

Equilibrios y constantes de reacción: un enfoque algebraico

Mercedes Pérez Millán

Dto. de Matemática–FCEyN–Universidad de Buenos Aires
IMAS-CONICET



EMALCA 2019

Comodoro Rivadavia, 15 de octubre de 2019

Resumen

Redes de Reacciones (Bio)químicas

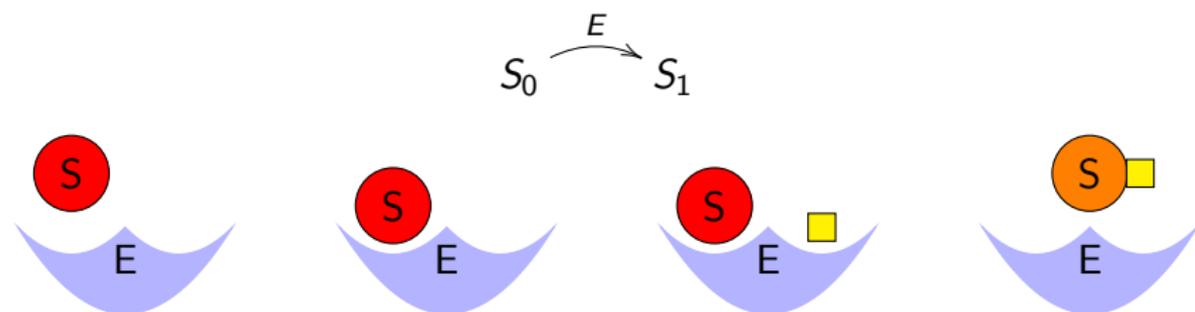
Estados estacionarios

Monoestacionariedad y Multiestacionariedad

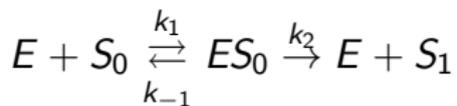
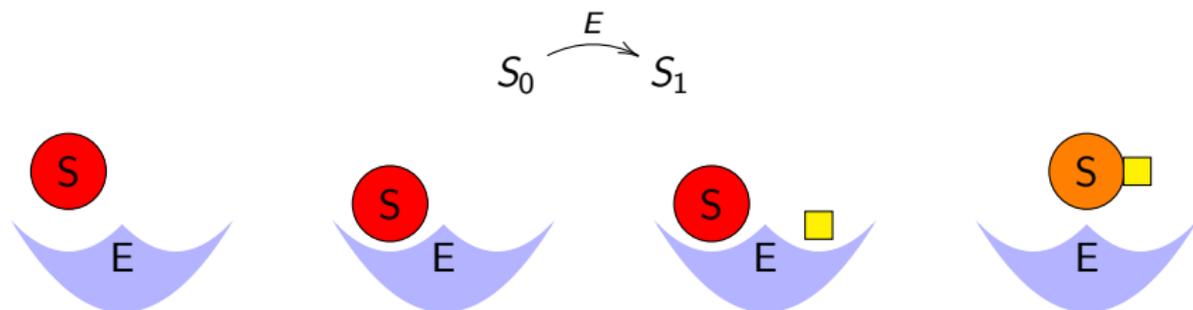
Identificabilidad

Identificabilidad desde unas pocas variables

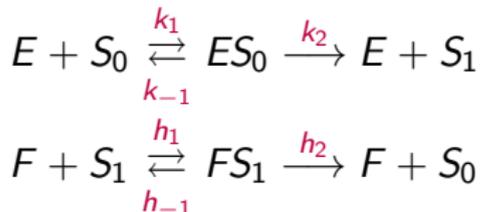
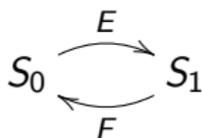
Reacciones enzimáticas



Reacciones enzimáticas

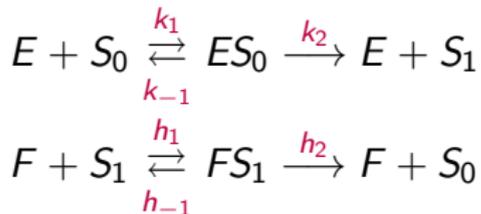
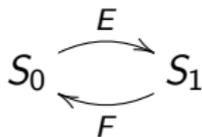


Reacciones y ecuaciones



Especies:	S_0	S_1	E	F	ES_0	FS_1
Concentraciones:	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6

Reacciones y ecuaciones



Especies:	S_0	S_1	E	F	ES_0	FS_1
Concentraciones:	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6

Por ejemplo: $\dot{x}_3 = -k_1 x_3 x_1 + (k_{-1} + k_2) x_5$.

El sistema

$$\dot{x}_1 = -k_1 x_1 x_3 + k_{-1} x_5 + h_2 x_6$$

$$\dot{x}_2 = -h_1 x_2 x_4 + h_{-1} x_6 + k_2 x_5$$

$$\dot{x}_3 = -k_1 x_1 x_3 + (k_{-1} + k_2) x_5$$

$$\dot{x}_4 = -h_1 x_2 x_4 + (h_{-1} + h_2) x_6$$

$$\dot{x}_5 = k_1 x_1 x_3 + (k_{-1} + k_2) x_5$$

$$\dot{x}_6 = h_1 x_2 x_4 + (h_{-1} + h_2) x_6$$

Leyes de conservación:

$$x_1 + x_2 + x_5 + x_6 = c_S, \quad x_3 + x_5 = c_E, \quad x_4 + x_6 = c_F$$

$$(k > 0, h > 0, c > 0)$$

Llamamos $\mathcal{S} = \{(x_1, \dots, x_6) \mid x_1 + x_2 + x_5 + x_6 = 0, x_3 + x_5 = 0, x_4 + x_6 = 0\}$ al *subespacio estequiométrico*.

Multiestacionariedad

Consideremos el sistema

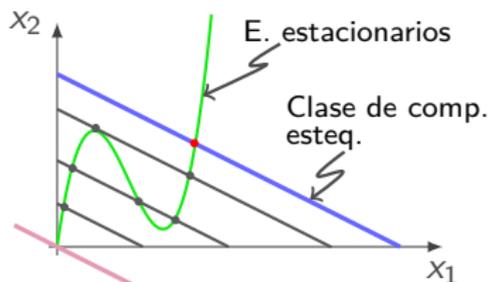
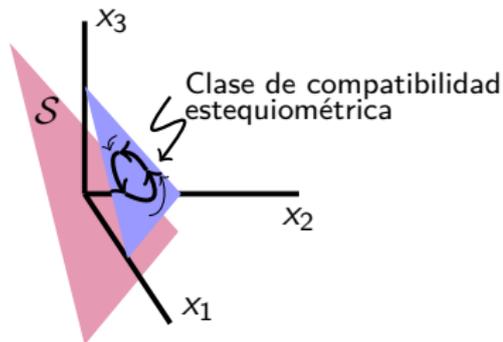
$$\dot{x}_i = f_i(\kappa, x_1, \dots, x_s), \quad i = 1, \dots, s$$

con leyes de conservación

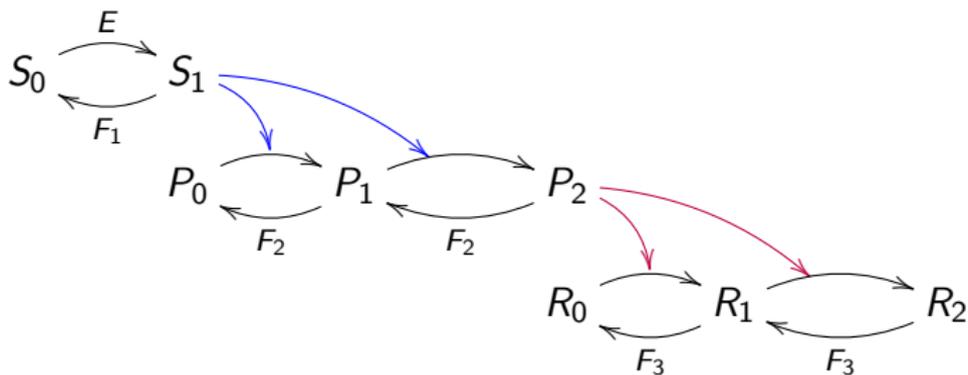
$$W \cdot x = c.$$

Fijamos constantes de reacción $\kappa > 0$ y de conservación c .

$x^* \in \mathbb{R}^s$ es un **estado estacionario** si $f(\kappa, x^*) = 0$. Si hay dos o más estados estacionarios que satisfacen las mismas leyes de conservación, decimos que el sistema exhibe **multiestacionariedad**.



Ejemplo: cascada de señalización



(y subredes)

Algoritmo para decidir (y encontrar)

Red “buena” \Rightarrow Ecuaciones de estados estacionarios “buenas” \Rightarrow Ecuaciones de estados estacionarios equivalentes:
 $x_1 x_2 - \eta_1 x_4 x_5 = 0$
 $[S_1] \cdot [P_0] - \eta_2 [F_2] \cdot [P_1] = 0$
...

Ecuaciones binomiales: $x^u - \eta x^{u'} = 0$

Consideremos el subespacio lineal $\mathcal{T} := \langle \text{estos } u - u' \rangle$, y una matriz B cuyas filas forman una base de \mathcal{T} .

Consideremos también una matriz M cuyas filas forman una base de \mathcal{S} , el subespacio estequiométrico.

$$M = \left(\begin{array}{c|c} \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right), \quad B = \left(\begin{array}{c|c} \blacksquare & \blacksquare \end{array} \right)$$

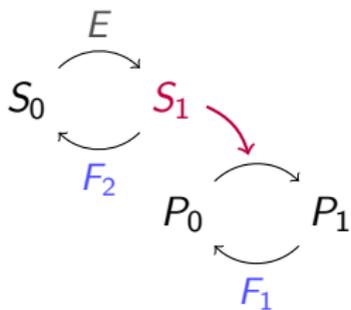
$$\Sigma := \{ \text{signo}(\det(M_J) \det(B_J)) : M_J, B_J \text{ mismo "cuadrado"} \}$$

Decimos que Σ es *mezclado* si $\{-, +\} \subseteq \Sigma$, y *no mezclado* caso contrario.

Teorema (PM-Dickenstein '18):

Dado un sistema “bueno” (*sistema MESSI tórico*) tal que $\text{rango}(M) = \text{rango}(B)$, las siguientes afirmaciones son equivalentes:

1. El sistema es monoestacionario.
2. Σ es mezclado.
3. Para todos los ortantes $\mathcal{O} \in \{-1, 0, 1\}^s$, $\mathcal{O} \neq \mathbf{0}$, o bien $\mathcal{S} \cap \mathcal{O} = \emptyset$ o bien $\mathcal{T}^\perp \cap \mathcal{O} = \emptyset$.

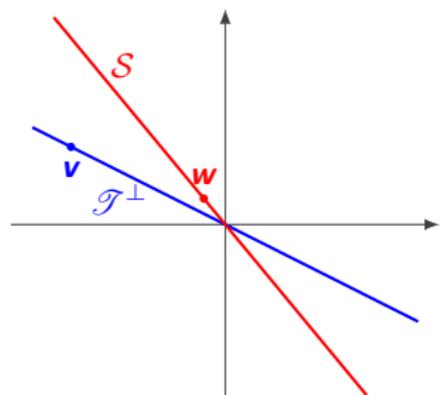


Para este ejemplo, Σ es mezclado.
Luego, el sistema es monoestacionario.

Sin embargo, si $F_1 = F_2$, $\Sigma = \{0, -, +\}$, y luego el sistema tiene la capacidad de multiestacionariedad.

¿Podemos encontrar dos estados estacionarios diferentes?

$$\mathbf{w} \in \mathcal{S}, \mathbf{v} \in \mathcal{T}^\perp, \text{signo}(\mathbf{w}) = \text{signo}(\mathbf{v})$$



$$(x_i^1)_{i=1, \dots, s} = \begin{cases} \frac{w_i}{e^{v_i} - 1}, & \text{if } v_i \neq 0 \\ \bar{x}_i > 0, & \text{c.c.}, \end{cases}$$

$$\mathbf{x}^2 = \text{diag}(e^{\mathbf{v}}) \mathbf{x}^1,$$

$$\mathbf{k} = \text{diag}(\phi(\mathbf{x}^1))^{-1} M \lambda .$$

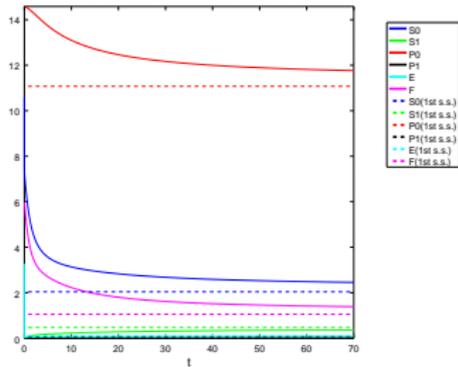
(Notación y resultado de [P.M., Dickenstein, Shiu, Conradi (2011)])

Es posible encontrar el ortante?

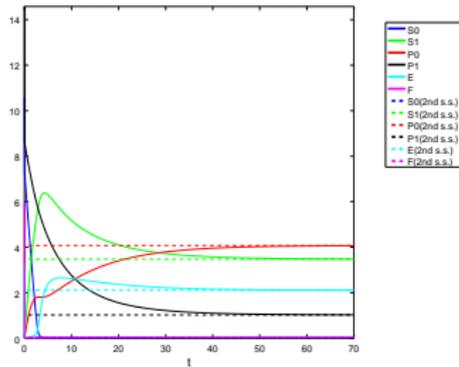
Algoritmo:

- ▶ Calcule los circuitos de \mathcal{S} y \mathcal{T}^\perp .
- ▶ Halle los ortantes que respeten las “restricciones” de M que tienen un circuito conforme a \mathcal{S} .
- ▶ Si el soporte del ortante coincide con la unión de los soportes de los circuitos conformes de \mathcal{S} , verifique si hay un circuito conforme de \mathcal{T}^\perp conforme a este ortante. (Si no, ignórela.)
- ▶ Guarde aquellos ortantes cuyo soporte también coincida con la unión de los soportes de los circuitos conformes de \mathcal{T}^\perp .

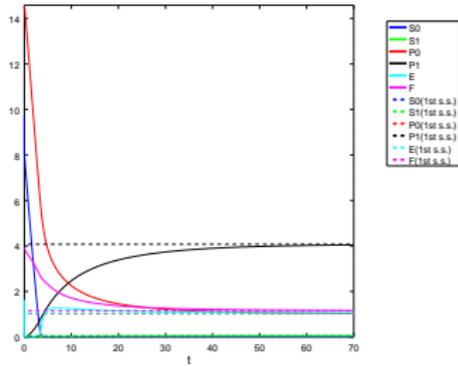
$x_0: S_0=S_-(tot), P_0=P_-(tot), E=E_-(tot), F=F_-(tot)$, 1st orphant



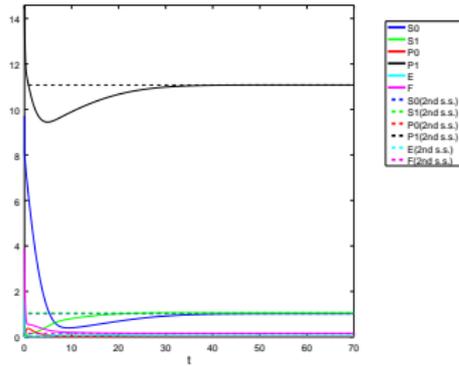
$x_0: S_0=S_-(tot), P_1=P_-(tot), E=E_-(tot), F=F_-(tot)$, 1st orphant



$x_0: S_0=S_-(tot), P_0=P_-(tot), E=E_-(tot), F=F_-(tot)$, 2nd orphant



$x_0: S_0=S_-(tot), P_1=P_-(tot), E=E_-(tot), F=F_-(tot)$, 2nd orphant



Qué es una red “buena”?

Sistemas MESSI s-tóricos:

Una **red MESSI** es una red de reacciones químicas que satisface las siguientes propiedades. Bajo cinética de acción de masas, tenemos un **sistema MESSI**.

- Existe una **partición** del conjunto \mathcal{S} de especies:

$$\mathcal{S} = \underbrace{\mathcal{S}^{(0)}}_{\text{intermedias}} \sqcup \underbrace{\mathcal{S}^{(1)} \sqcup \mathcal{S}^{(2)} \sqcup \dots \sqcup \mathcal{S}^{(M)}}_{\text{no intermedias}}.$$

- Hay dos tipos de complejos: **intermedios** (que consisten de una sola especie intermedia) y **no intermedios** (que consisten de **una o dos** especies no intermedias, pero si son **dos**, deben pertenecer a $\mathcal{S}^{(\alpha)}$'s *diferentes*).
- Notación: \rightarrow_{\circ} = reaccionan a través de un camino de intermedios.

Qué es una red “buena”?

Sistemas MESSI s-tóricos:

Una **red MESSI** es una red de reacciones químicas que satisface las siguientes propiedades. Bajo cinética de acción de masas, tenemos un **sistema MESSI**.

Las reacciones satisfacen:

- Para cualquier intermedio X_k , existen dos complejos no intermedios $X_i + X_j$ y $X_\ell + X_m$ tales que $X_i + X_j \rightarrow_\circ X_k$ y $X_k \rightarrow_\circ X_\ell + X_m$.
- Si $X_i \rightarrow_\circ X_j$ (ambas intermedias, o no intermedias) entonces X_i, X_j pertenecen al mismo $\mathcal{S}^{(\alpha)}$.
- $X_i + X_j \rightarrow X_k$ o $X_k \rightarrow X_i + X_j$.
- Si $X_i + X_j \rightarrow_\circ X_k + X_\ell$ existen $\alpha \neq \beta$ tales que $X_i, X_k \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$, $X_j, X_\ell \in \mathcal{S}^{(\beta)}$ (o al revés).

Otro resultado

Que vale para (más que) sistemas MESSI:

Consideremos

$$C(x) = (\det \text{Jac}(h)) \Big|_{\eta = \frac{x^u}{x^{u'}}},$$

para h_i el i -ésimo binomio.

Teorema (Dickenstein-PM-Shiu-Tang '19):

- ▶ **Multiestacionariedad:** si existe $x^* \in \mathbb{R}_{>0}^s$ tal que

$$\text{signo}(C(x^*)) = (-1)^{\dim(\mathcal{S})+1}.$$

Cada uno de esos $x^* \in \mathbb{R}_{>0}^s$ da un testigo de multiestacionariedad (técnico).

- ▶ **Monoestacionariedad:** si $\text{signo}(C(x)) = (-1)^{\dim(\mathcal{S})}$ para todo $x \in \mathbb{R}_{>0}^s$.

El resultado se basa en el trabajo [Conradi, Feliu, Mincheva y Wiuf (2017)].

Para $S_0 \xrightleftharpoons[E]{E} S_1 \xrightleftharpoons[E]{E} S_2$, analizamos

$$C(x) = -\frac{x_1 x_2}{x_9 x_{10}} (x_1 x_{10} x_2 x_3 + x_1 x_{10} x_2 x_4 + x_1 x_{10} x_2 x_7 + x_1 x_{10} x_2 x_9 + x_1 x_{10} x_3 x_6 + x_1 x_{10} x_4 x_6 + x_1 x_{10} x_4 x_9 + x_1 x_{10} x_6 x_7 + x_1 x_{10} x_6 x_9 + x_1 x_2 x_3 x_5 + x_1 x_2 x_3 x_6 + x_1 x_2 x_3 x_8 + x_1 x_2 x_4 x_5 + x_1 x_2 x_4 x_6 + x_1 x_2 x_4 x_8 + x_1 x_2 x_5 x_7 + x_1 x_2 x_5 x_9 + x_1 x_2 x_6 x_7 + x_1 x_2 x_6 x_9 + x_1 x_2 x_7 x_8 + x_1 x_2 x_8 x_9 + x_1 x_4 x_5 x_9 + x_1 x_4 x_6 x_9 + x_1 x_4 x_8 x_9 + x_{10} x_2 x_3 x_7 + x_{10} x_3 x_6 x_7 - x_{10} x_4 x_5 x_7 + x_2 x_3 x_5 x_7 + x_2 x_3 x_5 x_8 + x_2 x_3 x_6 x_7 + x_2 x_3 x_7 x_8 + x_2 x_4 x_5 x_8 + x_2 x_5 x_7 x_8 + x_2 x_5 x_8 x_9 - x_3 x_6 x_8 x_9 + x_4 x_5 x_8 x_9).$$

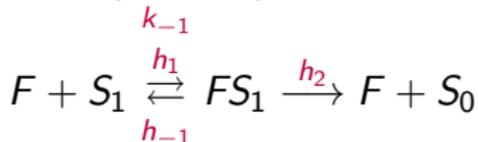
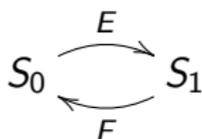
Contra una función racional, con denominador (positivo) $(\kappa_2 + \kappa_3)\kappa_6(\kappa_8 + \kappa_9)\kappa_{12}x_2$ y como numerador un polinomio con grado total **15** y **225** términos.

Identificabilidad

La identificabilidad de los parámetros aborda el problema de decidir si todos los parámetros en un modelo se pueden determinar unívocamente a partir de datos (observables).

Métodos algebraicos para identificabilidad

Volvemos a las primeras reacciones:



Especies:	S_0	S_1	E	F	ES_0	FS_1
Concentraciones:	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6

$$\dot{x}_3 = -k_1 x_3 x_1 + (k_{-1} + k_2) x_5$$

Métodos algebraicos para identificabilidad

$$\dot{x}_3 = -k_1 x_3 x_1 + (k_{-1} + k_2) x_5,$$

Métodos algebraicos para identificabilidad

$$\dot{x}_3 = -k_1 x_3 x_1 + (k_{-1} + k_2) x_5,$$

Consideremos el estado inicial x^0 tal que

$$x_3^0 = x_5^0 = 1, \quad x_1^0 = x_2^0 = x_4^0 = x_6^0 = 0.$$

Si obtenemos *experimentalmente* $\dot{x}_3(0, x^0) = 7$, entonces

$$7 = 0 + (k_{-1} + k_2)1 \Rightarrow k_{-1} + k_2 = 7,$$

Métodos algebraicos para identificabilidad

$$\dot{x}_3 = -k_1 x_3 x_1 + (k_{-1} + k_2) x_5,$$

Consideremos el estado inicial x^0 tal que

$$x_3^0 = x_5^0 = 1, \quad x_1^0 = x_2^0 = x_4^0 = x_6^0 = 0.$$

Si obtenemos *experimentalmente* $\dot{x}_3(0, x^0) = 7$, entonces

$$7 = 0 + (k_{-1} + k_2)1 \Rightarrow k_{-1} + k_2 = 7,$$

pero aunque probemos todos los estados iniciales, solo podemos obtener el valor de $k_{-1} + k_2$. (*No podemos* obtener los valores de k_{-1} y k_2 por separado.)

Por otro lado,

$$\dot{x}_1 = -k_1 x_3 x_1 + k_{-1} x_5 + h_2 x_6.$$

Si podemos obtener experimentalmente $\dot{x}_1(0, x^0) = 5$, entonces

$$5 = 0 + k_{-1} 1 + 0,$$

y obtenemos $k_{-1} = 5$ y por lo tanto $k_2 = 7 - 5 = 2$.

Pero si *solo* podemos medir experimentalmente la evolución temporal de $[E]$ (x_3), podemos considerar:

- ▶ El estado inicial x^1 tal que

$$x_1^1 = x_3^1 = 1, \quad x_2^1 = x_4^1 = x_5^1 = x_6^1 = 0,$$

y si obtenemos *experimentalmente* $\dot{x}_3(0, x^1) = -3$, entonces

$$-3 = -k_1 1 + 0 \Rightarrow k_1 = 3.$$

- ▶ $\ddot{x}_3 = -k_1[\dot{x}_3 x_1 + x_3 \dot{x}_1] + \underbrace{(k_{-1} + k_2)}_{-\dot{x}_3} \dot{x}_5$, luego

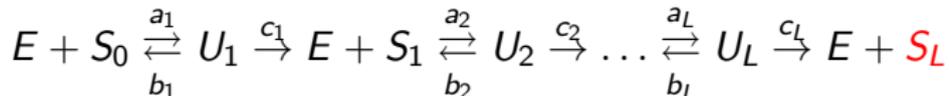
$$\begin{aligned} \ddot{x}_3(0, x^0) &= -3[0 + 1 \cdot (0 + k_{-1} 1 + 0)] + 7(-7) \\ &= -3k_{-1} - 49. \end{aligned}$$

Si podemos obtener experimentalmente $\ddot{x}_3(0, x^0) = -64$, entonces $k_{-1} = 5$.

Una especie por componente conexa

Teorema(Jeronimo-PM-Solernó '19):

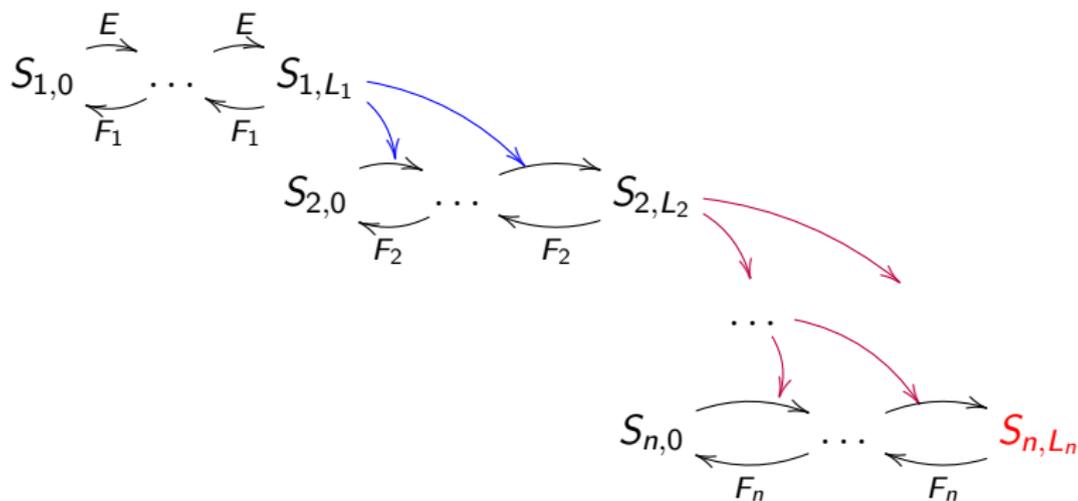
Si una componente conexa es de la forma



entonces todas las constantes en esta componente conexa se pueden identificar desde $[S_L]^{(d)}$ para $1 \leq d \leq \max\{2, 2L - 1\}$.

(Resultado similar para *una* especie en *dos* componentes quinasa/fosfatasa.)

Todas las componentes conexas en una cascada



Teorema (Jeronimo-PM-Solernó '19):

Si $F_i \neq F_j$, entonces todas las constantes en la cascada se pueden identificar desde las derivadas $[S_{n,L_n}]^{(d)}$ para $1 \leq d \leq \max\{2n + 1, 2(L_m - 1) + 2(n - m) + 1 : 1 \leq m \leq n\}$.

Referencias

-  CONRADI C., FELIU E., MINCHEVA M., WIUF C., *Identifying parameter regions for multistationarity*, PLoS Comput. Biol., 13(10):e1005751 (2017).
-  CRACIUN G., PANTEA C., *Identifiability of chemical reaction networks*, J. Math. Chem. 44, 244–259 (2008).
-  DICKENSTEIN A., PÉREZ MILLÁN M., SHIU A., TANG X., *Multistationarity in structured reaction networks*, B. Math. Biol. 81, 1527–1581 (2019).
-  FELIU E., WIUF C., *Simplifying biochemical models with intermediate species*, J. R. Soc. Interface, 10:20130484 (2013).

Referencias

-  JERONIMO G., PÉREZ MILLÁN M., SOLERNÓ P., *Identifiability from a few species for a class of biochemical reaction networks*, B. Math. Biol., 81(7): 2133–2175 (2019).
-  PÉREZ MILLÁN M., DICKENSTEIN A., SHIU A., CONRADI C., *Chemical reaction systems with toric steady states*, B. Math. Biol., 74(5): 1027–1065 (2012).
-  PÉREZ MILLÁN M., DICKENSTEIN A., *The structure of MESSI biological systems*, SIAM J. Appl. Dyn. Syst., 17(2): 1650–1682 (2018).

Muchas gracias.