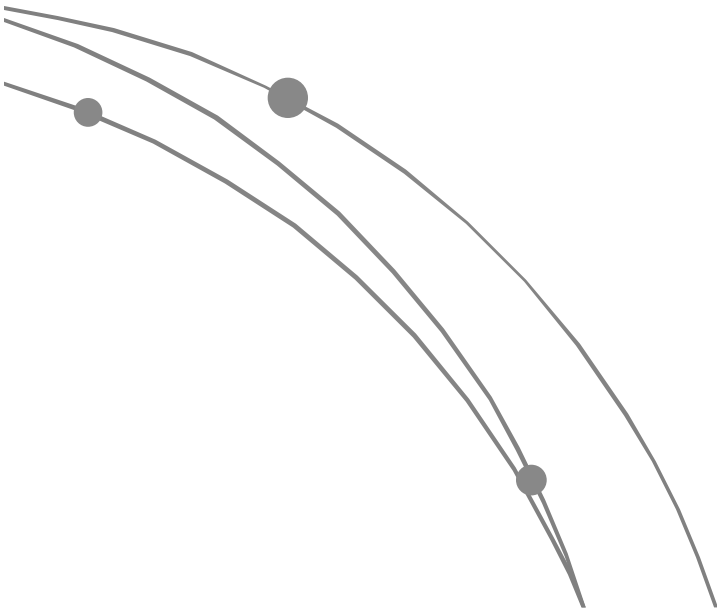


Modelos Dinámicos vs. Modelos Estocásticos

BT3101

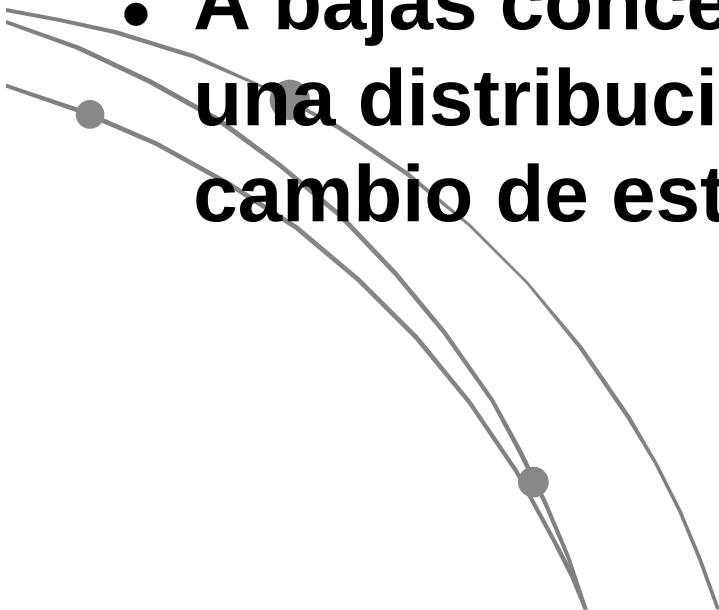
Ziomara P. Gerdtzen



-
- **Depende de la concentración de moléculas en el sistema**

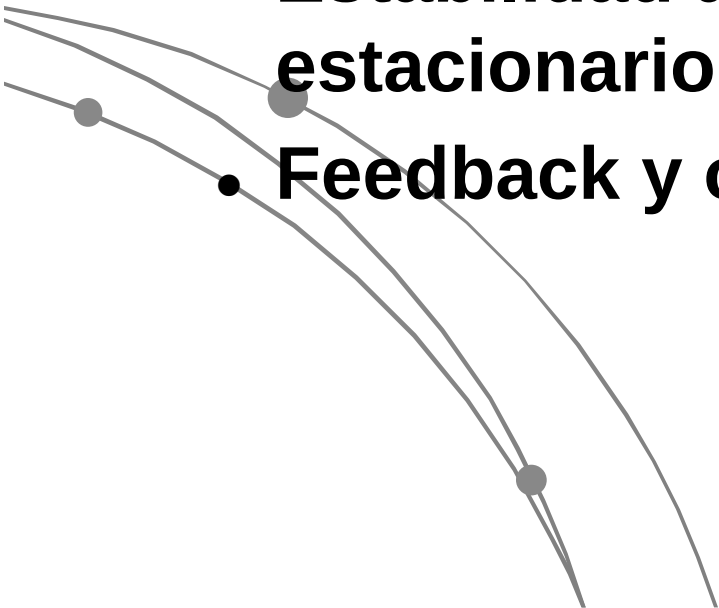
- **Metabolismo vs. Señalización**

- **A bajas concentraciones se puede utilizar una distribución de probabilidad para el cambio de estado (Boltzmann)**



Sistema linealizado

- A partir del análisis de valores propios y nullclines del Jacobiano se puede obtener información sobre
 - Estado estacionario del sistema
 - Estabilidad alrededor del estado estacionario
 - Feedback y oscilaciones



Notacion matricial

$$\frac{dx}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{x},$$

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix},$$

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix},$$

$$\beta = \text{trace } \mathbf{A} = a_{11} + a_{22},$$

$$\gamma = \det \mathbf{A} = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21},$$

$$\delta = \text{disc } \mathbf{A} = \beta^2 - 4\gamma.$$

Aproximacion lineal

$$\frac{dX}{dt} = F(X, Y),$$

$$\frac{dY}{dt} = G(X, Y),$$

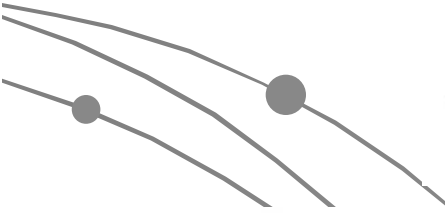
$$F(\bar{X}, \bar{Y}) = G(\bar{X}, \bar{Y}) = 0.$$

$$X(t) = \bar{X} + x(t),$$

$$Y(t) = \bar{Y} + y(t).$$

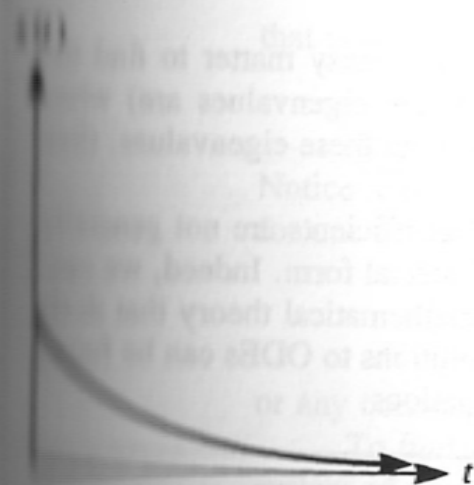
$$\frac{d}{dt}(\bar{X} + x) = F(\bar{X} + x, \bar{Y} + y),$$

$$\frac{d}{dt}(\bar{Y} + y) = G(\bar{X} + x, \bar{Y} + y).$$


$$\frac{dx}{dt} = a_{11}x + a_{12}y,$$

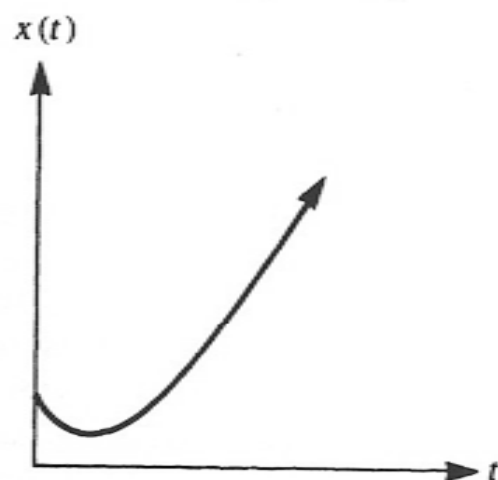
$$\frac{dy}{dt} = a_{21}x + a_{22}y,$$

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} F_x & F_y \\ G_x & G_y \end{pmatrix}_{(\bar{X}, \bar{Y})}.$$

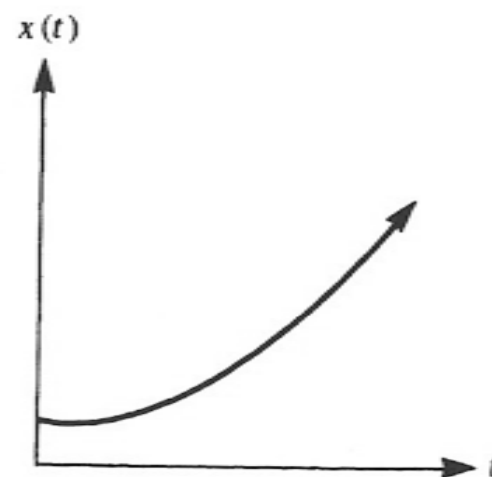


Case 1: two negative real eigenvalues

$$x(t) = c_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 e^{\lambda_2 t}$$



Case 2: one positive and one negative eigenvalue



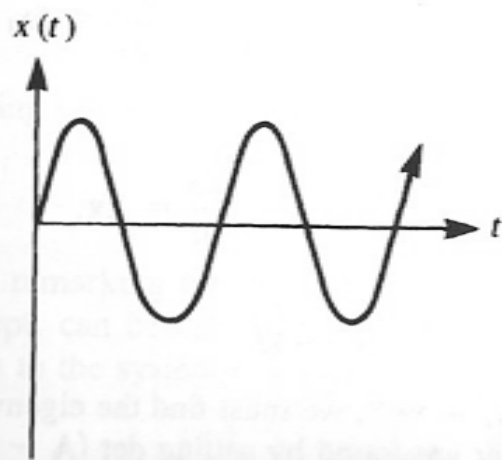
Case 3: two positive real eigenvalues

$$\lambda = r \pm ci$$

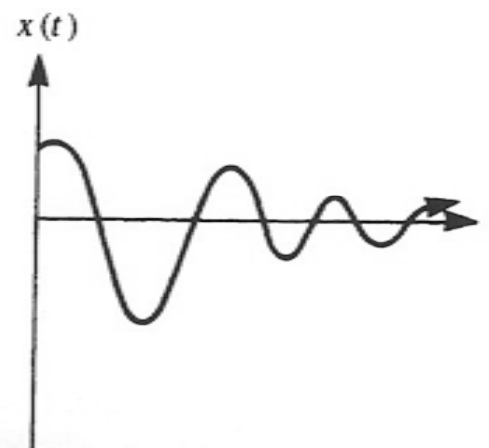
$$x(t) = e^{rt}(c_1 \cos ct + c_2 \sin ct)$$



Case 4: complex conjugate eigenvalues, positive real part



Case 5: zero real part



Case 6: negative real part

To summarize: in a continuous model, a steady state will be stable provided that eigenvalues of the characteristic equation (associated with the linearized problem) are both negative (if real) or have negative real parts (if complex). That is,

$$\operatorname{Re} \lambda_i < 0 \text{ for all } i.$$

$$\lambda_1 = \frac{\beta + \sqrt{\beta^2 - 4\gamma}}{2},$$
$$\lambda_2 = \frac{\beta - \sqrt{\beta^2 - 4\gamma}}{2}.$$

Stability Condition

$$\beta = a_{11} + a_{22} < 0$$

$$\gamma = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} > 0$$

Condicion de estabilidad

A steady state $(\bar{X}, \bar{Y})$ of a system of equations

$$\frac{dX}{dt} = F(X, Y), \quad \frac{dY}{dt} = G(X, Y),$$

will be stable provided

$$F_x(\bar{X}, \bar{Y}) + G_y(\bar{X}, \bar{Y}) < 0,$$

and

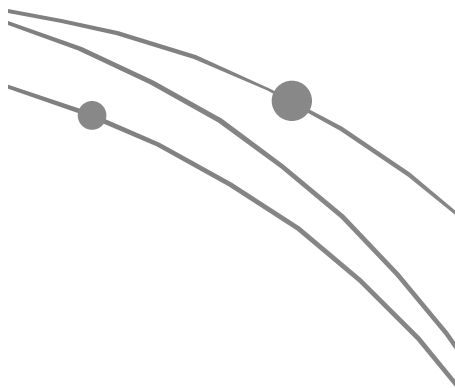
$$F_x(\bar{X}, \bar{Y})G_y(\bar{X}, \bar{Y}) - F_y(\bar{X}, \bar{Y})G_x(\bar{X}, \bar{Y}) > 0.$$

where the terms are partial derivatives of F and G with respect to X and Y that are evaluated at the steady state.

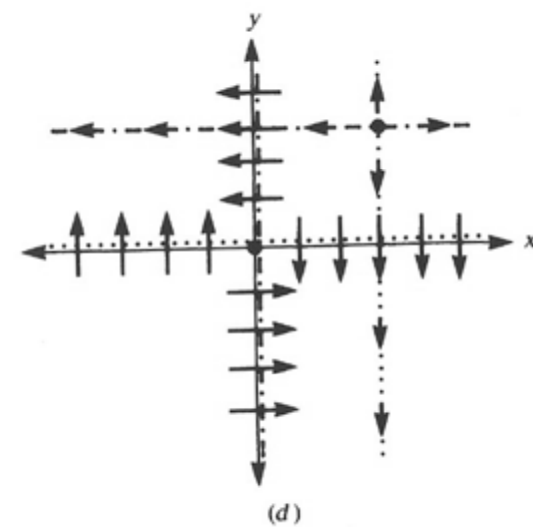
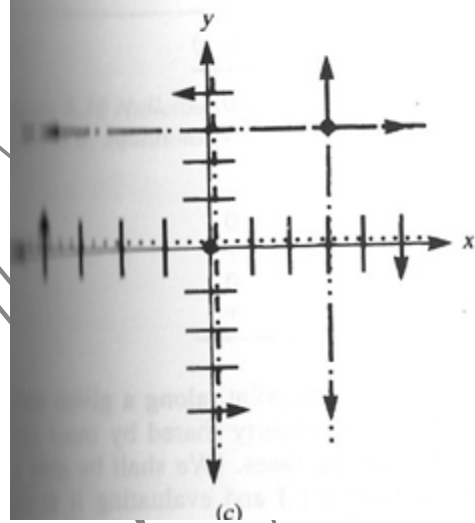
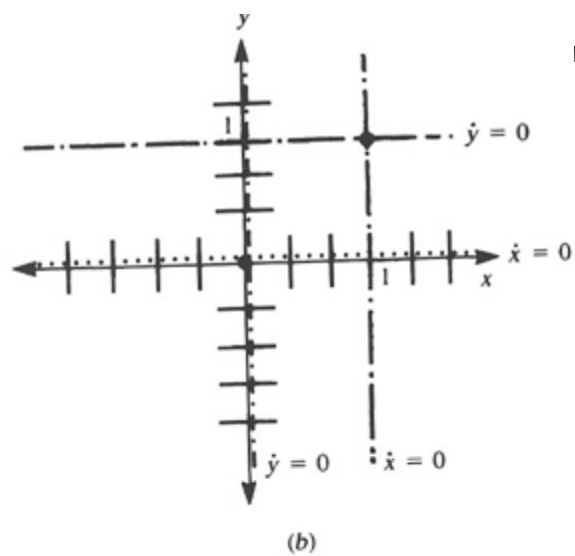
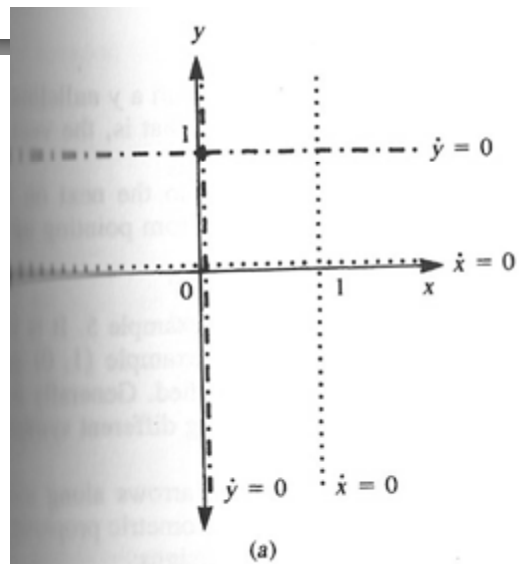
Nullclines

For equations (9a,b) the nullclines are loci for which

1. $\dot{x} = 0$ (the x nullcline); that is, $xy - y = 0$. This is satisfied when $x = 1$ or $y = 0$. See dotted lines in Figure 5.9(a). On these lines, direction vectors are vertical.
2. $\dot{y} = 0$ (the y nullcline); that is, $xy - x = 0$. This is satisfied when $x = 0$ or $y = 1$. See the dotted-dashed line in Figure 5.9(a). On these lines direction vectors are horizontal.



x	y	$f_1(x, y)$	$f_2(x, y)$
—	1	—	0
0	—	+	0
1	—	0	—
0	+	0	—
+, > 1	1	+	0
1	+, > 1	0	+
0	+	—	0
—	0	0	+



Feedback positivo

$$\mathbf{Q}_2 = \begin{bmatrix} - & + \end{bmatrix}.$$

$$\begin{aligned} f_1(x, y) &= 0 & (x \text{ nullcline}), \\ f_2(x, y) &= 0 & (y \text{ nullcline}), \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x} + \frac{\partial f_1}{\partial y} \left(\frac{dy}{dx} \right)_1 = 0,$$

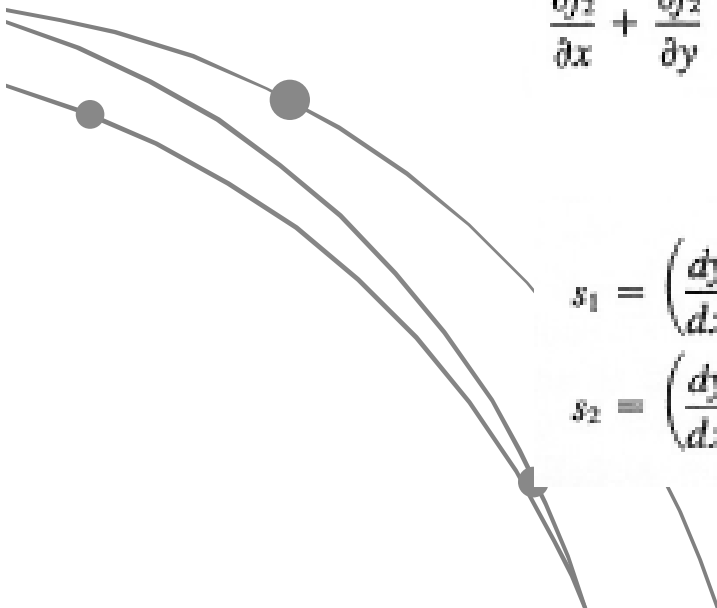
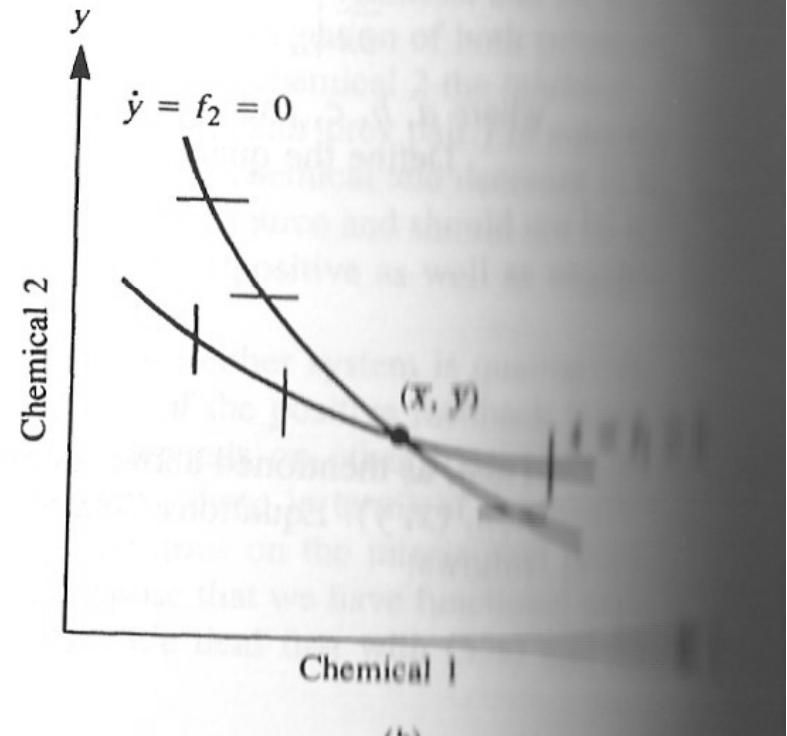
$$\frac{\partial f_2}{\partial x} + \frac{\partial f_2}{\partial y} \left(\frac{dy}{dx} \right)_2 = 0.$$

$$s_1 = \left(\frac{dy}{dx} \right)_1 \bigg|_{(\bar{x}, \bar{y})},$$

$$s_2 = \left(\frac{dy}{dx} \right)_2 \bigg|_{(\bar{x}, \bar{y})}.$$

$\Rightarrow$

$$s_2 < s_1 < \frac{-d}{b}.$$



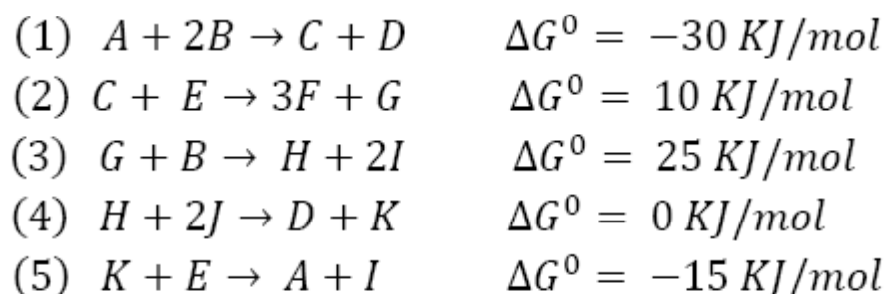
Tarea 2

BT3102 - Biología Celular

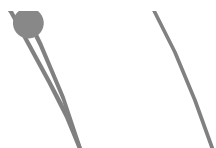
Fecha Entrega: 2 de Octubre, 2009

P1. Reacciones Acopladas

Considere el siguiente conjunto de reacciones acopladas:



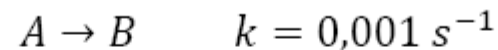
- a) Determine la constante de equilibrio de cada una de las reacciones antes mostradas. Considere temperatura $T = 25^\circ \text{ C}$. ¿En qué caso la constante es mayor, y en cuál es menor? ¿Cuáles reacciones son favorables y cuáles son desfavorables energéticamente? ¿Hay alguna reacción en equilibrio? ¿Qué reacciones conducen termodinámicamente el proceso? Comente. (1,2 puntos)



- b) Determine la reacción global y la energía libre del sistema acoplado. Comente acerca de la importancia del acoplamiento de las reacciones para el sistema global. ¿Por qué podría considerarse este como un sistema cíclico? ¿Qué compuestos conformarían la estructura cíclica? (1,2 puntos)
- c) Si la concentración de D aumentase considerablemente, ¿Qué reacciones se verían afectadas energéticamente y cómo? ¿Qué sucedería con la reacción global? ¿Podría haber desplazamiento del equilibrio? Suponga que la concentración de D aumenta 5 veces, calcule las nuevas energías de las reacciones, del sistema global y comente. (1,2 puntos)
- d) Determine el aumento en la concentración de D necesario para detener el ciclo. Determine el aumento en la concentración de I necesario para detener el ciclo. Comente acerca de la importancia de los compuestos D e I como posibles inhibidores del ciclo, ¿Cuál de ellos sería un mejor inhibidor? (1,2 puntos)
- e) Realice una analogía entre el sistema planteado y el Ciclo de Krebs. Considere elementos importantes como: energía libre, reacciones acopladas, control mediante inhibición por producto, desplazamiento del equilibrio, entre otros. (1,2 puntos)

P2. Reacciones Estocásticas

Algunos procesos deben modelarse en forma estocástica cuando involucran un número pequeño de moléculas. Por ejemplo, considere el caso de un gen que puede pasar de estado inactivo A al estado activo B . La transición puede modelarse como una reacción de primer orden, es decir:



Donde k es la constante cinética de la reacción.

- a) Determine el modelo diferencial para el número de moléculas inactivas y el número de moléculas activas. Escriba este modelo en Matlab, y resuélvalo con las condiciones iniciales: $A(0) = 10000$ moléculas y $B(0) = 0$. Resuélvalo nuevamente, pero esta vez con las condiciones iniciales $A(0) = 1$ molécula y $B(0) = 0$. ¿Hay alguna diferencia en el comportamiento en el tiempo? Comente. Incluya el código en la entrega y los gráficos en su respuesta. (1,5 puntos)

```

1 % Program to simulate a stochastic first-order reaction
2
3 clear all; % Clear the stored variables
4
5 %~~~~~
6 % Parameters
7 %~~~~~
8 Nmol = 200; % Number of molecules
9 state_A = 1; % Definition of State A
10 state_B = 0; % Definition of State B
11 k = 0.0035; % First-order rate constant (s-1)
12 tau = 10; % Time step (s)
13 Nsteps = 100; % Number of time steps in the simulation
14 p = 1-exp(-k*tau); % Probability of the reaction A->B occurring in time tau according to Poisson di
15 Nexp = 10; % Number of experiments
16
17 %~~~~~
18 % Experiment loop
19 %~~~~~
20 t_halflife = []; % Variable for storing halflife
21 y_halflife = []; % Variable for storing molecules of A available when t_halflife is achieved
22 y_halflife_ideal = round(Nmol/2); % Halflife is defined as time to reach 50% initial concentration
23
24 for e=1:Nexp
25
26     fprintf('Running experiment %d/%d\n',e,Nexp); % Display status on screen
27
28     %~~~~~
29     % Initial conditions
30     %~~~~~
31     x = state_A*ones(Nmol,1); % Initial state of molecules is 1, (all A) in temporary state vector
32     t(1,e) = 0; % Initial time (s)
33     y(1,e) = Nmol; % Initial number of molecules in state 1 (A)
34
35     % halflife(e) = 0; % Initial value of molecules of A in t_halflife

```

Mc_AB_... x Mc_AB S... x

script

- b) Modificando el código Matlab adjunto "Mc_AB_Sol", simule la reacción en cuestión para un número de moléculas 10000, 1000, 100, 10 y 1. ¿Qué sucede al realizar el experimento cada vez con menos moléculas? ¿Cuál es la diferencia con la parte a)? Comente. (1,5 puntos)
- c) Realice 100 experimentos para el caso de 100 moléculas y grafique las 100 curvas resultantes en un gráfico. Además, incluya el valor de la vida media para cada simulación, construya un histograma de los tiempos promedio y determine el valor de la vida promedio para los 100 experimentos y su desviación estándar. Repita el procedimiento anterior, pero para el caso de 10 moléculas. Compare estos resultados y además compare con el valor de vida media obtenido para el caso continuo. (1,5 puntos)
- d) Realice 1000 experimentos para el caso de 10 moléculas y determine el valor de la vida promedio y su desviación estándar. Finalmente, ¿Cómo influyen los factores: número de moléculas y cantidad de experimentos en los resultados? Discuta comparando con el caso continuo ¿Cuán válido es asumir un modelo de este tipo para un número pequeño de moléculas? Concluya: si en una célula hay 100 genes de insulina inactivos, ¿cuánto tiempo tardarán en activarse el 50% de ellos? (1,5 puntos)

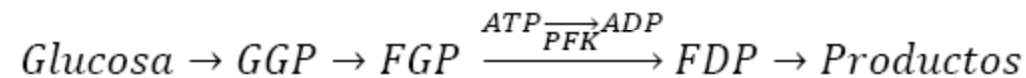

```

28 *****
29 % Initial conditions
30 *****
31 - x      = state_A*ones(Nmol,1); % Initial state of molecules is 1, (all A) in temporary state vector
32 - t(1,e) = 0;                    % Initial time (s)
33 - y(1,e) = Nmol;                % Initial number of molecules in state 1 (A)
34
35 - y_halflife(e) = 0;            % Initial value of molecules of A in t_halflife
36
37 *****
38 % Reaction loop
39 *****
40 - for j=2:Nsteps-1              % Take Nsteps-1 steps
41 -     for i=1:Nmol              % go through each molecule and see if it reacted
42 -         tmp = rand;          % Generate a random number
43 -         if tmp<p              % Compare the random number to probability of rxn
44 -             x(i) = state_B;  % If rand#<prob, change state to 0 (reacts to B)
45 -         end
46 -     end
47 -     yytmp = mean(x);          % Calculate mean state of molecules (percentage)
48 -     y(j,e) = Nmol*yytmp;      % Record the number of molec in state 1 in experiment e
49 -     t(j,e) = t(j-1,e) + tau;  % Increment the time
50
51     %If difference between y_halflife_ideal and the current value of
52     %molecules is less than what was stored in last iteration, update
53     %number of molecules and time
54 -     if (abs(y(j,e) - y_halflife_ideal) < abs(y_halflife(e) - y_halflife_ideal))
55 -         y_halflife(e) = y(j,e);
56 -         t_halflife(e) = t(j,e);
57 -     end
58 - end
59 - end
60
61 *****
62 % Plot the mean state as a function of time

```

P3. Oscilador Glicolítico

Una serie de reacciones bioquímicas características de sistemas metabólicos contiene al siguiente secuencia de pasos:



Donde GGP = Glucosa 6-fosfato

FGP = Fructosa 6-fosfato

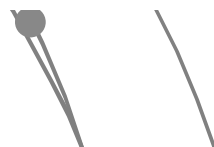
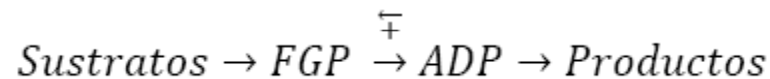
FDP = Fructosa 1,6-difosfato

ATP = Adenosin trifosfato

ADP = Adenosin difosfato

PFK = Fosfofructokinasa

Se considera que PFK tiene dos estados, uno de los cuales presenta mayor actividad. ADP estimula esta enzima con regulación alostérica produciendo la forma más activa. Por tanto, el producto del paso de reacción mediado por PFK incrementa la tasa de reacción. Una versión esquemática de la cinética es:



Las ecuaciones para este sistema, donde x corresponde a FGP e y corresponde a ADP son las siguientes:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \delta - kx - xy^2 \\ \frac{dy}{dt} &= kx + xy^2 - y\end{aligned}$$

Este sistema de ecuaciones se sabe que exhibe oscilaciones estables al igual que otras propiedades interesantes, que permiten variadas respuestas dinámicas en el metabolismo celular.

- a) Muestre que el estado estacionario para este sistema es (1,5 puntos):

$$(\bar{x}, \bar{y}) = \left(\frac{\delta}{k + \delta^2}, \delta \right)$$

- b) Encuentre el jacobiano para el sistema de ecuaciones del oscilador glicolítico, en el estado estacionario encontrado en a). A partir de los valores propios del jacobiano, discuta sobre la estabilidad del sistema (1,5 puntos).
- c) Grafique las curvas $\frac{dx}{dt} = 0$, $\frac{dy}{dt} = 0$ y los campos vectoriales alrededor del estado estacionario. Discuta sobre las características del sistema para distintos valores de los parámetros (1,5 puntos).
- d) Encuentre condiciones para los parámetros que permitan que este sistema sea un feedback positivo (1,5 puntos).