

Polinomis, polítops i punts d'equilibri de xarxes de reaccions

ELISENDA FELIU

Resum: En aquest article fem una introducció a la teoria de l'estudi dels punts d'equilibri de xarxes de reaccions, tot centrant-nos en exemples que provenen del món de la biologia molecular. Els punts d'equilibri són les solucions positives d'un sistema d'equacions polinòmiques que conté nombrosos paràmetres. Un dels objectius de la teoria és estudiar els punts d'equilibri com a funció dels paràmetres, i en particular determinar-ne el nombre. Aquests problemes troben solucions en eines provinents de la geometria algebraica (real) i l'àlgebra computacional, però les particularitats dels sistemes que provenen de xarxes ens permeten sovint obtenir resultats més precisos. En aquest article explicarem alguns resultats efectius recents en aquesta àrea, en què l'estudi del sistema i de les regions de paràmetres és possible gràcies a l'estudi de la geometria d'un polítop associat al sistema.

Paraules clau: xarxa de reaccions, multiestacionarietat, biestabilitat, polítop de Newton, positivitat, geometria algebraica real.

Classificació MSC2020: 92C45, 34E15, 80A30, 13P10.

1 Introducció

Els polinomis multivariats són funcions que apareixen freqüentment en estudis matemàtics i en aplicacions com l'estudi de fenòmens reals o models en enginyeria. En són exemples destacables els models en robòtica, en què la configuració espacial dels components del robot es pot descriure mitjançant polinomis, en criptografia, en l'estudi de punts d'equilibri de sistemes dinàmics descrits per polinomis, o en estadística, en què models comuns es basen en, o es poden reescriure com a expressions polinòmiques.

Dins el món de les matemàtiques, l'estudi del conjunt de les solucions de sistemes polinòmics dona lloc a la *geometria algebraica*, en què aquests conjunts s'anomenen *varietats algebraiques*. Trobem resultats molt bonics i concisos sobre les solucions complexes, i resultats encara més potents si passem a l'anomenat *espai projectiu*, on tenim solucions a l'infinit. L'exemple clàssic és el teorema fonamental de l'àlgebra, que ens dona el nombre exacte

d'arrels d'un polinomi, comptades amb multiplicitat, només mirant el grau del polinomi. En diverses variables, tenim el teorema de Bézout per a sistemes amb un nombre finit de solucions a l'espai projectiu complex [65, capítol 2], que ens diu que aquest nombre és el producte dels graus totals dels polinomis del sistema. Sobre $\mathbb{C} \setminus \{0\}$, el teorema de Bernstein ens dona una cota del nombre de solucions, tot tenint en compte la configuració espacial dels exponents dels polinomis del sistema [6]. La cota és, a més a més, el nombre genèric de solucions.

Per exemple, per al sistema

$$\begin{aligned} 0 &= -\kappa_1 x_1 + \kappa_2 x_2 x_3 - \kappa_3 x_1 x_4 & c_1 &= x_1 + x_2, \\ 0 &= -\kappa_2 x_2 x_3 + \kappa_3 x_1 x_4 + \kappa_4 x_4 & c_2 &= x_3 + x_4, \end{aligned} \quad (1)$$

on $\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3, \kappa_4, c_1, c_2 > 0$ són paràmetres, pel teorema de Bézout esperem tenir $2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 = 4$ solucions a l'espai projectiu complex. Pel teorema de Bernstein, en tindrem 2 amb coordenades complexes no nul·les.

Quan passem als números reals, aquesta teoria tan senzilla d'enunciar (però no de demostrar) es desmunta. Ja només amb una variable veiem que la història va per una altra banda: el polinomi $x^m - 1$ té m arrels complexes, però només una o dues de reals, depenent de la paritat de m . En general, es dedueix de la regla dels signes de Descartes [25, 72] que el nombre d'arrels reals no nul·les és lineal en el nombre de monomis. En diverses variables trobem també cotes complicades que fan referència als monomis. En aquests casos, però, no existeix la noció de genericitat: els sistemes de polinomis reals, en principi, no tenen un nombre de solucions constant per a quasi tots els valors dels coeficients. Tenim, al contrari, regions on el nombre de solucions és constant, i la frontera de les regions ve donada per l'anomenat discriminant. Per exemple, un polinomi de grau dos tindrà zero o dues arrels reals, depenent del signe del discriminant, i això passa en regions de l'espai de coeficients obertes en la topologia euclidiana.

Per acabar de complicar la història, si els nostres polinomis modelen abundàncies, com sovint passa amb sistemes dinàmics polinòmics (i en aquest article), aleshores ens interessen les solucions reals i positives. Per exemple, si en el sistema (1) ens centrem només en les solucions positives, aleshores, independentment dels valors dels paràmetres, en tindrem una. En aquesta situació tenim algunes cotes sobre el nombre de solucions també [10], algunes de basades en generalitzacions de la regla de signes de Descartes [7, 57]. Tenim, però, principalment algorismes que ens donen certa informació sobre el possible nombre de solucions del sistema variant els coeficients. Els algorismes generals es basen, entre altres, en mètodes d'eliminació de quantificadors i descomposició algebraica cilíndrica [4].

Com que l'estudi de solucions positives sorgeix de l'interès en les aplicacions, s'han anat desenvolupant mètodes específics per a cada aplicació, a vegades sense detectar que els mètodes són vàlids per a sistemes més generals que els que es troben en l'aplicació. Aquest article se centra en l'aplicació

a l'estudi de punts d'equilibri de xarxes de reaccions. En aquest cas, tenim un sistema d'equacions diferencials polinòmiques, i els punts d'equilibri són les solucions positives del sistema donat pels polinomis. Aquest sistema és paramètric, amb paràmetres provinents de les particularitats de la xarxa. Per exemple, les equacions en la primera columna de (1) corresponen a un sistema de punts d'equilibri d'una xarxa. Les equacions a la segona columna de (1) defineixen una família d'espais lineals afins paral·lels que contenen la dinàmica del sistema amb el nivell determinat per la condició inicial.

L'estudi de xarxes de reaccions, de manera formal, es remunta als anys setanta amb els treballs seminals de Feinberg i Horn i Jackson [29, 30, 49], en què l'interès estava principalment en xarxes de reaccions químiques. Va ser l'origen de l'anomenada *teoria de xarxes de reaccions químiques* (CRNT en anglès) [34]. Aquests treballs, continuats principalment per Feinberg i el seu grup durant les dècades següents, estudien propietats de les xarxes que es mantenen per a tots els valors dels paràmetres a partir d'invariants de la xarxa senzills de calcular [31, 33]. També trobem algoritmes molt potents que són capaços de decidir si la xarxa pot tenir almenys dos punts d'equilibri positius en algun dels espais lineals afins [32, 51]. Aquests algoritmes exploren l'estructura concreta del sistema i són molt més efectius que els algoritmes genèrics, que són cecs a aquestes propietats.

A l'inici del segle XXI es va donar la confluència de dos factors. Per una banda, la comunitat de matemàtics dedicats a l'àlgebra aplicada va créixer substancialment, i van aparèixer nous mètodes computacionals acompanyats d'ordinadors més potents. Per l'altra, dues branques de la biologia molecular van agafar més pes (la biologia de sistemes i la biologia sintètica), gràcies a les noves tecnologies que permetien recopilar moltes més dades i a les eines experimentals de sintetització bioquímica. Això va fer que l'interès per l'estudi dels punts d'equilibri de xarxes revifés i s'expandís, ara amb noves aplicacions i preguntes provinents del món bioquímic. Les xarxes de reaccions s'estudien des del punt de vista algebraic, però també analític i estocàstic; vegeu per exemple [1, 12, 13, 16, 17, 23, 24, 52, 61, 66].

Una bona part d'aquest article s'ocupa d'introduir els objectes propis de l'estudi de xarxes de reaccions, bàsicament centrant-nos en què és una xarxa, i com s'estudia la variació de les concentracions de les seves components en el temps. Introduïrem models importants en senyalització cel·lular, que ens serviran per a il·lustrar la teoria, i també per a plantejar preguntes obertes. En la segona part de l'article ens centrem en l'estudi de la *multiestacionarietat*, és a dir, l'existència de valors dels paràmetres per als quals hi ha almenys dos punts d'equilibri. En particular, veurem alguns resultats per entendre la regió de paràmetres on això passa. Aquesta qüestió està lluny de ser resolta de manera efectiva, i per a xarxes senzilles aquesta regió encara no es coneix. Recentment, s'ha produït un impuls gràcies a l'ús de resultats que relacionen propietats de polinomis amb objectes polièdrics (com ara el polítop de Newton). En aquest article ens centrem en alguns d'aquests resultats, que compten amb la contribució de l'autora.

2 Xarxes de reaccions i la seva dinàmica

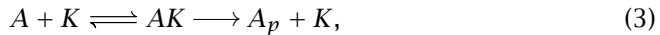
2.1 Xarxes de reaccions

Començarem introduint els objectes principals d'aquest article, que són els sistemes d'equacions polinòmiques que descriuen els punts d'equilibri d'una xarxa de reaccions. Una xarxa de reaccions és informalment una col·lecció de reaccions entre certes *espècies*. Per exemple, si X_1 i X_2 són dues espècies, una xarxa (fictícia) de reaccions podria ser



Segons la xarxa, X_1 es converteix en X_2 mitjançant la primera reacció, dues unitats de X_2 interaccionen per produir-ne dues de X_1 , i finalment X_1 i X_2 interactuen per formar dues unitats de X_2 .

Les espècies poden ser «qualsevol cosa» que interacciona amb altres. Per exemple, podem tenir una xarxa de reaccions bioquímiques, on les espècies són proteïnes, RNA o altres macromolècules. Aquestes xarxes sovint estan involucrades en sistemes de senyalització cel·lular, i són les que farem servir d'exemple en aquest article. Un mecanisme habitual apareix en la xarxa



on \rightleftharpoons s'usa per a representar dues reaccions en direccions oposades. En aquesta xarxa, tenim una proteïna A (anomenada *substrat*) que interactua amb una altra proteïna K (anomenada *quinasa*), i fruit de la interacció, un grup fosfat (marcat amb el subíndex p) s'adjunta a la proteïna A . Aquest procés es diu *fosforilació catalitzada per una quinasa via el mecanisme de Michaelis-Menten*; anàlogament, trobem el procés de desfosforilació. Aquest mecanisme de fosforilació és molt comú en eucariotes. Un mecanisme similar, habitual en bacteris, consisteix en un grup fosfat que «salta» d'una proteïna a una altra fruit d'una interacció. Un model molt simple d'un mecanisme amb aquestes característiques vindria donat per la xarxa

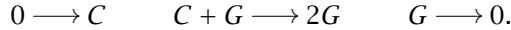


on veiem que HK passa el grup fosfat a RR . La proteïna HK és una *quinasa histidina*, i RR és un *regulador de resposta*.

Però les espècies poden ser de molts altres tipus. Trobem xarxes de reaccions entre persones, per exemple, en models epidemiològics, molt coneguts ara popularment degut a la pandèmia global recent de covid-19. El sistema més clàssic és l'anomenat *SIR*, on hi ha tres espècies: S (persones susceptibles de ser infectades); I (persones infectades); R (persones recuperades o mortes). La xarxa en aquest cas és:

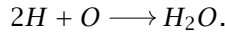


Les espècies també poden ser animals, com en els models d'interacció entre espècies que inclouen el model clàssic de Lotka-Volterra:



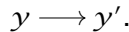
En aquest model, la C representa una presa (C de conill) i la G un predador (G de guineu). Segons la xarxa, els conills i les guineus es reproduïxen i es moren respectivament de forma exponencial. Les guineus mengen conills per reproduir-se i d'aquesta manera tenim reducció i creixement dels conills i les guineus, respectivament.

Finalment, no ens oblidem de mencionar que les xarxes poden ser entre espècies químiques! Una reacció molt coneguda és la formació de les molècules d'aigua



Ara ja podem definir de manera formal què entenem per una xarxa de reaccions. D'ara endavant, per a un conjunt finit $X = \{X_1, \dots, X_n\}$, els elements de $\mathbb{Z}_{\geq 0}^X$ els identificarem amb combinacions lineals formals de X_1, \dots, X_n amb coeficients a $\mathbb{Z}_{\geq 0}$, és a dir, elements de la forma $a_1X_1 + \dots + a_nX_n$ amb $a_1, \dots, a_n \in \mathbb{Z}_{\geq 0}$ o amb vectors $(a_1, \dots, a_n) \in \mathbb{Z}_{\geq 0}^n$ segons convingui.

DEFINICIÓ 1. Una *xarxa de reaccions* sobre un conjunt $X = \{X_1, \dots, X_n\}$ és un subconjunt finit $\mathcal{R} \subseteq \mathbb{Z}_{\geq 0}^X \times \mathbb{Z}_{\geq 0}^X$. Els elements de X s'anomenen *espècies*. Un element $(y, y') \in \mathcal{R}$ s'anomena *reacció* i es denota normalment com



Els *complexos* de la xarxa són els elements del conjunt

$$C = \{y \mid y \longrightarrow y' \in \mathcal{R} \text{ o bé } y' \longrightarrow y \in \mathcal{R} \text{ per a algun } y' \in \mathbb{Z}_{\geq 0}^X\}.$$

Si $y \longrightarrow y' \in \mathcal{R}$, diem que y és el *reactant* de la reacció, i y' el *producte*.

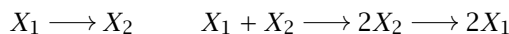
Per a la xarxa (2), el conjunt de complexos és

$$C = \{X_1, X_2, 2X_1, 2X_2, X_1 + X_2\}.$$

Entre ells, $X_1, 2X_2, X_1 + X_2$ són reactants, i $X_2, 2X_1, 2X_2$ són productes. En la notació vectorial, escriurem el conjunt de complexos com

$$\{(1, 0), (0, 1), (2, 0), (0, 2), (1, 1)\}.$$

Una xarxa de reaccions (o simplement *xarxa*) admet una representació en forma de *graf* dirigit, en què els nodes són els complexos i les arestes són les reaccions. Per exemple, la xarxa (2) es pot representar amb el graf



que té cinc nodes, tres arestes dirigides i dues components connexes. L'estudi de propietats de la dinàmica de la xarxa a partir de característiques del graf ha tingut un rol important en la teoria de xarxes de reaccions, sobretot en els treballs originals de Feinberg [30, 32, 33]. Quan introduïm les xarxes en els exemples, farem servir la representació en graf o com a col·lecció de reaccions indistintament. Addicionalment, en els exemples concrets de rellevància biològica, les espècies es denoten amb els símbols que indiquen el tipus de proteïna, i no usant X_i .

Tot seguit ens centrarem en l'estudi de la *dinàmica* de la xarxa, és a dir, en com les abundàncies de les espècies canvien a mesura que tenen lloc les reaccions. Una primera observació que farem és la següent. Cada vegada que una reacció ocorre, les abundàncies de les espècies canvien restant el nombre de molècules del reactant i sumant les del producte. Per exemple, per a la xarxa (2), si el nombre de molècules de X_1, X_2 és a_1, a_2 , respectivament, si la primera o la tercera reaccions tenen lloc, tindrem $a_1 - 1, a_2 + 1$ molècules de X_1, X_2 .

En general, cada reacció $y \longrightarrow y'$ dona lloc a un vector $y' - y \in \mathbb{Z}^n$, i quan la reacció té lloc, al nombre actual de molècules cal afegir-li $y' - y$. Això indica que, si en un inici tenim un còmput de molècules $a = (a_1, \dots, a_n)$, a mesura que les reaccions van tenint lloc, la tupla del nombre de molècules viu en l'espai afí lineal

$$a + \langle y' - y \mid y \longrightarrow y' \in \mathcal{R} \rangle.$$

Aquesta observació dona lloc a la definició següent:

DEFINICIÓ 2. Donada una xarxa de reaccions \mathcal{R} sobre un conjunt d'espècies $\mathcal{X} = \{X_1, \dots, X_n\}$, l'espai d'estequiometria és el subespai vectorial de \mathbb{R}^n :

$$S = \langle y' - y \mid y \longrightarrow y' \in \mathcal{R} \rangle.$$

La *dimensió de la xarxa* és per definició la dimensió de S i la denotarem amb s .

En l'exemple (2), les tres reaccions donen lloc als vectors

$$(-1, 1), (2, -2), (-1, 1) \tag{5}$$

i, per tant, l'espai d'estequiometria és $S = \langle (-1, 1) \rangle$. La xarxa té dimensió $s = 1$.

2.2 Dinàmica

Donada una xarxa, l'estudi de la dinàmica de les abundàncies de les espècies de la xarxa requereix, com per a tota tasca de modelatge, fer hipòtesis i prendre decisions sobre les eines matemàtiques que volem usar i que s'escauen en la situació que intentem entendre. Les xarxes de reaccions s'estudien amb models deterministes o estocàstics, en temps continu o en temps discret. Els models estocàstics s'ajusten segurament millor a la realitat, però tenen una complexitat molt superior als models deterministes, sobretot als models deterministes

amb temps continu. És per això que sovint s'usen models deterministes, amb equacions diferencials, en què hi ha moltes eines disponibles per al seu estudi. La bona notícia és que alguns comportaments dels models estocàstics es poden deduir a partir de models deterministes associats [2, 55]. En aquest article ens centrarem en uns models basats en equacions diferencials ordinàries i autònomes, que a més són polinòmiques.

Denotarem amb $x_i(t)$ la concentració de l'espècie X_i en el temps t i considerarem $x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$ el vector de concentracions. En moltes ocasions la referència al temps t s'ometrà. En els models deterministes, la variació de la concentració $x_i(t)$ en el temps és la suma ponderada de la velocitat de les reaccions que involucren X_i , amb els pesos donats per la producció neta de X_i en la reacció, és a dir, per $y'_i - y_i$ si la reacció és $y \rightarrow y'$. Obtenim així l'equació diferencial

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} (y'_i - y_i) v_{y \rightarrow y'}(x(t)), \quad i = 1, \dots, n,$$

on $v_{y \rightarrow y'}(x(t))$ és la velocitat de la reacció $y \rightarrow y'$, que depèn de la concentració actual.

Si suposem que el conjunt $\mathcal{R} = \{b_1 \rightarrow b'_1, \dots, b_r \rightarrow b'_r\}$ està ordenat, podem construir la matriu $N \in \mathbb{Z}^{n \times r}$ amb columnes els vectors de les reaccions: $b'_1 - b_1, \dots, b'_r - b_r$. Aquesta matriu s'anomena *matriu d'estequiometria*. Llavors, podem escriure el sistema en forma vectorial

$$\frac{dx}{dt} = N \begin{bmatrix} v_1(x) \\ \vdots \\ v_r(x) \end{bmatrix}, \quad (6)$$

on hem omès l'escriptura explícita de t i on $v_i(x)$ és $v_{b_i \rightarrow b'_i}(x)$. Observeu que les derivades viuen en l'espai vectorial generat per les columnes de N , que és precisament l'espai d'estequiometria S .

En l'exemple (2) tenim tres reaccions, i ordenem el conjunt \mathcal{R} segons l'ordre en què apareixen a (2). Obtenim el sistema

$$\begin{bmatrix} \frac{dx_1}{dt} \\ \frac{dx_2}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & 2 & -1 \\ 1 & -2 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v_1(x) \\ v_2(x) \\ v_3(x) \end{bmatrix}, \quad (7)$$

on la matriu de coeficients està formada pels vectors de (5). Equivalentment, tenim

$$\frac{dx_1}{dt} = -v_1(x) + 2v_2(x) - v_3(x), \quad \frac{dx_2}{dt} = v_1(x) - 2v_2(x) + v_3(x).$$

Encara ens falta indicar quina forma tenen les velocitats de les reaccions $v_i(x)$, i en aquest punt cal fer noves hipòtesis, depenent del mecanisme que s'estudia i les condicions d'ambient. En aquest article assumim

que es compleix la *lleï d'acció de masses*, introduïda per Guldberg (químic) i Waage (matemàtic) el 1864 [46] i en articles subsegüents. Segons la lleï, se suposa que les molècules estan repartides homogèniament i que la velocitat reflecteix la probabilitat que dues molècules es trobin per atzar. Aquestes condicions no solen donar-se en un ambient cel·lular, però, tot i així, aquests models continuen usant-se i les conclusions tenen un cert grau de validesa. Addicionalment, altres models molt comuns en processos enzimàtics i xarxes metabòliques, com els obtinguts a partir de velocitats de Michaelis-Menten, sorgeixen de processos de reducció i simplificació de models amb la lleï d'acció de masses a través de mecanismes com l'anomenat *quasiequilibri* [21].

Explícitament, segons la lleï d'acció de masses, la velocitat d'una reacció és proporcional al producte de les concentracions de les espècies en el reactant. A l'exemple (2) tenim

$$v_1(x) = \kappa_1 x_1, \quad v_2(x) = \kappa_2 x_2^2, \quad v_3(x) = \kappa_3 x_1 x_2,$$

on $\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3 > 0$ són les constants de reacció donades per la lleï. El sistema d'equacions diferencials (7) es converteix en

$$\begin{bmatrix} \frac{dx_1}{dt} \\ \frac{dx_2}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & 2 & -1 \\ 1 & -2 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \kappa_1 x_1 \\ \kappa_2 x_2^2 \\ \kappa_3 x_1 x_2 \end{bmatrix}, \quad (8)$$

o, equivalentment,

$$\frac{dx_1}{dt} = -\kappa_1 x_1 + 2\kappa_2 x_2^2 - \kappa_3 x_1 x_2, \quad \frac{dx_2}{dt} = \kappa_1 x_1 - 2\kappa_2 x_2^2 + \kappa_3 x_1 x_2.$$

En general, la velocitat de la reacció $b_i \longrightarrow b'_i$ serà

$$v_i(x) = \kappa_i x_1^{b_{i1}} \cdots x_n^{b_{in}}, \quad (9)$$

amb $\kappa_i > 0$. Com que les velocitats són monomis, el sistema d'equacions diferencials resultant consisteix en polinomis i això ens porta a introduir notació habitual provinent de l'àlgebra en l'estudi de polinomis multivariats. Per a $x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n$, $y \in \mathbb{Z}_{\geq 0}^n$ i una matriu $B \in \mathbb{Z}_{\geq 0}^{n \times r}$ amb columnes b_1, \dots, b_r , escrivim

$$x^y := x_1^{y_1} \cdots x_n^{y_n} \in \mathbb{R}_{\geq 0},$$

$$x^B := (x^{b_1}, \dots, x^{b_r}) \in \mathbb{R}_{\geq 0}^r.$$

Considerem addicionalment el producte de Hadamard (component a component):

$$a \circ b = (a_1 b_1, \dots, a_n b_n), \quad a, b \in \mathbb{R}^n.$$

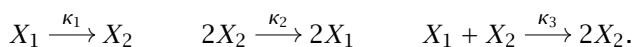
Si denotem amb $B \in \mathbb{Z}_{\geq 0}^{n \times r}$ la *matriu de reactants*, amb columnes b_1, \dots, b_r de reactants de les reaccions i $\kappa = (\kappa_1, \dots, \kappa_r) \in \mathbb{R}_{>0}^r$ el vector de constants de reacció, aleshores el monomi (9) s'escriu com $\kappa_i x^{b_i}$, i considerant les r reaccions, el vector de velocitats és precisament $\kappa \circ x^B$. Així doncs, el sistema (6) d'equacions diferencials amb la *lleï d'acció de masses* és

$$\frac{dx}{dt} = N(\kappa \circ x^B). \quad (10)$$

Observem una particularitat important de la matriu N : si l'entrada (i, j) és negativa, és perquè X_i forma part del reactant de la reacció j -èsima, i, per tant, la velocitat de reacció és múltiple de x_i . Això implica que tots els termes negatius de l'equació de dx_i/dt són múltiples de x_i . Consegüentment, si $x_i(t_0) = 0$ en algun moment t_0 d'una trajectòria, llavors $dx_i(t_0)/dt \geq 0$, per tant, la concentració x_i no esdevindrà negativa. A partir d'aquesta observació es pot deduir un aspecte molt important (i esperable) de la dinàmica d'aquests sistemes: si el vector de concentracions inicial pertany a $\mathbb{R}_{\geq 0}^n$ (resp. $\mathbb{R}_{>0}^n$), aleshores les concentracions es mantenen no negatives (resp. positives), al llarg de tota la trajectòria [70]. En aquest cas diem que els ortants positius i no negatius són invariants (en temps positiu).

Els coeficients del sistema (10) són combinacions lineals de les constants de reacció κ . Aquestes constants són normalment desconegudes, difícils de mesurar, i, a més a més, hi ha variabilitat entre individus i depenen de les condicions ambientals. És d'interès, per tant, estudiar el sistema per a valors arbitraris de les constants de reacció. Així doncs, ens trobem davant la tasca d'estudiar un sistema d'equacions diferencials paramètric.

En general, quan s'introdueix una xarxa de reaccions, etiquetem les reaccions amb la seva constant de reacció i , d'aquesta manera, quan aquestes són desconegudes, es fixa l'ordre considerat pel conjunt de reaccions amb el subíndex de la constant. Per exemple, introduïrem la xarxa (2) com



En aquest cas, la matriu de reactants és:

$$B = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 1 \\ 0 & 2 & 1 \end{bmatrix}.$$

Una observació bàsica del sistema (8) és que

$$\frac{dx_1}{dt} + \frac{dx_2}{dt} = 0$$

i, per tant, $x_1(t) + x_2(t)$ és constant al llarg de les trajectòries, és a dir, al llarg de les solucions de (8). Aquesta relació ve donada pel fet que $(1, 1)$ és un vector del nucli esquerre de N , o, dit amb altres paraules, del complement ortogonal de l'espai d'estequiometria S .

En general, per a cada vector $\omega \in S^\perp$, tenim $\omega \cdot \frac{dx}{dt} = 0$ (aquí \cdot denota el producte escalar) ja que $\omega^\top N = 0$. Deduïm que $\omega \cdot x$ és constant al llarg de les trajectòries i obtenim, d'aquesta manera, integrals primeres lineals. En el context de xarxes de reaccions, les equacions

$$\omega \cdot x = c$$

són *lleis de conservació*, i c s'anomena *concentració total*. Si considerem ara una matriu $W \in \mathbb{R}^{d \times n}$ les files de la qual formen una base de S^\perp (per tant, de rang $d = n - s$, on s és la dimensió de la xarxa), obtenim que les trajectòries del sistema (10) estan confinades en espais afins lineals amb equacions

$$Wx = c,$$

on $c \in \mathbb{R}^d$ és ara un vector i depèn de la condició inicial. Tota matriu W d'aquestes característiques s'anomena *matriu de lleis de conservació*.

Cada conjunt de la forma

$$\mathcal{P}_c = \{x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n \mid Wx = c\},$$

amb $c \in \mathbb{R}^d$ s'anomena *classe d'estequiometria*. Com a objecte matemàtic, es tracta d'un políedre, ja que està definit per equacions i desigualtats lineals. Variant c obtenim políedres en espais afins lineals paral·lels que contenen la dinàmica, tal com s'il·lustra a la figura 1.

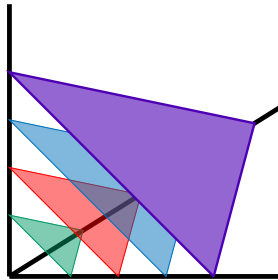


FIGURA 1: Classes d'estequiometria per a una xarxa amb tres espècies i dimensió 2, per exemple, donades per les equacions $x_1 + x_2 + x_3 = c$, variant c .

Un resultat important és que les classes d'estequiometria són compactes si i només si S^\perp conté un vector amb totes les coordenades positives [5]. En aquest cas diem que la xarxa és *conservativa*. Quan això passa, la dinàmica està confinada en un espai compacte, i en particular les trajectòries estan definides per a tot temps positiu.

Per a la xarxa (2), tenim $s = d = 1$ i podem considerar la matriu de lleis de conservació $W = [1 \ 1]$. Com que totes les coordenades són positives, la xarxa és conservativa.

2.3 Punts d'equilibri i biestabilitat

L'estudi d'una xarxa es correspon a determinar les propietats matemàtiques del sistema d'equacions diferencials (10). En estudis quantitius, en què tenim informació de les concentracions de les proteïnes en diferents punts del temps, l'objectiu és aproximar els valors dels paràmetres i, normalment mitjançant simulacions numèriques, entendre la dinàmica de la xarxa i predir el comportament de les concentracions en el temps. En estudis qualitius, es busca entendre la dinàmica de la xarxa en general, per a tots els valors dels paràmetres. Els objectius són més genèrics i se cerca, per una banda, determinar quines característiques dinàmiques es poden aconseguir escollint adequadament els valors dels paràmetres, i per l'altra, volem trobar propietats de la regió de paràmetres on el sistema (10) mostra la característica d'interès. En aquest article, ens centrarem en l'existència de més d'un punt d'equilibri, propietat que s'anomena *multiestacionarietat*.

Els *punts d'equilibri* de la xarxa, un cop fixats uns valors de les constants de reacció κ , són les concentracions per les quals el costat dret de (10) s'anul·la, és a dir, les solucions del sistema

$$0 = N(\kappa \circ x^B), \quad x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n. \quad (11)$$

Observem que només ens interessin les solucions no negatives, ja que les altres solucions no són realistes. De fet, ens centrarem en les solucions positives, és a dir, a $\mathbb{R}_{> 0}^n$:

$$\mathcal{E}_\kappa = \{x \in \mathbb{R}_{> 0}^n \mid N(\kappa \circ x^B) = 0\}.$$

El sistema (11) l'anomenarem *sistema de punts d'equilibri*. El conjunt \mathcal{E}_κ és la intersecció de la varietat algebraica real (o complexa) donada per totes les solucions del sistema (11) amb l'ortant positiu. L'anomenarem *varietat de punts d'equilibri positius*.

Com ja hem observat anteriorment, la dinàmica de la xarxa té lloc a les classes d'estequiometria, i, per tant, els punts d'equilibri de la dinàmica s'estudien restringits a aquestes classes. Aquests es troben com a solució del sistema d'equacions polinòmiques

$$0 = N(\kappa \circ x^B), \quad c = Wx, \quad x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n. \quad (12)$$

El segon conjunt d'interès per a nosaltres és, doncs, el conjunt de solucions de (12) amb concentracions positives:

$$\mathcal{T}_{\kappa,c} = \{x \in \mathbb{R}_{> 0}^n \mid N(\kappa \circ x^B) = 0, Wx = c\}.$$

Aquest conjunt depèn de dos tipus de paràmetres. Per una banda, tenim les constants de reacció $\kappa \in \mathbb{R}_{> 0}^r$, que apareixen com a coeficients en una part de les equacions, i per l'altra, les concentracions totals $c \in \mathbb{R}^d$, que defineixen el nivell amb què traslladem S^\perp . Una manera geomètrica d'entendre la família $\mathcal{T}_{\kappa,c}$ és que intersequem una família de varietats algebraiques que varien segons κ

amb una col·lecció de varietats lineals amb el mateix espai vectorial definidor. A la figura 2 s'il·lustra aquesta interpretació. Les corbes contínues correspondrien a la solució de (11), és a dir, són punts d'equilibri. Cada corba correspon a una elecció del paràmetre κ . Les rectes discontinües són classes d'estequiometria per diferents concentracions totals. La intersecció d'una corba contínua amb una recta discontinüa és un punt d'equilibri en una classe d'estequiometria.

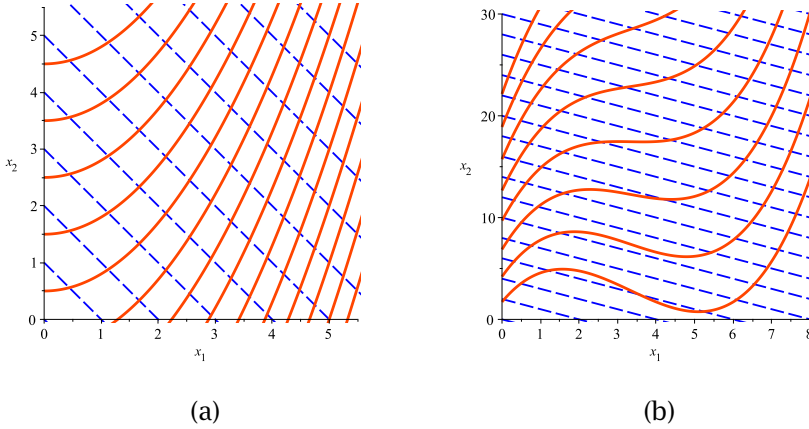


FIGURA 2: Dues il·lustracions en dues variables de la família de varietats \mathcal{E}_κ obtingudes variant κ (línies contínues) juntament amb les classes d'estequiometria (línies discontinües).

Per a la xarxa (2), el conjunt $\mathcal{T}_{\kappa,c}$ és, per a $\kappa \in \mathbb{R}_{>0}^2$ i $c \in \mathbb{R}$,

$$\begin{aligned} \mathcal{T}_{\kappa,c} &= \left\{ \mathbf{x} \in \mathbb{R}_{>0}^2 \mid \begin{cases} -\kappa_1 x_1 + 2\kappa_2 x_2^2 - \kappa_3 x_1 x_2 = 0 \\ \kappa_1 x_1 - 2\kappa_2 x_2^2 + \kappa_3 x_1 x_2 = 0 \\ x_1 + x_2 = c \end{cases} \right\} \\ &= \left\{ \mathbf{x} \in \mathbb{R}_{>0}^2 \mid \begin{cases} \kappa_1 x_1 - 2\kappa_2 x_2^2 + \kappa_3 x_1 x_2 = 0 \\ x_1 + x_2 = c \end{cases} \right\}. \end{aligned}$$

La segona igualtat sorgeix del fet que les dues primeres equacions són linealment dependents, i en treure'n una de les dues, ens quedem amb un sistema d'equacions amb dues variables i dues equacions. Això no és casual: com que les lleis de conservació corresponen a combinacions lineals de dependència de les equacions del sistema de punts d'equilibri, sempre tenim d equacions redundants. En treure-les, obtenim un sistema amb el mateix nombre d'equacions que de variables. Diem que el sistema és quadrat. Per a sistemes quadrats amb coeficients arbitraris, cal esperar que el nombre de solucions sigui finit, i el mateix és cert per als sistemes que defineixen $\mathcal{T}_{\kappa,c}$. És a dir, amb hipòtesis molt poc restrictives en la xarxa, el conjunt $\mathcal{T}_{\kappa,c}$ serà finit per a quasi tots els valors dels paràmetres [35].

Tot i ser un conjunt finit, el *nombre* d'elements del conjunt pot dependre de l'elecció dels paràmetres. Per exemple, a la figura 2(b), podem escollir una corba contínua i una de discontinua que només s'intersequen en un punt, però també podem fer altres eleccions i trobar dues corbes que s'intersequen en tres punts. Per a aquesta xarxa, hi ha classes d'estequiometria que tenen un o més punts d'equilibri, depenent de l'elecció de κ . Per altra banda, a la figura 2(a) tot parell de corbes contínua i discontinua s'intersequen exactament en un punt. En aquest cas, per a tots els valors dels paràmetres, totes les classes d'estequiometria tenen un punt d'equilibri. Aquestes observacions ens porten a la següent definició central d'aquest article.

DEFINICIÓ 3. Una xarxa de reaccions admet *multiestacionarietat* si, per a algun valor dels paràmetres $\kappa \in \mathbb{R}_{>0}^r$ i $c \in \mathbb{R}^d$, el conjunt $\mathcal{T}_{\kappa,c}$ té almenys dos elements.

Si, a més a més, $\mathcal{T}_{\kappa,c}$ té almenys dos elements que són punts d'equilibri estables (relatiu a la classe d'estequiometria), aleshores diem que la xarxa admet *biestabilitat*.

El conjunt de paràmetres

$$\Omega = \{(\kappa, c) \in \mathbb{R}_{>0}^r \times \mathbb{R}^d \mid \#\mathcal{T}_{\kappa,c} \geq 2\}$$

s'anomena *regió de multiestacionarietat*.

La determinació de si una xarxa admet multiestacionarietat o, més concretament, biestabilitat, és un tema de gran interès, degut al tipus de corbes senyal-resposta associades a aquestes característiques. El senyal és típicament un paràmetre del sistema que varia per causes externes, i la resposta és la concentració d'una proteïna involucrada en l'activació o desactivació d'algun mecanisme cel·lular (per exemple, la transcripció d'un gen) a partir de si la concentració és alta o baixa. Els sistemes biestables tenen el potencial d'oferir respostes robustes, que no depenen de petites fluctuacions del paràmetre, i, per tant, són comuns i desitjables en senyalització cel·lular.

2.4 Exemples de xarxes de senyalització cel·lular

Dues xarxes que amplien els dos exemples de fosforilació (3) i (4) tindran un rol important en aquest article. En primer lloc, trobem el cicle de fosforilació i desfosforilació en diversos llocs seguint el mecanisme de Michaelis-Menten [21, 48]. En aquest cas, trobem una proteïna A que admet grups fosfat en més d'un lloc, posem ℓ . Un possible mecanisme preveu que hi ha una quinasa que catalitza la fosforilació d'aquests ℓ llocs de manera distributiva i seqüencial, és a dir, els llocs es fosforilen en un ordre determinat, i cada contacte quinasa-substrat dona lloc a la fosforilació d'un sol grup fosfat. La desfosforilació procedeix amb el mateix mecanisme, però en l'ordre invers i catalitzat per un enzim anomenat *fosfatasa*.

Per exemple, per a $\ell = 1$, tenim la xarxa

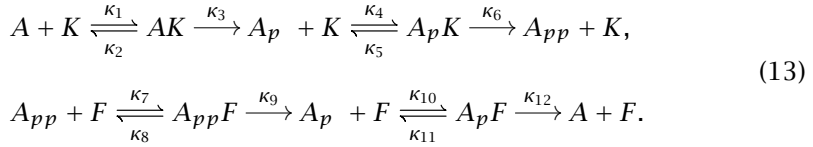


on K és la quinasa, i F és la fosfatasa. En aquesta xarxa tenim sis reaccions, sis espècies i sis complexos

$$\mathcal{X} = \{A, A_p, K, F, AK, A_p F\}, \quad C = \{A + K, AK, A_p + K, A_p + F, A_p F, A + F\}.$$

Recordem que la notació $y \rightleftharpoons y'$ indica una reacció reversible, que vol dir que tenim les reaccions $y \longrightarrow y'$ i $y' \longrightarrow y$.

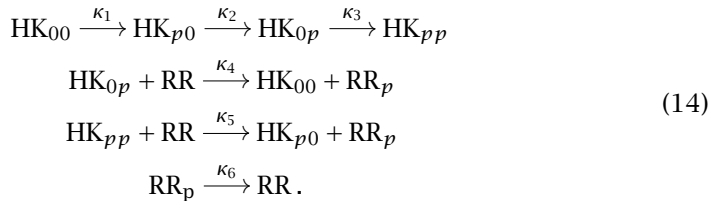
Per a $\ell = 2$, tenim el *cicle dual de fosforilació*:



En general, per a cada ℓ , anomenem aquesta xarxa *cicle de fosforilació i desfosforilació amb ℓ llocs*. Per a $\ell = 1$, la xarxa no té multiestacionarietat, però per a $\ell \geq 2$ sí. De fet, se sap que la xarxa té com a molt $2\ell - 1$ punts d'equilibri en cada classe d'estequiometria, i se sap que hi ha classes per a les quals en té $\ell + 1$ si ℓ és parell i ℓ si ℓ és senar [68, 71]. S'ha conjegeturat que la xarxa admet els $2\ell - 1$ punts d'equilibri en alguna classe d'estequiometria si s'escullen les κ adequadament, però la conjegetura només s'ha pogut demostrar fins a $\ell = 4$ [42]. Se sap també que per a $\ell \geq 2$ les xarxes són biestables [38].

Aquesta família de xarxes s'ha convertit en el banc de proves de nous mètodes i idees. Per una banda, té gran importància biològica, i per una altra, encara hi ha moltes preguntes obertes. Per exemple, per a $\ell = 2$ no se sap si el sistema (10) té solucions periòdiques (oscil·lacions) ni es coneix la regió de multiestacionarietat explícitament.

El segon exemple d'importància es construeix a partir del mecanisme (4), tot introduint fosforilació en més d'un lloc, tal com hem fet amb l'exemple anterior. Un model senzill de transmissió del senyal en bacteris amb una anomenada *quinasa histidina híbrida* és la xarxa



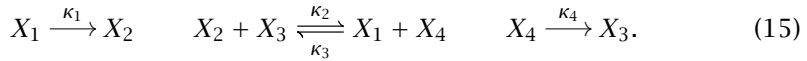
En aquest model, la quinasa histidina HK té dos llocs de fosforilació. Quan el segon lloc està fosforilat, independentment de la situació del primer, el grup fosfat pot passar a la proteïna reguladora de resposta RR. La primera i la tercera reaccions corresponen a la fosforilació del primer lloc amb el segon lloc lliure o ocupat, respectivament.

Se sap que aquesta xarxa admet multiestacionarietat i biestabilitat, i, addicionalment, es coneix amb gran detall la regió de multiestacionarietat, com veurem més endavant [54].

2.5 Parametritzacions

A l'hora d'estudiar els punts d'equilibri d'una xarxa, és molt útil tenir una descripció explícita de la varietat de punts d'equilibri positius \mathcal{E}_κ mitjançant parametritzacions. Si la dimensió de la xarxa és màxima, és a dir, n , llavors no hi ha lleis de conservació i s'espera que \mathcal{E}_κ sigui finit. En aquest cas, una parametrització equivaldria a trobar aquests punts explícitament, cosa que és rarament possible (amb les κ com a paràmetres). Si la dimensió de la xarxa no és màxima, aleshores \mathcal{E}_κ té dimensió positiva (genèricament, $d = n - s$), i sovint (sorprenentment) es poden trobar parametritzacions.

Per exemple, considerem la xarxa (4), on afegim que la segona reacció sigui reversible, i usem noms de les espècies més adients al tractament matemàtic:



La matriu d'estequiometria i la matriu de reactants són

$$N = \begin{bmatrix} -1 & 1 & -1 & 0 \\ 1 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & -1 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & -1 & -1 \end{bmatrix}, \quad B = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix},$$

i donen lloc al sistema d'equacions diferencials amb la llei d'acció de masses

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -\kappa_1 x_1 + \kappa_2 x_2 x_3 - \kappa_3 x_1 x_4, \\ \dot{x}_2 &= \kappa_1 x_1 - \kappa_2 x_2 x_3 + \kappa_3 x_1 x_4, \\ \dot{x}_3 &= -\kappa_2 x_2 x_3 + \kappa_3 x_1 x_4 + \kappa_4 x_4, \\ \dot{x}_4 &= \kappa_2 x_2 x_3 - \kappa_3 x_1 x_4 - \kappa_4 x_4, \end{aligned}$$

on \dot{x}_i denota la derivada de x_i respecte t . El rang de N és 2. Per tant, la dimensió de la xarxa és 2 i s'espera que la varietat de punts d'equilibri positius tingui dimensió 2. En particular, el sistema de punts d'equilibri té dues equacions linealment independents (observem que és el sistema (1) de la introducció):

$$-\kappa_1 x_1 + \kappa_2 x_2 x_3 - \kappa_3 x_1 x_4 = 0, \quad \kappa_2 x_2 x_3 - \kappa_3 x_1 x_4 - \kappa_4 x_4 = 0.$$

Aquest sistema és lineal en x_3 i x_4 , i, resolent les equacions respecte a x_3, x_4 , obtenim que tot punt d'equilibri satisfà

$$x_3 = \frac{(\kappa_3 x_1 + \kappa_4) \kappa_1 x_1}{\kappa_2 \kappa_4 x_2}, \quad x_4 = \frac{\kappa_1 x_1}{\kappa_4}.$$

A partir d'aquí concloem que existeix una parametrització de \mathcal{E}_κ de la forma

$$\begin{aligned} \mathbb{R}_{>0}^2 &\xrightarrow{\phi} \mathcal{E}_\kappa \subseteq \mathbb{R}_{>0}^4 \\ (x_1, x_2) &\longmapsto \left(x_1, x_2, \frac{(\kappa_3 x_1 + \kappa_4) \kappa_1 x_1}{\kappa_2 \kappa_4 x_2}, \frac{\kappa_1 x_1}{\kappa_4} \right). \end{aligned} \quad (16)$$

En general, direm que una xarxa admet una *parametrització racional positiva* si existeix una aplicació contínua i exhaustiva

$$\mathbb{R}_{>0}^d \xrightarrow{\phi} \mathcal{E}_\kappa \subseteq \mathbb{R}_{>0}^n, \quad \xi \longmapsto \phi(\xi)$$

amb totes les entrades racionals en ξ_1, \dots, ξ_d i en les components de κ . N'és un exemple la parametrització (16) amb $\xi_1 = x_1$, $\xi_2 = x_2$.

Que una varietat algebraica admeti una parametrització racional no és el més habitual: genèricament, una varietat algebraica no admetrà una parametrització! Però entre les varietats que sorgeixen a partir de sistemes de punts d'equilibris de xarxes *realistes*, sovint podem trobar-ne una. Això es deu principalment al fet que les xarxes reals no són genèriques, i, en particular, hi ha molta linealitat en els sistemes de polinomis: el grau dels monomis correspon al nombre de molècules que interactuen, i en el món de la biologia molecular, on les espècies són macromolècules, no es dona el cas que tres o més proteïnes interactuïn simultàniament.

Quan el sistema té molta linealitat, llavors és possible que puguem resoldre el sistema de punts d'equilibri per unes variables en funció de les altres, tal com hem fet amb la xarxa (15). Aquesta estratègia de trobar parametritzacions via eliminació lineal ha estat molt explorada. Vegeu, per exemple, [40, 41, 47, 63].

Una parametrització racional positiva de \mathcal{E}_κ ens permetrà *avaluar* funcions als punts d'equilibri, i, com veurem més endavant, això ens permetrà treure conclusions sobre la regió de multiestacionarietat. De totes maneres, no sempre tindrem a l'abast una parametrització. Si ampliem la varietat \mathcal{E}_κ de manera que κ també sigui una variable, llavors *sempre* podem trobar una parametrització. Perdrem la informació que dona l'especialització a un κ determinat, però podrem estudiar l'existència de determinades propietats per a algun valor de κ .

Considerem, doncs, la (part positiva de la) varietat

$$\mathcal{E} = \{(\kappa, x) \in \mathbb{R}_{>0}^r \times \mathbb{R}_{>0}^n \mid N(\kappa \circ x^B) = 0\},$$

que s'anomena *varietat d'incidència*.

LEMA 4. *L'aplicació*

$$\begin{aligned} (\ker(N) \cap \mathbb{R}_{>0}^r) \times \mathbb{R}_{>0}^n &\xrightarrow{\psi} \mathcal{E} \\ (v, h) &\longmapsto (v \circ h^B, h^{-1}), \end{aligned}$$

on h^{-1} està definit component a component, és una bijecció.

La demostració consisteix a provar que l'aplicació ψ que envia (κ, x) a $(\kappa \circ x^B, x^{-1})$ és la inversa de φ . El lema 4 ens indica que, per a estudiar \mathcal{E} , és suficient estudiar $(\ker(N) \cap \mathbb{R}_{>0}^r) \times \mathbb{R}_{>0}^n$. Aquest conjunt admet una parametrització, ja que $\ker(N) \cap \mathbb{R}_{>0}^r$ és l'interior del con polièdric $\ker(N) \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^r$.

Per tant, existeix un nombre finit de generadors, e_1, \dots, e_ℓ (ℓ no ha de ser necessàriament la dimensió de $\ker(N)$) tal que

$$\ker(N) \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^r = \{\lambda_1 e_1 + \dots + \lambda_\ell e_\ell \mid \lambda_i \geq 0, i = 1, \dots, \ell\},$$

i d'aquí es dedueix que

$$\ker(N) \cap \mathbb{R}_{> 0}^r = \{\lambda_1 e_1 + \dots + \lambda_\ell e_\ell \mid \lambda_i > 0, i = 1, \dots, \ell\}.$$

Aquesta parametrització juntament amb el lema 4 ens dona una parametrització de \mathcal{E} :

$$\begin{aligned} \mathbb{R}_{> 0}^\ell \times \mathbb{R}_{> 0}^n &\longrightarrow (\ker(N) \cap \mathbb{R}_{> 0}^r) \times \mathbb{R}_{> 0}^n &\longrightarrow &\mathcal{E} \\ (\lambda, h) &\longmapsto (E\lambda, h) &\longmapsto &((E\lambda) \circ h^B, h^{-1}), \end{aligned} \quad (17)$$

on E és la matriu de columnes e_1, \dots, e_ℓ . Aquesta parametrització consisteix en funcions racionals en λ, h .

Existeixen diversos algorismes per a trobar els generadors d'un con polièdric, amb implementacions com per exemple a SAGE [64] i Polymake [45]. Així doncs, aquesta parametrització de \mathcal{E} es pot trobar a la pràctica.

Per a la xarxa (15), on hem trobat una parametrització de \mathcal{E}_κ a (16), la parametrització de la varietat d'incidència \mathcal{E} s'obté de la manera següent. Primer, ens cal trobar els generadors del con polièdric $\ker(N) \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$, i obtenim

$$\ker(N) \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4 = \{\lambda_1(0, 1, 1, 0) + \lambda_2(1, 1, 0, 1) \mid \lambda_1, \lambda_2 > 0\}.$$

D'aquí trobem la parametrització de \mathcal{E} amb sis variables:

$$\begin{aligned} (\lambda_1, \lambda_2, h_1, h_2, h_3, h_4) &\longmapsto (\lambda_2, \lambda_1 + \lambda_2, \lambda_1, \lambda_2, h_1, h_2, h_3, h_4) \\ &\longmapsto (\lambda_2 h_1, (\lambda_1 + \lambda_2) h_2 h_3, \lambda_1 h_1 h_4, \lambda_2 h_4, \frac{1}{h_1}, \frac{1}{h_2}, \frac{1}{h_3}, \frac{1}{h_4}). \end{aligned}$$

Com que λ_1, λ_2 parametritzen el nucli de N i el vector $\lambda_1(0, 1, 1, 0) + \lambda_2(1, 1, 0, 1)$ es correspon a $\kappa \circ x^B$ per a algun x, κ , aquesta parametrització perd informació del comportament de les κ concretes i només serveix per a explorar la varietat \mathcal{E} . És a dir, no podem especialitzar aquesta parametrització a un κ concret.

3 Multiestacionarietat

Ara ja tenim tots els ingredients per a endinsar-nos en els resultats sobre el comportament dels punts d'equilibri de la xarxa. En aquesta secció de resultats ens centrem a decidir si una xarxa admet multiestacionarietat i, si és el cas, a donar informació parcial de la regió de multiestacionarietat.

La pregunta que ens plantegem és, doncs, determinar si existeixen κ, c tal que el conjunt $\mathcal{T}_{\kappa, c}$ té almenys dos elements i, si es dona aquest cas, trobar el

conjunt de paràmetres per als quals això passa. Amb xarxes prou petites, com per exemple (2), (14) o (15), podem manipular les equacions i deduir si la xarxa té multiestacionarietat o no. Per a la xarxa (15), ja havíem vist a (16) que els punts d'equilibri venen donats per les relacions $x_3 = \frac{(K_3 x_1 + K_4) K_1 x_1}{K_2 K_4 x_2}$ i $x_4 = \frac{K_1 x_1}{K_4}$. Aquesta xarxa té dues lleis de conservació

$$x_1 + x_2 = c_1, \quad x_3 + x_4 = c_2, \quad (18)$$

linealment independents. La primera ens dona $x_2 = c_1 - x_1$ i, introduint els valors de x_2, x_3, x_4 a la segona llei, obtenim una equació polinòmica en una variable

$$-K_1(K_2 - K_3)x_1^2 + (c_1 K_1 K_2 + c_2 K_2 K_4 + K_1 K_4)x_1 - c_1 c_2 K_2 K_4 = 0.$$

Els punts d'equilibri estan en correspondència amb les arrels $x_1 \in (0, c_1)$ d'aquest polinomi. Un càlcul senzill ens diu que el polinomi és positiu quan $x_1 = c_1$. Com que el terme independent és negatiu, concloem que el polinomi té una única arrel en l'interval d'interès, i, per tant, la xarxa té exactament un punt d'equilibri positiu per a tota elecció de paràmetres. La xarxa no té multiestacionarietat.

D'una manera similar, però invocant resultats sobre arrels positives més avançats, es pot concloure que la xarxa (14) admet multiestacionarietat. En aquest cas, els punts d'equilibri s'estudien a partir d'un polinomi cúbic. Adicionalment, usant seqüències de Sturm, es pot deduir que la xarxa té tres punts d'equilibri positius si i només si

$$\begin{aligned} a_2 > 0 \quad 9a_0 a_3 - a_1 a_2 > 0, \\ 27a_0^2 a_3^2 - 18a_0 a_1 a_2 a_3 + 4a_0 a_2^3 + 4a_1^3 a_3 - a_1^2 a_2^2 < 0 \quad -3a_0 a_2 + a_1^2 > 0, \end{aligned} \quad (19)$$

on

$$\begin{aligned} a_0 &= (K_1 + K_2)K_4 K_5 K_6, & a_1 &= (K_1(c_1 K_2 K_4 + K_2 K_6 + K_3 K_6) - c_2(K_1 + K_2)K_4 K_6)K_5, \\ a_3 &= -c_2 K_1 K_2 K_3 K_6, & a_2 &= (K_1 K_2 K_3(c_1 K_5 + K_6) - c_2 K_1(K_2 + K_3)K_5 K_6), \end{aligned}$$

i c_1, c_2 provenen de les lleis de conservació

$$x_1 + x_2 + x_3 + x_4 = c_1, \quad x_5 + x_6 = c_2. \quad (20)$$

(Vegeu [54], en què aquesta xarxa s'estén a una família amb un nombre creixent de punts d'equilibri.)

Aquest exemple és molt interessant, ja que es pot trobar la regió de multiestacionarietat, però, a la vegada, no en tenim gaire informació. Quina forma té? És connexa? Què ens diu dels aspectes biològics que donen lloc a multiestacionarietat? I aquí és on hem de recordar que treballem amb sistemes de polinomis que provenen de xarxes d'interès i que volem ser capaços d'interpretar i explorar els resultats matemàtics obtinguts.

Només les xarxes senzilles i amb molta linealitat inherent permeten manipulacions per reduir l'estudi dels punts d'equilibri a l'estudi de les arrels

d'un polinomi en un interval determinat. En principi, la reducció a un polinomi en una variable z quasi sempre és possible gràcies a la teoria de les bases de Gröbner i el «lema de la forma» (*shape lemma*) [22]. Aquesta teoria, però, no ens retorna el conjunt en què hem de buscar les arrels z per tal que les solucions del sistema siguin positives. És per això que la teoria de xarxes de reaccions durant cinquanta anys ha estat desenvolupant resultats per a determinar multiestacionarietat. S'han explorat moltes direccions, i fer-ne una llista exhaustiva és impossible, però l'article [53] conté un bon resum de les estratègies actuals i dona un bon nombre de referències. La majoria dels resultats ens permeten decidir si la xarxa admet multiestacionarietat, però no ens diuen gaire res sobre la regió de multiestacionarietat.

En aquest article expliquem un mètode que, a més de decidir sobre la multiestacionarietat, ens dona informació sobre els paràmetres. El mètode es basa en el teorema central de la referència [15] (aquí en presentem una versió simplificada). Per a poder enunciar el teorema, necessitem introduir la funció següent. Considerem una matriu de lleis de conservació $W \in \mathbb{R}^{d \times n}$ i suposem que està reduïda per files. Siguin $\omega_1, \dots, \omega_d$ les files de W i $i_1 < \dots < i_d$ els índexs de la primera entrada diferent de zero en les files $\omega_1, \dots, \omega_d$. Considerem la funció $f_\kappa(x)$ donada pels polinomis a la dreta de (10), i construïm la funció $\tilde{f}_\kappa(x)$ tot substituint l'entrada i_j de $f_\kappa(x)$ per $\omega_j \cdot x - c_j$. Per a la xarxa (15), la matriu associada a les lleis (18) és reduïda per files i tenim $i_1 = 1$, $i_2 = 3$. D'aquí obtenim la funció

$$\tilde{f}_\kappa(x) = (x_1 + x_2 - c_1, \kappa_1 x_1 - \kappa_2 x_2 x_3 + \kappa_3 x_1 x_4, x_3 + x_4 - c_2, \kappa_2 x_2 x_3 - \kappa_3 x_1 x_4 - \kappa_4 x_4). \quad (21)$$

Observem que el conjunt de solucions positives del sistema $\tilde{f}_\kappa(x) = 0$ és exactament $\mathcal{T}_{\kappa,c}$.

TEOREMA 5 ([15]). *Considerem una xarxa conservativa amb constants de reacció $\kappa \in \mathbb{R}_{>0}^r$, i considerem la funció \tilde{f}_κ donada per una elecció de matriu de llei de conservació W reduïda per files.*

Suposem que $\mathcal{E}_\kappa \cap \mathcal{P}_c \subseteq \mathbb{R}_{>0}^n$ per a tota classe d'estequiometria \mathcal{P}_c , és a dir, tots els punts d'equilibri de les classes tenen totes les coordenades positives. Considerem el determinant de la jacobiana de $\tilde{f}_\kappa(x)$

$$p_\kappa(x) = (-1)^s \det(J_{\tilde{f}_\kappa}(x)),$$

on s és la dimensió de la xarxa. Aleshores es compleix:

(a) Si

$$\text{sign}(p_\kappa(x)) = +1 \quad \text{per a tot } x \in \mathcal{E}_\kappa,$$

$$\text{aleshores } \#\mathcal{T}_{\kappa,c} = 1 \text{ per a tot } c \in \mathbb{R}^d.$$

(b) Si

$$\text{sign}(p_\kappa(x)) = -1 \quad \text{per a algun } x \in \mathcal{E}_\kappa,$$

$$\text{aleshores } \#\mathcal{T}_{\kappa,c} \geq 2 \text{ per a } c = Wx^*.$$

La prova d'aquest resultat es basa en la teoria de l'índex de Brouwer, i es demostra que la funció $(-1)^s \tilde{f}_\kappa$ té índex 1 al punt 0 respecte de l'ortant positiu. El fet que la xarxa sigui conservativa s'usa per a garantir que les trajectòries del sistema d'equacions diferencials estan fitades, i a partir d'aquí es pot construir una homotopia entre \tilde{f}_κ i una funció de la qual coneixem el grau.

Vegem com podem usar aquest teorema. La xarxa (15) és conservativa, i es pot veure fàcilment que compleix la condició del teorema sobre l'absència de punts d'equilibri a la frontera de l'ortant positiu intersecat amb cada classe d'estequiometria. Usant (21), $p_\kappa(x)$ és

$$p_\kappa(x) = \kappa_1 \kappa_2 x_2 + \kappa_1 \kappa_3 x_1 + \kappa_2 \kappa_4 x_3 + \kappa_3 \kappa_4 x_4 + \kappa_1 \kappa_4.$$

Sense avaluar $p_\kappa(x)$ als punts d'equilibri, ja veiem que aquest polinomi sempre serà positiu per a tot valor positiu de x . Aplicant el teorema 5, obtenim que aquesta xarxa admet un únic punt d'equilibri positiu en tota classe d'estequiometria, tal com ja havíem indicat més amunt.

Considerem ara la xarxa (14). Amb $X_1 = \text{HK}_{00}$, $X_2 = \text{HK}_{p0}$, $X_3 = \text{HK}_{0p}$, $X_4 = \text{HK}_{pp}$, $X_5 = \text{RR}$, $X_6 = \text{RR}_p$ i les lleis de conservació de (20), el polinomi $p_\kappa(x)$ és:

$$\begin{aligned} p_\kappa(x) = & \kappa_1 \kappa_2 \kappa_4 \kappa_5 x_3 x_5 + \kappa_1 \kappa_2 \kappa_4 \kappa_5 x_4 x_5 + \kappa_1 \kappa_4 \kappa_5 \kappa_6 x_5^2 \\ & - \kappa_2 \kappa_3 \kappa_4 \kappa_5 x_3 x_5 + \kappa_2 \kappa_4 \kappa_5 \kappa_6 x_5^2 + \kappa_1 \kappa_2 \kappa_3 \kappa_4 x_3 + \kappa_1 \kappa_2 \kappa_3 \kappa_5 x_4 \\ & + \kappa_1 \kappa_2 \kappa_5 \kappa_6 x_5 + \kappa_1 \kappa_3 \kappa_5 \kappa_6 x_5 + \kappa_1 \kappa_2 \kappa_3 \kappa_6. \end{aligned} \quad (22)$$

Aquest polinomi té exactament un coeficient negatiu, i, per tant, no podem saber a simple vista si assoleix valors negatius. Per poder aplicar el teorema 5, hem d'avaluar $p_\kappa(x)$ als punts d'equilibri, i això ho podem fer gràcies a la parametrització

$$\psi(\xi_1, \xi_2) = \left(\frac{\kappa_4 \kappa_5 \xi_1 \xi_2^2}{\kappa_1 \kappa_3}, \frac{\kappa_5 (\kappa_4 \xi_2 + \kappa_3) \xi_1 \xi_2}{\kappa_2 \kappa_3}, \frac{\xi_1 \xi_2 \kappa_5}{\kappa_3}, \xi_1, \xi_2, \frac{\kappa_5 (\kappa_4 \xi_2 + \kappa_3) \xi_1 \xi_2}{\kappa_3 \kappa_6} \right)$$

obtinguda resolent el sistema de punts d'equilibri en les variables x_1, x_2, x_3, x_6 . Avaluant $p_\kappa(x)$ a ψ i considerant només el numerador (el denominador és positiu), obtenim el polinomi

$$\begin{aligned} q_\kappa(\xi) = & \kappa_1 \kappa_2 \kappa_3^2 \kappa_6 + (\kappa_1 + \kappa_2) \kappa_3 \kappa_4 \kappa_5 \kappa_6 \xi_2^2 + \kappa_2 \kappa_4 \kappa_3 \kappa_5^2 (\kappa_1 - \kappa_3) \xi_1 \xi_2^2 \\ & + 2 \kappa_1 \kappa_2 \kappa_3 \kappa_4 \kappa_5 \xi_1 \xi_2 + (\kappa_2 + \kappa_3) \kappa_1 \kappa_3 \kappa_5 \kappa_6 \xi_2 + \kappa_1 \kappa_2 \kappa_3^2 \kappa_5 \xi_1. \end{aligned} \quad (23)$$

Veiem clarament que, si $\kappa_1 \geq \kappa_3$, aleshores $q_\kappa(\xi)$ és positiu per a tot $\xi \in \mathbb{R}_{>0}^2$ i el teorema 5 ens indica que $\#\mathcal{T}_{\kappa,c} = 1$ per a tot c .

Si, al contrari, $\kappa_1 < \kappa_3$, aleshores, posant $\xi_1 = \xi_2 = \alpha$, $q_\kappa(\xi)$ es converteix en un polinomi en α de grau 3 i el coeficient principal és negatiu. Així, per a $\alpha > 0$ suficientment gran, $q_\kappa(\xi)$ serà negatiu. El teorema 5 ens diu ara que $\#\mathcal{T}_{\kappa,c} \geq 2$ per a algun c i, per tant, la xarxa admet multiestacionarietat.

Concloem que la xarxa és multiestacionària, i, a més a més, tenim la condició que han de complir les κ per tal que això sigui possible per a algun c . En altres paraules, hem trobat la projecció de la regió de multiestacionarietat en l'espai de les constants de reacció κ . Recordem que per a aquesta xarxa havíem trobat la regió a (19), i la interpretació biològica no era clara. Ara, la relació en les κ es redueix a $\kappa_3 > \kappa_1$. Mirant el rol de les reaccions que tenen aquestes dues constants de reacció a (14), veiem que corresponen a la fosforilació del primer lloc de HK: per a κ_1 el segon lloc està lliure, i per a κ_3 el segon lloc està ocupat. Deduïm que, per tal que es pugui donar multiestacionarietat, és necessari que la fosforilació del primer lloc sigui més ràpida quan el segon lloc ja està ocupat. I aquesta interpretació té sentit biològic.

Alternativament, si ens imaginem la situació en què no haguéssim pogut trobar una parametrització de \mathcal{E}_κ , podem usar la parametrització de la varietat d'incidència \mathcal{E} de (17). Per a aquesta xarxa amb la histidina quinasa híbrida, el con $\ker(N) \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^6$ està generat pels vectors $(0, 1, 1, 0, 1, 1)$, $(1, 1, 0, 1, 0, 1)$ i la parametrització té la forma

$$\psi(\lambda, h) = (\lambda_2 h_1, (\lambda_1 + \lambda_2) h_2, \lambda_1 h_3, \lambda_2 h_3 h_5, \lambda_1 h_4 h_5, (\lambda_1 + \lambda_2) h_6, h_1^{-1}, h_1^{-2}, h_1^{-3}, h_1^{-4}, h_1^{-5}, h_1^{-6}).$$

En aquest cas, si avaluem el polinomi $p_\kappa(x)$ de (22) en aquesta parametrització, obtenim el polinomi

$$\begin{aligned} q(\lambda, h) = & \lambda_2 h_1 h_2 \lambda_1^3 h_3 h_5 + 3 h_1 h_2 h_3 h_5 \lambda_1^2 \lambda_2^2 + 2 h_1 h_2 h_3 h_5 \lambda_1 \lambda_2^3 + h_1 h_2 h_3 h_6 \lambda_1^3 \lambda_2 \\ & + 2 h_1 h_2 h_3 h_6 \lambda_1^2 \lambda_2^2 + h_1 h_2 h_3 h_6 \lambda_1 \lambda_2^3 + h_1 h_2 h_4 h_5 \lambda_1^2 \lambda_2^2 + h_1 h_2 h_4 h_5 \lambda_1 \lambda_2^3 \\ & + h_1 h_2 h_4 h_6 \lambda_1^3 \lambda_2 + 2 h_1 h_2 h_4 h_6 \lambda_1^2 \lambda_2^2 + h_1 h_2 h_4 h_6 \lambda_1 \lambda_2^3 + h_1 h_3 h_4 h_6 \lambda_1^3 \lambda_2 \\ & + 2 h_1 h_3 h_4 h_6 \lambda_1^2 \lambda_2^2 + h_1 h_3 h_4 h_6 \lambda_1 \lambda_2^3 - h_2 h_3 h_4 h_5 \lambda_1^3 \lambda_2 - h_2 h_3 h_4 h_5 \lambda_1^2 \lambda_2^2 \\ & + h_2 h_3 h_4 h_6 \lambda_1^3 \lambda_2 + 2 h_2 h_3 h_4 h_6 \lambda_1^2 \lambda_2^2 + h_2 h_3 h_4 h_6 \lambda_1 \lambda_2^3. \end{aligned} \tag{24}$$

El polinomi $q(\lambda, h)$ té dinou termes, dos dels quals tenen coeficient negatiu. Com podem decidir si aquest polinomi assoleix valors negatius quan totes les variables són positives? Sabem que hauria de ser possible perquè ja hem vist que aquesta xarxa admet multiestacionarietat, però hi ha alguna manera sistemàtica de detectar-ho? Aquesta pregunta serà el tema de la secció següent.

Recapitulant, gràcies al teorema 5, hem canviat la qüestió de decidir si el conjunt $\mathcal{T}_{\kappa, c}$ té dos o més elements per la de decidir si un polinomi pren valors negatius quan és avaluat a l'ortant positiu. Aquesta pregunta està molt relacionada amb l'estudi de polinomis no negatius, és a dir, polinomis que mai no poden ser negatius sobre els reals, que a la vegada té implicacions directes en problemes d'optimització i en el problema 17è de Hilbert [11].

Si partim d'una parametrització, el polinomi té coeficients paramètrics i la pregunta consisteix a decidir si el polinomi paramètric pot ser negatiu per a algun valor dels paràmetres. En aquest cas ens plantegem la pregunta:

Per a quins valors de κ es compleix $q_\kappa(\xi) < 0$, per a algun $\xi \in \mathbb{R}_{>0}^d$?

D'aquesta manera obtenim la projecció de la regió de multiestacionarietat en l'espai de les κ . A simple vista pot semblar que aquesta nova pregunta té les mateixes dificultats que entendre els conjunts $\mathcal{T}_{\kappa,c}$. En ambdós casos, es tracta de problemes de geometria semialgebraica amb quantificadors, i que es poden resoldre en principi amb mètodes propis d'eliminació de quantificadors [4]. Aquests mètodes, però, són altament costosos, i per als sistemes realistes d'interès, no són efectius.

A la pràctica, però, hi ha diversos resultats que relacionen els signes que un polinomi pot prendre en l'ortant positiu amb les característiques d'un poliedre associat al polinomi. Els algorismes de geometria polièdrica són molt menys costosos ja que es basen en tècniques de programació lineal. Com veurem a la secció següent, aquests mètodes ens permetran respondre la nostra pregunta i estudiar l'espai de les κ que donen lloc a multiestacionarietat de manera satisfactòria per a diverses xarxes.

4 Signes de polinomis i eines polièdriques

4.1 El polítop de Newton

Per poder aplicar el teorema 5 al polinomi paramètric $q_\kappa(\xi)$ obtingut a partir del numerador de $p_\kappa(x)$ avaluat en una parametrització, comencem explorant els signes dels coeficients del polinomi, tal com hem fet amb les xarxes (14) i (15). El fet que un polinomi tingui un coeficient negatiu no implica, però, que pugui prendre valors negatius en l'ortant positiu. Un exemple clàssic és el polinomi

$$x^2 - 2xy + y^2 = (x - y)^2 \geq 0,$$

que mai és negatiu tot i tenir un coeficient negatiu. Decidir si un polinomi només pren valors no negatius no és una tasca gens trivial. Aquí ens centrarem en alguns casos concrets, i el lector pot llegir més sobre el problema a l'article [3].

Observem que amb la xarxa (14) i el polinomi (23), hem pogut deduir que el fet que el coeficient fos negatiu era suficient per a concloure que $q_\kappa(x)$ també podia ser negatiu. Així doncs, hi ha coeficients que són «més importants» que d'altres per a respondre la nostra pregunta. Per entendre quins són els coeficients importants, introduïm el polítop següent (vegeu també [27]).

DEFINICIÓ 6. Considerem un polinomi multivariat $f(x) = \sum_{v \in A} \alpha_v x^v \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_n]$ amb $\alpha_v \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ i $A \subseteq \mathbb{Z}_{\geq 0}^n$ finit. El *polítop de Newton* $\text{NP}(f)$ de f és l'envolvent convexa de A :

$$\text{NP}(f) = \text{conv}(A).$$

Donada una cara τ de $\text{NP}(f)$, denotem amb f_τ la restricció de f als monomis continguts a la cara:

$$f_\tau(x) = \sum_{v \in A \cap \tau} \alpha_v x^v.$$

La clau ara es troba en el resultat clàssic següent (en podeu trobar una demostració a [37]).

PROPOSICIÓ 7. Considerem un polinomi multivariat $f(x) \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_n]$ i una cara τ del polítop de Newton $\text{NP}(f)$. Aleshores, per a qualsevol $y^* \in \mathbb{R}_{>0}^n$, existeix $x^* \in \mathbb{R}_{>0}^n$ tal que

$$\text{sign}(f(x^*)) = \text{sign}(f_\tau(y^*)).$$

En particular, per a tot vèrtex de $\text{NP}(f)$, existeix $x^* \in \mathbb{R}_{>0}^n$ tal que

$$\text{sign}(f(x^*)) = \text{sign}(\alpha_v).$$

Per al polinomi $q_\kappa(\xi) \in \mathbb{R}[\xi_1, \xi_2]$ de (23), els monomis són $1, \xi_2^2, \xi_1 \xi_2^2, \xi_1 \xi_2, \xi_2, \xi_1, i$, per tant, el polítop de Newton és l'envolvent convexa dels punts

$$(0, 0), (0, 2), (1, 2), (1, 1), (0, 1), (1, 0).$$

Una il·lustració de $\text{NP}(q_\kappa)$ la trobem a la figura 3. L'exponent $(1, 2)$, que correspon al coeficient negatiu, és un vèrtex del polítop de Newton, i, per tant, el fet que el coeficient sigui negatiu ja implica que $q_\kappa(\xi)$ assoleix valors negatius gràcies a la proposició 7.

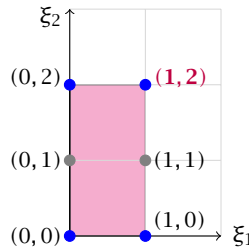


FIGURA 3: Polítop de Newton del polinomi (23).

Quant al polinomi (24) amb les variables λ, h , ja hem comentat que tenim dinou monomis. El polítop de Newton té catorze vèrtexs, entre ells els dos termes amb coeficient negatiu! Així doncs, el polinomi $q(\lambda, h)$ pren valors negatius a l'ortant positiu i la xarxa admet multiestacionarietat.

Si ara considerem el cicle dual de fosforilació introduït a (13) amb els paràmetres λ, h , és a dir, considerant la parametrització de \mathcal{E} de (17), obtenim un polinomi amb 400 monomis, 112 dels quals tenen coeficient negatiu. Entre ells trobem exponents que són vèrtexs del polítop de Newton. Per tant, el polinomi assoleix valors negatius per la proposició 7, i el teorema 5 ens porta a concloure que la xarxa (13) admet multiestacionarietat. Si considerem la xarxa amb tres llocs de fosforilació, llavors el polinomi té 5096 monomis, dels quals 1536 són negatius, i un altre cop alguns d'ells corresponen a vèrtexs del polítop de Newton. Deduïm així que la xarxa admet multiestacionarietat (remarquem que ja se sap que la xarxa admet multiestacionarietat quan el nombre de llocs de fosforilació és almenys dos).

Aquesta estratègia funciona per a moltes xarxes, tant amb la parametrització de \mathcal{E} , i llavors podem decidir si la xarxa admet multiestacionarietat o no, com amb una parametrització de \mathcal{E}_κ (si existeix), i així podem trobar valors de les κ que permeten la multiestacionarietat. En els exemples, hem obviat comprovar que les hipòtesis del teorema 5 es compleixen. Per a això tenim eines computacionals disponibles, tal com estan descrites a [15].

4.2 Polinomis circuit

Tornant al cicle dual de fosforilació introduït a (13), podem dir alguna cosa sobre la regió de multiestacionarietat usant una parametrització de \mathcal{E}_κ ? Per a la xarxa (14) hem pogut trobar la projecció exacta de la regió de multiestacionarietat, però amb la xarxa (13) la situació és bastant més complicada.

Per simplicitat, anomenem $k_1 = \kappa_3$, $k_2 = \kappa_6$, $k_3 = \kappa_9$, $k_4 = \kappa_{12}$. Aleshores, existeix una parametrització positiva racional ψ de \mathcal{E}_κ en tres variables ξ_1 , ξ_2 , ξ_3 tal que el numerador de $p_\kappa(\psi(\xi))$ és el polinomi

$$\begin{aligned}
 q_\kappa(\xi) = & K_2^2 K_4 k_1^2 k_2 (k_1 k_4 - k_2 k_3) \xi_1^4 \xi_3^2 + K_1 K_2^2 K_4 k_1^2 k_3 k_2^2 \xi_1^4 \xi_3 \\
 & + K_1 K_2 K_3 k_1 k_3 k_4 (k_1 k_4 - k_2 k_3) \xi_1^3 \xi_2^2 \xi_3 + K_2^2 K_3 k_1^2 k_4 (k_1 k_4 - k_2 k_3) \xi_1^3 \xi_2 \xi_3^2 \\
 & + 2 K_1 K_2 K_3 K_4 k_1^2 k_3 k_2 k_4 \xi_1^3 \xi_2 \xi_3 + K_1 K_2 K_3 k_1 k_3 k_4 (k_1 k_4 - k_2 k_3) \xi_1^2 \xi_2^3 \xi_3 \\
 & + (K_1^2 K_2 K_3 k_1 k_3^2 k_4 (k_2 + k_4) \xi_1^2 \xi_2^3 + K_1 K_2 K_3 k_1 k_3 k_4 (k_1 k_4 - k_2 k_3) \xi_1^2 \xi_2^2 \xi_3^2 \\
 & + K_1 K_2 K_3 k_1 k_3 k_4 ((K_2 + K_3) k_1 k_4 - (K_1 + K_4) k_2 k_3) \xi_1^2 \xi_2^2 \xi_3 \\
 & + K_1^2 K_2 K_3 K_4 k_1 k_2 k_3^2 k_4 \xi_1^2 \xi_2^2 + K_1^2 K_3^2 k_3^2 k_4^2 (k_1 + k_3) \xi_1 \xi_2^4 + K_1^3 K_3^2 k_3^3 k_4^2 \xi_2^4 \\
 & + 2 K_1^2 K_2 K_3 k_1 k_3^2 k_4^2 \xi_1 \xi_2^3 \xi_3 + K_1^2 K_2 K_3^2 k_1 k_3^2 k_4^2 \xi_1 \xi_2^3 + K_1^2 K_3^2 k_3^3 k_4^2 \xi_2^4 \xi_3,
 \end{aligned} \tag{25}$$

on $K_1, K_2, K_3, K_4 > 0$ depenen de κ i són les anomenades *constants de Michaelis-Menten*. Hi ha sis coeficients que poden ser negatius, i la resta són positius. El signe d'aquests coeficients depèn del signe d'un d'aquests dos polinomis:

$$b_1(\kappa) = k_1 k_4 - k_2 k_3, \quad b_2(\kappa) = k_1 k_4 (K_2 + K_3) - k_2 k_3 (K_1 + K_4).$$

Si $b_1(\kappa) \geq 0$ i $b_2(\kappa) \geq 0$, aleshores el teorema 5 ens diu que la xarxa té un únic punt d'equilibri a cada classe d'estequiometria. Si $b_1(\kappa) < 0$, aleshores un dels monomis que acompanyen el coeficient correspon a un vèrtex del polítop de Newton, i, per tant, amb la proposició 7 i el teorema 5 concloem que la xarxa admet multiestacionarietat en alguna classe d'estequiometria. És a dir, el conjunt de paràmetres pels quals $b_1(\kappa) < 0$ pertany a la projecció de la regió de multiestacionarietat en les κ . Aquest resultat apareix per primer cop a [19].

I què passa si $b_2(\kappa) < 0$ i $b_1(\kappa) \geq 0$? En aquest cas, el monomi $\xi_1^2 \xi_2^2 \xi_3^2$ que acompanya $b_2(\kappa)$ no correspon a cap vèrtex del polítop de Newton. És el punt destacat a l'interior de la cara hexagonal il·lustrada en primer terme a la figura 4; per tant, no podem afirmar directament que el polinomi pugui prendre valors negatius. De totes maneres, la proposició 7 ens permet reduir la

determinació de si $q_\kappa(\xi)$ admet valors negatius al polinomi restringit a la cara hexagonal, ja que tots els altres coeficients són positius.

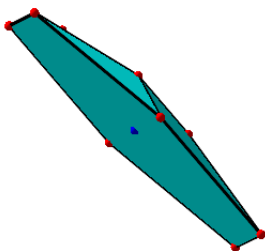


FIGURA 4: Polítop de Newton del polinomi (25). El punt destacat a la cara hexagonal en primer pla correspon a un coeficient que és negatiu per a alguns valors de κ .

La cara hexagonal viu al pla $x_1 + x_2 = 4$ i, per tant, multiplicant el polinomi per ξ_1^4 , ens queda un polinomi en ξ_2/ξ_1 i ξ_3 . Redefinint $\xi_2 = \xi_2/\xi_1$, tot es redueix a estudiar el polinomi:

$$\begin{aligned}
 g_\kappa(\xi_2, \xi_3) = & K_2^2 K_4 k_1^2 k_2 (k_1 k_4 - k_2 k_3) \xi_3^2 + K_1 K_2^2 K_4 k_1^2 k_3 k_2^2 \xi_3 \\
 & + K_2^2 K_3 k_1^2 k_4 (k_1 k_4 - k_2 k_3) \xi_2 \xi_3^2 + 2 K_1 K_2 K_3 K_4 k_1^2 k_3 k_2 k_4 \xi_2 \xi_3 \\
 & + K_1^3 K_3^2 k_3^3 k_4^2 \xi_2^4 + K_1 K_2 K_3 k_1 k_3 k_4 (k_1 k_4 - k_2 k_3) \xi_2^2 \xi_3^2 \\
 & + K_1 K_2 K_3 k_1 k_3 k_4 ((K_2 + K_3) k_1 k_4 - (K_1 + K_4) k_2 k_3) \xi_2^2 \xi_3 \\
 & + K_1^2 K_2 K_3 K_4 k_1 k_2 k_3^2 k_4 \xi_2^2 + 2 K_1^2 K_2 K_3 k_1 k_3^2 k_4^2 \xi_2^3 \xi_3 \\
 & + K_1^2 K_2 K_3^2 k_1 k_3^2 k_4^2 \xi_2^3 + K_1^2 K_3^2 k_3^3 k_4^2 \xi_2^4 \xi_3.
 \end{aligned} \tag{26}$$

En aquest cas, saber el signe del coeficient no és suficient i necessitem usar la informació del valor concret dels coeficients. Per exemple, ja hem vist que el polinomi $x^2 - 2xy + y^2$ no admet valors negatius, però, incrementant el coeficient negatiu, per exemple $x^2 - 3xy + y^2$, aleshores ja sí que assoleix valors negatius (amb $(x, y) = (1, 1)$).

Les relacions explícites entre els coeficients que fan que un polinomi sigui no negatiu no es coneixen en general, però hi ha un cas particular en què tenim una expressió simple.

DEFINICIÓ 8. Un *polinomi circuit* en n variables és un polinomi de la forma

$$p(x) = -\beta x^u + \sum_{i=0}^m \alpha_i x^{v_i}, \quad \alpha_i, \beta > 0,$$

tal que v_0, \dots, v_m formen un símplex m -dimensional Δ a \mathbb{R}^n i u pertany a l'interior relatiu de Δ (respecte la topologia induïda al mínim subespai lineal que conté Δ).

Per a un polinomi circuit, u s'escriu de forma única en coordenades baricèntriques com $u = \sum_{i=0}^m \gamma_i v_i$ amb $\gamma_i > 0$ per a tot i i $\sum_{i=0}^m \gamma_i = 1$.

El teorema següent dona la relació exacta que β i els altres coeficients α han de complir per tal que el polinomi sigui no negatiu. Aquest teorema apareix en diferents treballs amb diferent notació [50, 60, 62]. Aquí usem el formalisme de [50].

TEOREMA 9. *Considerem un polinomi circuit en n variables*

$$p(x) = -\beta x^u + \sum_{i=0}^m \alpha_i x^{v_i}, \quad \alpha_i, \beta > 0,$$

i siguin $(\gamma_0, \dots, \gamma_m)$ les coordenades baricèntriques de u respecte v_0, \dots, v_m . Llavors, $p(x) \geq 0$ per a tot $x \in \mathbb{R}_{>0}^n$ si i només si

$$\beta \leq \Theta_\alpha, \quad \text{on} \quad \Theta_\alpha = \prod_{i=0}^m \left(\frac{\alpha_i}{\gamma_i} \right)^{\gamma_i}.$$

El número Θ_α s'anomena número de circuit.

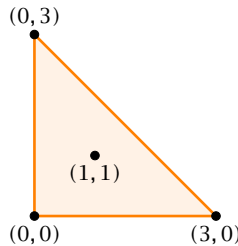


FIGURA 5: Polítop de Newton del polinomi $p(x, y) = \alpha_0 + \alpha_1 x^3 + \alpha_2 y^3 - \beta xy$, amb el punt interior $(1, 1)$ marcat.

Per exemple, el polinomi $p(x, y) = \alpha_0 + \alpha_1 x^3 + \alpha_2 y^3 - \beta xy$ amb $\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2, \beta > 0$ és un polinomi circuit, tal com s'illustra a la figura 5. L'exponent a l'interior del símplex s'escriu en coordenades baricèntriques com $(1, 1) = \frac{1}{3}(0, 0) + \frac{1}{3}(3, 0) + \frac{1}{3}(0, 3)$. Per tant, el número de circuit és

$$\Theta_\alpha = \left(\frac{\alpha_0}{1/3} \right)^{\frac{1}{3}} \left(\frac{\alpha_1}{1/3} \right)^{\frac{1}{3}} \left(\frac{\alpha_2}{1/3} \right)^{\frac{1}{3}} = 3(\alpha_0 \alpha_1 \alpha_2)^{\frac{1}{3}}.$$

Així doncs, el polinomi $p(x, y)$ pren valors negatius per a $x, y > 0$ si i només si

$$\beta > 3(\alpha_0 \alpha_1 \alpha_2)^{\frac{1}{3}}.$$

Tornant al nostre problema amb el cicle dual de fosforilació i el polinomi (26), els exponents dels onze monomis els indiquem amb un punt a la

figura 6. El polinomi no és un polinomi circuit, però es pot descompondre com la suma de quatre polinomis circuit: dos d'ells amb suport sobre un símplex 2-dimensional (triangles), i els altres dos amb suport sobre un símplex 1-dimensional (segments). Considerant la suma dels quatre números de circuit i el teorema 9, deduïm que, si $b_1(\kappa) \geq 0$, $b_2(\kappa) < 0$ i

$$-b_2(\kappa) \leq 3(\alpha_{a_1} \alpha_{a_3} \alpha_{a_5})^{\frac{1}{3}} + 3(\alpha_{a_2} \alpha_{a_4} \alpha_{a_6})^{\frac{1}{3}} + 2(\alpha_{b_1} \alpha_{b_2})^{\frac{1}{2}} + 2(\alpha_{i_1} \alpha_{i_2})^{\frac{1}{2}},$$

aleshores $g_\kappa(\xi_2, \xi_3) > 0$ per a tot $(\xi_2, \xi_3) \in \mathbb{R}_{>0}^2$ i, per tant, el mateix ocorre per a q_κ . La xarxa no admet multiestacionarietat per a aquesta κ . La recta $K_1 = K_4$ satisfà aquesta desigualtat, i, per tant, el conjunt de paràmetres no és buit.

Adicionalment, usant tècniques similars a les del polítop de Newton, però ara considerant alguns dels paràmetres de g_κ com a variables, podem veure que existeixen paràmetres κ amb $b_1(\kappa) \geq 0$, $b_2(\kappa) < 0$ i a la vegada g_κ pren valors negatius sobre l'ortant positiu. En particular, podem saber que $b_2(\kappa) < 0$ no era suficient per a decidir la multiestacionarietat. Vegeu [37] per als detalls.

Encara no s'ha obtingut cap expressió explícita de la projecció de la regió de multiestacionarietat en les κ . Un estudi més general per a la xarxa amb ℓ llocs de fosforilació es pot trobar a [36].

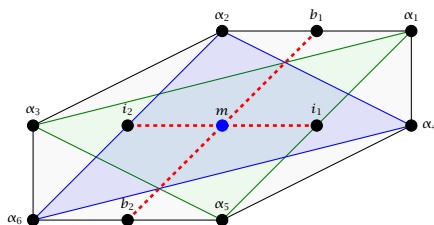


FIGURA 6: Polítop de Newton amb tots els exponents marcats pel polinomi de $g_\kappa(\xi_2, \xi_3)$ de (26). Els dos triangles de vèrtexs $\{\alpha_1, \alpha_3, \alpha_5\}$ i $\{\alpha_2, \alpha_4, \alpha_6\}$, respectivament i els dos segments marcats amb línia discontinua il·lustren els polinomis circuit en què $g_\kappa(\xi_2, \xi_3)$ es pot descompondre.

OBSERVACIÓ. Els resultats d'aquestes dues últimes subseccions il·lustren com l'estudi d'uns objectes polièdrics i la configuració dels exponents a l'espai ens donen informació sobre la regió on els paràmetres de la xarxa donen lloc a multiestacionarietat. A la literatura trobem altres resultats que exploren aquestes relacions des de punts de vista diferents. Els dos resultats més destacats són els següents. Per una banda, s'han obtingut projeccions de la regió de multiestacionarietat en les concentracions totals i algunes de les κ [8]. El mètode rau en estudiar subdivisions del polítop de Newton amb determinades característiques, i a la vegada es basa en treballs anteriors [9]. El segon resultat troba projeccions de la regió de multiestacionarietat en l'espai de les concentracions totals, per a xarxes que admeten una parametrització monomial [18].

4.3 La regió de multiestacionarietat i connectivitat

Com ja s'ha comentat, trobar la regió de multiestacionarietat explícitament és una tasca fora de l'abast de les tècniques actuals. En les dues subseccions anteriors hem il·lustrat com obtenir informació de la projecció de la regió en les κ .

La pregunta següent que ens podem plantejar és si podem «entendre» la regió sense trobar-la explícitament. Per exemple, ens agradaria deduir propietats topològiques de la regió. La connectivitat de la regió no ha estat gaire explorada i fins fa poc es tenien només estudis numèrics fets considerant tècniques de l'estudi de núvols de dades combinades amb la generació de molts punts d'equilibri [58]. Cada component connexa de la regió de multiestacionarietat es pot interpretar com un mecanisme diferent per a assolir-la, i, per tant, el nombre de components connexes ens dona una idea de la complexitat dels mecanismes que indueixen a multiestacionarietat.

Per concloure aquesta secció on relacionem qüestions de multiestacionarietat i tècniques polièdriques, considerem un resultat més recent en què l'estudi de la configuració espacial dels exponents del polinomi $q(\lambda, h)$ ens permet de manera molt senzilla concloure que la regió de multiestacionarietat és connexa, sense trobar-la.

Per a entendre el resultat principal d'aquesta secció, hem d'introduir la noció d'hiperplà separador dels exponents positius i els negatius.

DEFINICIÓ 10. Considerem un polinomi multivariats

$$f(x) = \sum_{v \in A} \alpha_v x^v \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_n]$$

amb $\alpha_v \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ i $A \subseteq \mathbb{Z}_{\geq 0}^n$ finit. Diem que f admet un *hiperplà separador estricte* si existeix un hiperplà $\omega \cdot y = a$ a \mathbb{R}^n tal que $\omega \cdot v < a$ per a almenys un exponent $v \in A$ amb coeficient negatiu, i, a més a més, per a cada exponent $v \in A$ es compleix:

- Si $\omega \cdot v > a$, aleshores el coeficient de x^v és positiu.
- Si $\omega \cdot v < a$, aleshores el coeficient de x^v és negatiu.

(A l'hiperplà hi podem tenir simultàniament exponents amb coeficient positiu i amb coeficient negatiu.)

Per exemple, per al polinomi

$$f(x, y) = -4x^2y + 2xy^2 - xy + 5x + 3y + 1$$

existeix un hiperplà separador estricte, tal com es mostra a la figura 7. Pels resultats de [39], se sap que quan tenim un hiperplà separador estricte, l'antimatge de la semirecta real negativa, $f^{-1}((-\infty, 0))$, és contràctil, i en particular arc-connexa. Aquest fet s'il·lustra a la figura 7. A partir d'aquest resultat, juntament amb el teorema 5, es pot demostrar el teorema següent.

TEOREMA 11 ([67]). Considerem el polinomi $q(\lambda, h)$ obtingut a partir de $p_\kappa(x)$ i la parametrització de la varietat d'incidència \mathcal{E} de (17). Si q admet un hiperplà separador estricte, aleshores la regió de multiestacionarietat en els paràmetres (κ, c) és arc-connexa.

En el mateix esperit que el problema tractat en les dues subseccions anteriors, hem traduït una pregunta complexa a decidir sobre l'existència d'un hiperplà, cosa que es pot determinar amb programació lineal.

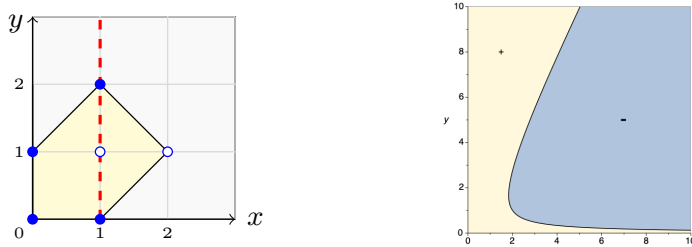


FIGURA 7: A l'esquerra s'illustra el polítop de Newton de $f(x, y) = -4x^2y + 2xy^2 - xy + 5x + 3y + 1$ juntament amb els exponents, i un hiperplà separador estricte donat per la recta $x = 1$. Els exponents amb coeficient positiu s'indiquen amb un cercle ple, i els de coeficient negatiu, amb un cercle buit. A la dreta il·lustrem el signe de f a l'ortant positiu. A la regió més fosca, el polinomi és negatiu, a la més clara és positiu, i la corba és la varietat $f(x) = 0$. Veiem que ambdues regions són arc-connexes.

El teorema 11 ens permet deduir que, per a nombroses xarxes, la regió de multiestacionarietat és arc-connexa. Per exemple, aquest és el cas de la xarxa amb la quinasa histidina híbrida (14) i el cicle dual de fosforilació amb dos i tres llocs. Per a més exemples, vegeu [67]. En particular, per a una xarxa de senyalització que involucra la proteïna ERK, en què el polinomi $q(\lambda, h)$ té quasi 20 000 monomis, podem concloure que la regió de multiestacionarietat és arc-connexa. Tot i que no es pot aplicar el teorema 11 a totes les xarxes amb regió de multiestacionarietat arc-connexa, veiem que el mètode admet el tractament de xarxes amb polinomis realment grans. Al mateix temps, s'han introduït mètodes per a reduir el cost computacional basats en la reducció de la xarxa [67].

5 Biestabilitat i bifurcacions de Hopf

Per concloure aquest article, comentarem breument que s'apliquen estratègies similars per a decidir sobre la biestabilitat i també sobre bifurcacions de Hopf. Recordem que un punt d'equilibri x^* és (asimptòticament) estable si la jacobiana del sistema (10) avaluada a x^* té $s = \text{rang}(N)$ valors propis amb part real negativa; si un d'ells té part real positiva, aleshores x^* és inestable. Les bifurcacions de Hopf sorgeixen quan, en variar un paràmetre del sistema, un parell de valors propis amb part imaginària no nul·la passa de tenir part

real positiva a tenir-la negativa, o viceversa. En particular, per a un valor concret del paràmetre tindrem una parella conjugada de valors propis purament imaginaris.

L'ingredient essencial per a estudiar aquestes propietats quan tenim paràmetres desconeguts són els determinants de Hurwitz, que relacionen el signe de la part real de les arrels d'un polinomi real (en el nostre cas serà el polinomi característic de la jacobiana) amb el signe d'uns altres polinomis en els coeficients del polinomi original.

Més concretament, considerem un polinomi amb coeficients reals

$$p(z) = \alpha_0 z^n + \alpha_1 z^{n-1} + \dots + \alpha_{n-1} z + \alpha_n, \quad \alpha_0 > 0,$$

i la *matriu de Hurwitz*

$$H = \begin{bmatrix} \alpha_1 & \alpha_3 & \alpha_5 & \dots & \dots & 0 \\ \alpha_0 & \alpha_2 & \alpha_4 & \alpha_6 & \dots & 0 \\ 0 & \alpha_1 & \alpha_3 & \alpha_5 & \dots & 0 \\ 0 & \alpha_0 & \alpha_2 & \alpha_4 & \dots & \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \alpha_n \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^{n \times n}.$$

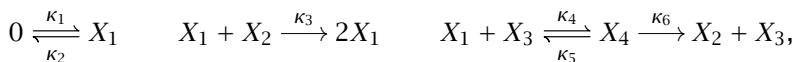
Per a $i = 1, \dots, n$, el *determinant de Hurwitz* H_i és el menor principal i -èsim de la matriu H .

El *criteri de Routh-Hurwitz* [43] ens diu que, si $H_i > 0$ per a tot $i = 1, \dots, n$, aleshores totes les arrels de p tenen part real negativa. El *criteri de Liu* ([56]; vegeu també [26]) ens diu que p té una parella conjugada d'arrels purament imaginàries i la resta té part real negativa si i només si

$$H_1 > 0, \dots, H_{n-2} > 0, \quad H_{n-1} = 0, \quad \alpha_n > 0.$$

Considerem el polinomi característic de la jacobiana de (10), després de dividir pel factor z^{n-s} (provenint del fet que la dimensió de (10) és s). Com hem fet anteriorment, per a avaluar-lo als punts d'equilibri, podem o bé usar una parametrització de \mathcal{E}_κ , i obtenim un polinomi en z amb coeficients en κ i ξ , o bé la parametrització de \mathcal{E} de (17), i obtenim un polinomi en z amb coeficients en λ , h . Construint els determinants de Hurwitz obtenim polinomis H_1, \dots, H_s , o bé en κ , ξ o bé en λ , h , i podem procedir a estudiar els possibles signes combinant l'estudi simultani dels polítops de Newton de tots ells.

Un exemple molt senzill ve donat per una xarxa que modela el transport enzimàtic d'ions de calci [44]:



on X_1 és la concentració de calci citosòlic $[\text{Ca}^{++}]$, X_2 és la concentració de calci al reticle endoplasmàtic, X_3 és la concentració de l'enzim catalitzant el transport i X_4 representa una espècie intermediària.

El sistema d'equacions diferencials amb la llei d'acció de masses és

$$\begin{aligned} \dot{X}_1 &= \kappa_1 - \kappa_2 X_1 + \kappa_3 X_1 X_2 - \kappa_4 X_1 X_3 + \kappa_5 X_4, & \dot{X}_2 &= -\kappa_3 X_1 X_2 + \kappa_6 X_4, \\ \dot{X}_3 &= -\kappa_4 X_1 X_3 + \kappa_5 X_4 + \kappa_6 X_4, & \dot{X}_4 &= \kappa_4 X_1 X_3 - \kappa_5 X_4 - \kappa_6 X_4, \end{aligned}$$

que té una llei de conservació $x_3 + x_4 = c$ (en particular la xarxa no és conservativa). La varietat de punts d'equilibri positius \mathcal{E}_κ admet una parametrització en la variable $\xi = x_4 \in \mathbb{R}_{>0}$ donada per

$$x_1 = \frac{\kappa_1}{\kappa_2}, \quad x_2 = \frac{\kappa_2 \kappa_6 \xi}{\kappa_1 \kappa_3}, \quad x_3 = \frac{\kappa_2 (\kappa_5 + \kappa_6) \xi}{\kappa_1 \kappa_4}, \quad x_4 = \xi.$$

Els determinants de Hurwitz del polinomi característic de la jacobiana del sistema d'equacions diferencials dividit per z i avaluat a aquesta parametrització són (amb $a_1(\kappa), \dots, a_4(\kappa) > 0$):

$$\begin{aligned} H_1 &= a_1(\kappa) (\kappa_2^2 \kappa_5 \xi + \kappa_1^2 \kappa_3 + \kappa_1^2 \kappa_4 + \kappa_1 \kappa_2^2 + \kappa_1 \kappa_2 \kappa_5 + \kappa_1 \kappa_2 \kappa_6), \\ H_2 &= a_2(\kappa) (\kappa_2^4 \kappa_5 (\kappa_3 \kappa_5 + \kappa_3 \kappa_6 - \kappa_4 \kappa_6) \xi^2 + a_5(\kappa) \xi + a_3(\kappa)), \\ \alpha_3 &= a_4(\kappa) (\kappa_1 \kappa_3 (\kappa_1 \kappa_4 + \kappa_2 \kappa_5 + \kappa_2 \kappa_6)). \end{aligned}$$

Veiem que $\alpha_3, H_1 > 0$ per a tota elecció de $\xi > 0$ i $\kappa \in \mathbb{R}_{>0}^6$. El polinomi H_2 pot anullar-se si i només si $(\kappa_3 \kappa_5 + \kappa_3 \kappa_6 - \kappa_4 \kappa_6) < 0$ o, equivalentment,

$$\kappa_3 < \frac{\kappa_6 \kappa_4}{\kappa_5 + \kappa_6}. \quad (27)$$

Usant el criteri de Liu (i comprovant a part que el paràmetre c ens serveix com a paràmetre de bifurcació), concloem que la xarxa admet una bifurcació de Hopf per a algun valor de c si i només si es compleix (27).

Aquesta estratègia per a estudiar la biestabilitat i les bifurcacions de Hopf és molt més elaborada comparada amb l'estudi de multiestacionarietat de la secció 3, ja que els determinants de Hurwitz fàcilment esdevenen molt grans, amb milions de termes pel fet que provenen de determinants en els coeficients del polinomi característic, que a la vegada provenen de la suma de menors! Tot i així, aquesta estratègia ens permet concloure biestabilitat i estudiar bifurcacions de Hopf en situacions favorables. El lector pot llegir més sobre aquesta estratègia per a biestabilitat i bifurcacions de Hopf a [28, 69] i en molts dels estudis de xarxes concretes en què s'han aplicat aquestes eines, per exemple a [14, 20, 59].

Al llarg de l'article hem anat indicant que hi ha encara bastantes preguntes obertes sobre els cicles de fosforilació en ℓ llocs. Per una banda, no sabem el nombre màxim de punts d'equilibri que podem obtenir (es conjectura que són $2\ell - 1$), no coneixem la regió de multiestacionarietat per al cicle dual, ni tan sols la projecció a l'espai de les κ , i, finalment, no sabem si el cicle dual admet bifurcacions de Hopf! El criteri de Liu en aquest cas és difícil de comprovar, ja que tant α_n com H_{n-1} tenen coeficients dels dos signes, i són molt grans, i no s'ha pogut decidir si simultàniament H_{n-1} es pot anullar, mentre que α_n es manté positiu. En resum, encara hi ha moltes preguntes interessants per contestar sobre els cicles de fosforilació, tant des del punt de vista matemàtic com biològic. Resoldre les preguntes implica introduir eines matemàtiques noves, que segurament seran rellevants per a l'estudi d'altres sistemes. Us hi animeu?

Agraïments

Aquest article ha rebut el suport de l'Independent Research Fund de Dinamarca i de la Unió Europea a través del projecte ERC-2021-COG-101044561, POSALG. Les opinions expressades en aquest article són de l'autora i no reflecteixen necessàriament les de la Unió Europea.

Referències

- [1] ANDERSON, D. F. «Global asymptotic stability for a class of nonlinear chemical equations». *SIAM J. Appl. Math.*, 68 (5) (2008), 1464–1476.
- [2] ANDERSON, D. F.; CRACIUN, G.; KURTZ, T. G. «Product-form stationary distributions for deficiency zero chemical reaction networks». *Bull. Math. Biol.*, 72 (8) (2010), 1947–1970.
- [3] ANDRADAS, C. «Polinomis positius i desigualtats polinomials». *Butlletí de la Societat Catalana de Matemàtiques*, 20 (1) (2005), 7–18.
- [4] BASU, S.; POLLACK, R.; ROY, M.-F. *Algorithms in Real Algebraic Geometry*. 2a ed. Berlín: Springer-Verlag, 2006. (Algorithms and Computation in Mathematics; 10)
- [5] BEN-ISRAEL, A. «Notes on linear inequalities. I. The intersection of the nonnegative orthant with complementary orthogonal subspaces». *J. Math. Anal. Appl.*, 9 (1964), 303–314.
- [6] BERNSTEIN, D. N. «The number of roots of a system of equations». *Funkcional. Anal. i Priložen.*, 9 (3) (1975), 1–4. [En rus]
- [7] BIHAN, F.; DICKENSTEIN, A.; FORSGÅRD, J. «Optimal Descartes' rule of signs for systems supported on circuits». *Math. Ann.*, 381 (3-4) (2021), 1283–1307.
- [8] BIHAN, F.; DICKENSTEIN, A.; GIAROLI, M. «Lower bounds for positive roots and regions of multistationarity in chemical reaction networks». *J. Algebra*, 542 (2020), 367–411.
- [9] BIHAN, F.; SANTOS, F.; SPAENLEHAUER, P.-J. «A polyhedral method for sparse systems with many positive solutions». *SIAM J. Appl. Algebra Geom.*, 2 (4) (2018), 620–645.
- [10] BIHAN, F.; SOTTILE, F. «New fewnomial upper bounds from Gale dual polynomial systems». *Mosc. Math. J.*, 7 (3) (2007), 387–407.
- [11] BLEKHERMAN, G. «Nonnegative polynomials and sums of squares». A: *Semidefinite Optimization and Convex Algebraic Geometry*. Filadèlfia, PA: SIAM, 2013, 159–202. (MOS-SIAM Ser. Optim.; 13)
- [12] BOROS, B. «On the existence of the positive steady states of weakly reversible deficiency-one mass action systems». *Math. Biosci.*, 245 (2) (2013), 157–170.

- [13] CAPPELLETTI, D.; WIUF, C. «Product-form Poisson-like distributions and complex balanced reaction systems». *SIAM J. Appl. Math.*, 76 (1) (2016), 411-432.
- [14] CONRADI, C.; FELIU, E.; MINCHEVA, M. «On the existence of Hopf bifurcations in the sequential and distributive double phosphorylation cycle». *Math. Biosci. Eng.*, 17 (1) (2020), 494-513.
- [15] CONRADI, C.; FELIU, E.; MINCHEVA, M.; WIUF, C. «Identifying parameter regions for multistationarity». *PLoS Comput. Biol.*, 13 (10) (2017), e1005751.
- [16] CONRADI, C.; FLOCKERZI, D. «Switching in mass action networks based on linear inequalities». *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.*, 11 (1) (2012), 110-134.
- [17] CONRADI, C.; FLOCKERZI, D.; RAISCH, J.; STELLING, J. «Subnetwork analysis reveals dynamic features of complex (bio)chemical networks». *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 104 (49) (2007), 19175-19180.
- [18] CONRADI, C.; IOSIF, A.; KAHLE, T. «Multistationarity in the space of total concentrations for systems that admit a monomial parametrization». *Bull. Math. Biol.*, 81 (10) (2019), 4174-4209.
- [19] CONRADI, C.; MINCHEVA, M. «Catalytic constants enable the emergence of bistability in dual phosphorylation». *Journal of The Royal Society Interface*, 11 (95) (2014).
- [20] CONRADI, C.; MINCHEVA, M.; SHIU, A. «Emergence of oscillations in a mixed-mechanism phosphorylation system». *Bull. Math. Biol.*, 81 (6) (2019), 1829-1852.
- [21] CORNISH-BOWDEN, A. *Fundamentals of Enzyme Kinetics*. 3a ed. Londres: Portland Press, 2004.
- [22] COX, D.; LITTLE, J.; O'SHEA, D. *Ideals, Varieties, and Algorithms. An Introduction to Computational Algebraic Geometry and Commutative Algebra*. 3a ed. Nova York: Springer, 2007. (Undergraduate Texts in Mathematics)
- [23] CRACIUN, G.; DICKENSTEIN, A.; SHIU, A.; STURMFELS, B. «Toric dynamical systems». *J. Symbolic Comput.*, 44 (11) (2009), 1551-1565.
- [24] CRACIUN, G.; PANTEA, C. «Identifiability of chemical reaction networks». *J. Math. Chem.*, 44 (1) (2008), 244-259.
- [25] DESCARTES, R. *La Géométrie*. 1637.
- [26] EL KAHOU, M.; WEBER, A. «Deciding Hopf bifurcations by quantifier elimination in a software-component architecture». *J. Symbolic Comput.*, 30 (2) (2000), 161-179.
- [27] ELIZALDE, S. «Combinatòria i biologia: funcions d'inferència i alineació de seqüències». *Butlletí de la Societat Catalana de Matemàtiques*, 21 (1) (2006), 39-52.
- [28] ERRAMI, H.; EISWIRTH, M.; GRIGORIEV, D.; SEILER, W. M.; STURM, T.; WEBER, A. «Detection of Hopf bifurcations in chemical reaction networks using convex coordinates». *J. Comput. Phys.*, 291 (2015), 279-302.

- [29] FEINBERG, M. «On chemical kinetics of a certain class». *Arch. Rational Mech. Anal.*, 46 (1972), 1–41.
- [30] FEINBERG, M. «Complex balancing in general kinetic systems». *Arch. Rational Mech. Anal.*, 49 (1972), 187–194.
- [31] FEINBERG, M. «Chemical reaction network structure and the stability of complex isothermal reactors—I. The deficiency zero and deficiency one theorems». *Chemical Engineering Science*, 42 (10) (1987), 2229–2268.
- [32] FEINBERG, M. «Chemical reaction network structure and the stability of complex isothermal reactors—II. Multiple steady states for networks of deficiency one». *Chemical Engineering Science*, 43 (1) (1988), 1–25.
- [33] FEINBERG, M. «The existence and uniqueness of steady states for a class of chemical reaction networks». *Arch. Rational Mech. Anal.*, 132 (4) (1995), 311–370.
- [34] FEINBERG, M. *Foundations of Chemical Reaction Network Theory*. Cham: Springer, 2019. (Applied Mathematical Sciences; 202)
- [35] FELIU, E.; HENRIKSSON, O.; PASCUAL-ESCUADERO, P. «Dimension and degeneracy in polynomial systems coming from reaction networks». En preparació (2023).
- [36] FELIU, E.; KAIHNSA, N.; DE WOLFF, T.; YÜRÜK, O. «Parameter region for multistationarity in n -site phosphorylation networks». Preprint (2022). arXiv:2206.08908.
- [37] FELIU, E.; KAIHNSA, N.; DE WOLFF, T.; YÜRÜK, O. «The kinetic space of multistationarity in dual phosphorylation». *J. Dynam. Differential Equations*, 34 (2) (2022), 825–852.
- [38] FELIU, E.; RENDALL, A. D.; WIUF, C. «A proof of unlimited multistability for phosphorylation cycles». *Nonlinearity*, 33 (11) (2020), 5629–5658.
- [39] FELIU, E.; TELEK, M. L. «On generalizing Descartes' rule of signs to hypersurfaces». *Adv. Math.*, 408 (2022), part A, article núm. 108582, 29 p.
- [40] FELIU, E.; WIUF, C. «Variable elimination in chemical reaction networks with mass-action kinetics». *SIAM J. Appl. Math.*, 72 (4) (2012), 959–981.
- [41] FELIU, E.; WIUF, C. «Variable elimination in post-translational modification reaction networks with mass-action kinetics». *J. Math. Biol.*, 66 (1-2) (2013), 281–310.
- [42] FLOCKERZI, D.; HOLSTEIN, K.; CONRADI, C. « n -site phosphorylation systems with $2n - 1$ steady states». *Bull. Math. Biol.*, 76 (8) (2014), 1892–1916.
- [43] GANTMACHER, F. R. *The Theory of Matrices*. Vol. 1, 2. Nova York: Chelsea Publishing Co., 1959. [Traduït per K. A. Hirsch]
- [44] GATERMANN, K.; EISWIRTH, M.; SENSSE, A. «Toric ideals and graph theory to analyze Hopf bifurcations in mass action systems». *J. Symbolic Comput.*, 40 (6) (2005), 1361–1382.

- [45] GAWRILOW, E.; JOSWIG, M. «polymake: a framework for analyzing convex polytopes». A: *Polytopes – Combinatorics and Computation*. Basilea: Birkhäuser, 2000, 43–73. (DMV Sem.; 29)
- [46] GULDBERG, C.; WAAGE, P. «Studies concerning affinity». *Forhandlinger i Videnskabs-Selskabet i Christiania* (1864), 35.
- [47] GUNAWARDENA, J. «A linear framework for time-scale separation in nonlinear biochemical systems». *PLoS One*, 7 (5) (2012), e36321.
- [48] GUNAWARDENA, J. «Some lessons about models from Michaelis and Menten». *Mol. Biol. Cell*, 23 (4) (2012), 517–519.
- [49] HORN, F.; JACKSON, R. «General mass action kinetics». *Arch. Rational Mech. Anal.*, 47 (1972), 81–116.
- [50] ILIMAN, S.; DE WOLFF, T. «Amoebas, nonnegative polynomials and sums of squares supported on circuits». *Res. Math. Sci.*, 3 (2016), article núm. 9, 35 p.
- [51] JI, H. «Uniqueness of equilibria for complex chemical reaction networks». Tesi de màster (2011).
- [52] JOSHI, B.; SHIU, A. «Atoms of multistationarity in chemical reaction networks». *J. Math. Chem.*, 51 (1) (2013), 153–178.
- [53] JOSHI, B.; SHIU, A. «A survey of methods for deciding whether a reaction network is multistationary». *Math. Model. Nat. Phenom.*, 10 (5) (2015), 47–67.
- [54] KOTHAMACHU, V. B.; FELIU, E.; CARDELLI, L.; SOYER, O. S. «Unlimited multistability and Boolean logic in microbial signalling». *Journal of The Royal Society Interface*, 12 (108) (2015), 20150234.
- [55] KURTZ, T. G. «The relationship between stochastic and deterministic models for chemical reactions». *J. Chem. Phys.*, 57 (7) (1972), 2976–2978.
- [56] LIU, W. M. «Criterion of Hopf bifurcations without using eigenvalues». *J. Math. Anal. Appl.*, 182 (1) (1994), 250–256.
- [57] MÜLLER, S.; FELIU, E.; REGENSBURGER, G.; CONRADI, C.; SHIU, A.; DICKENSTEIN, A. «Sign conditions for injectivity of generalized polynomial maps with applications to chemical reaction networks and real algebraic geometry». *Found. Comput. Math.*, 16 (1) (2016), 69–97.
- [58] NAM, K.-M.; GYORI, B. M.; AMETHYST, S. V.; BATES, D. J.; GUNAWARDENA, J. «Robustness and parameter geography in post-translational modification systems». *PLoS Comput. Biol.*, 16 (5) (2020), e1007573.
- [59] OBATAKE, N.; SHIU, A.; TANG, X.; TORRES, A. «Oscillations and bistability in a model of ERK regulation». *J. Math. Biol.*, 79 (4) (2019), 1515–1549.
- [60] PANTEA, C.; KOEPL, H.; CRACIUN, G. «Global injectivity and multiple equilibria in uni- and bi-molecular reaction networks». *Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. B*, 17 (6) (2012), 2153–2170.

- [61] PÉREZ MILLÁN, M.; DICKENSTEIN, A.; SHIU, A.; CONRADI, C. «Chemical reaction systems with toric steady states». *Bull. Math. Biol.*, 74 (5) (2012), 1027–1065.
- [62] REZNICK, B. «Forms derived from the arithmetic-geometric inequality». *Math. Ann.*, 283 (3) (1989), 431–464.
- [63] SÁEZ, M.; WIUF, C.; FELIU, E. «Nonnegative linear elimination for chemical reaction networks». *SIAM J. Appl. Math.*, 79 (6) (2019), 2434–2455.
- [64] THE SAGE DEVELOPERS. «SageMath, the Sage Mathematics Software System (Version 9.2)». (2021). <https://www.sagemath.org>.
- [65] SHAFAREVICH, I. R. *Basic Algebraic Geometry*. Nova York-Heidelberg: Springer-Verlag, 1974. (Die Grundlehren der mathematischen Wissenschaften; 213) [Traduït del rus per K. A. Hirsch]
- [66] SHIU, A.; STURMFELS, B. «Siphons in chemical reaction networks». *Bull. Math. Biol.*, 72 (6) (2010), 1448–1463.
- [67] TELEK, M. L.; FELIU, E. «Topological descriptors of the parameter region of multistationarity: deciding upon connectivity». *PLoS Comput. Biol.*, 19 (3) (2023), 1–38.
- [68] THOMSON, M.; GUNAWARDENA, J. «Unlimited multistability in multisite phosphorylation systems». *Nature*, 460 (2009), 274–277.
- [69] TORRES, A.; FELIU, E. «Detecting parameter regions for bistability in reaction networks». *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.*, 20 (2020), 1–37.
- [70] VOL'PERT, A. I. «Differential equations on graphs». *Math. USSR-Sb.*, 17 (1972), 571–582.
- [71] WANG, L.; SONTAG, E. «On the number of steady states in a multiple futile cycle». *J. Math. Biol.*, 57 (1) (2008), 29–52.
- [72] WANG, X. «A simple proof of Descartes's rule of signs». *Amer. Math. Monthly*, 111 (6) (2004), 525–526.

DEPARTMENT OF MATHEMATICAL SCIENCES,
UNIVERSITY OF COPENHAGEN
UNIVERSITETSPARKEN 5, 2100 KØBENHAVN, DANMARK
efeliu@math.ku.dk