

GEOMETRÍA ALGEBRAICA EN SISTEMAS TIPO MASS-ACTION KINETIC

ADRIÁN LÓPEZ

RESUMEN. En este artículo se explorará una intersección entre las áreas de sistemas dinámicos y geometría algebraica en un contexto de modelos de sistemas bioquímicos.

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Notación, convenciones y hechos preliminares	2
3. ¿Que es un sistema tipo Mass-action kinetic?	2
4. Espacios invariantes del sistema dinámico	4
5. Redes de reacciones químicas con estructura MESSI	9
Referencias	9

1. INTRODUCCIÓN

La Teoría de Redes de Reacciones Químicas (CNRT) se ha desarrollado como un tópico en sí mismo durante los últimos 40 años. La CNRT conecta propiedades cualitativas de ecuaciones diferenciales ordinarias correspondientes a una red de reacciones con la estructura de la red. Se han obtenido resultados analíticos sobre el sistema, sin conocer los valores específicos de los parámetros, generalmente asumiendo que todas los sistema presentados siguen la ley de acción de masas. Esto también permitió introducir nuevos conceptos, como la deficiencia de una red de reacciones, y se establecieron varias condiciones en estas redes para la existencia, unicidad, multiplicidad y estabilidad de puntos fijos.

La aplicación principal de estos desarrollos se encuentra en las redes de reacciones bioquímicas. La meta principal de la biología de sistemas es comprender los principios de diseño de los sistemas vivos.

En este informe en particular nos centraremos más en la dinámica a largo plazo y la capacidad para múltiples equilibrios, así como en cómo dicha dinámica depende de los parámetros de tasa específicos, principalmente manipulando combinaciones lineales R de los polinomios que definen los sistemas dinámicos.

Estructura del artículo. La Sección 2 recopila notaciones, convenciones y hechos conocidos que serán usados a lo largo del artículo. También estableceremos algunos hechos preliminares. En particular, discutimos el hecho que el espacio de parámetros de superficies cúbicas en P^3 es isomorfo a P^9 , y que las superficies singulares forman un divisor irreducible (i.e., una hipersuperficie de dimensión 18 dentro de dicho P^9). La Sección 3 está dedicada a introducir el concepto de Sistema Tipo Mass-action Kinetic de manera formal a través de su digrafo dirigido y finalmente en la sección 4 se estudia el concepto de invariantes de la red de procesos químicos del sistema a través del vanishing de un conjunto de polinomios. La sección 4 se cierra con un par de aplicaciones de técnicas de geometría algebraica aplicada a este tipo de sistemas.

La sección 5 presenta un caso particular de sistemas tipo MAK, los cuales se caracterizan por tener especies fundamentales e intermedias bien definidas.

2. NOTACIÓN, CONVENCIONES Y HECHOS PRELIMINARES

2.1. **Convención.** En este trabajo se utiliza la notación de que si $\{f_i\}_{i \in \Lambda} \subset \mathbb{R}[x_1, \dots, x_n]$ entonces:

$$V(\{f_i\}_{i \in \Lambda}) = \{x \in \mathbb{R}^n : f_i(x) = 0, \forall i \in \Lambda\}$$

Notemos que esto difiere de la noción usual del vanishing de un conjunto, ya que no estamos buscando soluciones complejas, sino que soluciones puramente reales, de hecho más adelante se buscarán soluciones no negativas de este tipo de conjuntos. Siempre que aparezca $V(f)$, se estarán buscando específicamente soluciones **reales** de la ecuación homogénea, a menos que se diga lo contrario.

Denotaremos por $I = I(\{f_i\}_{i \in \Lambda})$ al ideal generado por el conjunto de polinomios f_i dentro de $\mathbb{R}[x_1, \dots, x_n]$. Nuevamente se estará trabajando en los reales a menos que se diga lo contrario.

Cuando se hable de sistemas de ecuaciones diferenciales autónomos del tipo:

$$\frac{dx}{dt} = f(x), \quad x \in \mathbb{R}^n$$

Se hará el abuso de notación de escribir $\frac{dx}{dt}$ en lugar de $f(x)$ a la hora de hacer cálculos, esto para que sean más claro el procedimiento presentado.

2.2. **Hechos preliminares.** Se utilizarán los siguientes teoremas importantes

Teorema 2.1 (Teorema de Poincaré-Bendixson). *Sea $D \subset \mathbb{R}^n$ un conjunto compacto e invariante positivo (resp. negativo), y $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ un campo vectorial continuo. Entonces $\omega(p)$ (resp $\alpha(p)$) será no vacío, y es más, si dentro de D existe una cantidad finita de puntos de equilibrio, entonces:*

- i) $\omega(p)$ (resp. $\alpha(p)$) es un único punto de equilibrio.
- ii) $\omega(p)$ (resp. $\alpha(p)$) es una órbita periódica
- iii) $\omega(p)$ (resp. $\alpha(p)$) es un conjunto conexo compuesto por puntos de equilibrio, orbitas homoclínicas y heteroclínicas.

Este teorema nos servirá para asegurar la existencia de puntos de equilibrio dentro de conjuntos invariantes.

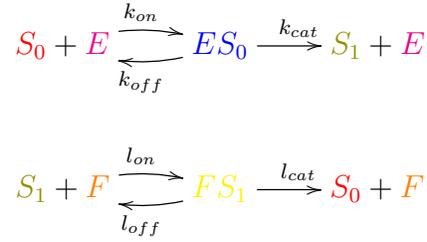
Teorema 2.2 (Teorema de la Dimensión de las Fibras). *Sea $f : X \rightarrow Y$ un morfismo regular sobreyectivo entre variedades algebraicas. Si para cada $y \in Y$, la fibra $f^{-1}(y)$ es un conjunto de dimensión n para algún $n \in \mathbb{N}$, entonces X tiene dimensión $\dim(X) \leq \dim(Y) + n$.*

Este teorema nos permitirá demostrar la existencia de funciones regulares útiles.

3. ¿QUE ES UN SISTEMA TIPO MASS-ACTION KINETIC?

Antes de dar una definición formal se mostrará un ejemplo. En el proceso de fosforizar una proteína, la enzima kinasa (denotada E) actúa sobre el sustrato sin fosforizar (denotado S_0), esto genera una especie intermedia (denotada ES_0), la cual puede transicionar devuelta al sustrato sin fosforizar junto con la enzima kinasa, o puede transicionar a un sustrato fosforizado (denotado S_1) junto con una enzima kinasa. También puede pasar que una enzima fosfatasa (denotada F) actúe sobre una enzima fosforizada, esto genera una especie intermedia (denotada

FS_1 , la cual puede transicionar devuelta al sustrato fosforizado junto con la enzima fosfatasa, o puede transicionar a un sustrato sin fosforizar y una enzima fosfatasa. Esta información la podemos compactar en el siguiente digrafo con pesos:



Donde k_{on} , k_{off} , k_{cat} , l_{on} , l_{off} y l_{cat} son las tasas de ocurrencia de los procesos asociados a los arcos. Dado un sistema de este estilo buscaremos encontrar un sistema de ecuaciones diferenciales que puedan modelar las concentraciones de cada uno de las especies del sistema, digase S_0 , E , ES_0 , S_1 , F y FS_1 .

Es razonable pensar que, por ejemplo, la tasa de ocurrencia de la transición de $S_0 + E$ a ES_0 sea **proporcional** a las concentraciones de S_0 y E que hay en el medio. Siguiendo esta idea para cada tipo de reacción química en el sistema, podemos proponer el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales para modelar las concentraciones de las especies del sistema:

$$(3.1) \quad \left\{ \begin{array}{l} \frac{ds_0}{dt} = -k_{on}s_0e + k_{off}es_0 + l_{cat}fs_1 \\ \frac{de}{dt} = -k_{on}s_0e + k_{off}es_0 + k_{cat}es_0 \\ \frac{des_0}{dt} = k_{on}s_0e - k_{off}es_0 - k_{cat}es_0 \\ \frac{ds_1}{dt} = k_{cat}es_0 - l_{on}s_1f + l_{off}fs_1 \\ \frac{df}{dt} = -l_{on}s_1f + l_{off}fs_1 + l_{cat}fs_1 \\ \frac{dfs_1}{dt} = l_{on}s_1f - l_{off}fs_1 - l_{cat}fs_1 \end{array} \right.$$

Con este ejemplo en mente podemos decir lo que entenderemos por un sistema Mass-action kinetic.

Definición 1 (Red de reacciones químicas). *Entenderemos por una red de reacciones químicas al digrafo finito $G := G(X, Y, R, \kappa)$, donde:*

- i) $X = \{X_1, \dots, X_n\}$ es el conjunto ordenado de las especies del sistema.
- ii) $Y = \{y_1, \dots, y_m\} \subset \mathbb{N}^n$ representa el conjunto de complejos del sistema, estas son las combinaciones de especies que pueden pasar por una reacción química en nuestro sistema.
- iii) $R = \{(y_i \rightarrow y_j)\}$ representa las distintas reacciones químicas que pueden ocurrir en el sistema.
- iv) $\kappa\{k_{ij} : y_i \rightarrow y_j \in R\}$ representa las tasas de ocurrencia de las reacciones químicas.

Definición 2 (Sistema tipo Mass-action kinetic (MTK)). *Entenderemos por un sistema tipo MTK como un sistema de reacciones químicas que se rige por la ley de acción de masas. Sea G la red de reacciones químicas del sistema, si se asume que la cantidad moléculas por unidad*

volumen es alta (en la escala donde se puedan modelar las reacciones químicas), entonces se pueden modelar las concentraciones de las especies del sistema como:

$$(3.2) \quad \frac{dx}{dt} = \sum_{y_i \rightarrow y_j \in R} \kappa_{ij} x^{y_i} (y_j - y_i)$$

donde $x = (x_1, \dots, x_n)$ es el vector de concentraciones del sistema y $x^{y_i} = x_1^{y_{i1}} x_2^{y_{i2}} \dots x_n^{y_{in}}$. Notar que el lado derecho es un polinomio en varias variables, por lo que más adelante se explicará como utilizar herramientas de geometría algebraica para estudiar este tipo de sistemas. En el caso donde la cantidad de moléculas por cantidad de volumen es baja, se puede utilizar un modelo estocástico para modelar el sistema.

Usando la notación presentada, tendremos que la red de reacciones químicas del ejemplo anterior será $G(X, Y, R, \kappa)$ donde

- i) $X = \{S_0, E, ES_0, S_1, F, FS_1\}$.
- ii) $Y = \{(1, 1, 0, 0, 0, 0), (0, 0, 1, 0, 0, 0), (0, 1, 0, 1, 0, 0), (0, 0, 0, 1, 1, 0), (0, 0, 0, 0, 0, 1), (1, 0, 0, 0, 1, 0)\}$.
- iii) $R = \{(1, 1, 0, 0, 0, 0) \rightarrow (0, 0, 1, 0, 0, 0), (0, 0, 1, 0, 0, 0) \rightarrow (1, 1, 0, 0, 0, 0), (0, 0, 1, 0, 0, 0) \rightarrow (0, 1, 0, 1, 0, 0), \dots\}$.
- iv) $\kappa = \{k_{on}, k_{off}, k_{cat}, l_{on}, l_{off}, l_{cat}\}$.

4. ESPACIOS INVARIANTES DEL SISTEMA DINÁMICO

En esta sección se buscará estudiar con detalle sistemas los sistemas dinámicos inducidos por sistemas tipo MTK. De aquí en adelante se asumirá que todos los sistemas MTK que se estudien serán tales que las cantidades de moléculas por unidad de volumen son grandes, para así poder utilizar modelos deterministas.

4.1. Invarianza positiva. Sea G la red de reacciones químicas asociadas a un sistema tipo MTK, por hipótesis y sin pérdida de generalidad podemos modelar las concentraciones de las especies usando el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$(4.1) \quad \frac{dx_i}{dt} = f_i(x)$$

donde $f_i \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_n]$. Cabe destacar que podemos expresar las funciones f_i de la siguiente forma:

$$f_i(x) = f_i^+(x) - g(x)$$

Donde $f_i^+(x) \geq 0$, $x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n$ representa los cambios en la concentración de x_i producto de reacciones químicas que **generen** moléculas de la especie x_i , mientras que $g(x) \geq 0$ representa los cambios en la concentración de x_i producto de reacciones químicas que **transformen** moléculas de la especie x_i en moléculas de otras especies distintas. Podemos asumir sin pérdida de generalidad que la tasa de ocurrencia de las reacciones químicas que **utilicen** a la especie x_i son proporcionales a alguna potencia entera positiva de x_i , por lo que de hecho

$$g(x) = x_i f_i^-(x), \quad f_i^-(x) \geq 0, \quad x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n$$

Entonces:

$$f_i(x) = f_i^+(x) - x_i f_i^-(x)$$

Por lo que, si restringimos nuestro sistema al conjunto $\{x_i = 0\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^n$ obtenemos que

$$\left. \frac{dx_i}{dt} \right|_{\{x_i=0\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^n} = (f_i^+(x) - x_i f_i^-(x))|_{\{x_i=0\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^n} = f_i^+(x)|_{\{x_i=0\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^n} \geq 0$$

Esto implicará que si $x_0 \in \mathbb{R}^n$ es un estado inicial tal que $x_0 \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n$ y $x : I \rightarrow \mathbb{R}$ es la trayectoria del punto x_0 entonces $x(t) \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n$ para todo $t \geq 0$, es decir, **el conjunto $\mathbb{R}_{\geq 0}^n$ es positivo invariante.**

Este hecho nos permitirá asegurar que podemos estudiar el sistema restringido al conjunto $\mathbb{R}_{\geq 0}^n$ y que los resultados obtenidos tendrán una interpretación física y no puramente matemática (ya que una concentración no puede ser negativa).

4.2. **Cantidades conservadas.** Utilizando la expresión del sistema (3.2), podemos notar que

$$\frac{dx}{dt} \in \langle \{y_j - y_i, y_i \rightarrow y_j \in R\} \rangle =: S$$

Lo cual implicará que $x(t) \in S + x_0$ para todo $t \in I$.

Si además $\dim(S) = n - s < n$ entonces existirán $(\ell_i)_{i=1}^s \subset S^\perp \setminus \{0\}$ linealmente independientes tales que:

$$\ell_i \left(\frac{dx}{dt} \right) = 0, \quad \forall i = 1, \dots, s$$

Esto a su vez implicará que

$$\begin{aligned} \ell_i \left(\frac{dx}{dt} \right) &= 0, \quad \int_0^t dt \\ \ell_i(x(t) - x_0) &= 0 \\ \ell_i(x(t)) &= \ell_i(x_0), \quad \forall t \in I \end{aligned}$$

Esto nos permitirá interpretar $\ell_i(x_0) = T_i$, $i = 1, \dots, s$ como una cantidad conservada en la trayectoria. Llamaremos a S el subespacio estequiométrico del sistema (ya que son subespacios donde se conserva una serie de cantidades), el cual podemos reescribir de la siguiente forma:

$$S = \{x \in \mathbb{R}^n : \ell_i(x) = 0, \quad \forall i = 1, \dots, s\}$$

De manera directa, el conjunto de posibles $T = (T_1, \dots, T_s)$ inducen una foliación de \mathbb{R}^n por medio de los subespacios afines $S_T := \{x \in \mathbb{R}^n : \ell_i(x) = T_i\}$. Por lo demostrado previamente S_T será siempre un conjunto invariante del sistema (4.1). Dado que queremos darle una interpretación física al sistema, usualmente se restringirá el estudio a $\mathbb{R}_{\geq 0}^n$, esto nos lleva a definir las clases de compatibilidad estequiométrica, también llamadas S -clases P_T :

$$P_T = S_T \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^n$$

Como las funciones ℓ_i son no nulas y linealmente independientes, podemos enunciar el siguiente resultado.

Teorema 4.1 (Reducción del sistema a su subespacio estequiométrico). *Si $\dim(S) = n - s < n$ y $x_0 \in \mathbb{R}^n$ es fijo, entonces los polinomios $(f_i)_{i=1}^n$ serán linealmente dependientes y más aún $\dim(\langle \{f_i, i = 1, \dots, n\} \rangle) = n - s$. Esto inducirá una biyección afín $L_{x_0} : \mathbb{R}^{n-s} \xrightarrow{\sim} S + x_0$ y un sistema dinámico*

$$(4.2) \quad \frac{dx'_i}{dt} = f'_i(L_{x_0}(x')), \quad x' \in \mathbb{R}^{n-s}, \quad i = 1, \dots, n - s$$

Tal que si $x' : I \rightarrow \mathbb{R}^{n-s}$ es una trayectoria del sistema (4.2) que inicia en $L^{-1}(x_0)$ entonces $L(x') : I \rightarrow \mathbb{R}^n$ será una trayectoria del sistema (4.1) que inicia en x_0 .

Si además $x_0 \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n$, entonces podemos restringir aún más nuestro sistema a uno que contenga la misma información y viva en $\mathbb{R}_{\geq 0}^{n-s}$.

4.3. Equilibrios del sistema. En esta sección se estudiarán la existencia de posibles objetos atractores y repulsores en el sistema (4.1), dichos puntos de equilibrio tendrán que cumplir el siguiente sistema de ecuaciones

$$f_i(x_0) = 0, \quad i = 1, \dots, n$$

Dado que las funciones f_i son de hecho polinómicas tendremos entonces que el conjunto de puntos de equilibrio del sistema es equivalente a $V(f) := V(\{f_i, i = 1, \dots, n\})$. Siendo concretos, no podemos interpretar este conjunto como una variedad algebraica ya que estamos buscando las raíces reales de estos polinomios y lamentablemente \mathbb{R} no es un cuerpo algebraicamente cerrado, sin embargo, más adelante se mostrará como podemos recuperar resultados de geometría algebraica trabajando sobre \mathbb{R} .

De momento solo podemos asegurar la existencia del equilibrio en el origen (ya que los polinomios f_i no poseen término constante por construcción), sin embargo más adelante se argumentará la existencia de equilibrios reales bajo ciertas hipótesis.

Dado que eventualmente nos gustaría analizar $V(f) \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^n$, definiremos:

$$V(f)_{\geq 0} := V(f) \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^n, \quad V(f)_{> 0} := V(f) \cap \mathbb{R}_{> 0}^n$$

De ahora en adelante se asumirá que $\dim(S) = n - s < n$ y que $x_0 \in \mathbb{R}_{> 0}^n$. Si tenemos que existe $\ell_j \in S^\perp \setminus \{0\}$ tal que al verlo como vector por medio de su representación de Riesz, este tiene todas sus coordenadas positivas, entonces tendremos que si $x_0 \in \mathbb{R}_{> 0}^n$ y T es su correspondiente vector de cantidades conservadas, entonces:

$$\begin{aligned} P_T &= S_T \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^n \\ &= \{x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n : \ell_i(x) = T_i, \quad i = 1, \dots, s\} \\ &\subseteq \{x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n : \ell_j(x) = T_j\} \\ &\subseteq \{x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n : \sum_{k=1}^n t_j^k x_k = T_j\} \\ &\subseteq \{x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n : C \sum_{k=1}^n x_k \leq T_j\} \\ &\subseteq B_1[0, T_j/C] \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^n \end{aligned}$$

Entonces, en este caso P_T sería un conjunto compacto (ya que sería cerrado y acotado) y positivo invariante, finalmente, el teorema de Poincaré-Bendixon nos dice que existirá al menos un punto de equilibrio en P_T . Dado que este resultado era independiente de $T \in \mathbb{R}^s$, podemos concluir el siguiente resultado.

Teorema 4.2 (Compacidad de conjuntos P_T). *Si existe $\ell_i \in S^\perp$ tal que al ver ℓ_i como un vector en \mathbb{R}^n por medio de su representación de Riesz, este tiene todas sus coordenadas positivas, entonces P_T será compacto para todo $T \in \mathbb{R}^s$. Esto implicará directamente que existirá al menos un punto de equilibrio dentro de P_T .*

Entonces, bajo las hipótesis del teorema $P_T \cap V(f) \neq \emptyset$ para todo T que haga que $P_T \neq \emptyset$. Sin embargo, esto no nos dice nada de la cardinalidad de dicha intersección, y de hecho dicha cardinalidad puede depender de la elección de $T \in \mathbb{R}^s$ que uno haga. Nos va a interesar estudiar cuando **existe más de un punto de equilibrio** en un P_T dado, esto induce la siguiente definición.

Definición 4.3 (Capacidad de multiestacionaridad). Una red de reacciones químicas G se dirá capaz de multiestacionaridad si existen $(\kappa, T) \in \mathbb{R}^{r+s}$ tales que $|V(f) \cap P_T| \geq 2$. Si $x^*, x^{**} \in V(f) \cap P_T$ para algún (κ, T) , con $x^* \neq x^{**}$, entonces decimos que son puntos de equilibrios estequiométricamente compatibles (scps) y que (κ, T) son parámetros de multiestacionalidad.

En la definición admitimos cambiar κ de nuestra red de reacciones, ya que a priori puede que se posible manipular estos valores (aumentando la temperatura del sistema, aumentando el orden de magnitud de las concentraciones de las especies, etc.), pero puede resultar muy difícil cambiar en esencia que reacciones pueden ocurrir en el sistema.

4.4. Niveles de invarianza. Dado que los conjuntos invariantes de este sistema vienen caracterizados por los f_i , resulta natural definir lo siguiente.

Definición 4.4 (Invariante de punto de equilibrio). Un invariante de punto de equilibrio, también llamado simplemente invariante es un polinomio $g \in V(f)$.

Se define este concepto ya que extiende de manera natural el concepto de punto de equilibrio, ya que por ejemplo de manera trivial f_i es un invariante para todo $i = 1, \dots, n$.

Podemos definir los distintos niveles de invariante.

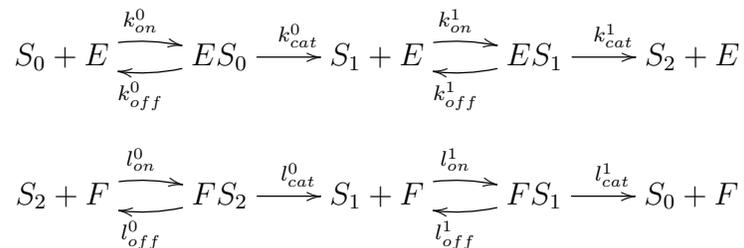
- i) **Nivel 1:** Los polinomios que son combinaciones lineales de los f_i . Se pueden obtener invariantes de nivel 1 que dependan de la menor cantidad de especies posibles, utilizando eliminación Gaussiana.
- ii) **Nivel 2:** Los polinomios que pertenecen a $I_f = \langle \{f_i\}_{i=1}^n \rangle$. Estos invariantes de pueden conseguir utilizando métodos numéricos algebraicos.
- iii) **Nivel 3:** Los polinomios que pertenezcan a $\sqrt{I_f}$, se tiene que estos polinomios también son invariantes, ya que estos se siguen anulando en $V(f)$, pero puede que se anulen con multiplicidades distintas.

Gracias al teorema de Hilbert-Nullstellensatz tenemos que:

$$I_f \subseteq \sqrt{I_f}$$

Así que los invariantes de nivel 2 son en particular invariantes de nivel 3, y por construcción los invariantes de nivel 1 son invariantes de nivel 2, por lo que este sistema de niveles nos permite medir cuanto le estamos pidiendo a un invariante.

El concepto de niveles de invariantes nos permite por ejemplo, revisar si un modelo MAK es un buen modelo para un sistema de reacciones químicas. Por ejemplo, en un *Sequential enzymatic mechanism* con $n = 2$, se tiene la siguiente digrafo:



Analíticamente uno puede obtener un invariante g de nivel 2 de la forma:

$$g(x) = x_j(x_1x_3 - Kx_2^2)$$

donde $j = 8$ o $j = 9$ y K es una constante que depende de las tasas de ocurrencia de las reacciones, lo cual es a priori un parámetro desconocido. Como g es un invariante de nivel 2, entonces este debe de anularse en los puntos de equilibrio del sistema asociado a este digrafo,

así que si x^* es un punto de equilibrio del sistema, tendremos que $g(x^*) = 0$. Usando esta idea y asumiendo que podemos medir las concentraciones x_i dentro del sistema, podemos realizar el siguiente procedimiento:

- i) Introducir una cierta cantidad de especies dentro de un medio.
- ii) Dar suficiente tiempo al sistema para que se estabilice.
- iii) Medir las concentraciones de x_1, x_2 y x_3 .
- iv) Realizar estas mediciones varias veces para distintos estados iniciales del sistema, y así obtener un conjunto de equilibrios $\{(x_{1j}, x_{2j}, x_{3j})\}_{j=1}^C$.
- v) Si el modelo de ecuaciones diferenciales inducido por el digrafo es capaz de modelar fielmente el sistema real, entonces al graficar los puntos $\{(x_{1j}x_{3j}, x_{2j})\}_{j=1}^C$, estos deberían parecerse a una recta, ya que estos deberían anular el factor $(x_1x_3 - Kx_2)$ del invariante g . De hecho, de esta forma uno podría experimentalmente aproximar el valor de la constante K .

Otra utilidad de la idea de invariantes de nivel más alto que 1, es que nos permite interpretar nuestro sistema dinámico como una función, en donde uno ingresa un cierto estado inicial, y el sistema converge a un equilibrio. Esto puede ser útil a la hora de querer controlar estos sistemas. A continuación es la formalización de esta idea.

Supongamos que $\dim(S) = n - s < n$, supongamos que f_1, \dots, f_{n-s} son linealmente independientes y escogemos

- i) $\{\ell_i\}_{i=1}^s \subset S^\perp \setminus \{0\}$ linealmente independientes. Estos representarán formas de medir cantidades conservadas.
- ii) $\{c_i\}_{i=1}^s \subset \mathbb{R}_{\geq 0}^s$, donde $c_1 = c$. Estos representan las cantidades conservadas.

Asumimos que existen soluciones no negativas del siguiente sistema de ecuaciones

$$(4.3) \quad f_1(x) = f_2(x) = \dots = f_{n-s}(x) = \ell_1(x) - c, \ell_2(x) - c_2, \dots, \ell_s(x) - c_s = 0$$

para todo $c \geq 0$. Para continuar, antes se demostrará el siguiente lema útil.

Lema 4.5. *Si el sistema (4.3) posee finitas soluciones complejas para cada valor de c . Entonces es posible construir un polinomio $p(c, x_1) \in I = I(f_1, \dots, f_s, \ell_1 - c, \ell_2 - c_2, \dots, \ell_s - c_s)$, que dependa solo de c y x_1 y que sea de grado positivo en x_1 .*

Demostración. Por construcción, el ideal I puede ser generado por n polinomios en $n + 1$ variables, por lo que la dimensión de $V(I)$ es al menos 1. Considerando el mapa proyección $\pi(c, x_1, \dots, x_n) = c$ desde $V(f)$ a \mathbb{C} . Si existiese un polinomio no nulo $q \in I \cap \mathbb{C}[c]$, entonces $V(f) \subseteq V(q)$, y dado que q es un polinomio no nulo en una variable, esto implicaría que $\dim(\pi(V(f))) = 0$. Luego, por hipótesis las fibras bajo π de los puntos dentro de $\pi(V(f))$ son todas de dimensión 0 (ya que hay **finitas** soluciones al sistema (4.3)), lo cual, dado que π es un morfismo regular sobreyectivo, por el teorema de la dimensión de las fibras tendríamos que:

$$\dim(V(f)) - \dim(\pi(V(f))) \leq \dim(\pi^{-1}(p)), \quad p \in \pi(V(f))$$

Pero como $\dim(V(f)) \geq 1$, $\dim(\pi(V(f))) = 0$ y $\dim(\pi^{-1}(p)) = 0$ entonces $1 \leq 0$, lo cual es una contradicción. Entonces no existe polinomio $q \in I \cap \mathbb{C}[c]$ no nulo, por lo tanto $\varphi\pi(V(f))^{Zar} = \mathbb{C}$, lo cual por el mismo teorema anterior implica que $\dim(I) = 1$ y por lo tanto uno siempre será capaz de encontrar un polinomio en (c, x_1) que esté en el ideal. Además, dicho polinomio debe ser de grado positivo en x_1 ya que se demostró antes que no existía polinomio no nulo contenido en I que dependiese únicamente de c . \square

Sea $p(c, x_1) \in I$ el polinomio entregado por el lema (este puede ser encontrado por herramientas de geometría algebraica computacional), podemos entender este polinomio como una

relación que debe cumplir la cantidad conservada c con la primera coordenada de un punto de equilibrio del sistema. A la curva $C = \{p(c, x_1 = 0)\}$ se le llama la curva implícita de dosis-respuesta, ya que dicha curva nos dice como cambia la primera coordenada de un estado de equilibrio del sistema respecto al cambio en una cantidad que se conserva. Es más, el estudio de este polinomio puede ayudar a encontrar cotas para la primera coordenada de los equilibrios del sistema.

5. REDES DE REACCIONES QUÍMICAS CON ESTRUCTURA MESSI

Un tipo de estructura que aparece a menudo en contextos químicos y bioquímicos, es una estructura denominada *Estructura MESSI*. Esta estructura se caracteriza por que se pueda realizar una partición en el conjunto de especies, en un subconjunto de especies intermedias (posiblemente vacío) y varios subconjuntos no vacíos de especies fundamentales, esto acompañado de una serie de axiomas que limitan la configuración de los complejos y el tipo de reacciones permitidas.

Este tipo de estructura permite concluir analíticamente resultados muy potentes, los cuales se obtienen utilizando técnicas de geometría algebraica y técnicas generales fundamentados en la combinatoria de digrafos. Por ejemplo, hay una serie de condiciones suficientes tal que exista una parametrización racional de la $V(f)$, la cual además puede obtenerse de manera algorítmica. Este resultado es muy poderoso ya que una variedad algebraica genérica no admite una parametrización racional.

Se pueden establecer condiciones combinatorias verificables sobre G y sus digrafos que aseguran la persistencia del sistema, es decir, que cualquier trayectoria que comience en $\mathbb{R}_{\geq 0}^n$ debe permanecer a una distancia positiva fija, que depende del estado inicial, de los hiperplanos de coordenadas en \mathbb{R}^n . Todos los sistemas MESSI son conservativos y es posible encontrar $\ell_j \in S^\perp$ tal que en su representación vectorial sus coordenadas sean solo 0s, 1s.

Podemos también establecer condiciones suficientes para asegurar que la parametrización de $V(f)$ puede ser explícita en monomios.

Por ejemplo en proceso de fosforilización de una proteína, ya que este es un sistema con estructura MESSI, podemos encontrar que:

$$V(f) = V(fs_1 - K_2s_0es_0, f - K_1s_0es_0, es_1 - K_0s_0es_0)$$

En este caso logramos describir $V(f)$ de manera racional, y es más podemos parametrizar la intersección $V(f) \cap P_T$ de manera explícita por medio de polinomios.

REFERENCIAS

- [EH16] Pérez Millán M., Dickenstein A. (2014), Implicit dose-response curves, To appear: J. Math. Biol.
- [Har13] Dickenstein A., Algebraic Geometry Tools in Systems Biology.
- [Vak17] Dickenstein A., Biochemical Reaction Networks: An invitation for Algebraic Geometers.

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA, UNIVERSIDAD TÉCNICA FEDERICO SANTA MARÍA, VALPARAÍSO, CHILE.

Email address: `adrian.lopezm@usm.cl`