

Modelado cuantitativo de circuitos biológicos

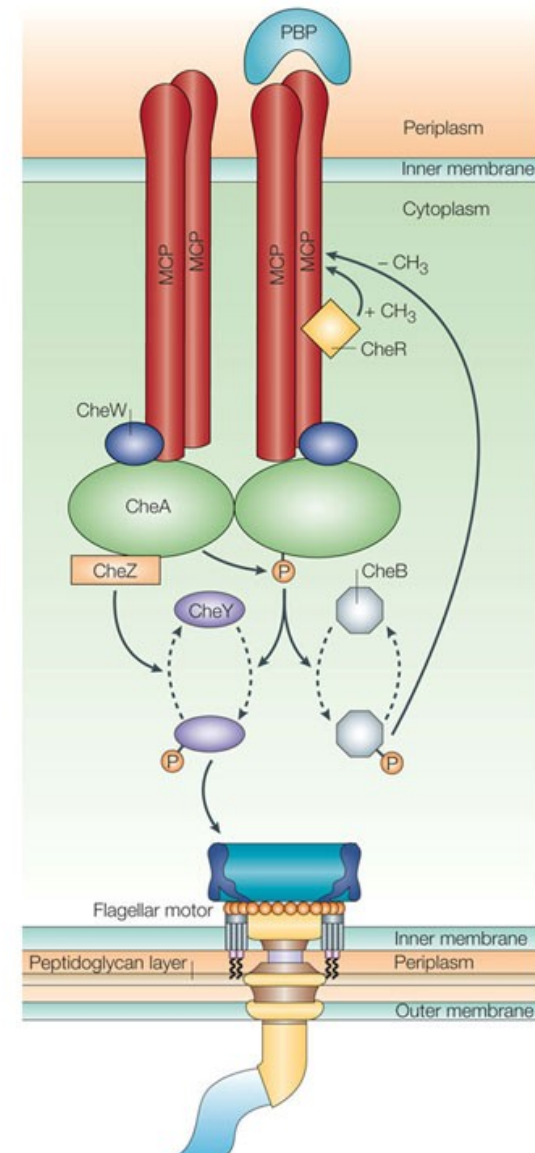
Sandra Moreno García

Logs_{laboratory}



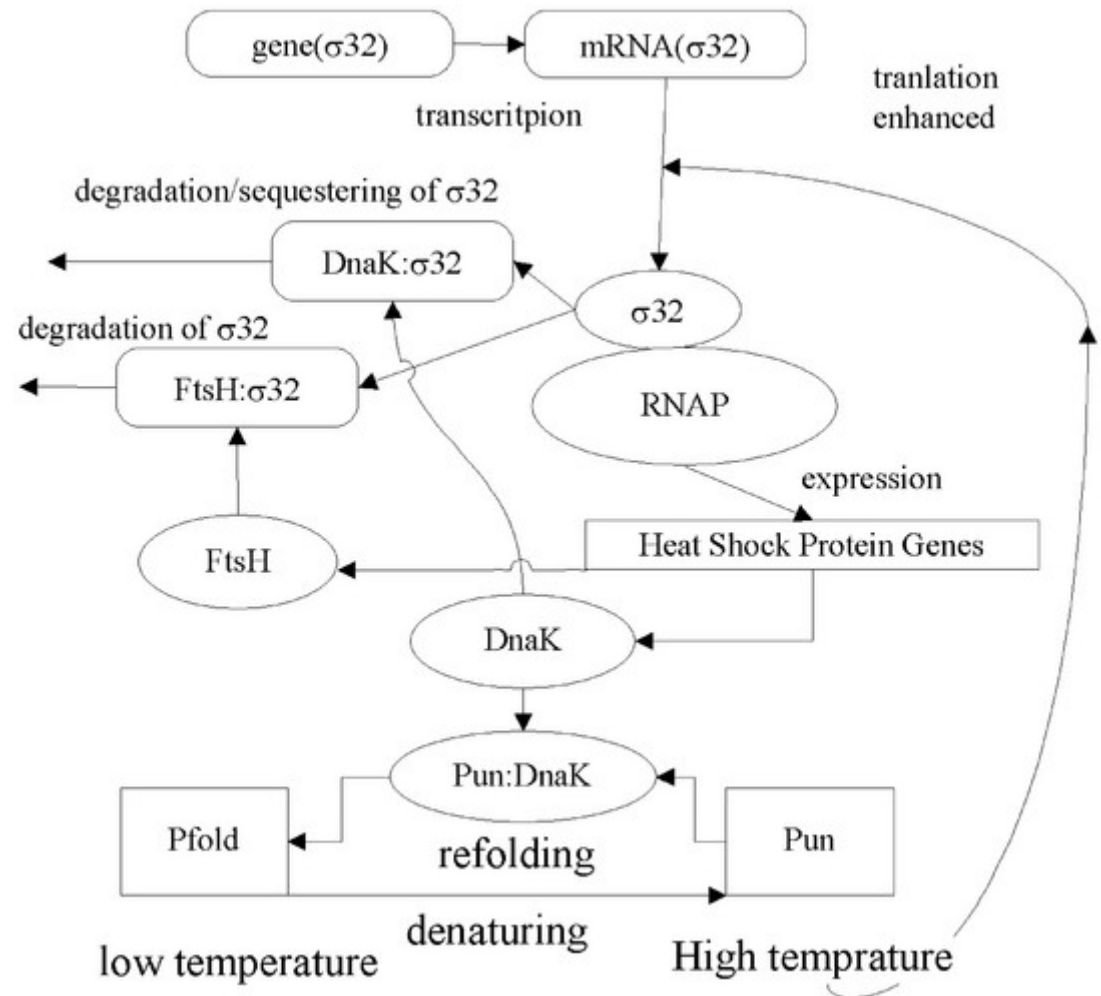
Las redes controlan la vida

- Quimiotaxis



Las redes controlan la vida

- Quimiotaxis
- Choque térmico

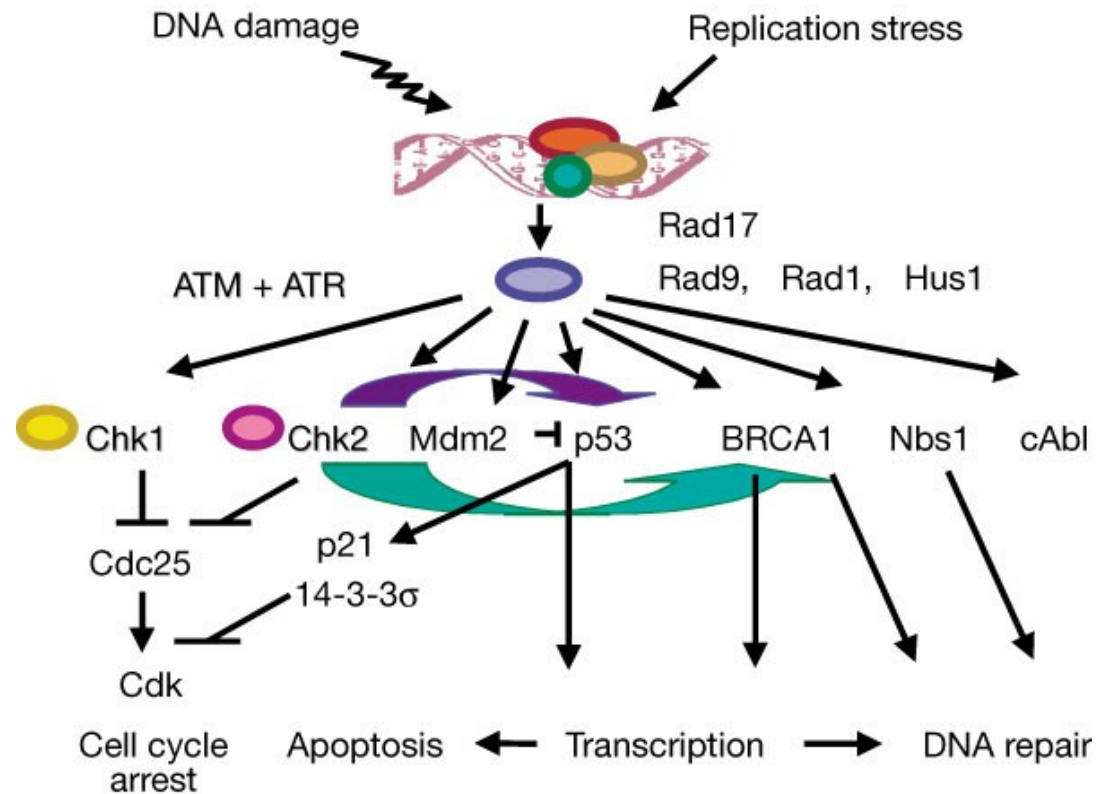


- Quimiotaxis
- Choque térmico
- Esporulación



Las redes controlan la vida

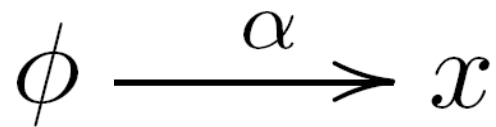
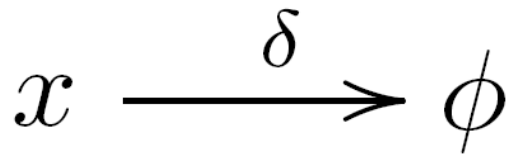
- Quimiotaxis
- Choque térmico
- Esporulación
- Reparación de ADN
- ...



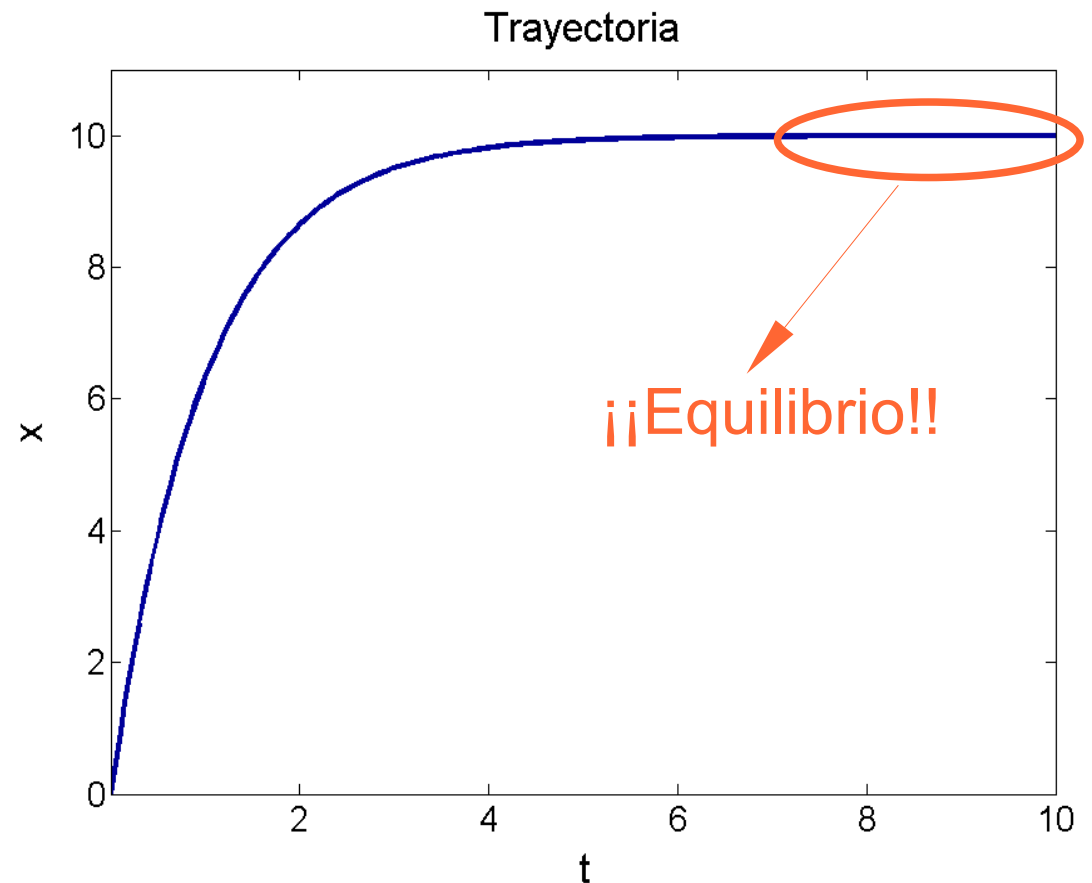
Claves para descifrarlas

- Nuevas técnicas experimentales
- Análisis masivos de datos
- Principios generales de diseño
- Elementos recurrentes: motivos
- Semejanza con circuitos electrónicos
- Redes sintéticas

Modelo simple



$$\frac{dx}{dt} = \alpha - \delta \cdot x$$



Modelo simple

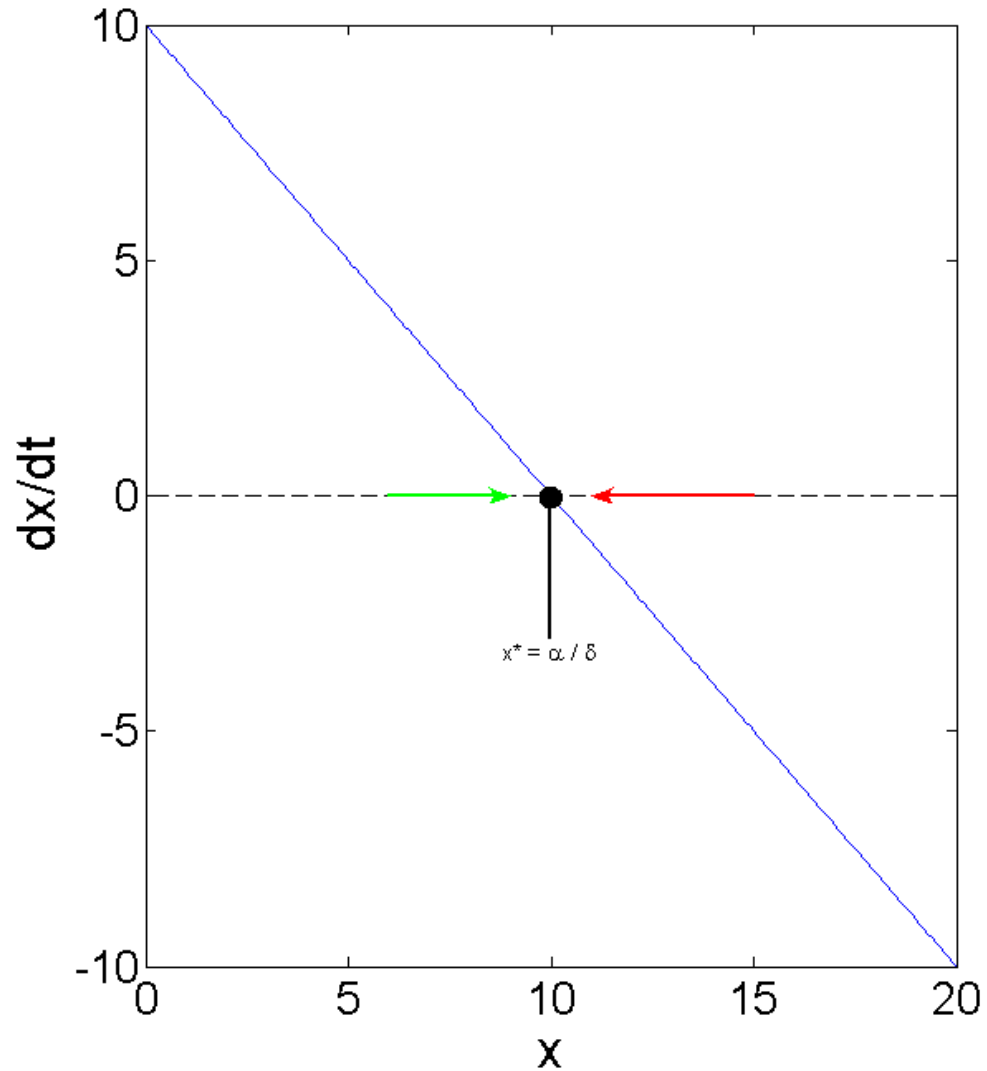
- Estado de equilibrio = la concentración no cambia con el tiempo $\rightarrow$ punto fijo

$$\frac{dx}{dt} = 0 \qquad x^* = \frac{\alpha}{\delta}$$

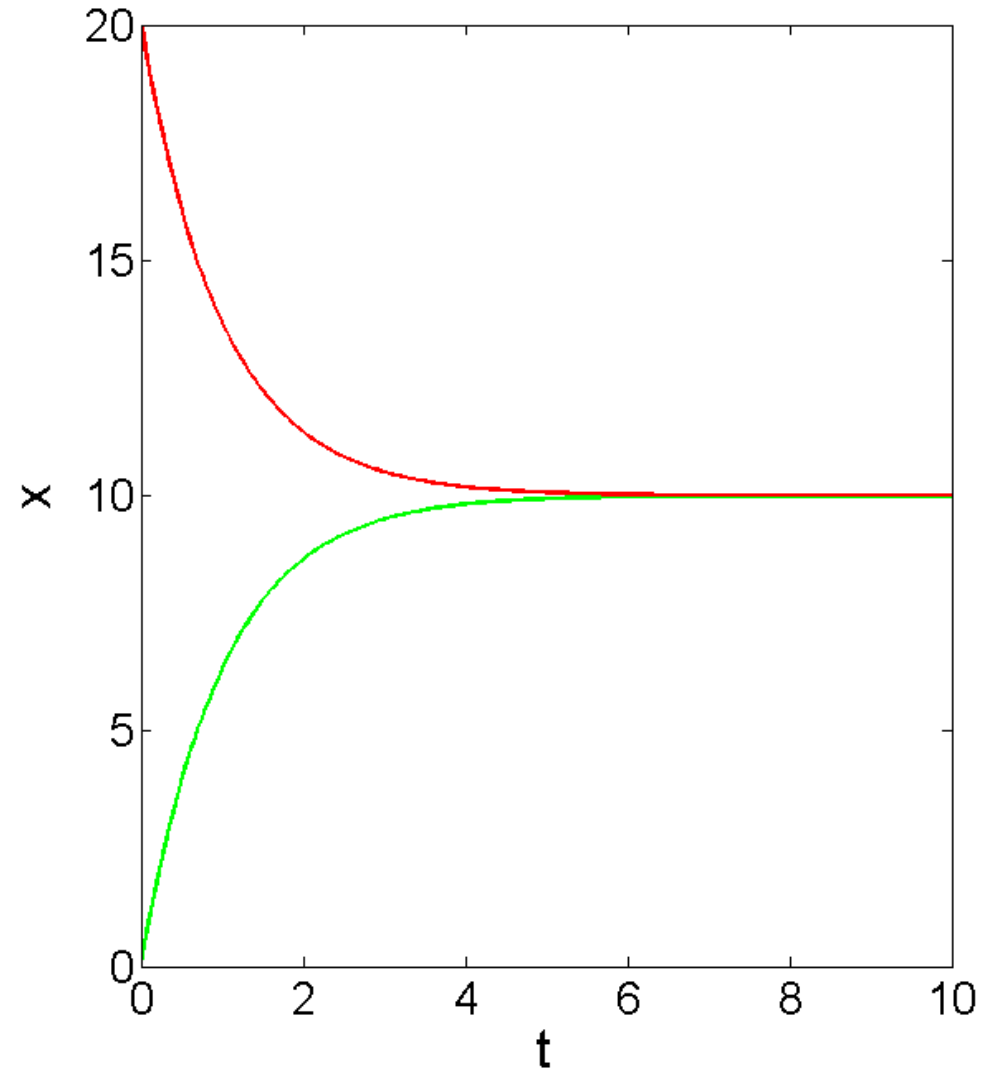
- Pero, ¿es estable? $\frac{dx}{dt} = \alpha - \delta \cdot x$

Estabilidad 1D

Espacio de fases



Trayectoria



Estabilidad 1D

¿Cómo evoluciona una pequeña perturbación?

$$\frac{dx}{dt} = f(x) \qquad \eta = x - x^*$$

$$\frac{d\eta}{dt} = \frac{dx}{dt} = f(x^* + \eta)$$

Haciendo un desarrollo en serie queda

$$f(x^* + \eta) \approx f(x^*) + \eta \cdot f'(x^*)$$

Estabilidad 1D

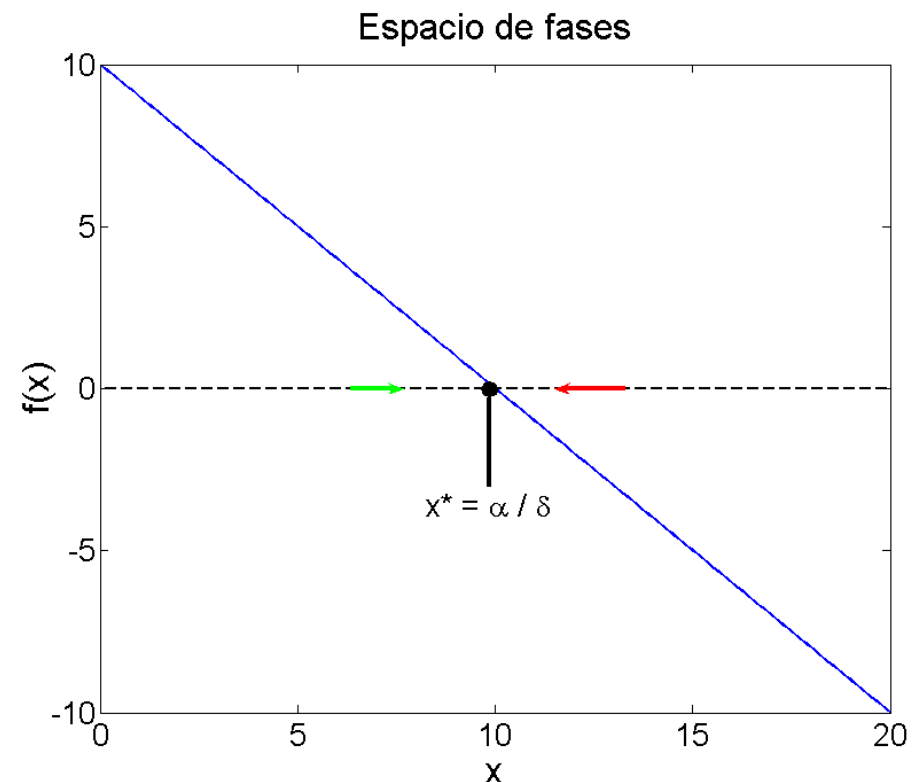
Lo metemos en la ecuación anterior y queda:

$$\frac{d\eta}{dt} = \eta \cdot f'(x^*) \longrightarrow \eta = \eta(0) \cdot e^{f'(x^*) \cdot t}$$

entonces

$$f'(x^*) > 0 \quad \text{Inestable}$$

$$f'(x^*) < 0 \quad \text{Estable}$$



Regulación: funciones no lineales

Representamos mediante **funciones de Hill**

Activación:
$$H_A(x) = \frac{(x/\theta)^n}{1 + (x/\theta)^n}$$

Represión:
$$H_R(x) = \frac{1}{1 + (x/\theta)^n}$$

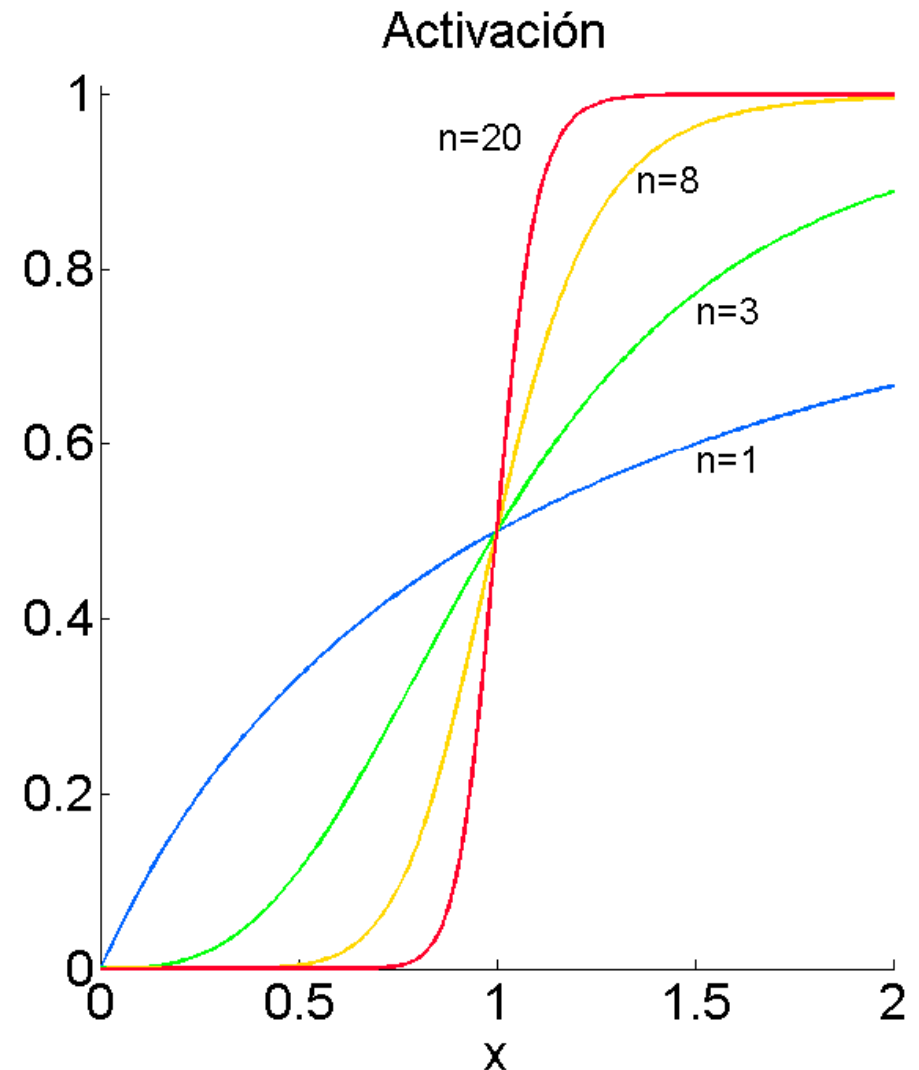
Funciones de Hill

Valor umbral: $\theta = 1$

Si $n > 10$ se puede
aproximar H_A :

$$H_A = 0 \quad \text{si} \quad x < \theta$$

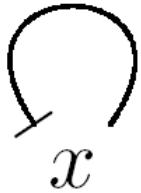
$$H_A = 1 \quad \text{si} \quad x > \theta$$



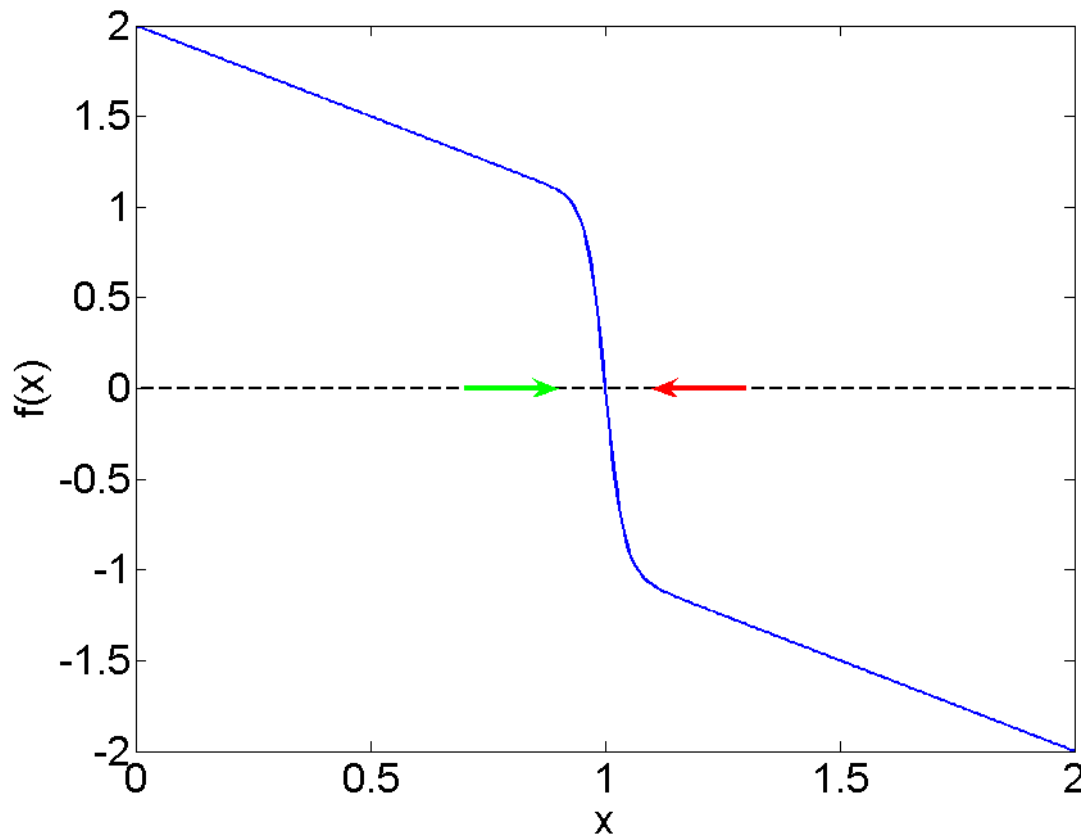
Tipos de regulación

Circuito	Positivo	Negativo
Propiedades biológicas	Diferenciación	Homeostasis Oscilaciones
Interacciones negativas	Par	Impar
Ejemplos		

Feedback negativo: homeostasis



$$\frac{dx}{dt} = \alpha \cdot H_R(x) - \delta \cdot x$$



$$H_R(x) = \frac{1}{1 + (x/\theta)^n}$$

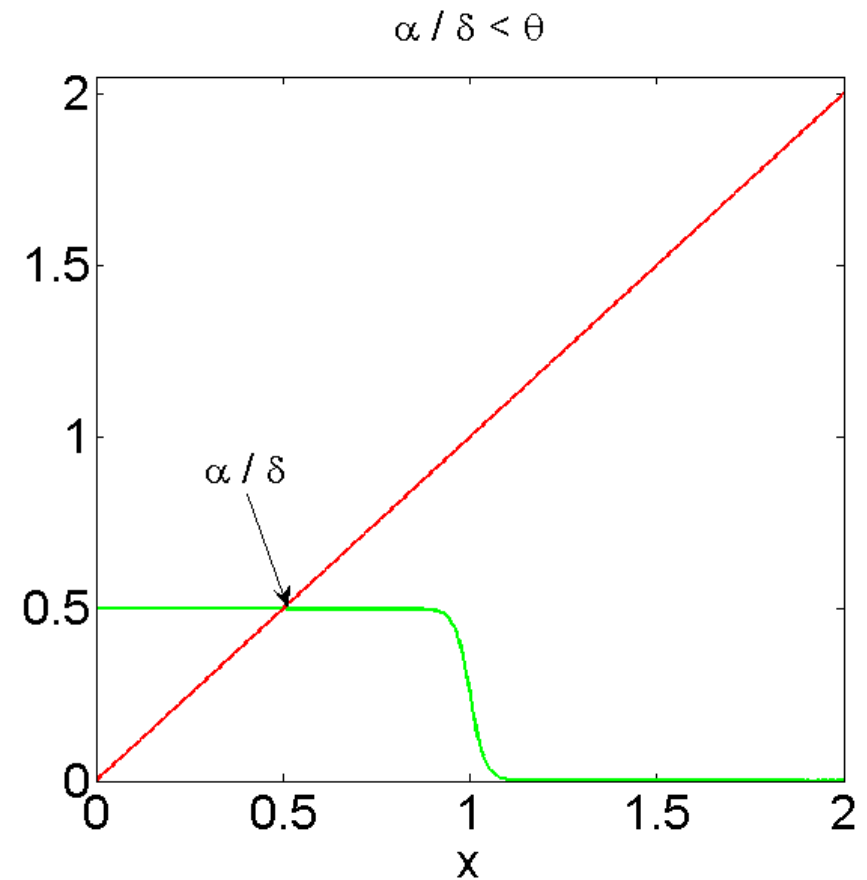
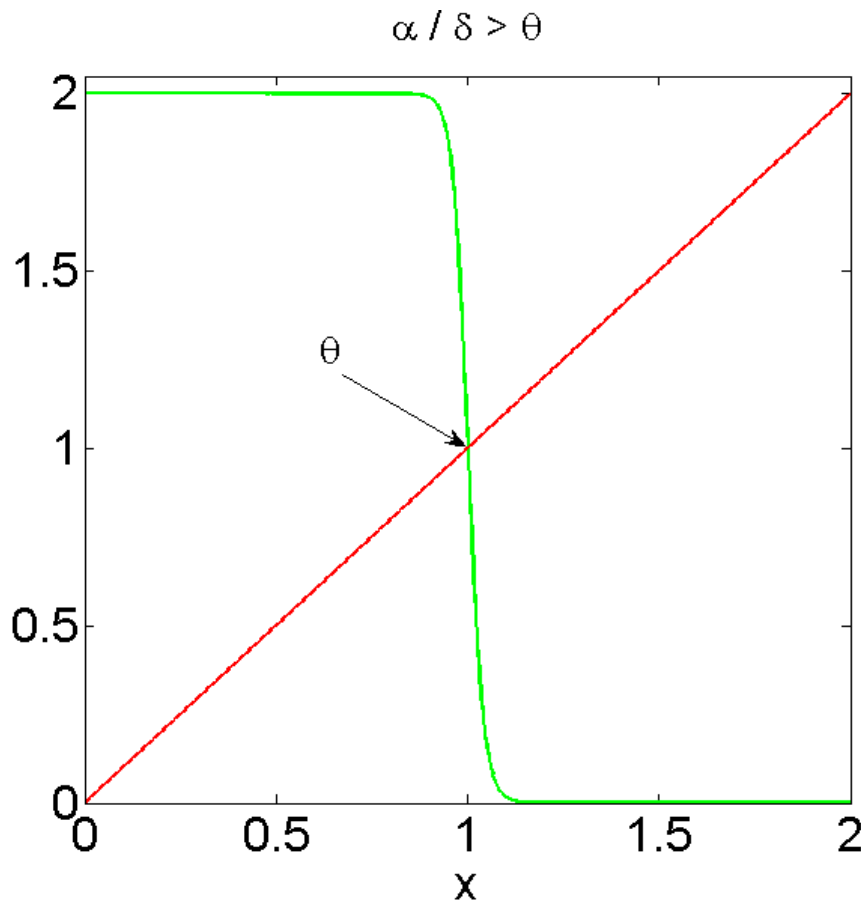
$$\frac{dH_R}{dt} > 0$$

Estable!!

Feedback negativo: homeostasis



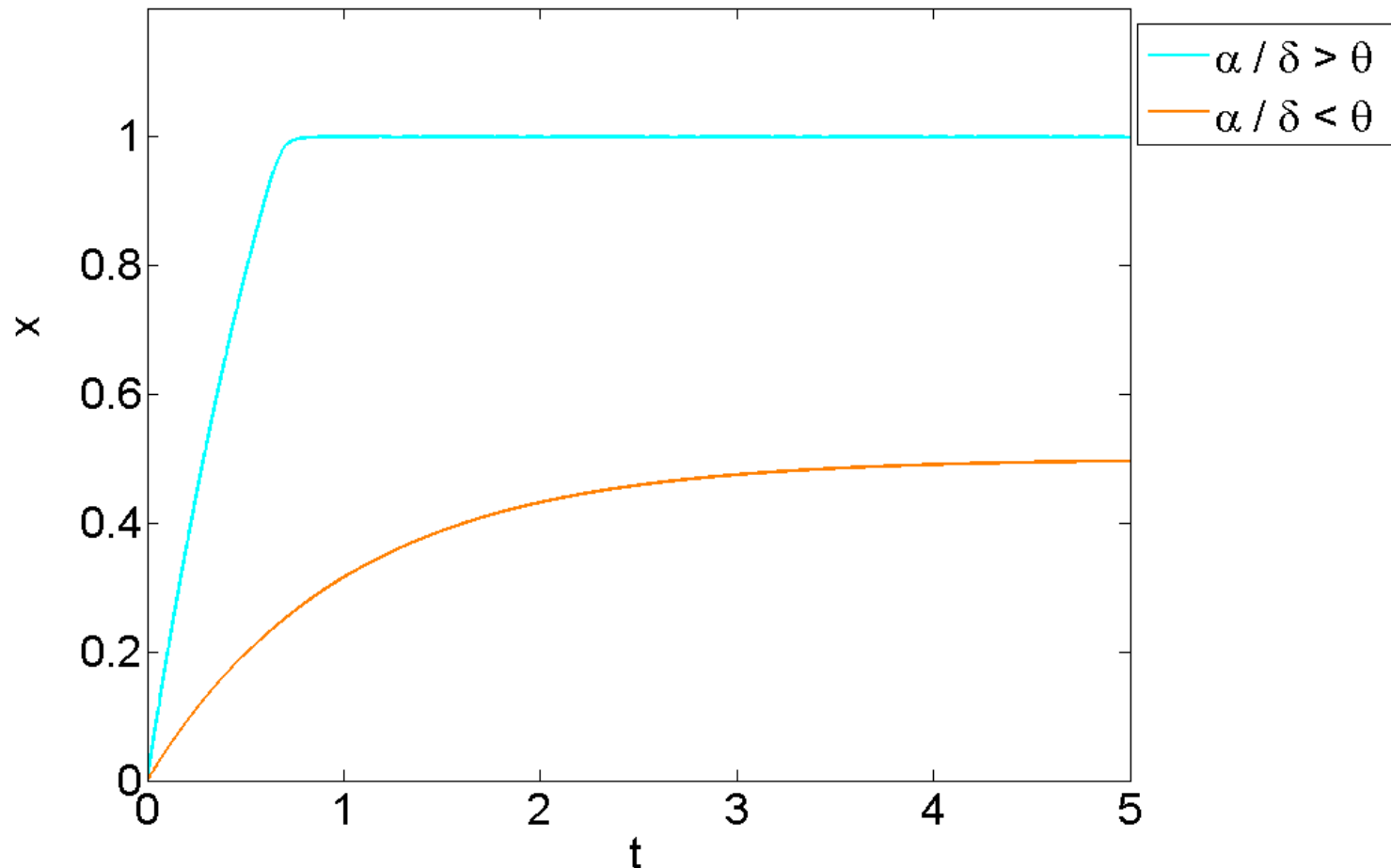
$$\frac{dx}{dt} = \alpha \cdot H_R(x) - \delta \cdot x$$



Feedback negativo: homeostasis



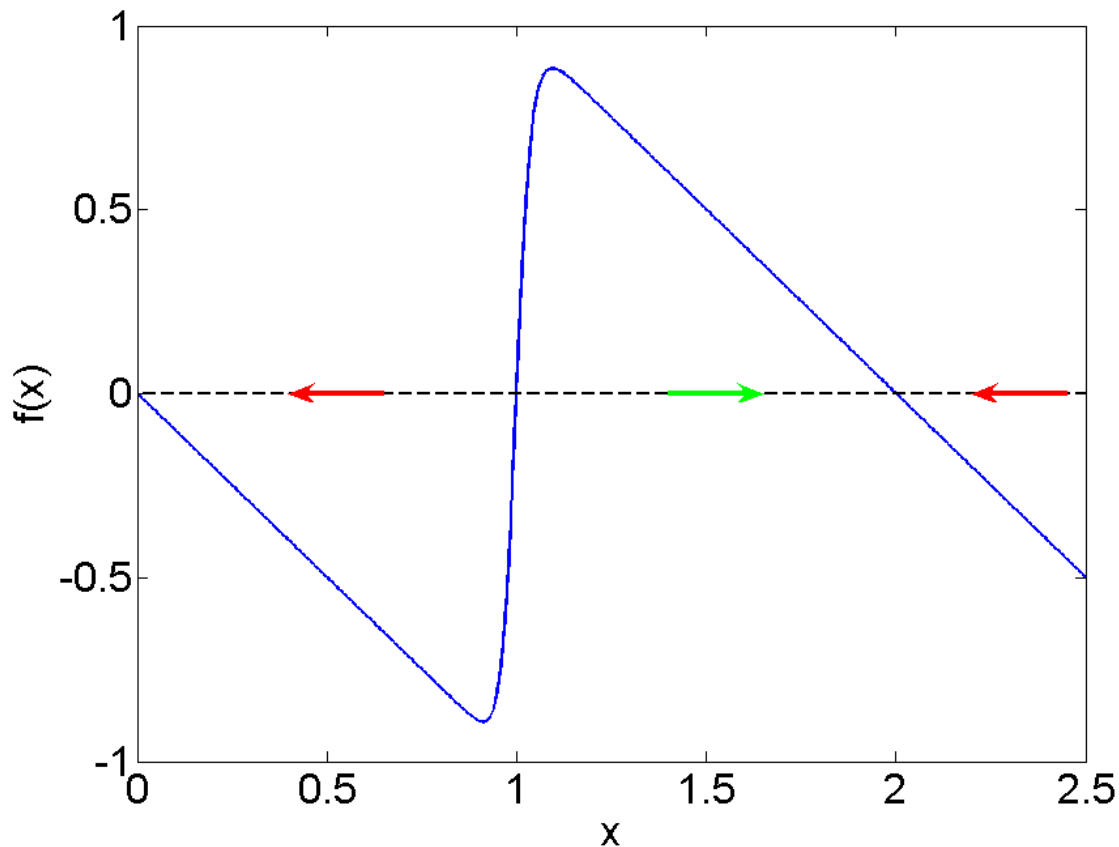
$$\frac{dx}{dt} = \alpha \cdot H_R(x) - \delta \cdot x$$



Feedback positivo: diferenciación



$$\frac{dx}{dt} = \alpha \cdot H_A(x) - \delta \cdot x$$



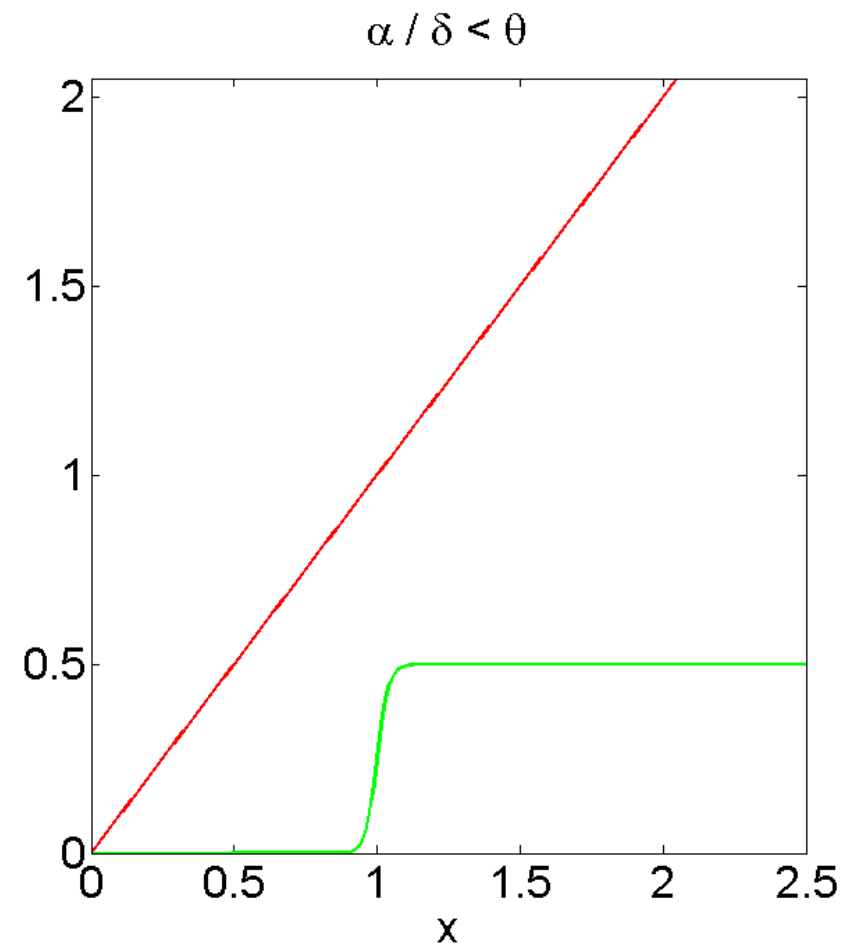
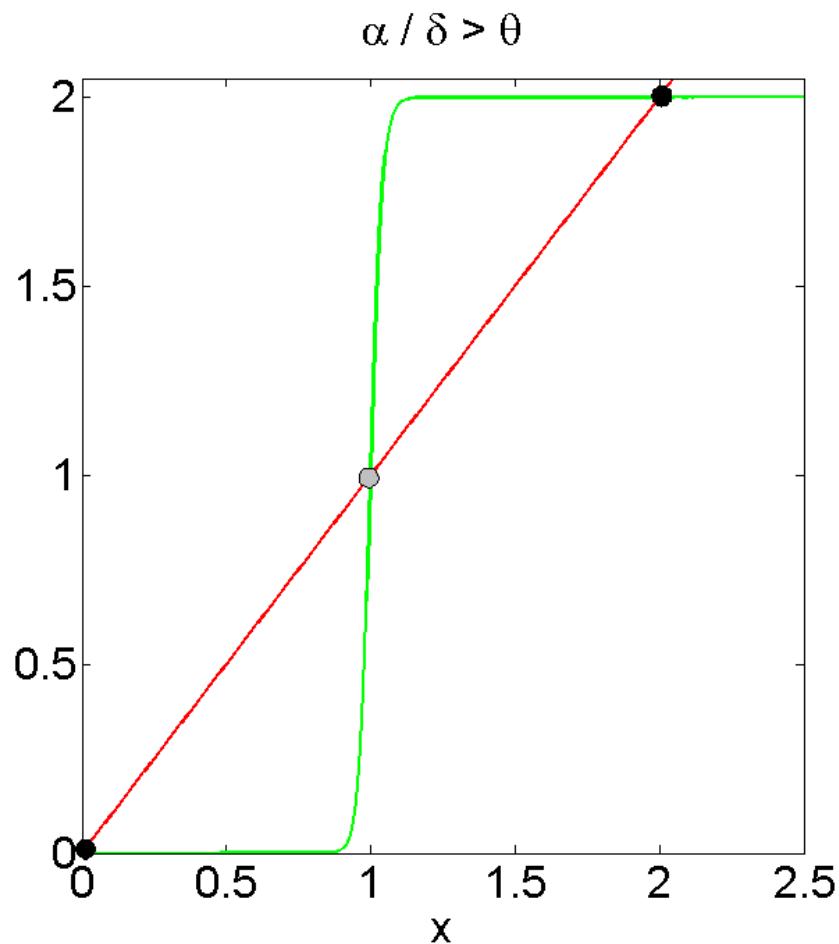
$$H_A(x) = \frac{(x/\theta)^n}{1 + (x/\theta)^n}$$

Multiestabilidad

Feedback positivo: diferenciación



$$\frac{dx}{dt} = \alpha \cdot H_A(x) - \delta \cdot x$$



2 Dimensiones



$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x \cdot H_A(y) - \delta_x \cdot x = f(x, y)$$

$$\frac{dy}{dt} = \alpha_y \cdot H_A(x) - \delta_y \cdot y = g(x, y)$$

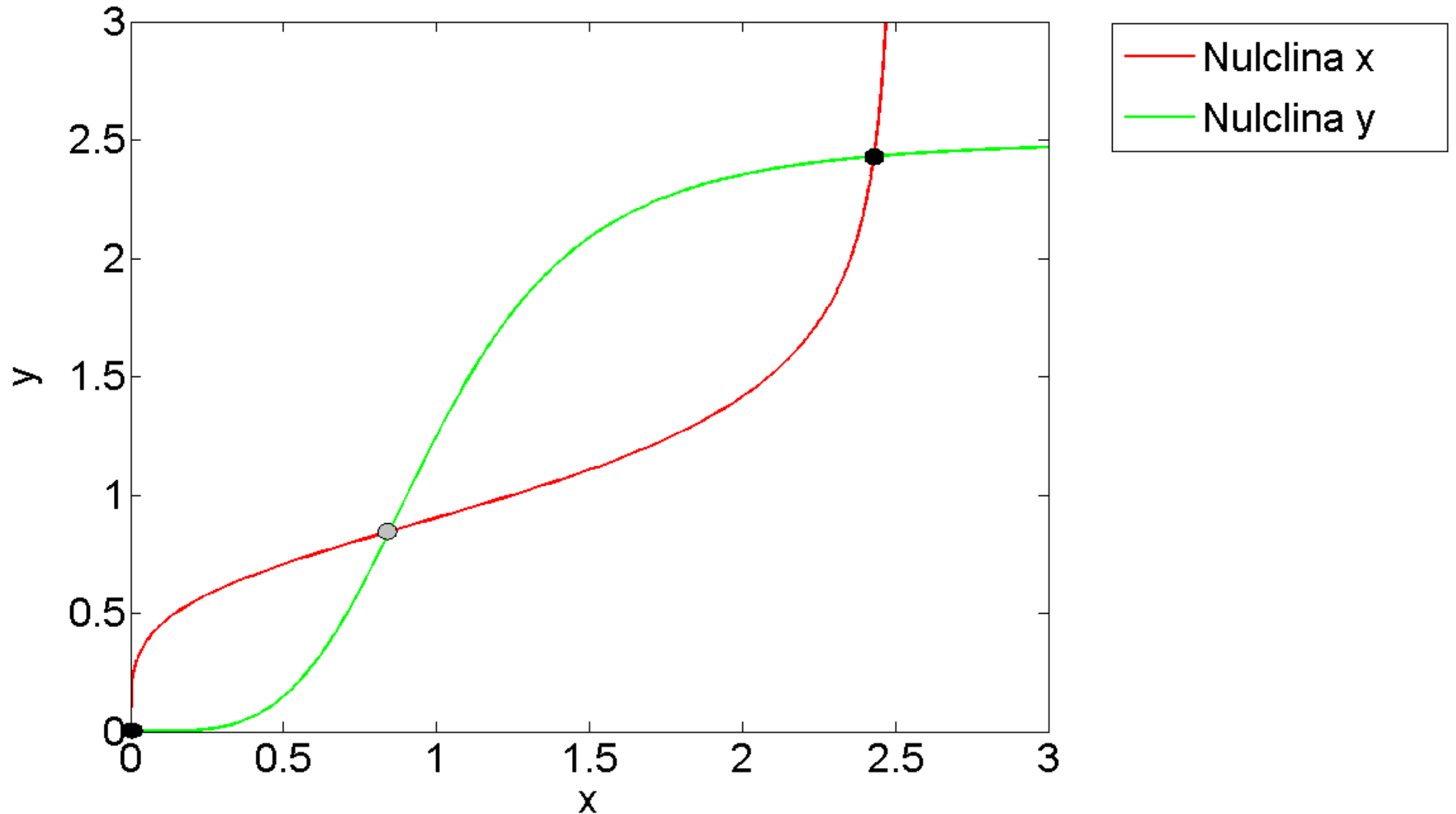
Puntos fijos: $f(x, y) = 0$ y $g(x, y) = 0$

Nulclinas

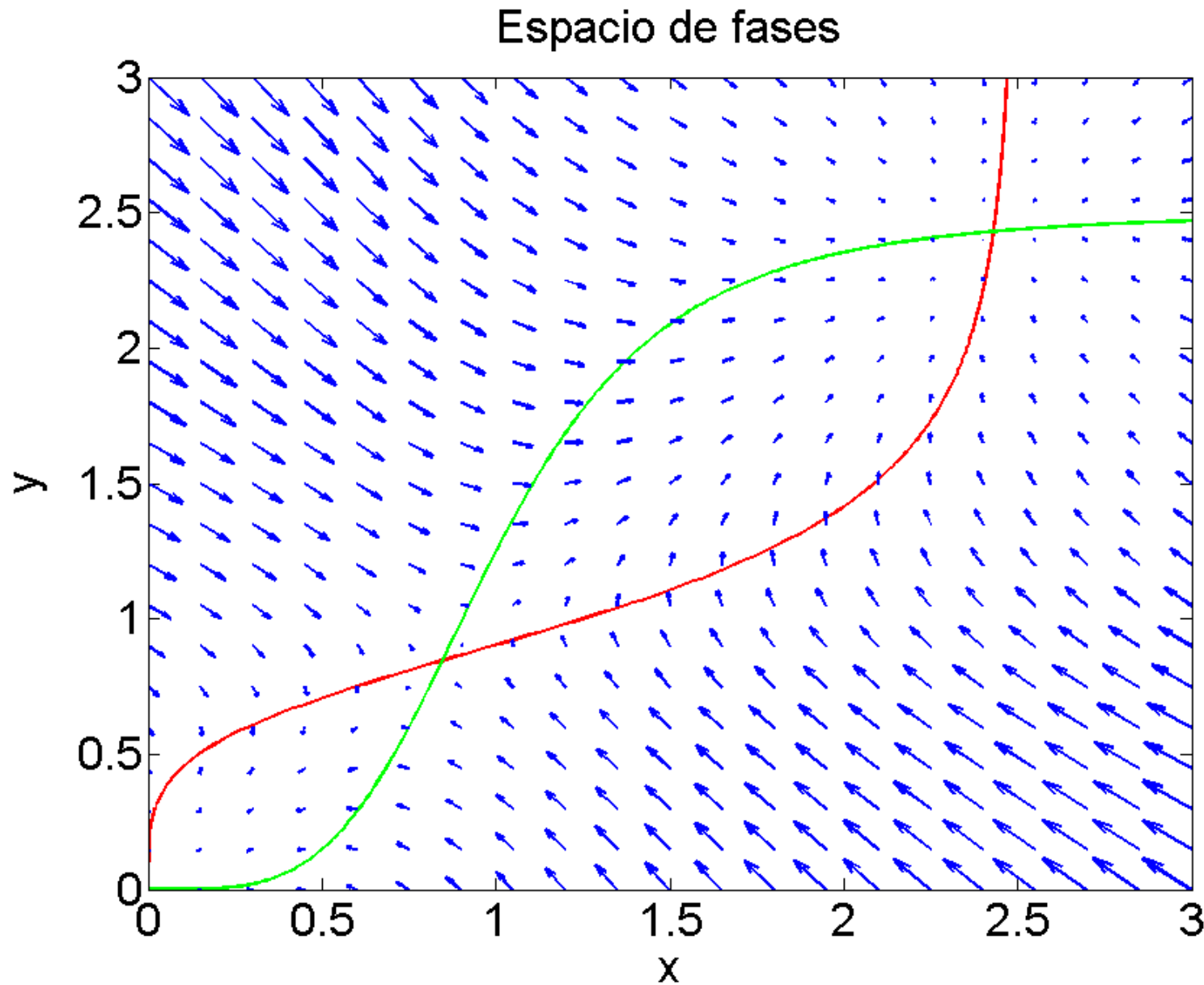
Two red arrows originate from the word 'Nulclinas' and point towards the equations $f(x, y) = 0$ and $g(x, y) = 0$ in the previous block, indicating that these equations define the nullclines.

2 Dimensiones

Espacio de fases



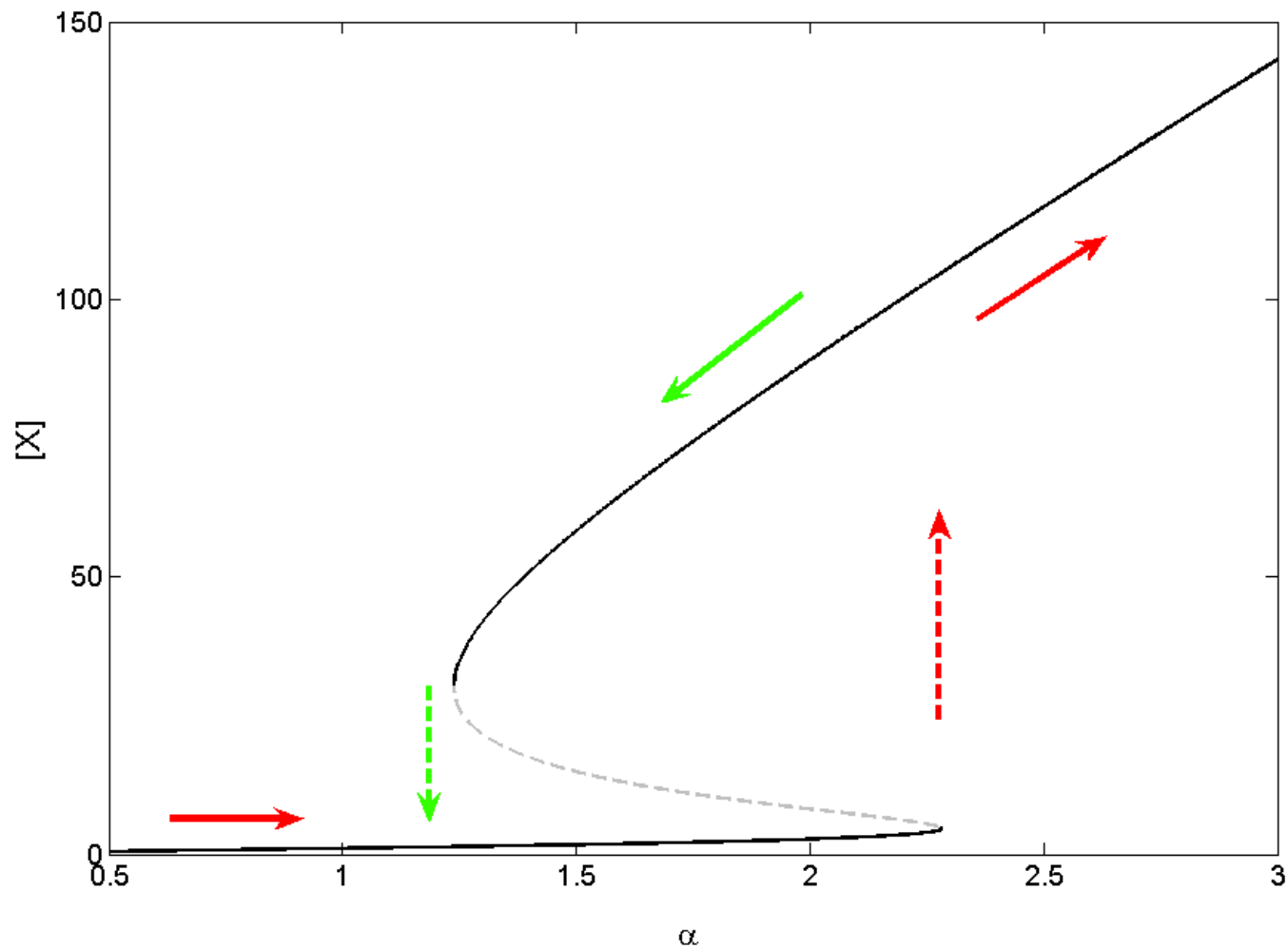
2 Dimensiones



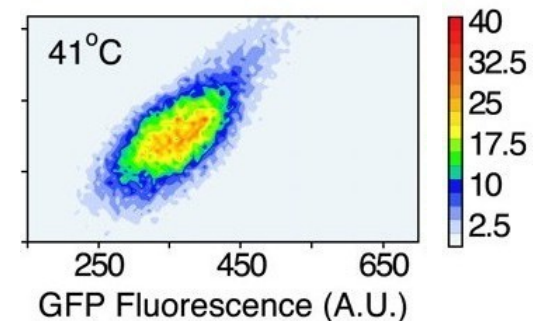
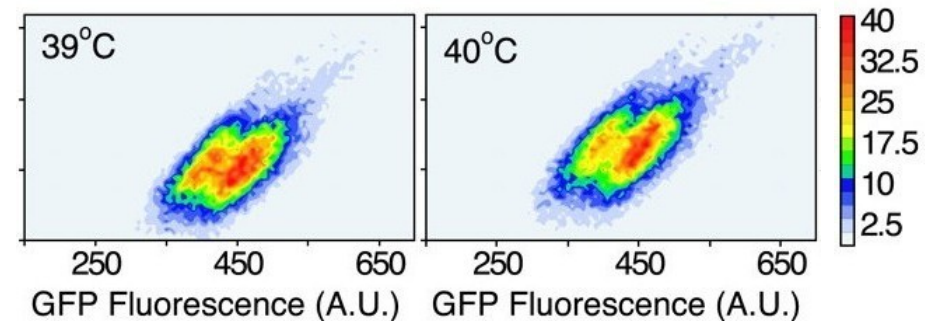
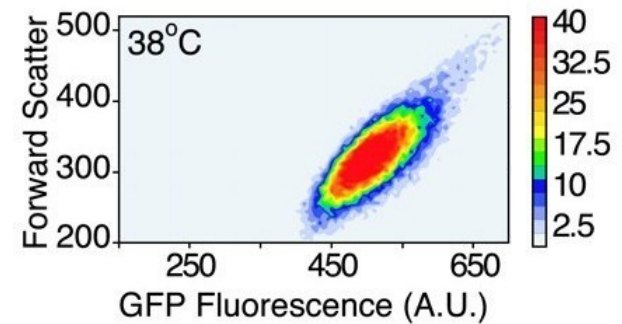
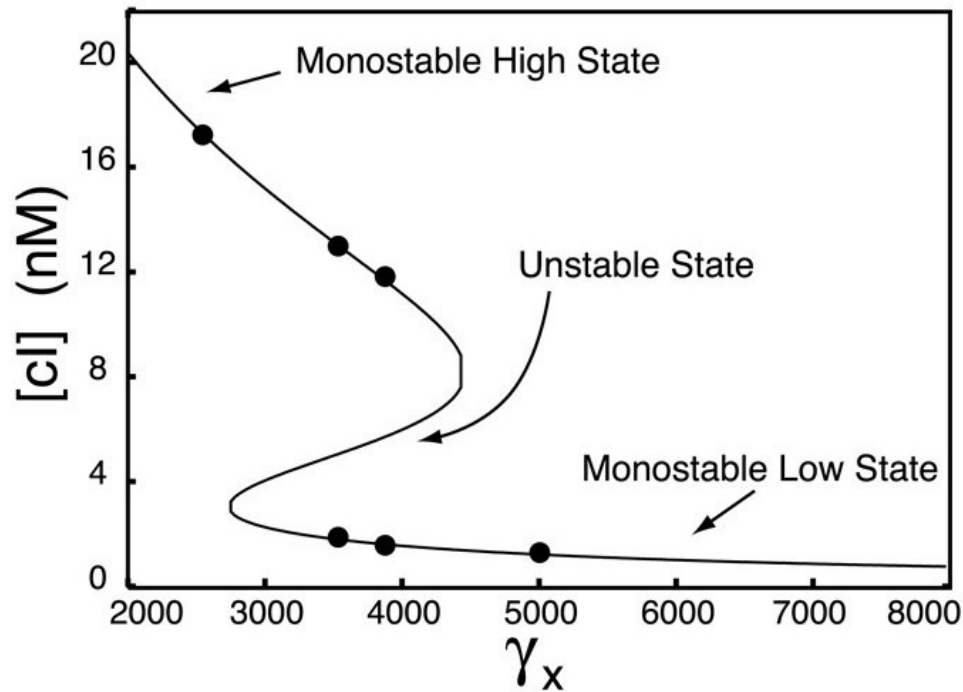
Vector field

Bifurcaciones

Curva de señal-respuesta



Bifurcaciones

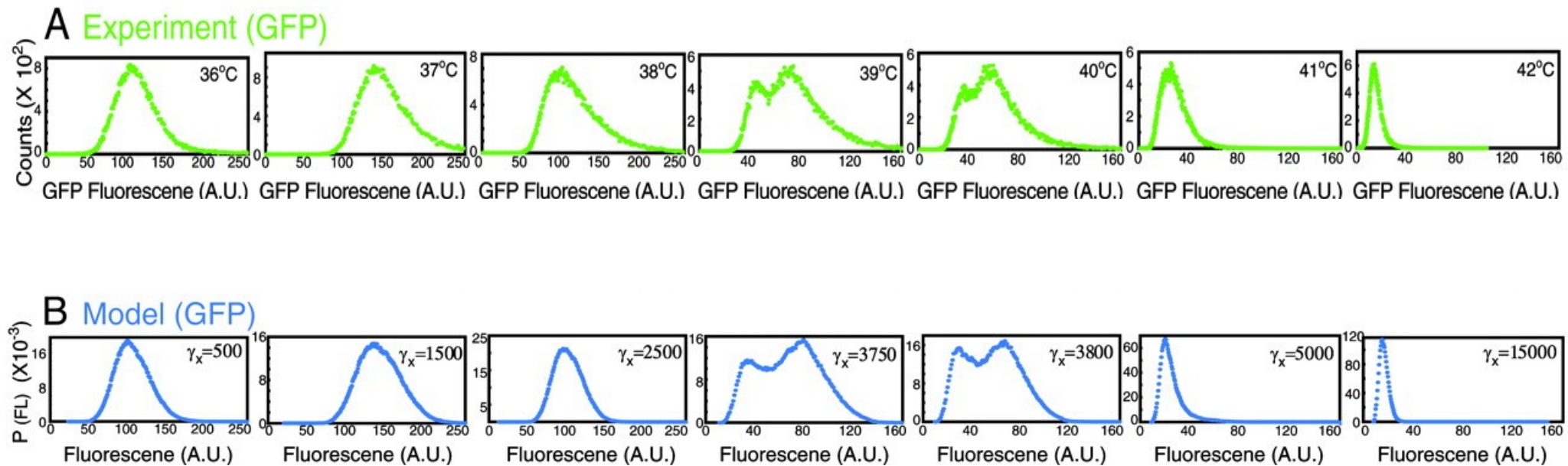


Prediction and measurement of an
autoregulatory genetic module

*Farren J. Isaacs, Jeff Hasty, Charles R. Cantor,
and J. J. Collins*

PNAS 2003;100;7714-7719

Bifurcaciones



Prediction and measurement of an autoregulatory genetic module

Farren J. Isaacs, Jeff Hasty, Charles R. Cantor, and J. J. Collins

PNAS 2003;100;7714-7719

Estabilidad en 2D

Linearizamos el sistema: **matriz jacobiana**

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix} \longrightarrow \begin{pmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \end{pmatrix} = J \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}$$

Buscamos trayectorias análogas al caso 1D

$$\begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = e^{\lambda \cdot t} \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \end{pmatrix}$$

Estabilidad en 2D

Metemos esta solución en las ecuaciones

$$\begin{pmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \end{pmatrix} = J \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}$$

$$\lambda \cdot \cancel{e^{\lambda \cdot t}} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = \cancel{e^{\lambda \cdot t}} \cdot J \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}$$

$$\lambda \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = J \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}$$

Estabilidad en 2D

Llegamos a un problema de autovalores

$$(J - \lambda) \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = 0$$

$$\det(J - \lambda \cdot I) = 0 \quad \left\{ \begin{array}{l} \lambda_2 = \frac{\tau - \sqrt{\tau^2 - 4\Delta}}{2} \\ \lambda_1 = \frac{\tau + \sqrt{\tau^2 - 4\Delta}}{2} \end{array} \right.$$

$$\tau = \text{traza}(J) \quad \Delta = \text{determinante}(J)$$

Estabilidad en 2D

Según los valores de la traza y el determinante los puntos fijos pueden ser:

