma1);
165 dydt(2) =
      alpha2*(1-y(2))-beta2*y(2)*y(1)^gamma2/(K2+y(1)^gamma2);

```

Practica_Angeli.m

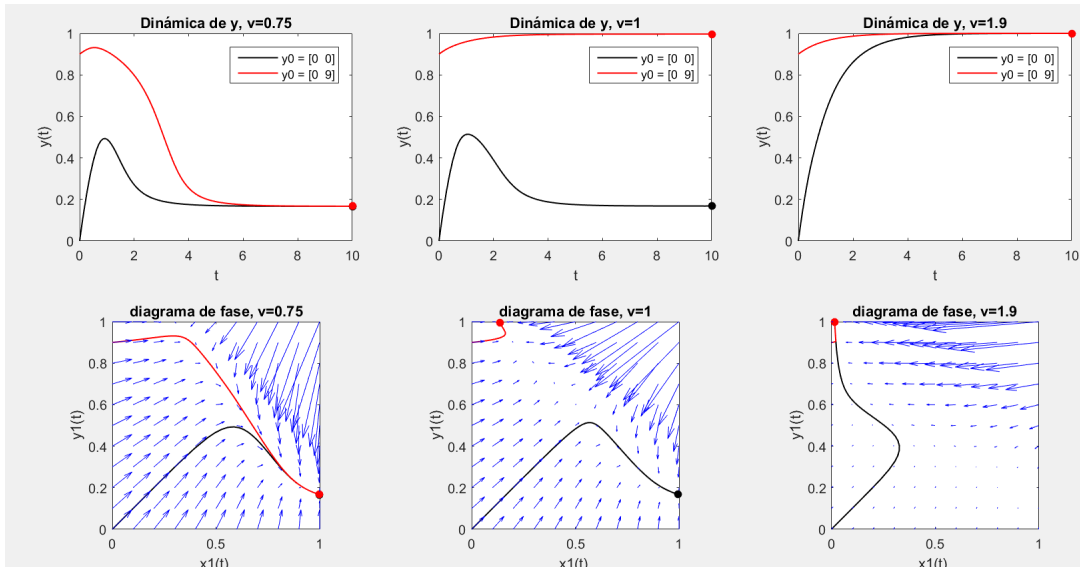


Figure 3:

Parte que involucra código

2 Simulación y análisis de modelos estocásticos

En su artículo de 2002 [5], Elowitz *et al* reportan, quizás por vez primera, mediciones de los niveles de expresión de la proteína verde fluorescente (GFP, por sus siglas en inglés, *Green Fluorescent Protein*) de cada una de las células bacterianas en un cultivo celular. Estos datos les permiten construir empíricamente las distribuciones poblacionales de los niveles de expresión de la GFP. Desde entonces, se han acentuado los esfuerzos y aportaciones teóricas dirigidos a entender *de dónde surgen / emergen estas distribuciones poblacionales*. Una de las posibles fuentes de ruido / generador de variabilidad en este tipo de

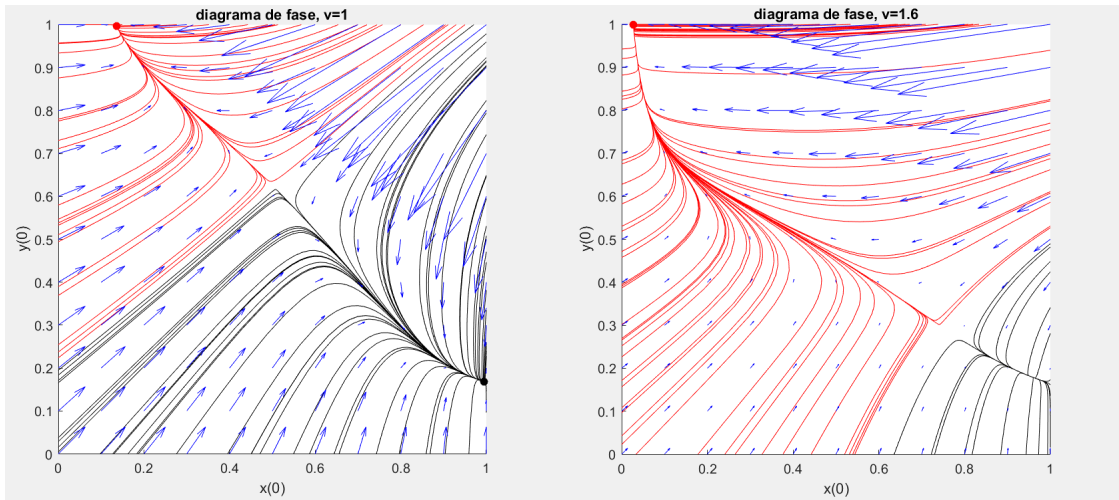


Figure 4:

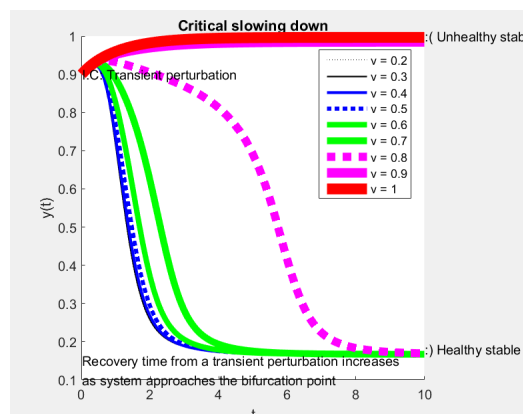


Figure 5:

sistemas celulares es el Además, el método experimental propuesto por este artículo les permite discernir entre dos tipos de ruido:

1. **Ruido intrínseco.** Éste se debe a que las interacciones bioquímicas que regulan los niveles de expresión genética son procesos *intrínsecamente* estocásticos; es decir, probabilidades de reacción.
2. **Ruido extrínseco,** debido a las fluctuaciones entre células en la cantidad/concentración de los componentes de la maquinaria bioquímica que regula la expresión genética.

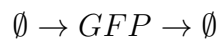
Además, sabemos de una tercer fuente de ruido, el

3 **Ruido estructural**, debido a incertidumbre en los procesos que subyacen la reacción.

En esta práctica, vamos a simular estas tres fuentes de ruido, considerando el proceso estocástico de producción y decaimiento de la GFP.

2.1 Del diagrama de reacciones a la ecuación

El sistema bioquímico de formación y degradación de la GFP a considerar en esta práctica está dado por las reacciones representadas por:



Describe con tus palabras estas reacciones.

2.2 Ecuación determinista

Ignoremos por un momento la cuestión estocástica. Describe este sistema con una Ecuación Diferencial Ordinaria. ¿Hacia dónde converge?

2.3 Ruido intrínseco: Simulaciones de Gillespie

1. Elige una condición inicial y valores para los parámetros. Utilizando `R` o `Matlab`, simula estocásticamente el sistema (una iteración), utilizando el algoritmo de Gillespie [7].
2. Simula ahora la ecuación determinista, y compara con su contraparte estocástica. ¿se parecen? Argumenta, basándote en la gráfica que obtengas.
3. Vuelve a simular estocásticamente el sistema, utilizando las mismas condiciones iniciales y los mismos parámetros. Esta realización, ¿se parece a tu primer simulación? En comparación, ¿qué sucede si simulas nuevamente tu ecuación diferencial determinista? Argumenta, basándote en la gráfica que obtengas.
4. Simula varias veces más (mínimo 50) tu sistema estocástico, guardando cada vez el vector dinámico que obtengas. Saca el promedio poblacional. ¿Se parece a la dinámica de GFP determinista? ¿qué pasa si aumentas/ disminuyes el número de iteraciones? Argumenta, basándote en la gráfica que obtengas. [**Hint:** Recuerda que, si utilizas el algoritmo de Gillespie para simular dinámicamente el sistema, comparar las diferentes

trayectorias de GFP(t) va a requerir regularizar tus vectores GFP(t) en una gradilla uniforme. Si usas Matlab, puedes usar `interp` para ello (aunque no es la solución más elegante). Si utilizas R, puedes utilizar la función (adaptada de: [18]):

```

1 discretize <- function(out){
2   events=length(out$t)
3   start=0; end=out$t[events]; dt=0.01
4   len=(end-start)/%dt
5   x=vector("numeric", len)
6   target=0; t=0; j=1;
7   for(i in 1:events){
8     while (out$t[i]>=target){
9       x[j]=out$x[i]
10      j=j+1; target=target+dt
11      t[j]=target
12    } } return(list(tdisc=t, xdisc=x)) }

```

5. Finalmente, obtén la distribución poblacional para el tiempo final de tu simulación estocástica. Compara la media poblacional que obtengas con el estado estacionario del sistema determinista. Argumenta, basándote en la gráfica que obtengas. (Nota: simula tu modelo estocástico por *suficiente* tiempo - y argumenta a qué nos referimos con "suficiente tiempo").

2.4 Respuestas

- Los niveles de GFP están controlados por una producción constante (i.e., una reacción de orden zero), y una degradación lineal (i.e., una reacción de primer orden).
- La ODE está dada por:

$$\frac{\partial}{\partial t} \text{GFP}(t) = k_1 - k_2 \text{GFP}(t) \quad (3)$$

cuya solución analítica es:

$$\frac{k_1 - e^{-k_2 t} (k_1 - \text{GFP}(0) k_2)}{k_2} \quad (4)$$

- Realizaciones individuales (correspondientes a células individuales en el experimento de Ellowitz et al) de la ecuación estocástica difieren entre sí. A mayor número de iteraciones, la media poblacional converge a su contraparte determinista.
- De igual manera, las distribuciones estacionarias tienden a converger al valor estacionario determinista al aumentar el número de iteraciones.

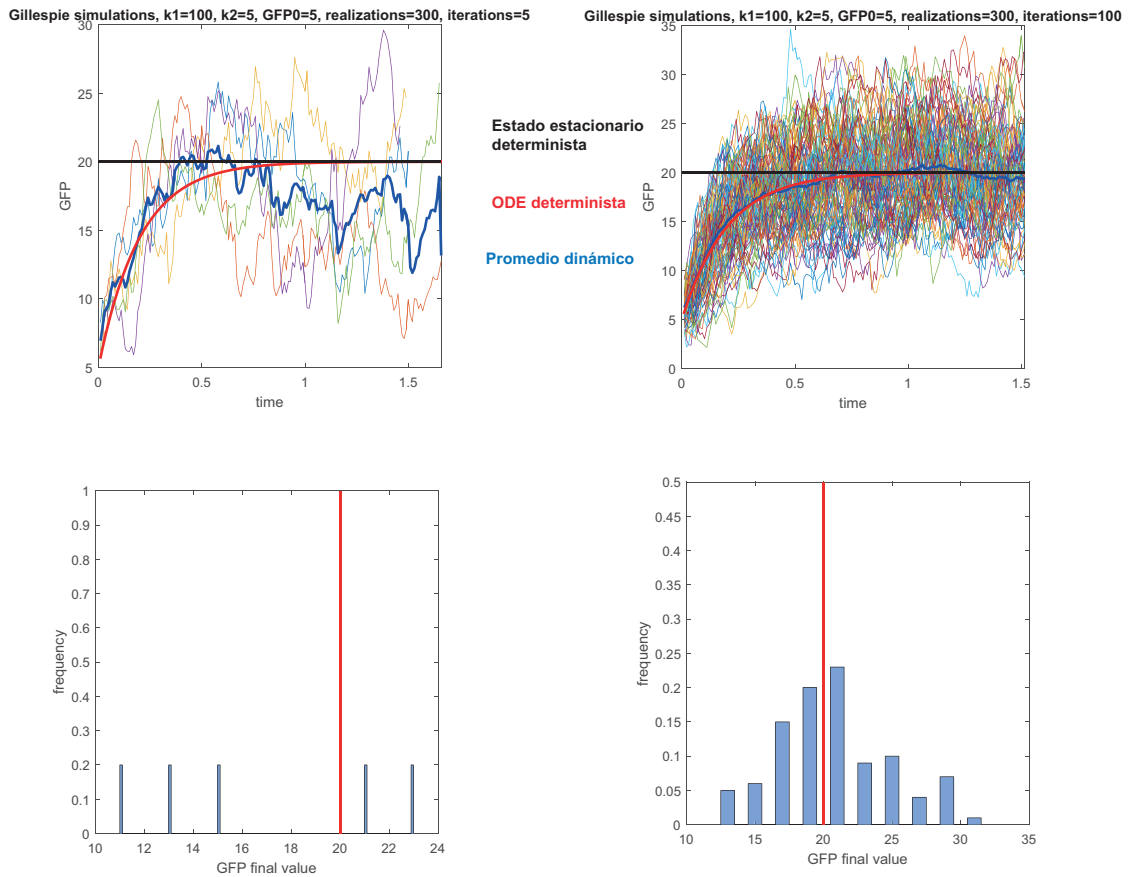


Figure 6: Análisis del sistema de formación y degradación de GFP en Matlab..

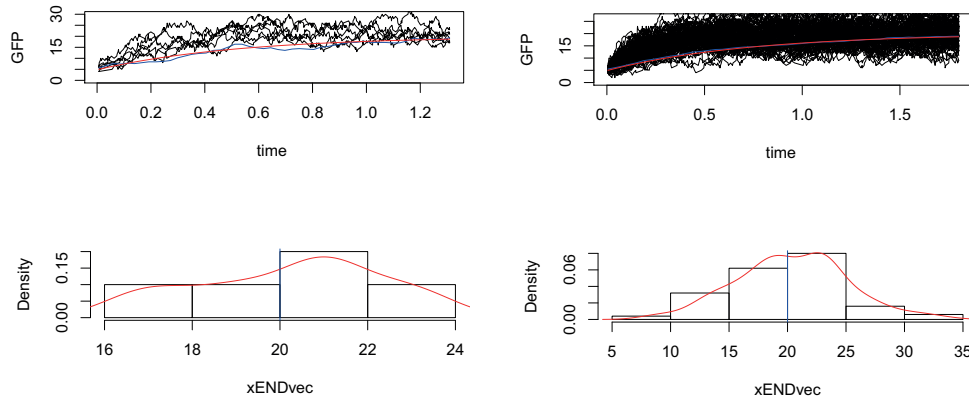


Figure 7: .. y en R.

3 Pregunta abierta: Predicción de catástrofes con modelos estocásticos

Considera la ecuación descrita en [11]:

$$\frac{dx}{dt} = aS - bx(t) - r \frac{x^p}{x^p + h^p} \quad (5)$$

1. Dibuja el diagrama de interacciones correspondiente.
2. Da con tus palabras una (posible) interpretación biológica de esta ecuación. (un hint poco obvio, pero quizás interesante para los interesados en biología celular: [9]).
3. Considera los valores $a = 0.02$, $S = 1$, $b = 1$ y $r = 5$
 - (a) Simula numéricamente $x(t)$ para dos condiciones iniciales diferentes: $x(0)_1 = 0$ y $x(0)_2 = 10$. ¿qué observas?
 - (b) Obtén numéricamente los puntos de equilibrio x_{ss} , variando $S = [0 : 0.1 : 5]$. ¿qué observas? Interpreta tus resultados
 - (c) Variando $S = [2 : 0.1 : 3]$, y partiendo del x_{ss} más pequeño que hayas encontrado, simula numéricamente $x(t)$, pero, esta vez, en su versión estocástica, considerando ruido estructural (aditivo). Para cada trayectoria, obtén la varianza de $x(t)$, y graficala vs. S . ¿qué observas? Interpreta tus resultados.

4 Para sus propios proyectos

Re-visitemos lo que hemos visto, a la luz del compendio de herramientas matemáticas y computacionales (sistemas dinámicos no lineales en diferentes colores y sabores (contínuos / discretos, deterministas / estocásticos) que hemos introducido.

Ahora: ¡A trabajar en sus propios sistemas! (Trabajo en equipo).

Se tratará de proponer un *pipeline* de análisis a la biología de sistemas que les sirva para responder alguna pregunta de investigación (por ejemplo, de su tesis)

4.1 Plantear la red de interacciones

Primero, tomen una(s) hoja(s) de papel y hagan un esquema del sistema biológico que quieren modelar.

A considerar:

- ¿cuáles son los nodos, cuáles son las interacciones?
- ¿qué variables pueden medir, cuáles no? (subconjunto de variables medibles)
- ¿de qué interacciones hay certeza (y cuál es esta), de cuáles especulan / quieren probar qué tan plausibles son?
- ¿hay experimentos que correspondan a un sub-sistema de su red? (Ej: ensayos de muerte: co-cultivos entre neutrófilos y bacterias para caracterizar la respuesta inmune a estas bacterias.
- ¿Hay perturbaciones externas al sistema?
- Congruencia en la notación gráfica.

Output (a presentar): Una red.

4.2 Formalización

Vimos una gama de formalismos: sistemas dinámicos no lineales en diferentes colores y sabores. ¡A elegir el formalismo más adecuado para tu red! (y justificar tu elección).

"Systems biology is about making choices. The important part is to know how justify these choices: It's about conscientious decision-making."

A considerar:

- Granularidad: ¿cuántas variables tenemos? (modelos cualitativos vs. cuantitativos: pocas vs. muchas variables)
- Definición: ¿tenemos datos cualitativos o cuantitativos? (modelos cualitativos vs. cuantitativos: pocas vs muchas variables)
- Resolución: ¿cuál es la resolución temporal? (puede ser nula: entonces: ¿asumimos que el sistema está en equilibrio? en otras palabras, ¿importa el transitorio?)
- ¿Conocemos la distribución de los datos, o sólo tenemos información sobre la media poblacional (el primer momento, dirían los probabilistas)? (estocásticos vs. deterministas)
- ¿Qué predicciones nos importan? ¿estructurales o cuantitativas?

Output (a presentar): Un formalismo (¡justificado!). Y, de ser posible, un primer esbozo del modelo, con este formalismo. Recuerden: ¡Nos pueden preguntar!

4.3 ¿Qué análisis queremos hacer?

En esta parte, queremos que se detengan un momento a pensar bien cuál es la pregunta biológica que tienen. ¿qué tipo de análisis requieren para responderla? ¿cómo formalizarían esta pregunta?

Quizás les sirva pensar en análisis de perturbaciones (en el sentido amplio de la palabra). Por ejemplo:

- **Análisis de mutantes** (para evaluar el efecto de alteraciones estructurales sobre el sistema)
- **Análisis de bifurcaciones** para evaluar el efecto de alteraciones paramétricas sobre el sistema.

- **Análisis de robustez** para cuantificar ”cuántos golpes aguanta la piñata (el sistema biológico) antes del colapso”.
- **Análisis de sensibilidad paramétrica** para encontrar los parámetros que más probablemente afectan el sistema?
- **Análisis de optimización** para encontrar las condiciones mínimas / máximas tal que *algo* ocurra.
- *Simulación de modelos estocásticos bifurcantes* en búsqueda de señales de alerta temprana.
- **Optimización paramétrica** para cuantificar el error mínimo entre el modelo y los datos experimentales.

4.4 Resultados esperados

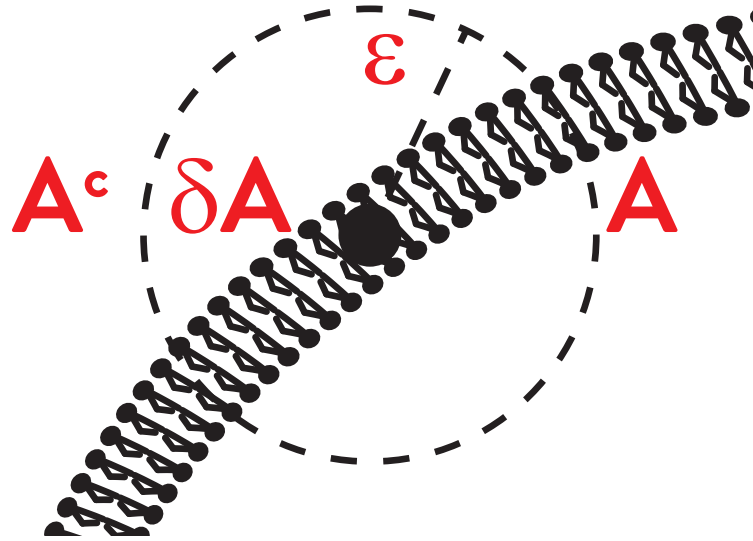
Nuevamente tomen una hoja o varias hojas de papel. Ahora, imagínense un mundo ideal en el que todo sucede como lo planean, y en donde todas sus hipótesis son ciertas. ¿Qué gráfica obtendrían? Hagan un esbozo de esta gráfica esperada e ideal. (en el mundo paralelo: ¿cómo se verían las simulaciones del modelo que falsean su hipótesis?).

References

- [1] David Angeli, James E Ferrell, and Eduardo D Sontag. Detection of multistability, bifurcations, and hysteresis in a large class of biological positive-feedback systems. *PNAS*, 101(7):1822–7, feb 2004.
- [2] Gheorghe Craciun and Martin Feinberg. Multiple equilibria in complex chemical reaction networks: i. the injectivity property \hat{a} —. *SIAM J Appl Math*, 65(5):1526–1546, 2005.
- [3] Gheorghe Craciun, Yangzhong Tang, and Martin Feinberg. Understanding bistability in complex enzyme-driven reaction networks. *PNAS*, 103(23):8697–8702, 2006.
- [4] Thomas Eissing, Holger Conzelmann, D Gilles, Frank Allgöwer, Eric Bullinger, Peter Scheurich, and Ernst D Gilles. Mechanisms of Signal Transduction : Bistability Analyses of a Caspase Activation Model for Receptor-induced Apoptosis Bistability Analyses of a Caspase Activation Model for Receptor-induced Apoptosis *. *J. Biol. Chem.*, 279, 2004.

- [5] M B Elowitz, a J Levine, E D Siggia, and P S Swain. Stochastic gene expression in a single cell. *Science (80-.)*, 297(5584):1183–1186, 2002.
- [6] L. Espinar, M. Dies, T. Cagatay, G. M. Suel, and Jordi García-Ojalvo. Circuit-level input integration in bacterial gene regulation. *PNAS*, 110(17), apr 2013.
- [7] Daniel T Gillespie. Exact Stochastic Simulation of Coupled Chemical Reactions Danel. *J. Phys. Chem.*, 93555(1):2340–2361, 1977.
- [8] Heather A Harrington, Kenneth L Ho, Samik Ghosh, and K C Tung. Construction and analysis of a modular model of caspase activation in apoptosis. *Theor. Biol. Med. Model.*, 5:26, jan 2008.
- [9] 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.
- [10] Sun-young Hwang, Kye-yeon Hur, Jeong-Rae Junil Kim, Kwang-hyun Cho, Seung-hwan Kim, and Joo-yeon Yoo. Biphasic RLR IFN- β Response Controls the Balance between Antiviral Immunity and Cell Damage. *J. Immunol.*, 190:1192–1200, 2013.
- [11] M Scheffer, S Carpenter, J A Foley, C Folke, and B Walker. Catastrophic shifts in ecosystems. *Nature.*, 413(6856):591, 2001.
- [12] Najaf a Shah and Casim a Sarkar. Robust network topologies for generating switch-like cellular responses. *PLoS Comput. Biol.*, 7(6):e1002085, jun 2011.
- [13] Hanna L Sladitschek and Pierre A Neveu. The bimodally expressed microRNA miR- 142 gates exit from pluripotency. *Mol. Syst. Biol.*, pages 1–16, 2015.
- [14] Myong-Hee Sung, Ning Li, Qizong Lao, Rachel a Gottschalk, Gordon L Hager, and Iain D C Fraser. Switching of the Relative Dominance Between Feedback Mechanisms in Lipopolysaccharide-Induced NF- κ B Signaling. *Sci. Signal.*, 7(308):ra6, jan 2014.
- [15] Reiko J Tanaka, Masahiro Ono, and Heather a Harrington. Skin barrier homeostasis in atopic dermatitis: feedback regulation of kallikrein activity. *PLoS One*, 6(5):e19895, jan 2011.

- [16] Abhinav Tiwari, J Christian J Ray, Jatin Narula, and Oleg a Igoshin. Bistable responses in bacterial genetic networks: designs and dynamical consequences. *Math. Biosci.*, 231(1):76–89, may 2011.
- [17] Tsz-Leung To and Narendra Maheshri. Noise Can Induce Bimodality in positive transcriptional feedback loops without bistability. *Science (80-.)*., 1142(February):1142, 2010.
- [18] Darren J Wilkinson. *Stochastic Modelling for Systems Biology*. Chapman and Hall, 2006.
- [19] T. Zhang, B. Schmierer, and B. Novak. Cell cycle commitment in budding yeast emerges from the cooperation of multiple bistable switches. *Open Biol.*, 1:110009–110009, 2011.



Systems Biology

IIB - UNAM