Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata

Introducción a la Biología de Sistemas – 2017

Seminario 4: Análisis de modelos matemáticos dinámicos

1. Para el siguiente modelo:

$$\frac{d}{dt}s_1(t) = \frac{k_1}{1 + (s_2(t)/K)^n} - k_3 s_1(t) - k_5 s_1(t)$$

$$\frac{d}{dt}s_2(t) = k_2 + k_5 s_1(t) - k_4 s_2(t)$$

los *nullclines* pueden determinarse analíticamente. Verifique que al hacerlo obtiene las siguientes expresiones:

$$s_1 = \frac{k_1}{(k_3 + k_5)\left(1 + \left(\frac{s_2}{K}\right)^n\right)} \qquad\qquad s_2 = \frac{k_2 + k_5 s_1}{k_4}$$

2. Considere la siguiente secuencia de reacciones:

$$\xrightarrow{v_1} S \xrightarrow{v_2}$$

a) Si $v_1 = k_1\, s$, entonces S aumenta su propia producción a través de una retroalimentación positiva. Considere que la velocidad de consumo es no-lineal: $v_2 = k_2\, s^2$. Verifique que en esta situación el sistema presenta dos estados estacionarios: uno en $s = 0$, y otro en $s = k_1/k_2$. Al ser un sistema de una dimensión, la estabilidad de los estados estacionarios se puede determinar evaluando la tasa de cambio de s en las proximidades de cada punto. Por ejemplo, cuando s es próximo a cero $s^2 << s$, por lo que $k_2 s^2$ será pequeño en comparación con $k_1 s$. La tasa de cambio $\frac{d}{dt}s(t)$ será, entonces, positiva. Por lo tanto, $s(t)$ aumentará al alejarse del estado estacionario en $s = 0$. Así, se concluye que ese estado estacionario es inestable. Determine el signo de $\frac{d}{dt}s(t)$ antes y después de k_1/k_2, para verificar que el estado estacionario $s = k_1/k_2$ es estable.

b) Considere el caso cuando: $v_1 = k_0 + \frac{k_1 s^2}{k_2 + s^2}$ y $v_2 = k_3 s$, en el que el sistema presenta retroalimentación positiva y no-linealidad significativa. En este caso, el sistema es biestable para valores apropiados de los parámetros. Considere: $k_0 = 6/11$, $k_1 = 60/11$, $k_2 = 11$, y $k3 = 1$; y verifique que $s = 1$, $s = 2$, y $s = 3$ son todos estados estacionarios. Calcule la tasa de cambio $\frac{d}{dt}s(t)$ en torno a esos puntos para verificar que $s = 1$ y $s = 3$ son estables, mientras que $s = 2$ es inestable.

3. Teniendo en cuenta la ley de velocidad de Michaelis-Menten:

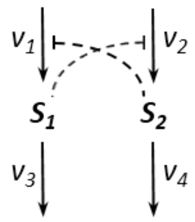
$$f(s) = \frac{V_{max} s}{K_M + s}$$

a) Determine la aproximación lineal de $f(s)$ a un punto arbitrario, $\hat{s}$.

b) Verifique que la aproximación lineal centrada en $\hat{s} = 0$ tiene la forma de una ley de velocidad de acción de masas (de primer orden).

c) Verifique que cuando $\hat{s}$ es grande en comparación con K_M (de manera que $K_M + \hat{s} \approx \hat{s}$), la linealización es casi horizontal (es decir, se aproxima a una ley de velocidad de orden cero).

4. A continuación se muestra una red bioquímica y su modelo correspondiente, con inhibición cooperativa y velocidades de consumo de primer orden:

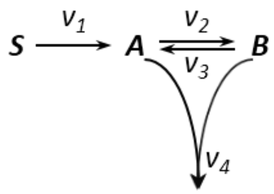


$$\frac{d}{dt}s_1(t) = \frac{k_1}{1 + (s_2(t)/K_2)^{n_1}} - k_3 s_1(t)$$

$$\frac{d}{dt}s_2(t) = \frac{k_2}{1 + (s_1(t)/K_1)^{n_2}} - k_4 s_2(t)$$

Haga un análisis de estabilidad lineal para este modelo con inhibición desbalanceada, como lo indican los valores de los parámetros: $k_1 = k_2 = 20$ (concentración·tiempo^{-1}), $K_1 = K_2 = 1$ (concentración), $k_3 = k_4 = 5$ (tiempo^{-1}), $n_1 = 4$, y $n_2 = 1$. El estado estacionario es $(\hat{s}_1, \hat{s}_2) = (0.0166, 3.94)$.

5. Considere la siguiente red de reacciones químicas:



Suponga que la concentración de S se fija en 1 mM, y que las velocidades de reacción están dadas por acción de masas.

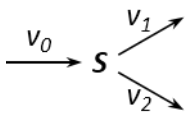
a) Escriba dos ecuaciones diferenciales que describan la dinámica de las concentraciones de A y B.

b) Determine las concentraciones de A y B en el estado estacionario, asumiendo que $k_1 = 1$ min^{-1}, $k_2 = 2$ min^{-1}, $k_3 = 0.5$ min^{-1} y $k_4 = 1$ mM^{-1} min^{-1}.

c) Evalúe el Jacobiano del sistema en el estado estacionario encontrado en **b)**, y verifique que ese estado estacionario es estable.

6. Considere el modelo del problema 4 con los siguientes valores de parámetros: $k_1 = k_2 = 20$ (concentración·tiempo^{-1}), $K_1 = K_2 = 1$ (concentración), $k_3 = k_4 = 5$ (tiempo^{-1}), y $n_2 = 2$. Use un programa computacional para generar un diagrama de bifurcación que muestre la concentración de S_1 en el estado estacionario en función del parámetro n_1. El sistema es biestable cuando $n_1 = 2$. ¿El sistema se hace monoestable para valores altos de n_1, bajos, o en ambos casos?

7. Considere la siguiente red ramificada:

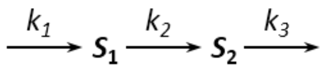


Suponga que las velocidades de reacción son:

$$v_0 = V, \qquad v_1 = k_1[S], \qquad v_2 = k_2[S],$$

con V, k_1 y k_2 constantes. Suponga, además, que $k_1 > k_2$. Use el análisis de sensibilidad para determinar si el estado estacionario de $[S]$ es más sensible a un aumento de un 1% en k_1 o de un 1% en k_2.

8. Considere la siguiente red:



Suponga que $k_3 = 4$ min^{-1} se midió directamente, que las observaciones se realizan en dos condiciones, y que las concentraciones de S_1 y S_2 solo se pueden medir en conjunto. Considere los siguientes dos casos:

a) Suponga que en la condición control $s^{obs}_1 + s^{obs}_2 = 6$ mM; mientras que en la condición experimental el valor de k_1 es un 10% de su valor en la condición control, y la observación resultante es $s^{obs}_1 + s^{obs}_2 = 0.6$ mM. Haga un ajuste por el método de cuadrados mínimos.

b) Suponga que en la condición control $s^{obs}_1 + s^{obs}_2 = 6$ mM; mientras que en la condición experimental el valor de k_2 es un 10% de su valor en la condición control, y la observación resultante es $s^{obs}_1 + s^{obs}_2 = 18$ mM. Haga un ajuste por el método de cuadrados mínimos.

Compare los análisis entre los casos **a)** y **b)**, y explique la diferencia entre ellos.