



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Matemática

Tesis de Licenciatura

FOSFORILACIÓN EN N SITIOS CON $2N-1$ SOLUCIONES DE ESTADO
ESTACIONARIO

Ezequiel Levy Yeyati Fattori

Directora: Alicia Dickenstein

Noviembre de 2024

Agradecimientos

A Alicia Dickenstein, por proponerme el problema aquí resuelto y por dirigir mi tesis.

A Mercedes Pérez Millán y a Rocío Balderrama por ser jurados de mi tesis.

A Guillermo Durán, por trabajar en conectar a la facultad de exactas con la industria y con el ámbito laboral.

A los amigos y colegas de la facultad de exactas por los buenos momentos pasados juntos durante y después de haber cursado mis estudios, en especial a Mateo, Anamilla, Sebastián, Lucía y Martín.

A Gustavo Villena, querido maestro y amigo desde aquellos días.

A la Universidad de Buenos Aires y a la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, por la educación que he recibido.

Introducción

Esta tesis de licenciatura surge en el contexto de un área de la matemática que tiene aplicaciones interdisciplinarias a la química biológica. Estudiamos las soluciones de estado estacionario para un problema particular y muy conocido de redes de reacciones bioquímicas. Más en concreto, tratamos de encontrar coeficientes de velocidad de reacción que definen al sistema, de forma tal que este tenga el máximo posible de estados estacionarios distintos.

Muchos modelos en ciencias e ingeniería se expresan como conjuntos de soluciones de sistemas de ecuaciones polinómicas, es decir, como variedades algebraicas afines.

Una red de reacciones es un modelo utilizado para describir la evolución de sistemas bioquímicos compuestos por varios tipos de moléculas que están presentes en un medio y reaccionan entre sí combinándose o dividiéndose siguiendo el principio de la cinética de acción de masas. La cinética de acción de masas describe el comportamiento de una reacción química, afirmando que la velocidad de la reacción es directamente proporcional al producto de las concentraciones de los reactivos. Esto conduce a modelos de ecuaciones diferenciales no lineales que describen la dinámica de la concentración de moléculas en función del tiempo.

Para modelar un problema como este se consideran tres elementos fundamentales. Las **especies** (X_1, \dots, X_n) son todos los tipos distintos de moléculas que aparecen en las reacciones y sus concentraciones se denotan respectivamente por letras minúsculas (x_1, \dots, x_n) . Los **complejos** (Y_1, \dots, Y_k) son combinaciones lineales enteras no negativas de especies, que representan los reactivos y productos de una ecuación de reacción química; sus coeficientes se denotan respectivamente como (y_1, \dots, y_k) . Finalmente, las **reacciones** $(Y_i \rightarrow Y_j, \kappa_{ij})$ son aristas dirigidas entre dos complejos, y cada reacción está asociada a una constante de velocidad de reacción (un coeficiente real positivo).

Utilizando esta notación, las derivadas temporales de las concentraciones de todas las especies presentes en la red se pueden expresar en toda generalidad como:

$$\frac{dx}{dt} = \sum_{y_i \rightarrow y_j} \kappa_{ij} x^{y_i} (y_j - y_i), \quad (1)$$

donde las expresiones de la derecha son polinomios de $\mathbb{R}[x]$. Debido a que la derivada del vector de especies x está contenida en el subespacio S generado por las diferencias de complejos para todas las reacciones $S = \langle y_i - y_j : Y_i \rightarrow Y_j \rangle$, entonces las trayectorias de x dadas ciertas condiciones iniciales, están contenidas, para t en el intervalo de definición, en un subespacio afín de la forma $S_T = \{x \in \mathbb{R}^n : l_1(x) = T_1, \dots, l_s(x) = T_s\}$, donde l_i son formas lineales. La interpretación habitual que se le da a las cantidades T_i es que son las sumas totales de ciertos tipos de moléculas que aparece en las especies. Cada una de las ecuaciones así expresadas se llama una **ecuación de conservación**

para esa molécula.

En este tipo de sistemas es común encontrar los llamados estados estables o estacionarios, que son estados del sistema donde las derivadas de las concentraciones son cero para cada x_i :

$$\frac{dx_i}{dt} = p_i(x) = 0 \quad (2)$$

Esto significa que el sistema no cambia al partir de estos estados, y en algunos casos también exhibe convergencia o tiende hacia ellos cuando parte de otro lugar. Los estados estacionarios son básicos para describir la dinámica.

Si solo interesa estudiar los posibles estados estacionarios, el estado inicial no importa a priori, pero sí importan las relaciones de conservación, es decir la cantidad total de cada tipo de molécula presente en las especies, ya que estas cantidades se conservan partiendo desde un estado inicial y determinan las sumas totales.

Para una red de reacciones, una vez que se han fijado las relaciones de conservación, se dice que un sistema que tiene más de un posible estado estacionario positivo en S_T exhibe **multiestacionariedad**.

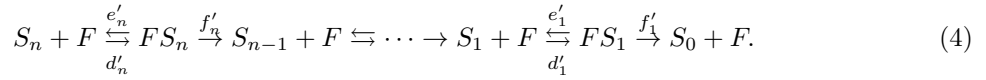
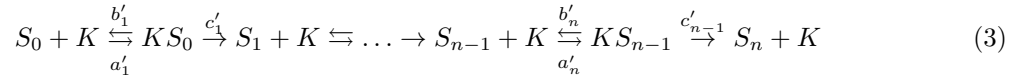
Nuestro problema concreto es la fosforilación distributiva secuencial de n sitios. La fosforilación es la unión de un grupo fosfato a una molécula. Este proceso y su inverso, la desfosforilación, son comunes en biología. Muchas proteínas tienen varios puntos de unión donde puede ocurrir la fosforilación, y diferentes combinaciones de fosforilaciones en la misma proteína generalmente alteran su función sustancialmente y de diferentes maneras. La fosforilación distributiva secuencial de n sitios es un modelo matemático entre otros que describe el progreso en el tiempo de este proceso para algunas proteínas.

El modelo consta de las siguientes especies:

- **Sustratos fosforilados:** Una proteína base S puede tener hasta n fosforilaciones sucesivas. Se supone que cada sitio de fosforilación es funcionalmente igual y el orden de fosforilación no importa, solo el recuento total de pasos de fosforilación. La desfosforilación puede ocurrir como lo contrario de este proceso. Entonces, la misma proteína se representa como una especie diferente en la red según cuántos grupos fosfato estén unidos a ella: S_0, S_1, \dots, S_n . En las ecuaciones representamos las concentraciones de estas especies con las variables x_i
- **Quinasa:** Se trata de moléculas de enzimas llamadas quinasas. Esta enzima une a un sustrato como un paso previo necesario para producir una ocurrencia de fosforilación. Luego se separa de ella. En las ecuaciones representamos la concentraciones de quinasa con v .
- **Fosfatasa:** Se trata de moléculas de enzimas llamadas fosfatasas. Esta enzima se une a un sustrato como un paso previo necesario para producir una ocurrencia de desfosforilación. Luego se separa de ella. En las ecuaciones representamos la concentración de fosfatasa con w .
- **Complejos quinasa-sustrato:** Estas especies (que forman complejos monomoleculares) son un paso intermedio necesario antes de que una proteína obtenga una fosforilación adicional. Una enzima quinasa se une a la proteína para formar una especie intermedia, y sólo después de alcanzar este estado la proteína queda disponible para unirse a otro grupo fosfato y simultáneamente liberarse de la enzima. Estos complejos son especies diferentes dependiendo del número de fosforilaciones de la proteína subyacente: KS_0, KS_1, \dots, KS_n . En las ecuaciones representamos las concentraciones de estas moléculas con las variables y_i .

- **Complejos fosfatasa-sustrato:** Estas especies (que forman complejos monomoleculares) son un paso intermedio necesario antes de que una proteína libere un grupo fosfato y disminuya su cantidad total de fosforilaciones. Una enzima fosfatasa se une a la proteína para formar un complejo, y sólo después de alcanzar este estado la proteína puede liberar un grupo fosfato y simultáneamente liberarse de la enzima. Estos complejos son especies diferentes dependiendo del número de fosforilaciones de la proteína subyacente: FS_1, \dots, FS_n . En las ecuaciones representamos las concentraciones de estas moléculas con las variables z_i .

La descripción de los complejos y las reacciones se puede apreciar en el siguiente grafo dirigido que representa a las ecuaciones químicas, representamos con b'_i, a'_i, d'_i, e'_i las distintas constantes de reacción:



Utilizando las notaciones anteriores para las concentraciones de las distintas especies químicas, las ecuaciones diferenciales de la red de reacción son las siguientes:

$$\begin{aligned} \dot{x}_i = & -a'_{i+1} vx_i + b'_{i+1} y_{i+1} + c'_i y_i \\ & -d'_i wx_i + e'_i z_i + f'_{i+1} z_{i+1} \end{aligned} \quad (5)$$

$$\dot{y}_i = a'_i vx_{i-1} - b'_i y_i - c'_i y_i \quad (6)$$

$$\dot{z}_i = d'_i wx_i - e'_i z_i - f'_i z_i \quad (7)$$

$$\dot{v} = - \sum_{i=0}^{n-1} a'_{i+1} vx_i + \sum_{i=1}^n b'_i y_i + \sum_{i=1}^n c'_i y_i \quad (8)$$

$$\dot{w} = - \sum_{i=1}^n d'_i wx_i + \sum_{i=1}^n e'_i z_i + \sum_{i=1}^n f'_i z_i, \quad (9)$$

donde, para tener una escritura homogénea, las constantes de reacción con índices 0 y $n+1$ son iguales a 0.

Enfatizamos que a diferencia de la notación empleada por otros autores, nosotros elegimos los subíndices de las concentraciones de complejos y_i, z_i para que los subíndices coincidan para los dos complejos que se encuentran en la red de reacción entre dos ocurrencias sucesivas de sustratos fosforilados. El precio a pagar de esta elección, es que y_i queda asociado a la concentración de KS_{i-1} , lo cual puede resultar poco intuitivo para otros autores.

Una base de relaciones de conservación para este problema son las siguientes, donde K, F, S son las cantidades totales de quinasa, fosfatasa y sustrato, respectivamente:

$$K = v + \sum_{i=1}^n y_i \quad (10)$$

$$F = w + \sum_{i=1}^n z_i \quad (11)$$

$$S = \sum_{i=0}^n x_i + \sum_{i=1}^n y_i + \sum_{i=1}^n z_i. \quad (12)$$

El **objetivo que abordamos en esta tesis** es determinar valores de los coeficientes

$$(a'_i, b'_i, c'_i, d'_i, e'_i, f'_i, K, F, S)$$

como parámetros de tal manera que todos los polinomios del sistema de ecuaciones diferenciales junto con las ecuaciones de conservación tengan $2n - 1$ posibles estados estacionarios positivos (llamados estados estacionarios *estequiométricamente compatibles*).

Esta cuestión es un problema que permanecía abierto desde hace largo tiempo en el área, y es de gran interés porque la fosforilación secuencial en n sitios es una de las redes de reacciones más estudiadas, que se usa frecuentemente también como ejemplo o punto de referencia para desarrollos teóricos.

A continuación presentamos un breve resumen del contenido de cada sección de esta tesis:

- **Capítulo 1:** En este capítulo presentamos los preliminares teóricos y explicamos los resultados de otro trabajo que usamos como punto de partida para nuestra demostración.
- **Capítulo 2:** En este capítulo analizamos una variedad de trabajos previos de otros autores que abordan el problema, y explicamos los avances y las limitaciones de cada uno.
- **Capítulo 3:** En este capítulo derivamos un sistema que es equivalente al sistema original, pero que sigue una estructura o patrón particular que nos permitirá luego instrumentar nuestra estrategia de demostración.
- **Capítulo 4:** En este capítulo presentamos y demostramos nuestra solución al problema, que aplica para todo valor de n .
- **Capítulo 5:** En este capítulo presentamos un ejemplo numérico para resolver el caso $n = 5$ que refleja de una forma bastante fiel el método empleado en la demostración. El caso $n = 5$ es el primer valor de n para el cual aún no se habían encontrado previamente ejemplos numéricos de $2n - 1 = 9$ soluciones.

Capítulo 1

El punto de partida

En este capítulo introduciremos los conceptos teóricos básicos y resultados previos sobre los cuales nos apoyaremos para construir nuestra solución al problema.

La red de reacción de fosforilación en n sitios que ya hemos introducido pertenece a una clase más amplia de redes de reacción que han sido definidas y estudiadas por Alicia Dickenstein y Mercedes Pérez Millán en el trabajo [6]. Esta familia de redes reciben el nombre de sistemas MESSI, de acuerdo a la siguiente definición:

Definición 1.0.1. Una red de reacciones se dice que es una **red de tipo MESSI** si existe una partición del conjunto de especies \mathcal{P} :

$$\mathcal{P} = \mathcal{P}^{(0)} \sqcup \dots \sqcup \mathcal{P}^{(m)} \quad (1.1)$$

con $m \geq 1$ (bajo unión disjunta), de forma tal que los complejos y las reacciones presentes cumplen las condiciones enumeradas a continuación:

Llamamos a las cardinalidades $\#\mathcal{P}^{(0)} = p$, $\#\mathcal{P}^{(\alpha)} = n_\alpha$ y llamamos $n = \sum_{\alpha > 0} n_\alpha$. Está permitido que $p = 0$, pero se asume que $n_\alpha > 0$.

Las especies presentes en $\mathcal{P}^{(0)}$ son llamadas especies intermediarias, y las especies presentes en $\mathcal{P} \setminus \mathcal{P}^{(0)}$ son llamadas especies núcleo.

El conjunto de complejos admitidos también se divide en dos grupos disjuntos. Los complejos intermediarios son aquellos complejos que consisten de una única especie intermediaria que solo aparece en dicho complejo. Los complejos núcleo son aquellos que son mono o bimoleculares y consisten de una o dos especies núcleo. Cuando un complejo núcleo consiste de dos especies X_i, X_j , estas deben pertenecer a dos partes distintas $\mathcal{P}^{(\alpha)}, \mathcal{P}^{(\beta)}, \alpha \neq \beta$.

Decimos que un complejo y reacciona en otro y' por medio de intermediarios ya sea si existe una reacción directa $y \rightarrow y'$ o bien si existe una cadena de reacciones entre ambos que solo pasa por complejos intermediarios. Esta situación se denota como $y \rightarrow_\circ y'$.

Los complejos intermediarios cumplen que para cada complejo intermediario y existen complejos núcleo y_{c1}, y_{c2} con $y_{c2} \rightarrow_\circ y \rightarrow_\circ y_{c1}$.

Si tres especies se encuentran relacionadas por $X_i + X_j \rightarrow_\circ X_k$ ó $X_k \rightarrow_\circ X_i + X_j$, entonces X_k es una especie intermediaria.

Si dos especies núcleo se relacionan por medio de $X_i \rightarrow_\circ X_j$, entonces ambas deben pertenecer a la misma parte.

Si cuatro especies núcleo se relacionan por medio de $X_i + X_j \rightarrow_\circ X_k + X_l$, entonces o bien X_i, X_k están contenidos en una misma parte e igualmente X_j, X_l , o bien esto sucede con X_i, X_l y X_j, X_k .

—

En el mismo trabajo [6], Teorema 4.1, las autoras prueban que en sistemas MESSI que cumplen ciertas hipótesis bastante amplias sobre la forma de su grafo de reacciones, dada cualquier elección de una especie dentro de cada partición $i_\alpha \in \mathcal{P}^\alpha$, todas las especies núcleo pueden expresarse como funciones racionales de las concentraciones x_{i_α} de dichas especies escogidas.

Adicionalmente, definen una operación $G \mapsto G_1$ sobre redes de reacciones, que resumidamente se trata de proyectar una red G sobre otra G_1 que es igual a G con la salvedad de que las especies intermedias están removidas o colapsadas, y las constantes de reacción originales se componen entre sí de forma tal que los estados estacionarios de G_1 estén en relación biyectiva $\pi(u, x) = x$ con los de G .

En el Teorema 4.7 del mismo trabajo, dan condiciones sobre la red G bajo las cuales la inversa de esta biyección π^{-1} es tal que las especies intermedias quedan expresadas como funciones monomiales de las especies núcleo.

Todas estas hipótesis se cumplen para el sistema de fosforilación en n sitios, y el resultado se pueden llevar aun más lejos. En [1] Bihan, Dickenstein y Giaroli demuestran que los sistemas de fosforilación en n sitios son sistemas MESSI s-tóricos y encuentran un conjunto de ecuaciones binomiales que después de ser manipuladas algebraicamente les permiten parametrizar todas las especies en los estados estacionarios positivos mediante monomios que incluyen únicamente a las variables x_0, v, w .

La parametrización mencionada en el parrafo anterior será entonces nuestro punto de partida. Usaremos esa parametrización para sustituir la totalidad de las variables del sistema original por monomios en x_0, v, w obteniendo un sistema cuyos estados estacionarios están en biyección con los del sistema original.

Cambio de notación

Cambiaremos a la notación utilizada en [1] para explicar los pasos iniciales en la deducción de nuestro conjunto equivalente de ecuaciones. En el lado derecho de cada una de las siguientes flechas se encuentra la notación usada por nosotros, y en el lado izquierdo la notación usada en [1]:

$$\begin{aligned}
 S_i &\leftarrow S_i, \\
 s_i &\leftarrow x_i, \quad y_i \leftarrow y_{i+1}, \quad e \leftarrow v \\
 u_i &\leftarrow z_{i+1}, \quad f \leftarrow w \\
 k_{\text{on},i} &\leftarrow a'_{i+1}, \quad k_{\text{off},i} \leftarrow b'_{i+1}, \quad k_{\text{cat},i} \leftarrow c'_{i+1} \\
 l_{\text{on},i} &\leftarrow d'_{i+1}, \quad l_{\text{off},i} \leftarrow e'_{i+1}, \quad l_{\text{cat},i} \leftarrow f'_{i+1} \\
 S_{\text{tot}} &\leftarrow S, \quad E_{\text{tot}} \leftarrow K, \quad F_{\text{tot}} \leftarrow F
 \end{aligned}$$

Usando esta notación, el problema de fosforilación distributiva secuencial de n sitios se puede escribir como:

$$S_0 + E \xrightleftharpoons[k_{\text{on},0}]{k_{\text{off},0}} ES_0 \xrightarrow{k_{\text{cat},0}} S_1 + E \rightleftharpoons \dots \rightarrow S_{n-1} + E \xrightleftharpoons[k_{\text{on},n-1}]{k_{\text{off},n-1}} ES_{n-1} \xrightarrow{k_{\text{cat},n-1}} S_n + E \quad (1.2)$$

$$S_n + F \xrightleftharpoons[l_{\text{on},n-1}]{l_{\text{off},n-1}} FS_n \xrightarrow{l_{\text{cat},n-1}} S_{n-1} + F \rightleftharpoons \dots \rightarrow S_1 + F \xrightleftharpoons[l_{\text{on},0}]{l_{\text{off},0}} FS_1 \xrightarrow{l_{\text{cat},0}} S_0 + F. \quad (1.3)$$

La tupla (x_0, v, w) se convierte en (s_0, e, f) usando esta notación, y la parametrización probada en [1] Bihan, Dickenstein y Giaroli es:

$$s_i = T_{i-1} \frac{s_0 e^i}{f^i}, \quad i = 1, \dots, n \quad (1.4)$$

$$y_i = K_i T_{i-1} \frac{s_0 e^{i+1}}{f^i}, \quad i = 0, \dots, n-1 \quad (1.5)$$

$$u_i = L_i T_i \frac{s_0 e^{i+1}}{f^i}, \quad i = 0, \dots, n-1, \quad (1.6)$$

donde los coeficientes T, K, L están definidos por:

$$K_i = \frac{k_{\text{on},i}}{k_{\text{off},i} + k_{\text{cat},i}}, \quad i = 0, \dots, n-1 \quad (1.7)$$

$$L_i = \frac{l_{\text{on},i}}{l_{\text{off},i} + l_{\text{cat},i}}, \quad i = 0, \dots, n-1 \quad (1.8)$$

$$T_i = \prod_{j=0}^i \frac{k_{\text{cat},j} k_{\text{on},j}}{k_{\text{cat},j} + k_{\text{off},j}} \frac{l_{\text{cat},j} + l_{\text{off},j}}{l_{\text{cat},j} l_{\text{on},j}}, \quad i = 0, \dots, n-1, \quad (1.9)$$

donde se define además $T_{-1} = 1$.

Dado que la red de reacciones una vez colapsada a las especies s_0, e, f no contiene ninguna reacción, entonces cualquier tupla (s_0, e, f) es una solución del sistema de ecuaciones diferenciales igualado a cero.

Debido a que también necesitamos cumplir las leyes de conservación para resolver el problema, reemplazamos estas expresiones para las concentraciones en las leyes de conservación y obtenemos un sistema de ecuaciones que es equivalente al sistema original, suponiendo que las ecuaciones (1.4)-(1.6) también se cumplen:

$$E_{tot} = e + \sum_{i=0}^{n-1} K_i T_{i-1} \left(\frac{e}{f} \right)^i e s_0 \quad (1.10)$$

$$F_{tot} = f + \sum_{i=0}^{n-1} L_i T_i \left(\frac{e}{f} \right)^i e s_0 \quad (1.11)$$

$$S_{tot} = \sum_{i=0}^n T_{i-1} \left(\frac{e}{f} \right)^i s_0 + \sum_{i=0}^{n-1} K_i T_{i-1} \left(\frac{e}{f} \right)^i e s_0 + \sum_{i=0}^{n-1} L_i T_i \left(\frac{e}{f} \right)^i e s_0. \quad (1.12)$$

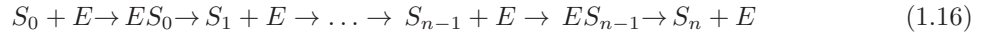
Teorema 1.0.2. *Dados $(\tilde{\alpha}_i, \tilde{\beta}_i, \tilde{\gamma}_i) \in \mathbb{R}_{>0}^3$, siempre es posible encontrar valores de los parámetros $k_{on,i}, k_{off,i}, k_{cat,i}, l_{on,i}, l_{off,i}, l_{cat,i} \in \mathbb{R}_{>0}$ de modo que se verifiquen las siguientes ecuaciones, donde escogemos por convención que $T_{-1} = 1$:*

$$\tilde{\alpha}_i = K_i T_{i-1}, \quad i = 0, \dots, n-1 \quad (1.13)$$

$$\tilde{\beta}_i = L_i T_i, \quad i = 0, \dots, n-1 \quad (1.14)$$

$$\tilde{\gamma}_i = T_{i-1}, \quad i = 0, \dots, n. \quad (1.15)$$

Es más, podemos exigir además que la tupla de parámetros de resolución cumpla las condiciones $k_{off,i}, l_{off,i} = 0$ para todo $0 \leq i \leq n-1$, es decir si los parámetros a determinar corresponden a las constantes de reacción de sistemas de fosforilación distributiva secuencial de n sitios en donde las reacciones que transforman los sustratos y la quinasa, fosfatasa en complejos no son reversibles:



La prueba de estos hechos es una comprobación algo tediosa que omitimos. La secuencia de despejes a realizar se vuelve más fácil de ver asumiendo inicialmente que $k_{off,i}, l_{off,i} = 0$ y buscando una solución para T_i, K_i, L_i . Una vez que se tiene la solución con $k_{off,i}, l_{off,i} = 0$, también es posible encontrar otras soluciones con $k'_{off,i}, l'_{off,i} > 0$ haciendo que $k'_{off,i} + k'_{cat,i} = k_{cat,i}$ y $l'_{off,i} + l'_{cat,i} = l_{cat,i}$, cuidando a su vez de mantener el cociente $k'_{cat,i}/l'_{cat,i} = k_{cat,i}/l_{cat,i}$, lo cual da lugar a los mismos valores de T_i, K_i, L_i que en la solución preliminar.

Como consecuencia de este teorema, podemos reemplazar estas variables $(\tilde{\alpha}_i, \tilde{\beta}_i, \tilde{\gamma}_i) \in \mathbb{R}_{\geq 0}^3$ por sustitución en las ecuaciones de conservación.

Habiendo completado la cita de este resultado en la notación utilizada por sus autores, volveremos a nuestra notación original:

Cambio de notación

Volveremos desde la notación utilizada en [1] Bihan, Dickenstein y Giaroli a nuestra notación original para concentraciones, constantes de velocidad de reacción y constantes de conservación.

Con los cambios de coeficientes hechos hasta el momento y retornando a nuestra antigua notación, el sistema se ve así:

$$K = v + \sum_{i=0}^{n-1} \tilde{\alpha}_i \left(\frac{v}{w} \right)^i vx_0 \quad (1.18)$$

$$F = w + \sum_{i=0}^{n-1} \tilde{\beta}_i \left(\frac{v}{w} \right)^i vx_0 \quad (1.19)$$

$$S = \sum_{i=0}^n \tilde{\gamma}_i \left(\frac{v}{w} \right)^i x_0 + \sum_{i=0}^{n-1} \tilde{\alpha}_i \left(\frac{v}{w} \right)^i vx_0 + \sum_{i=0}^{n-1} \tilde{\beta}_i \left(\frac{v}{w} \right)^i vx_0, \quad (1.20)$$

donde establecemos por convención $\tilde{\gamma}_0 = 1$.

Capítulo 2

Trabajos previos

En esta sección presentaremos un resumen de algunos de los resultados publicados por otros investigadores que consideramos relevantes en relación con el presente problema. Esta exposición no pretende ser exhaustiva: se omiten muchos resultados o autores importantes, preservando sólo la información más esencial para proporcionar al lector una idea general sobre el estado del arte.

Nuestra primera referencia es a un trabajo de relevamiento realizado por Alicia Dickenstein [5], que incluye muchos resultados sobre métodos de geometría algebraica real y computacional aplicados al estudio de redes de reacciones en química biológica.

Entre ellos destaca un resultado basado en la combinatoria de digrafos en [6] que postula condiciones suficientes para la existencia de una parametrización racional de las variedades que surgen como soluciones de una amplia clase de estos sistemas a los que pertenece nuestro sistema, a los que bautizan como sistemas MESSI, como ya señalamos. Estas parametrizaciones se pueden obtener mediante un procedimiento algorítmico, y esto es relevante ya que no todas las variedades algebraicas admiten este tipo de parametrización, lo que permite reducir el número de variables en el sistema.

En el mismo trabajo [6] se prueba un resultado que permite, a partir de un procedimiento algorítmico, determinar si un sistema MESSI que a su vez es tórico junto con otras hipótesis razonables, es o no es multiestacionario.

En otra de las publicaciones antes mencionadas [6], los autores producen una parametrización racional que permite reescribir el sistema de forma simplificada, lo que utilizaremos como punto de partida para construir nuestra solución.

También se explica en [6] otro procedimiento muy general para la clasificación de regiones paramétricas que dan lugar a diferentes números de soluciones reales positivas. El procedimiento consiste en calcular el conjunto de ceros del discriminante $D(p) = 0$, junto con los ceros de las resultantes que surgen al imponer como condición que los sistemas en $n - 1$ variables obtenidos fijando una de las variables igual a 0. En cada componente conexa del complemento de la unión de estas variedades, el número de soluciones reales es el mismo para cualquier elección de parámetros. En la práctica, estas regiones son muy difíciles de determinar.

Luego también presentan un ejemplo de un sistema parametrizado que resuelven con este método eliminando variables con bases de Gröbner. Se observa como el espacio de parámetros se separa en regiones abiertas, de las cuales hay una muy pequeña en volumen con relación al resto donde se alcanza

el máximo número posible de soluciones.

Este último procedimiento es muy interesante por su generalidad, pero en la práctica es difícil de aplicar a nuestro problema por dos motivos:

- El tamaño y la complejidad del polinomio discriminante crecen rápidamente con el grado del sistema y la cantidad de variables y parámetros que contiene, lo que dificulta su interpretación para valores grandes de n .
- El discriminante así calculado es el resultado de la ejecución de un algoritmo y, en principio, no es trazable analíticamente, lo que impide su generalización para todos los valores de n .

Nuestra segunda referencia es una obra que históricamente ha supuesto un salto en el tratamiento de este problema. Wang, Sontag en [10] reescribe el sistema de manera equivalente usando solo dos ecuaciones en dos variables u, v que son (en su propia notación):

$$G_1^{\kappa, \mathcal{C}}(u, v) = v(u\phi_1^\kappa(u) - \phi_2^\kappa(u)E_{tot}/F_{tot}) - E_{tot}/F_{tot} + u = 0 \quad (2.1)$$

$$G_2^{\kappa, \mathcal{C}}(u, v) = \phi_0^\kappa(u)\phi_2^\kappa(u)v^2 + (\phi_0^\kappa(u) - S_{tot}\phi_2^\kappa(u) + F_{tot}u\phi_1^\kappa(u) + F_{tot}\phi_2^\kappa(u))v - S_{tot}, \quad (2.2)$$

donde los $\phi_i^\kappa(u)$ son polinomios que tienen coeficientes en los parámetros del sistema original. Los paralelos de su notación (izquierda) con nuestra notación (derecha) para símbolos son: $u \leftrightarrow v/w, v \leftrightarrow x_0, E_{tot} \leftrightarrow K, F_{tot} \leftrightarrow F, S_{tot} \leftrightarrow S$.

Los autores prueban a partir de esto un resultado que ha sido fundamental como motivación de nuestro trabajo, que es el siguiente:

Teorema 2.0.1. *Para cualquiera elección de parámetros y constantes de reacción (κ, \mathcal{C}) , el sistema de fosforilación en n sitios, tiene como máximo $2n - 1$ soluciones de estado estacionario positivo estequiométricamente compatibles.*

Proof. Se presentará una versión de la demostración que contiene omisiones de las definiciones de algunos polinomios y sus coeficientes. La razón por las cuales se realizan estas omisiones es que no hacerlas implica tener que transcribir una buena parte del artículo original 2 de manera tal que contenga toda la secuencia de definiciones que conducen a la fórmula de dichos coeficientes.

La idea de la demostración es manipular los polinomios de las ecuaciones (2.1), (2.2) para acotar superiormente el número de raíces positivas que el sistema puede tener. Se comienza manipulando la ecuación (2.1) de la siguiente manera:

$$v(u\phi_1^\kappa(u) - (E_{tot}/F_{tot})\phi_2^\kappa(u)) = E_{tot}/F_{tot} - u. \quad (2.3)$$

Luego se multiplica la ecuación (2.2) por el factor $(u\phi_1^\kappa(u) - (E_{tot}/F_{tot})\phi_2^\kappa(u))^2$ y se usa esta última igualdad (2.3) para sustituir las ocurrencias de $v(u\phi_1^\kappa(u) - (E_{tot}/F_{tot})\phi_2^\kappa(u))$ por $E_{tot}/F_{tot} - u$. El resultado es una ecuación que debe cumplirse para todas las soluciones u de (2.1) y (2.2):

$$\begin{aligned}
P(u) = & \phi_0^\kappa(u)\phi_2^\kappa(u)(E_{tot}/F_{tot} - u)^2 + (\phi_0^\kappa(u) - S_{tot}\phi_2^\kappa(u) + F_{tot}u\phi_1^\kappa(u) + F_{tot}\phi_2^\kappa(u)) \\
& \times (u\phi_1^\kappa(u) - (E_{tot}/F_{tot})\phi_2^\kappa(u))(E_{tot}/F_{tot} - u) \\
& - S_{tot}(u\phi_1^\kappa(u) - (E_{tot}/F_{tot})\phi_2^\kappa(u))^2 = 0.
\end{aligned} \tag{2.4}$$

El polinomio $\phi_2^\kappa(u)$ es divisible por u , de lo cual se deduce fácilmente que $P(u)$ también es divisible por u . Por otro lado sucede también que $\text{grad}(\phi_0^\kappa), \text{grad}(\phi_2^\kappa) = n$ y $\text{grad}(\phi_1^\kappa) = n - 1$. Observando la definición de $P(u)$ se puede deducir que $\text{grad}(P) = 2n + 2$ y por lo tanto que $\text{grad}(P/u) = 2n + 1$.

Operando con los coeficientes de $\phi_0^\kappa, \phi_1^\kappa, \phi_2^\kappa$, los autores también pueden demostrar que el coeficiente principal y el coeficiente independiente de $P(u)/u$ son ambos positivos. Como el grado es $2n + 1$ impar, esto implica que $P(u)/u$ tiene una raíz negativa, y que por lo tanto no puede tener más de $2n$ raíces positivas distintas.

El resto de la demostración consiste en probar por contradicción que tampoco es posible tener exactamente $2n$ raíces positivas, por lo tanto estas son a lo sumo $2n - 1$.

Sea $Q(u) = P(u)/u$. Supongamos que existen $2n$ soluciones positivas del sistema, las cuales denotaremos como (u_i, v_i) , donde los u_i tienen orden ascendente.

Supongamos que existiera una solución con $u_i = E_{tot}/F_{tot}$. Una mirada a la definición de $P(u)$ nos permite ver que en tal caso el factor $(u\phi_1^\kappa(u) - (E_{tot}/F_{tot})\phi_2^\kappa(u))$ tendría a E_{tot}/F_{tot} como raíz, lo cual a su vez conduce a que E_{tot}/F_{tot} sea una raíz doble de $Q(u)$. Pero esto es una contradicción, ya que estamos suponiendo que existen $2n$ raíces positivas distintas u_i de $Q(u)$ y como $Q(u)$ tiene grado $2n + 1$ y una raíz negativa, entonces todas las raíces deben ser simples.

Entonces $u_i \neq E_{tot}/F_{tot}$ para todo i . Se puede utilizar entonces la fórmula de $Q(u)$ para probar que a causa de esto, $Q(E_{tot}/F_{tot}) < 0$. Por otra parte, también se puede probar con la misma fórmula que si $(u\phi_1^\kappa(u) - (E_{tot}/F_{tot})\phi_2^\kappa(u)) = 0$, entonces $Q(u) > 0$. Por lo tanto, si u^* es un cero de $(u\phi_1^\kappa(u) - (E_{tot}/F_{tot})\phi_2^\kappa(u))$, entonces no puede pertenecer al mismo intervalo de signo de $Q(u)$ que E_{tot}/F_{tot} .

Esto tiene una consecuencia muy interesante. Si continuamos bajo el supuesto de que existen $2n$ soluciones positivas del sistema, entonces los intervalos de signo de $Q(u)$ en $(0; +\infty)$ están limitados por los mismos u_i . Entonces no es posible que E_{tot}/F_{tot} se encuentre entre dos soluciones de la siguiente forma: $u_i < E_{tot}/F_{tot} < u_{i+1}$. La razón es que si se despeja v en la ecuación (2.1) se obtiene:

$$v = \frac{E_{tot}/F_{tot} - u}{u\phi_1^\kappa(u) - (E_{tot}/F_{tot})\phi_2^\kappa(u)}, \tag{2.5}$$

pero esto implica que v_i y v_{i+1} tienen signos distintos porque el numerador cambia de signo al pasar por E_{tot}/F_{tot} pero el denominador no porque no tiene una raíz en el intervalo de signo (u_i, u_{i+1}) . Como ese cambio de signo no es posible ya que ambos v_i, v_{i+1} deben ser positivos para ser solución, entonces eso es otra contradicción.

La única opción que resta es que se cumpla que $E_{tot}/F_{tot} < u_i$ para toda i , o bien que $E_{tot}/F_{tot} > u_i$ para toda i . El primer caso no es posible porque $Q(0) > 0$ ya que como se mencionó anteriormente su

término independiente es positivo y como $Q(E_{tot}/F_{tot}) < 0$, debería haber un cero en el medio, pero eso no es posible ya que los $2n$ ceros positivos que puede tener Q son en este caso todos mayores a E_{tot}/F_{tot} . El segundo caso tampoco es posible porque si así fuera, el hecho de que $Q(0) > 0$ combinado con la paridad de la cantidad de raíces u_i y el hecho de las mismas delimitan a los intervalos de signo de $Q(u)$, implicaría que $Q(E_{tot}/F_{tot}) > 0$.

Toda esta contradicción proviene de suponer que el sistema dado por (2.1) y (2.2) tiene $2n$ soluciones positivas distintas, y como no puede tener más, entonces debe tener como mucho $2n - 1$.

□

En el mismo trabajo, los autores demuestran también el siguiente teorema:

Teorema 2.0.2. *Para cada elección de números positivos S_{tot}, γ , existen $\varepsilon_0 > 0, \kappa \in \mathbb{R}_+^{6n}$ tales que la siguiente propiedad rige. Si se eligen $E_{tot}, F_{tot} > 0$ con $F_{tot} = E_{tot}/\gamma < \varepsilon_0 S_{tot}/\gamma$, entonces el sistema $(\kappa, E_{tot}, F_{tot}, S_{tot})$ tiene al menos $2\lfloor n/2 \rfloor + 1$ soluciones de estado estacionario positivo.*

Para lograr esto, resuelven v de la ecuación (2.1) usando la fórmula cuadrática, la sustituyen en la otra ecuación, luego establecen algunos valores de parámetros de una manera específica que da lugar a un polinomio de grado $n + 1$, luego consideran un polinomio general con $2\lfloor n/2 \rfloor + 1$ raíces positivas $u^{n+1} + a_n u^n + \dots + a_i u - E_{tot}/F_{tot}$ y logran encontrar valores de parámetros para que ambos polinomios coincidan.

Los argumentos utilizados en Wang, Sontag [10], aunque bastante simples, sentaron las bases para otros análisis posteriores de otros autores. Aunque no hay ninguna razón específica por la que no sea posible dar valores adecuados a los parámetros para asegurar que el polinomio construido por ellos tenga exactamente $2n - 1$ raíces positivas, a lo largo de los años nadie lo ha hecho, probablemente porque la expresión de dicho polinomio no sugiere ninguna elección que sea razonable. De hecho, nuestro trabajo muestra que esta elección no es nada trivial y que no surge como resultado de un cálculo algebraico sino de una heurística geométrica-analítica.

Nuestra tercera referencia [7] por Feliu et al. Es un trabajo que destaca de otros por el estudio que hace de la estabilidad de las soluciones del sistema además de su cantidad. En concreto, el resultado principal de [7] es el siguiente:

Teorema 2.0.3. *Existe una elección de parámetros positivos del sistema de fosforilación en n sitios (κ, C) tales que el problema admite $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ soluciones de estado estacionario, de las cuales $\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ son asintóticamente estables y $\lfloor \frac{n}{2} \rfloor$ son asintóticamente inestables.*

Para lograr este resultado, primero eligen valores de parámetros para hacer que $(1, \dots, 1) \in \mathbb{R}^{n+1}$ sea el único estado estable con multiplicidad $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$, y luego proceden a perturbarlo.

Para estudiar la estabilidad de soluciones estacionarias utilizan la teoría de la variedad central. Muestran que el Jacobiano del sistema evaluado en estado estacionario tiene $n - 1$ valores propios negativos y dos valores propios iguales a cero, de lo que luego deducen que la variedad central es unidimensional. El estudio de esta variedad central les lleva a concluir que el estado estacionario es estable. Después de ser perturbados, muestran que este estado se bifurca en $\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estables y $\lfloor \frac{n}{2} \rfloor$ estados inestables.

Para construir tal parametrización, eligen $S = n + 1$ y realizan un cambio de variable dado por:

$$u = \frac{1 + \sum_{l=1}^n \beta_l x_l}{1 + \sum_{l=1}^n \alpha_l x_{l-1}}, \quad (2.6)$$

donde las α_i, β_i son funciones de las constantes de reacción.

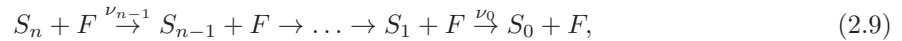
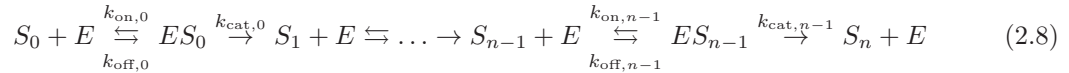
Luego despejan las concentraciones de sustrato en función de esta variable u y la concentración del sustrato no fosforilado: $x_i = u^i x_0$. Finalmente utilizan esto para construir un polinomio $P(u)$ de grado $n + 1$ cuyas soluciones están en correspondencia con las del sistema original. El polinomio citado es el siguiente:

$$P(u) = u^{n+1} + (n+1)(\alpha_n - \beta_n)u^n + \dots + (n+1)(\alpha_1 - \beta_1)u - 1. \quad (2.7)$$

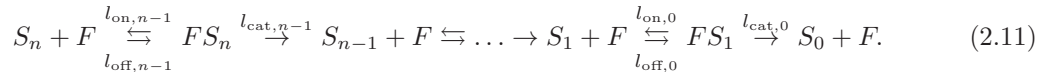
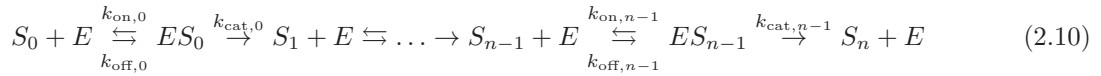
Si bien el uso de la teoría de la variedad central podría generalizarse al estudio de cualquier elección de parámetros, el artículo se basa en establecer parámetros y obtener un sistema equivalente resolviendo todas las variables en función de las concentraciones de sustratos y luego escribiendo dichas concentraciones con la sustitución $x_i = u^i x_0$, lo que naturalmente conduce a un polinomio equivalente de grado $n + 1$. No es evidente un proceso para generalizar el razonamiento a un número de soluciones mayor que $n + 1$.

Nuestra cuarta referencia [8] de Dickenstein et al. es un trabajo que extiende trabajos anteriores sobre sistemas con $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ soluciones, encontrando además regiones abiertas del espacio de parámetros donde se garantiza este número de soluciones.

En este trabajo, los autores utilizan una versión simplificada del sistema de fosforilación en n sitios y luego prueban un procedimiento que permite levantar los resultados al problema original. En concreto, la simplificación realizada por ellos al sistema es la siguiente:



siendo el sistema original:



Lo que se puede observar entonces es que la simplificación consiste en eliminar el paso intermedio donde la desfosforilación mediada por fosfatasa produce un complejo intermedio en una reacción reversible, que luego puede reaccionar con el grupo fosfato para dar lugar a la proteína fosforilada. Aunque el mecanismo químico subyacente no cambia, la fosfatasa continúa actuando, la simplificación es modelar la desfosforilación como una reacción de un solo paso con una constante de reacción consolidada. En términos de esta nueva red, el resultado clave es el siguiente:

Teorema 2.0.4. *Dada una red simplificada (2) de fosforilación en n sitios, con $n \geq 1$, supóngase que las constantes de reacción cumplen las siguientes relaciones:*

$$\max_{i, \text{par}} \left\{ \frac{k_{\text{cat},i}}{\nu_i} \right\} < \min_{i, \text{impar}} \left\{ \frac{k_{\text{cat},i}}{\nu_i} \right\}. \quad (2.12)$$

Entonces para cualesquiera valores positivos de $S_{\text{tot}}, E_{\text{tot}}, F_{\text{tot}}$ que además verifiquen las desigualdades:

$$S_{\text{tot}} > E_{\text{tot}} \quad (2.13)$$

$$\max_{i, \text{par}} \left\{ \frac{k_{\text{cat},i}}{\nu_i} \right\} < \left(\frac{S_{\text{tot}}}{E_{\text{tot}}} - 1 \right) F_{\text{tot}} < \min_{i, \text{impar}} \left\{ \frac{k_{\text{cat},i}}{\nu_i} \right\}, \quad (2.14)$$

existen constantes positivas B_0, \dots, B_n tales que para cualquier elección de constantes positivas $\lambda_0, \dots, \lambda_{n-1}$ y la constante $\lambda_n = 1$ que satisfacen para $1 \leq j \leq n$:

$$\frac{\lambda_j}{\lambda_{j-1}} < B_j, \quad (2.15)$$

el reescalamiento del conjunto de parametros $k_{\text{on},j} \rightarrow \lambda_j k_{\text{on},j}$ con $0 \leq j \leq n-1$ da lugar a un sistema con exactamente $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios no degenerados.

Además de este resultado, los autores demuestran que este número de soluciones es el máximo posible alcanzable para el sistema simplificado:

Teorema 2.0.5. *Para cualquier elección de constantes de reacción y conservación del sistema simplificado (2) de fosforilación de n sitios, este tiene como máximo $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ soluciones aisladas.*

Para hacer esto, los autores utilizan el teorema de Kushnirenko en la prueba, un resultado fundamental en sistemas polinomiales raros (*sparse*, en inglés) que da un límite superior al número de soluciones complejas de un sistema con coordenadas distintas de cero.

Finalmente, los autores también demuestran que es posible levantar los resultados obtenidos al sistema original bajo condiciones razonables, aunque omitiremos el desarrollo de este aspecto.

Los resultados obtenidos en este trabajo son muy interesantes, pero sus propios resultados muestran que este proceso solo puede producir un sistema con $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ como máximo, por lo que no es efectivo para encontrar el máximo teórico de $2n - 1$ del sistema original.

Nuestra quinta referencia [2] de Conradi et al. es un trabajo importante dado nuestro contexto, porque proporciona, entre otras cosas, una motivación para creer que el máximo de $2n - 1$ soluciones se puede lograr para todos los n .

Históricamente, Wang, Sontag en su trabajo original [10] habían conjeturado que la máxima cantidad posible de soluciones era $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ y que la cota obtenida por ellos para $2n - 1$ soluciones no era justa.

Conradi et al. [2] proporcionan en su trabajo un procedimiento heurístico numérico que les permite encontrar contraejemplos a esta conjetura para los casos $n = 3, 4$. En estos casos, ellos encuentran parámetros que producen el número máximo teórico de soluciones $2n - 1$.

A diferencia de otros trabajos citados, en [2] el sistema no se trabaja directamente con los parámetros iguales a las constantes de reacción, sino que se basa en una solución de estado estacionario que ellos llaman a , de la cual luego se obtienen las constantes de reacción y conservación, escogidas para garantizar que a sea realmente una solución. La solución a se convierte entonces en el parámetro utilizado por ellos para definir el sistema, y en particular determinar sus valores para garantizar la existencia de $2n - 1$ soluciones.

El teorema más importante aquí utilizado proviene de otro trabajo previo [9] del mismo grupo de investigadores. Utiliza varias matrices $Z \in \mathbb{R}^{3 \times (3+3n)}$, $E \in \mathbb{R}^{6n \times 3n}$, $L \in \mathbb{R}^{(3+3n) \times 3}$, $\mathcal{Y}^T \in \mathbb{R}^{6n \times (3+3n)}$ cuya definición omitiremos, pero que son esencialmente constantes como función de n . El teorema es el siguiente:

Teorema 2.0.6. *Para un sistema de fosforilación en n sitios con constantes de reacción κ , valen los siguiente resultados:*

- $a \in \mathbb{R}_{\geq 0}^{3+3n}$ es solución positiva de estado estacionario del sistema (excluyendo las relaciones de conservación) si y solo si existe un $\lambda \in \mathbb{R}_{\geq 0}^{3n}$ que cumple

$$\kappa = \text{diag}(a^{-\mathcal{Y}^T})E\lambda \quad (2.16)$$

- Otro vector $b \in \mathbb{R}_{\geq 0}^{3+3n}$ es solución positiva de estado estacionario del sistema (excluyendo las relaciones de conservación) si y solo si existe un $g \in \mathbb{R}_{\geq 0}^3$ que cumple

$$b = \text{diag}(g^L)a \quad (2.17)$$

- Dos vectores $a, b = \text{diag}(g^L)a \in \mathbb{R}_{\geq 0}^{3+3n}$ que son soluciones positivas de estado estacionario del sistema (excluyendo las relaciones de conservación), cumplen también que poseen las mismas constantes de conservación si y solo si $g \in \mathbb{R}_{\geq 0}^3$ es una solución de:

$$Z(\text{diag}(g^L) - I)a = 0 \quad (2.18)$$

Usando este teorema luego proceden a demostrar otro enunciado, que relaciona los diferentes ítems de la proposición anterior para dar una ecuación en una sola variable $\xi = g_2$ que permite caracterizar el conjunto de soluciones b a partir de una única solución a , que luego se toma como 'El' parámetro. En estas proposiciones se utilizan varios polinomios F_1, Δ, A, B, C , que dado un valor de parámetro a fijo son polinomios en una sola variable ξ , y cuya definición omitiremos por brevedad. Demuestran el siguiente resultado:

Teorema 2.0.7. *Cualquier cero positivo $\xi \neq \xi^*$ de la siguiente ecuación:*

$$2C(\xi, a)F_1(\xi, a) - \Delta(\xi, a)[B(\xi, a) + \sqrt{(B^2(\xi, a) + 4A(\xi, a)C(\xi, a))}] = 0, \quad (2.19)$$

define una solución positiva $b = \text{diag}(g^L)a$ de estado estacionario del sistema por medio de:

$$g_1 = \xi^{n-1} F_1(\xi) / \Delta(\xi) \quad (2.20)$$

$$g_2 = \xi \quad (2.21)$$

$$g_3 = \xi^{-1} F_1(\xi) / \Delta(\xi). \quad (2.22)$$

Aquí ξ^* es un valor excepcional que depende de a , pero no tiene gran importancia para las heurísticas que se utilizan posteriormente.

A continuación, los autores proceden a demostrar de una forma distinta a Wang, Sontag [10], que estas ecuaciones (inclusive considerando el caso $\xi = \xi^*$, donde las ecuaciones toman una forma diferente), admiten sólo $2n - 1$ soluciones.

Finalmente, los autores presentan su heurística para lograr obtener $2n - 1$ soluciones. Esta heurística consta de los siguientes pasos:

- Construir una solución inicial a por medio de fijar valores para algunas de las componentes del vector y dejar otras libres como parámetros.
- Despejar las componentes restantes de a bajo la condición de que la ecuación determinante (2.19) de soluciones para ξ tenga un cierto número de raíces múltiples en distintos sitios.
- Perturbar a por medio de sumar el término δe_i para alguna componente i . A partir de esta perturbación, las raíces múltiples se bifurcan para producir soluciones distintas. Otras soluciones adicionales pueden aparecer en el proceso, que no provienen de las raíces bifurcadas.
- Iterar por prueba y error los tres pasos anteriores hasta lograr una bifurcación que produzca la cantidad máxima de soluciones $2n - 1$.
- Una vez encontrado el a , hallar los valores de constantes de reacción κ del sistema ingresando a en la ecuación determinante de κ (2.16), eligiendo $\lambda = (1, \dots, 1)$. Similarmente, determinar las constantes de conservación a partir de sumar componentes de a (ya que este vector contiene todas las concentraciones de las especies en el equilibrio).

Utilizando esta heurística, los autores logran producir el máximo número de soluciones para los casos $n = 3, 4$, que son respectivamente 5, 7.

Esta heurística resulta bastante efectiva al tratar con valores bajos de n , pero es poco generalizable por varias razones:

- La complejidad analítica de la ecuación que determina las soluciones en ξ en (2.19) crece rápidamente al aumentar n , y de una manera no trazable. Como el proceso implica resolver valores de los parámetros a para producir multiplicidades, esta ecuación se manipula para transformarla en una ecuación polinómica y sus derivadas deben luego diferenciarse e igualarse a cero en diferentes puntos, para luego resolver el sistema polinomial resultante.
- No existe un criterio claro para determinar qué componentes de a son fijos o en qué valores, y cuáles quedan libres.
- No hay explicación de por qué las perturbaciones utilizadas inducen una bifurcación útil, ya que la perturbación podría producir bifurcaciones hacia soluciones no reales.

- No hay explicación de por qué aparecen soluciones adicionales que no provienen de ninguna bifurcación.

En particular, debido al primer ítem mencionado, la ecuación que determina soluciones en ξ se presta poco para buscar valores de parámetros que produzcan multiplicidades mediante métodos generales como el algoritmo de Buchberger o sus variantes ya que la cantidad de términos con coeficientes, que dependen a su vez de los componentes de a , crece tan rápidamente que las computadoras no pueden completarlo: el mismo caso $n = 5$, no nos ha sido posible completarlo en una computadora de escritorio.

Nuestra última revisión es sobre otro trabajo de Conradi et al. [3] en el cual se propone un algoritmo para calcular de forma sistemática regiones de constantes de conservación que admiten o no admiten soluciones multiestacionarias. La terminación efectiva del algoritmo propuesto depende de la eliminación efectiva de un algoritmo de eliminación de cuantificadores. En el caso de este trabajo, la eliminación se realiza por el software Mathematica.

Para ello se introducen algunas definiciones. El producto de Hadamard de dos matrices o vectores se denota por $(A \star B)_{ij} = A_{ij}B_{ij}$. La exponenciación de un vector $x \in \mathbb{R}^m$ mediante una matriz $A \in \mathbb{R}^{m \times n}$ se define como:

$$(x^A)_j = \prod_{i=1}^m x_i^{A_{ij}}. \quad (2.23)$$

El siguiente concepto utilizado es el concepto de red con parametrización monomial:

Definición 2.0.8. *Dada una red de reacciones de acción de masas \mathcal{N} con n especies y r reacciones, con al menos una relación de conservación, se dice que su variedad de estados estacionarios positivos V^+ admite una parametrización monomial si existe una matriz $A \in \mathbb{Z}^{n \times d}$ de rango $p < n$ y una función racional γ en las variables constantes de reacción k_i con valores en \mathbb{R}^d tal que para todos $(k, x) \in \mathbb{R}_{>0}^r \times \mathbb{R}_{>0}^n$:*

$$(k, x) \in V^+ \iff x^A = \gamma(k). \quad (2.24)$$

Definición 2.0.9. *El conjunto de signos de un conjunto $C \subset \mathbb{R}^n$ se define como*

$$\text{sig}(C) = \{\delta \in \{-1, 0, 1\}^n \mid \exists c \in C, \text{sig}(c_i) = \delta_i, \forall i \in 1, \dots, n\}. \quad (2.25)$$

La idea del trabajo es proporcionar una manera de calcular si es posible la multiestacionalidad dividiendo el espacio de constantes de reacción en zonas donde la verificación sea más fácil mediante un criterio. La existencia o no de sistemas multiestacionarios puede ser diferente en cada zona. Los teoremas son los siguientes:

Teorema 2.0.10. *Sea \mathcal{N} una red cuyo V^+ tiene una parametrización monomial con matriz de exponentes $A \in \mathbb{Q}^{(n-p) \times n}$. Sea Δ el conjunto dado por $\text{sig}(\text{row}(A)) \cap \text{sig}(\text{im}(S))$ donde S es la matriz estequiométrica de la red, y supongamos que dicho conjunto es no vacío. Sea $\delta \in \Delta$ y sean $g_1, \dots, g_l \in \mathbb{R}[c]$, sea $\succ \in \{>, \geq\}^l$, y sea $\mathcal{F}(g(c) \succ 0)$ cualquier combinación lógica de las desigualdades $g(c) \succ 0$. Bajo estas condiciones, existen constantes de reacción k y constantes de conservación c , y un par de soluciones $a, b \in \mathbb{R}_{>0}^n$, $a \neq b$ tales que:*

$$(k, a) \in V^+, (k, b) \in V^+, \text{sign}(b - a) = \delta, \mathcal{F}(g(c) \succ 0), \quad (2.26)$$

si y solo si existen $a \in \mathbb{R}_{>0}^n, \xi \in \mathbb{R}_{>0}^{n-p}$ tales que:

$$Z((\xi^A - 1) \star a) = 0, \text{sig}(\xi^A - 1) = \delta, \mathcal{F}(g(Za) \succ 0), \quad (2.27)$$

donde Z es la matriz de ecuaciones de conservación.

Dado el teorema anterior, una forma de dividir el espacio de candidatos a multiestacionalidad es separándolo en clases según su δ con respecto a una solución inicial a . La partición mediante este criterio es putativa: sólo tiene sentido para ser utilizado posteriormente como instrumento para permitir la eliminación de cuantificadores, no tiene una interpretación matemática clara.

El siguiente teorema postula que las elecciones de constantes de conservación que producen multiestacionalidad pertenecen a un cono:

Teorema 2.0.11. *Sea \mathcal{N} una red cuyo V^+ tiene una parametrización monomial con matriz de exponentes $A \in \mathbb{Q}^{(n-p) \times n}$. Sea $c \in \text{im}_+(Z)$ una tupla de constantes de conservación. Son equivalentes:*

- *Existen constantes de reacción k , y un par de soluciones $a, b \in \mathbb{R}_{>0}^n, a \neq b$ para esas constantes de reacción y conservación.*
- *Para todo $\alpha > 0$, existen constantes de reacción k , y un par de soluciones $a, b \in \mathbb{R}_{>0}^n, a \neq b$ para esas constantes de reacción y constante de conservación αc .*

Una forma de particionar el espacio de parámetros de constantes de reacción, es por medio de la descomposición por cámaras. Si asumimos que Z es de rango completo en sus filas, digamos rango $n - s$, llamamos a un subconjunto B linealmente independiente de columnas de Z conformado por $n - s$ columnas una base restringida de Z de orden $n - s$. Cada base restringida define un cono $\text{con}(B)$ dado por todas las combinaciones lineales con coeficientes positivos de elementos de B . El complejo de cámaras es una partición de $\text{im}_+(Z)$ por medio de la relación de equivalencia $c_1 \sim c_2$ si y solo si para toda base restringida B de Z , vale que $c_1 \in \text{con}(B) \iff c_2 \in \text{con}(B)$.

El resultado principal del trabajo de Conradi et al. [3] consiste en utilizar el teorema citado anteriormente para combinar la descomposición por cámaras, que se puede calcular normalmente en términos de desigualdades polinomiales por medio de algoritmos bien establecidos y por lo tanto asociar a la familia $g_i(c)$ con las ecuaciones que provienen de la segunda equivalencia del teorema. Todas esas ecuaciones se pueden interpretar como: $\exists a | \dots$ y luego emplear el algoritmo de eliminación de cuantificadores para eliminar a de las ecuaciones y que solo quede ξ , es decir, que la multiestacionalidad solo quede expresada en términos de relaciones entre las constantes de conservación.

La eliminación de cuantificadores se realiza entonces para cada combinación $(\Omega(i), \delta_j)$ de cámaras de descomposición y vectores de cambios de signo y se recogen los resultados en una tabla. Si para algún $\Omega(i)$ ninguna elección de δ_j da como resultado un sistema con solución luego de eliminar la variable a , eso quiere decir que no existe ninguna solución multiestacionaria para esa cámara.

Utilizando este algoritmo o heurística, ellos obtienen resultados similares de regiones de multiestacionalidad a los del teorema (2.0.4) transcripto de Dickenstein et al. [8] para el caso $n = 2$ del sistema de fosforilación en n sitios. Lo que se obtiene como resultado de este tipo de análisis es una región o regiones del espacio (S, K, F) de constantes de conservación en donde la multiestacionalidad o bien no es posible, o bien está garantizada en tanto y en cuanto las constantes de reacción se elijan adecuadamente.

Capítulo 3

Un sistema trazable equivalente

Al final del capítulo 1, hemos utilizado la parametrización planteada en [1] para producir un sistema de ecuaciones equivalente al original, pero las ecuaciones así planteadas aún son engorrosas si se expresan en términos de (v, w, x_0) . Así que introduciremos algunos cambios más para llegar a un conjunto equivalente de ecuaciones más interesantes, que no son tres sino solamente dos.

Este sistema diremos, coloquialmente hablando, que es trazable analíticamente en el sentido de que conserva el mismo patrón analítico muy simple en los coeficientes de las variables cuando n crece y tenemos una fórmula para expresar ese patrón. En contraste por ejemplo con los polinomios de [10] ó [2], los cuales se escriben por medio de una fórmula, pero esta fórmula produce coeficientes en función de los parámetros que aumentan de tamaño y complejidad a medida que n crece de una forma poco clara.

Primero restaremos las dos primeras ecuaciones a la tercera para llegar a un conjunto equivalente de ecuaciones. Introduciremos un nuevo parámetro $S' = S - K - F$. Obsérvese que mientras $S > 0$, este nuevo parámetro S' puede asumir valores en el intervalo: $(-K - F, +\infty)$.

Luego introducimos el cambio de variables $u = v/w$. Dado que $v, w > 0$, entonces $u > 0$ y las soluciones (v, u, x_0) del nuevo sistema están en biyección con las soluciones del sistema original a través de:

$$(v, u, x_0) \mapsto (v, v/u, x_0).$$

Introducimos otro cambio de variables $x_0 = \lambda \tilde{x}_0$, con $\lambda \in \mathbb{R}_{>0}$. El propósito de este cambio es poder liberar el coeficiente $\tilde{\gamma}_0 = 1$ para que pueda tomar valores en cualquier número positivo. Las soluciones (v, u, \tilde{x}_0) del nuevo sistema están en biyección con las soluciones del sistema original a través de:

$$(v, u, \tilde{x}_0) \mapsto (v, u, \lambda \tilde{x}_0).$$

Con todos esos cambios, el sistema ahora se ve así:

$$K = v + \sum_{i=0}^{n-1} \tilde{\alpha}_i u^i v \lambda \tilde{x}_0 \quad (3.1)$$

$$F = \frac{v}{u} + \sum_{i=0}^{n-1} \tilde{\beta}_i u^i v \lambda \tilde{x}_0 \quad (3.2)$$

$$S' = -v - \frac{v}{u} + \sum_{i=0}^n \tilde{\gamma}_i u^i \lambda \tilde{x}_0. \quad (3.3)$$

Dado que los parámetros $\tilde{\alpha}_i, \tilde{\beta}_i, \tilde{\gamma}_i, \lambda \in \mathbb{R}_{>0}$, siempre podemos encontrar valores de los parámetros para resolver cualquier $(a_i, b_i, c_i) \in \mathbb{R}_{>0}^3$ y todos los $0 \leq i \leq n$ en las siguientes ecuaciones:

$$a_i = \lambda \tilde{\alpha}_i \quad (3.4)$$

$$b_i = \lambda \tilde{\beta}_i \quad (3.5)$$

$$c_i = \lambda \tilde{\gamma}_i. \quad (3.6)$$

Luego de hacer este cambio de parámetros y mover términos en las ecuaciones, y considerando que las variables y coeficientes y sus sumas siempre son estrictamente positivas, por la cual podemos tomar cociente por ellas, llegamos al sistema equivalente:

$$\tilde{x}_0 = \frac{K - v}{v \sum_{i=0}^{n-1} a_i u^i} \quad (3.7)$$

$$\tilde{x}_0 = \frac{F - v/u}{v \sum_{i=0}^{n-1} b_i u^i} \quad (3.8)$$

$$\tilde{x}_0 = \frac{S' + v + v/u}{\sum_{i=0}^n c_i u^i}. \quad (3.9)$$

Igualando la ecuación ((3.7)) a la ((3.8)) y la ecuación ((3.8)) a la ((3.9)), este sistema es equivalente al siguiente conjunto de dos ecuaciones, siempre que $K - v > 0$ en el sistema de dos ecuaciones, ya que \tilde{x}_0 debe ser mayor que cero en el sistema original:

$$\frac{F - v/u}{v \sum_{i=0}^{n-1} b_i u^i} = \frac{K - v}{v \sum_{i=0}^{n-1} a_i u^i} \quad (3.10)$$

$$\frac{F - v/u}{v \sum_{i=0}^{n-1} b_i u^i} = \frac{S' + v + v/u}{\sum_{i=0}^n c_i u^i}. \quad (3.11)$$

Y después de mover términos y simplificar, llegamos al sistema en la forma final que resolveremos luego:

$$\frac{\sum_{i=0}^{n-1} a_i u^i}{\sum_{i=0}^{n-1} b_i u^i} = \frac{Ku - uv}{Fu - v} \quad (3.12)$$

$$\frac{\sum_{i=0}^n c_i u^i}{\sum_{i=0}^{n-1} b_i u^i} = \frac{S'uv + (u+1)v^2}{Fu - v}. \quad (3.13)$$

Nos detenemos un momento para hablar de estas ecuaciones. A lo largo de los años, se han encontrado varios sistemas de ecuaciones equivalentes para resolver el problema. La ventaja de esta forma sobre otras es que aísla todos los parámetros del sistema siguiendo un patrón claro: dos funciones racionales con coeficientes positivos compartiendo un único denominador. Otra ventaja es que es fácilmente generalizable a cualquier n porque la fórmula conserva su trazabilidad analítica a medida que n aumenta. Las técnicas que introduciremos para resolver el problema son analíticas y esencialmente las mismas para cada n , además de algunas consideraciones menores sobre la paridad.

Señalamos que la sumatoria que va de 0 a n para el numerador del lado izquierdo de la ecuación ((3.13)) no es un error, tiene un significado real y será necesario para resolver totalmente el problema.

Capítulo 4

Valores de parámetros para obtener $2n - 1$ soluciones

A partir de este capítulo, y por razones de comodidad notacional, realizaremos toda la demostración y exposición de los razonamientos para el caso $n + 1$ del problema, de modo tal que la cantidad máxima de soluciones del sistema es $2n + 1$ en lugar de $2n - 1$.

Al observar las ecuaciones ((3.12)), ((3.13)) podemos ver que ambos lados izquierdos son funciones de u que contienen todos los parámetros de velocidades de reacción (transformados) del sistema. Los lados derechos son funciones de u, v , y no dependen ni de n ni de los parámetros, solo de las constantes de conservación.

Para dar una comprensión geométrica más clara de un sistema como este, podemos pensar en cada lado de las igualdades ((3.12)), ((3.13)) como variedades $V(\langle z - f(u, v) \rangle) \subset \mathbb{R}^3$, con puntos de \mathbb{R}^3 representados por (u, v, z) . El hecho de que los lados izquierdos sean funciones de u hace que esas variedades de dimensión 2 sean *extrusiones* de $f(u) = z$ a lo largo del eje y .

Si llamamos $eq_L(u, v), eq_R(u, v)$ a las funciones que se obtienen de ambos lados de alguna de las ecuaciones ((3.12)), ((3.13)), entonces la intersección de ambos lados de cada ecuación $V(\langle z - eq_L, z - eq_R \rangle)$ son curvas en \mathbb{R}^3 y la proyección $\pi_{u,v}(V(\langle z - eq_L, z - eq_R \rangle))$ de esas curvas en el plano u, v son precisamente $V(\langle eq \rangle) \subset \mathbb{R}^2$. La situación se muestra en la siguiente figura:

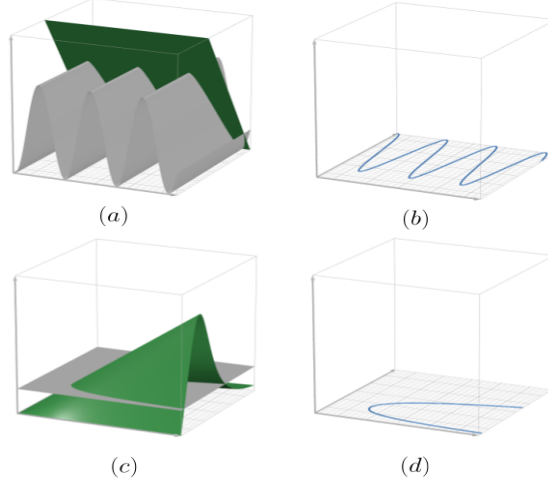


Figure 4.1: Ejemplos de $V(\langle z - eq_L \rangle) \cup V(\langle z - eq_R \rangle)$: (a), (c). Ejemplos de $\pi_{u,v}(V(\langle z - eq_L, z - eq_R \rangle))$: (b), (d).

Las soluciones que buscamos para nuestro problema son los puntos en la intersección de las curvas $\pi_{u,v}(V(\langle z - eq_L, z - eq_R \rangle))$ dadas por ambas ecuaciones. La idea de la demostración es elegir cuidadosamente los parámetros para producir funciones racionales en el lado izquierdo cuyas intersecciones con los lados derechos produzcan curvas similares a las de las figuras (4.1)(b), (4.1)(d).

El primer desafío es producir una función racional similar a la figura (4.1)(a), utilizando únicamente parámetros positivos. Si bien puede resultar tentador resolver este problema utilizando interpolación racional, hay una buena razón para no hacerlo: es muy difícil obtener trazabilidad analítica de los parámetros de resolución cuando se dan como soluciones de un sistema lineal, y es aún más difícil demostrar que son positivos. Más detalles que ilustran la complejidad de este enfoque se pueden consultar en el trabajo sobre resolución del problema de interpolación de Cauchy en D'Andrea et al. [4].

Pasamos ahora a la construcción de esta función tan especial, cuyo apodo a partir de ahora será "el camino Noruego" o función NR (Norwegian Road). Así es como se verá la función:

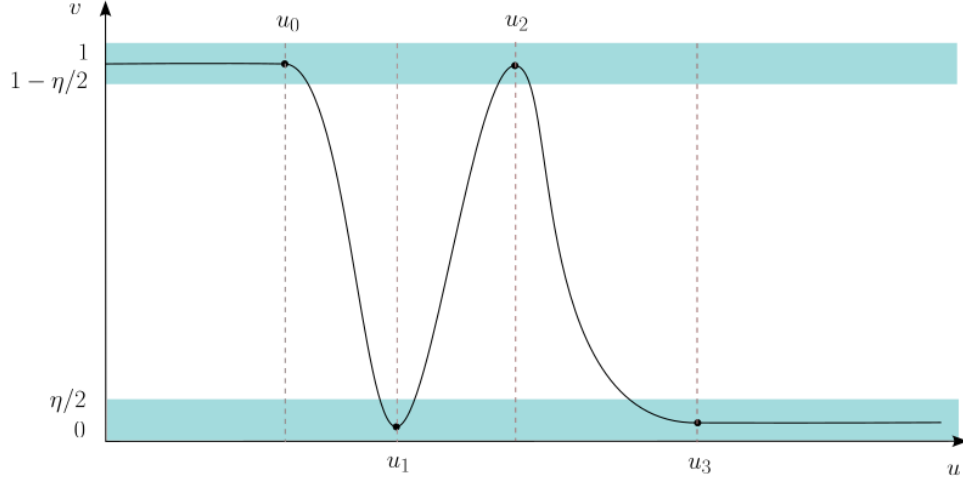


Figure 4.2: Fisionomía de una función NR

Elegir la ubicación del punto u_0 que se encuentra al comienzo de las oscilaciones es muy importante en nuestra prueba, por lo que este punto será uno de los parámetros de la construcción de la función. El parámetro η que determina qué tan cerca están la cresta y los valles de las fronteras 0, 1 es otro parámetro. También tendremos un parámetro $q \in \mathbb{N}$ que permite ajustar la precisión de aproximación al límite en $u \rightarrow +\infty$. Y finalmente el grado n que determina el número de oscilaciones.

Teorema 4.0.1. (*Función NR*) Dado $n \in \mathbb{N}$, $0 < \eta < 1/2$, $u_0 > 0$ y $q \in \mathbb{N}$, $q > 4$, existe una función racional $NR(u) = P(u)/Q(u)$ donde P, Q son polinomios con coeficientes positivos y $\deg(P), \deg(Q) \leq n$ tal que $0 < NR(u) < 1$ para $u > 0$ y tal que existe una secuencia estrictamente creciente de números positivos (u_0, \dots, u_n) con:

$$\begin{cases} NR(u_i) < \eta/2 & ; i \text{ impar} \\ NR(u_i) > 1 - \eta/2 & ; i \text{ par}, \end{cases} \quad (4.1)$$

y que dado η_q^* definido como:

$$\eta_q^* = \begin{cases} \eta/4 - (1 - \eta/2)\eta/q & ; n \text{ impar} \\ (1 - \eta/4) + (1 - \eta/2)\eta/q & ; n \text{ par}, \end{cases} \quad (4.2)$$

entonces también se cumple que:

$$\lim_{u \rightarrow +\infty} NR(u) = \eta_q^*. \quad (4.3)$$

La misma construcción también es posible cambiando de lugar par por impar en el enunciado anterior.

Proof. Solo construiremos un $NR(u)$ para la variante $NR(u_0) < \eta/2$ del teorema, ya que la otra variante se obtiene con el mismo exacto proceso.

Llamaremos a las desigualdades (4.1) sobre $R(u_i)$ la condición de inflexión. Definiremos una sucesión de funciones $\{NR_k(u)\}_{0 \leq k \leq n}$ tal que $NR_k(u)$ cumpla la condición de inflexión para u_0, \dots, u_k , y las otras condiciones del teorema también. La definición sigue este modelo:

$$NR_k(u) = \frac{\sum_{i=0}^k \delta_i \alpha_i u^i}{\sum_{i=0}^k \alpha_i u^i}, \quad (4.4)$$

con:

$$\delta_i = \begin{cases} \eta/4 & ; i < n \text{ par} \\ 1 - \eta/4 & ; i < n \text{ impar} \\ \eta/4 - (1 - \eta/2)\eta/q & ; i = n \text{ par} \\ (1 - \eta/4) + (1 - \eta/2)\eta/q & ; i = n \text{ impar.} \end{cases} \quad (4.5)$$

Debido a que $0 < \delta_i < 1$, tenemos $0 < NR_k(u) < 1$ para u positivo.

Definiremos los α_i , u_i inductivamente partiendo de $\alpha_0 = 1$, $u_0 > 0$ arbitrario, de donde obtenemos $NR_0(u) = \eta/4$. Suponemos que ya los hemos definido hasta k para cumplir la condición de inflexión, y ahora necesitamos encontrar α_{k+1} , u_{k+1} tal que $NR_{k+1}(u)$ también cumpla la condición.

La idea es agregar nuevos términos (los términos $k+1$) a $NR_k(u)$ y dar un límite superior a cuánto estos nuevos términos perturban la función anterior en el intervalo $[0, u_k]$. Queremos que estas perturbaciones incrementales agregadas en cada paso sean lo suficientemente pequeñas como para evitar que $NR_n(u)$ salga de los límites dados por la condición de inflexión.

Usaremos la siguiente identidad, que da un reflejo preciso de la perturbación:

$$\frac{A+B}{C+D} - \frac{A}{C} = \frac{CB-AD}{C(C+D)}. \quad (4.6)$$

En la identidad de arriba si sustituimos

$$A = P_k(u) \quad (4.7)$$

$$C = Q_k(u) \quad (4.8)$$

$$B = \delta_{k+1} \alpha_{k+1} u^{k+1} \quad (4.9)$$

$$D = \alpha_{k+1} u^{k+1}, \quad (4.10)$$

entonces tenemos que el lado izquierdo de la identidad es igual a $NR_{k+1}(u) - NR_k(u)$, la perturbación que necesitamos acotar. Usamos la identidad para comenzar la cota:

$$|NR_{k+1}(u) - NR_k(u)| = \left| \frac{Q_k(u) \delta_{k+1} \alpha_{k+1} u^{k+1} - P_k(u) \alpha_{k+1} u^{k+1}}{Q_k(u)(Q_k(u) + \alpha_{k+1} u^{k+1})} \right| \quad (4.11)$$

$$= \left| \frac{Q_k(u) \delta_{k+1} - P_k(u)}{Q_k(u)(Q_k(u) + \alpha_{k+1} u^{k+1})} \right| \alpha_{k+1} u^{k+1} \quad (4.12)$$

$$\leq \left| \frac{Q_k(u) \delta_{k+1} - P_k(u)}{Q_k^2(u)} \right| \alpha_{k+1} u^{k+1}. \quad (4.13)$$

La última cota vale porque todo es positivo. También tenemos:

$$|Q_k(u)\delta_{k+1} - P_k(u)| = \left| \sum_{i=0}^k \delta_{k+1}\alpha_i u^i - \sum_{i=0}^k \delta_i \alpha_i u^i \right| \quad (4.14)$$

$$\leq \sum_{i=0}^k |\delta_{k+1} - \delta_i| \alpha_i u^i \leq \sum_{i=0}^k \alpha_i u^i = Q_k(u). \quad (4.15)$$

Y finalmente tenemos:

$$|NR_{k+1}(u) - NR_k(u)| \leq \alpha_{k+1} \frac{u^{k+1}}{Q_k(u)}. \quad (4.16)$$

Esto es válido para todos los $u \in [0, u_k]$ y queremos que la suma total de las perturbaciones incrementales de cada paso sea menor que $\eta/8$, y debido a que hay como máximo n pasos, queremos (4.16) acotado por $\eta/8n$. Podemos lograr esto eligiendo cualquiera:

$$0 < \alpha_{k+1} < \frac{\eta}{8n} \left[\max_{u \in [0, u_k]} \left(\frac{u^{k+1}}{Q_k(u)} \right) \right]^{-1}. \quad (4.17)$$

En este punto, una duda legítima que puede surgir, es si el máximo presente en esta última ecuación es distinto de $+\infty$, ya que eso es necesario para que pueda ser $\alpha_{k+1} > 0$. Debido a que $Q_k(u)$ tiene coeficientes positivos, es creciente y como $Q_k(0) = \alpha_0 = 1$, entonces tiene un mínimo mayor a cero en $[0, u_k]$. Por otro lado u^{k+1} tiene un máximo $< +\infty$ allí también.

Y ahora, dado α_{k+1} , debemos elegir u_{k+1} . Mirando la definición de $NR_{k+1}(u)$ podemos ver que $NR_{k+1}(u) \rightarrow \delta_{k+1}$ para $u \rightarrow +\infty$. Al observar la definición de δ_{k+1} , queda claro que podemos elegir $u_k < u_{k+1}$ lo suficientemente grande de tal manera que $NR_{k+1}(u_{k+1})$ esté lo suficientemente cerca de δ_{k+1} para que se cumpla la condición de inflexión, tanto para el caso par como para el caso impar de k . Más específicamente, para cada i establecemos esta distancia como:

$$|NR_i(u_i) - \delta_i| < \eta/8. \quad (4.18)$$

Necesitamos demostrar ahora que $NR_{k+1}(u)$ definido como tal satisface la condición de inflexión, no solo para u_{k+1} sino también para cada u_i anterior. Sabemos que $NR_i(u_i)$ está cerca de δ_i pero esto se ve perturbado posteriormente por muchos pasos para llegar hasta $NR_{k+1}(u_i)$. La idea de acotar la suma de perturbaciones paso a paso se puede expresar más formalmente como una suma telescópica:

$$|NR_{k+1}(u_i) - \delta_i| = \left| NR_i(u_i) - \delta_i + \sum_{j=i}^k NR_{j+1}(u_i) - NR_j(u_i) \right| \quad (4.19)$$

$$\leq |NR_i(u_i) - \delta_i| + \sum_{j=i}^k |NR_{j+1}(u_i) - NR_j(u_i)| \quad (4.20)$$

$$< \eta/8 + (k - i + 1) \frac{\eta}{8n} \quad (4.21)$$

$$< \eta/8 + \eta/8 = \eta/4. \quad (4.22)$$

Luego aplicamos el límite que encontramos anteriormente para las perturbaciones paso a paso, sabiendo que $u_i \in [0, u_j]$, y también la condición de límite utilizada para elegir u_i .

Al observar las definiciones de δ_i y la condición de inflexión, queda claro que dado que la distancia de $R_{k+1}(u_i)$ a δ_i es menor que $\eta/4$, entonces la condición de inflexión se cumple con R_{k+1} para cada u_i tanto en el caso par como en el impar. \square

Ahora que sabemos cómo escoger coeficientes para obtener nuestra función NR, debemos entender cómo $V(\langle z - NR(u) \rangle)$ se interseca con $V(\langle z - eq_R(u, v) \rangle)$ para producir una curva que nos sirva.

Llamaremos a partir de ahora $\gamma_1 = \pi_{u,v}(V(\langle z - eq_L, z - eq_R \rangle))$, donde eq refiere a la ecuación (3.12).

En el caso de la ecuación (3.12), podemos resolver la ecuación para v y obtener directamente γ_1 como función de u :

$$NR(u) = \frac{Ku - uv}{Fu - v} \quad (4.23)$$

$$v = \frac{NR(u)Fu - Ku}{NR(u) - u} = \gamma_1(u) \quad (4.24)$$

Esta curva en sí misma no es una función NR, pero podemos manipularla para lograr algo similar. La idea es escribirla como una suma de una función NR y un término de error:

$$\gamma_1(u) = \gamma_{NR}(u) + E_1(u). \quad (4.25)$$

Para hacer eso manipulamos $\gamma_1(u)$ primero, y luego fijamos los parámetros $F, K = 1$. Esta elección será definitiva por el resto de la demostración:

$$\gamma_1(u) = -(NR(u)F - K) + (NR(u)F - K) \frac{NR(u)}{NR(u) - u}, \quad (4.26)$$

fijando $F, K = 1$:

$$\gamma_1(u) = (1 - NR(u)) + (NR(u) - 1) \frac{NR(u)}{NR(u) - u}. \quad (4.27)$$

Entonces,

$$\gamma_{NR}(u) = 1 - NR(u) \quad (4.28)$$

$$E_1(u) = (NR(u) - 1) \frac{NR(u)}{NR(u) - u}. \quad (4.29)$$

Como se puede deducir de la definición, si $NR(u)$ es una función NR, entonces $1 - NR(u)$ simplemente es cambiar sus δ_i por $1 - \delta_i$. Esto produce otra función NR que es similar a la original, solo que puesta de revés a lo largo del eje $v = 1/2$. Entonces, $\gamma_1(u)$ es una función NR arbitraria que podemos elegir,

más algún el error $E_1(u) \rightarrow 0$ cuando $u \rightarrow +\infty$ porque $NR(u)$ está acotado.

Llamaremos a partir de ahora $\gamma_2 = \pi_{u,v}(V(\langle z - eq_L, z - eq_R \rangle))$, donde eq refiere a la ecuación (3.13).

Recordemos que las ecuaciones (3.12), (3.13) se dedujeron para el sistema $(n+1, R, K, F, S)$. Ahora necesitamos encontrar una función racional para el lado izquierdo de la ecuación (3.13) de tal manera que γ_2 intersecte a γ_1 en $2n+1$ puntos. Esto es más fácil decirlo que hacerlo.

Veamos cómo se ve $V(\langle z - eq_R \rangle)$ de (3.13) para $F = 1, S' = -1$:

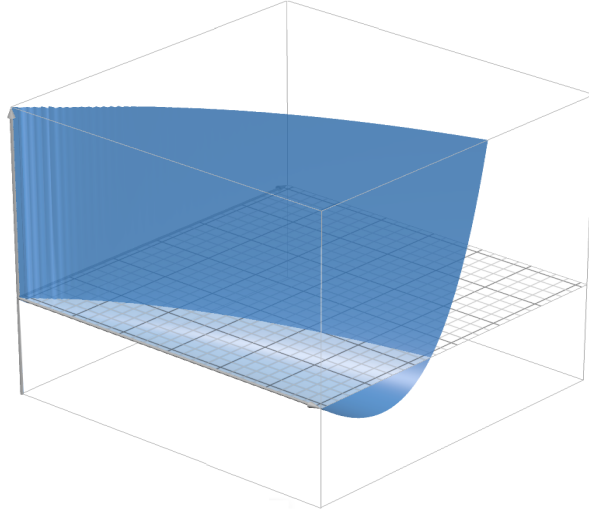


Figure 4.3: $V(\langle z - eq_R \rangle)$ de (3.13), $F = 1, S' = -1$

Lo que podemos ver aquí es que las secciones de esta función a lo largo de cualquier plano de corte $u = u_0$ parecen ser inyectivas en el ortante positivo. De esto se deduce fácilmente que $\gamma_2 = \pi_{u,v}(V(\langle z - eq_L, z - eq_R \rangle))$ debe ser en este caso una función de u . La situación es similar para $F = 1, S' = 1$.

Si bien es posible resolver $\gamma_2(u)$ en la ecuación (3.13) como lo hicimos anteriormente para (3.12), esto implica usar la fórmula cuadrática y, por lo tanto, el $\gamma_2(u)$ resultante contendría expresiones radicales de funciones racionales. Tendríamos que adaptar esa función para que cruce por un patrón de zig zag a través de $\gamma_1(u)$ en $2n+1$ puntos. En la práctica, esto es muy difícil de hacer analíticamente.

Lo que nos gustaría hacer en su lugar es crear un γ_2 que no sea una función de u sino que se parezca más a la curva de la figura (4.1)(d). El apodo para esta curva hipotética será "las Tijeras" o curva SC (scissors), y de manera similar tendremos una descomposición en dos ramas que son funciones de u y dos términos de error:

$$\gamma_2^\pm = \begin{cases} \gamma_2^+(u) = \gamma_{SC}^+(u) + E_2^+(u) \\ \gamma_2^-(u) = \gamma_{SC}^-(u) + E_2^-(u). \end{cases} \quad (4.30)$$

$$(4.31)$$

El problema es que, como se señaló anteriormente, en la situación actual de la ecuación (3.13), γ_2 sería necesariamente una función de u . Parece que esto que queremos hacer no es posible, pero todavía hay algo de esperanza.

Como se ve en la figura (4.3), las secciones de esta función a lo largo de cualquier plano $u = u_0$ son algo parecido a una función cuadrática, a pesar de ser en verdad una función racional. Pero la región no inyectiva de las secciones queda fuera del ortante positivo. La idea es transformar el sistema de ecuaciones en un sistema equivalente donde $V(\langle z - eq_R \rangle)$ de la ecuación (3.13) se eleve al ortante positivo. Esto se puede lograr con la siguiente transformación, para algunos $\alpha, \beta > 0$ aún por elegir:

$$eq(3.13) \rightarrow eq(3.13) - \alpha(u - \beta)eq(3.12).$$

Luego de esto, la ecuación ((3.13)) se transforma en:

$$\frac{\sum_{i=0}^{n+1} [c_i + \alpha\beta a_i - \alpha a_{i-1}] u^i}{\sum_{i=0}^n b_i u^i} = \frac{(u+1)v^2 + [S'u + \alpha u(u-\beta)]v - \alpha K u(u-\beta)}{Fu - v}, \quad (4.32)$$

donde hemos elegido por convención $a_{n+1}, a_{-1}, b_{n+1}, b_{-1} = 0$.

La elección del múltiplo $-\alpha(u-\beta)$ puede parecer arbitraria o incluso demasiado complicada. Hay una opción más simple que es $+\alpha$ y esta opción es útil; sin embargo, tiene el problema de que solo puede producir $2n$ soluciones. Esto se debe al hecho de que las n inflexiones del $\gamma_1(u)$ solo se encontrarán con γ_2^\pm dos veces cada una. Incluir el factor $(u-\beta)$, junto con el hecho de que el grado de la función racional del (3.13) es $n+1$ en lugar de n , como se señaló anteriormente, nos permitirá producir la raíz faltante siguiendo un patrón diferente.

De manera similar al ejemplo mostrado en la figura (4.3)(c), nos gustaría que la función racional del lado izquierdo de esta nueva ecuación (4.32) se parezca a un plano constante que atravesase el lado derecho de la ecuación para producir una curva SC. Pero el factor $-\alpha(u-\beta)$ usado para transformar la ecuación introduce una elevación cuya longitud cambia linealmente con u . Y esto nos requerirá usar un plano inclinado para seguir la elevación cambiante, un plano constante no funcionará.

Hasta ahora podemos asumir que ya hemos elegido los coeficientes a_i, b_i para determinar $\gamma_{NR}(u)$. Todavía tenemos libertad para elegir los coeficientes c_i , y podemos elegirlos de manera que el lado izquierdo de (4.32) sea similar a un plano inclinado $\varepsilon(\beta-u)$, para algunos $\varepsilon > 0$ aún por elegir.

Pero por razones que quedarán claras pronto, en realidad no podemos usar el mismo β que el usado en la transformación de la ecuación, necesitamos modificarlo en un factor. Este factor es independiente de otras opciones, pero desarrollará una estrecha relación con η como se definió anteriormente, por lo que definimos el factor en términos de η . También modificaremos ε por un factor similar. Para hacer más limpias las ecuaciones, introduciremos una notación para ambos factores de corrección:

$$\hat{\beta} = \frac{(1 + \eta/q)}{(1 - \eta/q)}\beta \quad (4.33)$$

$$\hat{\varepsilon} = (1 - \eta/q)\varepsilon \quad (4.34)$$

$$\eta_q^+ = (1 + \eta/q) \quad (4.35)$$

$$\eta_q^- = (1 - \eta/q), \quad (4.36)$$

donde $q \in \mathbb{N}$ aún no se ha elegido y es el mismo que el especificado en la definición de la función NR.

Usaremos $\beta, \varepsilon, \hat{\beta}, \hat{\varepsilon}, \eta_q^+, \eta_q^-$ en el resto de la prueba cuando sea conveniente simplificar las fórmulas.

La versión final de lo que queremos que se convierta el lado izquierdo de (4.32) luego de elegir convenientemente los coeficientes c_i será entonces $\hat{\varepsilon}(\hat{\beta} - u)$. Y la elección para c_i es:

$$c_i = \hat{\varepsilon}\hat{\beta}b_i - \hat{\varepsilon}b_{i-1} - \alpha\beta a_i + \alpha a_{i-1}. \quad (4.37)$$

Todavía necesitamos establecer condiciones para que este c_i sea positivo, pero por ahora verifiquemos que nuestra nueva definición nos da lo que queremos:

$$\frac{\sum_{i=0}^{n+1} [c_i + \alpha\beta a_i - \alpha a_{i-1}] u^i}{\sum_{i=0}^n b_i u^i} = \frac{\sum_{i=0}^{n+1} [\hat{\varepsilon}\hat{\beta}b_i - \hat{\varepsilon}b_{i-1}] u^i}{\sum_{i=0}^n b_i u^i} \quad (4.38)$$

$$= \hat{\varepsilon}\hat{\beta} \frac{\sum_{i=0}^{n+1} b_i u^i}{\sum_{i=0}^n b_i u^i} - \hat{\varepsilon} \frac{\sum_{i=0}^{n+1} b_{i-1} u^i}{\sum_{i=0}^n b_i u^i} \quad (4.39)$$

$$= \hat{\varepsilon}\hat{\beta} \frac{\sum_{i=0}^n b_i u^i}{\sum_{i=0}^n b_i u^i} - \hat{\varepsilon} \frac{\sum_{i=1}^{n+1} b_{i-1} u^i}{\sum_{i=0}^n b_i u^i} \quad (4.40)$$

$$= \hat{\varepsilon}\hat{\beta} - \hat{\varepsilon} \frac{\sum_{i=0}^n b_i u^{i+1}}{\sum_{i=0}^n b_i u^i} \quad (4.41)$$

$$= \hat{\varepsilon}\hat{\beta} - \hat{\varepsilon}u = \hat{\varepsilon}(\hat{\beta} - u). \quad (4.42)$$

Hemos usado la definición de c_i en el primer paso, y luego el hecho de que $b_{n+1}, b_{-1} = 0$, seguido de un cambio de índices. La importancia de $c_{n+1} > 0$ queda clara después de estos pasos: es lo que hace posible la introducción del factor $(\beta - u)$ para inclinar el plano y obtener la última raíz faltante.

Pasamos ahora al problema de la positividad de c_i . La condición es:

$$\begin{aligned} 0 &< \hat{\varepsilon}\hat{\beta}b_i - \hat{\varepsilon}b_{i-1} - \alpha\beta a_i + \alpha a_{i-1} \\ \alpha(\beta a_i - a_{i-1}) &< \hat{\varepsilon}(\hat{\beta}b_i - b_{i-1}). \end{aligned} \quad (4.43)$$

Para $0 \leq i \leq n$, podemos elegir β grande tal que $\hat{\beta}b_i - b_{i-1} > 0$, y eso nos permitirá dividir preservando la dirección de la desigualdad de la siguiente manera:

$$\frac{\beta a_i - a_{i-1}}{\hat{\beta}b_i - b_{i-1}} < \frac{\varepsilon}{\alpha}. \quad (4.44)$$

Esta condición sobre β puede expresarse más formalmente como:

$$\beta > L_{C+,1}(b_i(u_0, \eta, q)) = L_{C+,1}(u_0, \eta, q), \quad (B1)$$

donde $L_{C+,1}$ es un número que representa el valor mínimo que debe tener β para que el procedimiento se pueda llevar a cabo, y este número depende solo de los b_i que a su vez dependen solo de la función NR, por lo tanto de u_0, η, q .

Luego de mover algunos factores en (4.44) llegamos a la desigualdad equivalente:

$$\frac{a_i - a_{i-1}\beta^{-1}}{\eta_q^+ b_i - \eta_q^- b_{i-1}\beta^{-1}} < \frac{\varepsilon}{\alpha}. \quad (4.45)$$

Queremos encontrar un β grande tal que (4.45) se cumpla para todo $0 \leq i \leq n$. Esto se puede hacer en tanto y en cuanto se escoja $\varepsilon/\alpha > \max(a_i/\eta_q^+ b_i)$. La razón es que los términos $a_{i-1}\beta^{-1}, \eta_q^- b_{i-1}\beta^{-1} \rightarrow 0$ cuando $\beta \rightarrow +\infty$ y hay finitas desigualdades, entonces cada lado izquierdo se puede aproximar tanto como sea necesario al límite $a_i/\eta_q^+ b_i$.

Podemos expresar esta condición sobre β más formalmente como:

$$\beta > L_{C+,2}(a_i(u_0, \eta, q), b_i(u_0, \eta, q), \varepsilon/\alpha(\eta), q) = L_{C+,2}(u_0, \eta, q), \quad (B2)$$

donde $L_{C+,2}$ es un número que representa el valor mínimo que debe tener β para que el procedimiento se pueda llevar a cabo, y este número depende solo de los $a_i, b_i, \varepsilon/\alpha, \eta_q^\pm$ que a su vez dependerán solo de u_0, η, q .

Para $i = n + 1$, la desigualdad sigue un patrón diferente porque $a_{n+1}, b_{n+1} = 0$. En este caso quedan las desigualdades equivalentes:

$$-\alpha a_n < -\varepsilon b_n \quad (4.46)$$

$$\frac{\varepsilon}{\alpha} < \frac{a_n}{\eta_q^- b_n}. \quad (4.47)$$

Resumiendo, debemos elegir ε/α tal que:

$$\max_{0 \leq i \leq n} \left(\frac{a_i}{\eta_q^+ b_i} \right) < \frac{\varepsilon}{\alpha} < \frac{a_n}{\eta_q^- b_n} \quad (4.48)$$

$$\max_{0 \leq i \leq n} \left(\frac{\delta_i}{\eta_q^+} \right) < \frac{\varepsilon}{\alpha} < \frac{\delta_n}{\eta_q^-}. \quad (4.49)$$

Ahora bien, en el teorema de la función NR (4.0.1) sabiendo que es posible permutar par por impar en el enunciado, podemos elegir esa permutación basado en la paridad de $n + 1$ de tal manera que el último $\delta_n = \eta_q^*$ sea $(1 - \eta/4) + (1 - \eta/2)\eta/q$ en lugar de $\eta/4 - (1 - \eta/2)\eta/q$, entonces con esa elección:

$$\max_{0 \leq i \leq n} \left(\frac{\delta_i}{\eta_q^+} \right) = \frac{\delta_n}{\eta_q^+} = \frac{\eta_q^*}{\eta_q^+}, \quad (4.50)$$

y entonces las dos últimas desigualdades se convierten en:

$$\frac{\eta_q^*}{\eta_q^+} < \frac{\varepsilon}{\alpha} < \frac{\eta_q^*}{\eta_q^-}. \quad (4.51)$$

Aquí se hace evidente por qué hemos introducido $\hat{\varepsilon}, \hat{\beta}$ reemplazando ε, β en algunos términos de c_i . Si no lo hubiéramos hecho, entonces después de seguir los mismos pasos, este último par de desigualdades sería:

$$\eta_q^* < \frac{\varepsilon}{\alpha} < \eta_q^*, \quad (4.52)$$

y esto es imposible. Los factores η_q^\pm en ambos lados abren un espacio para introducir el ε/α .

Además, nuestra elección cuidadosamente extraña del valor de η_q^* hace que se cumplan las siguientes desigualdades:

$$\frac{\eta_q^*}{\eta_q^+} < 1 - \eta/4 < \frac{\eta_q^*}{\eta_q^-}. \quad (4.53)$$

Esto se debe a la cadena de desigualdades equivalentes siguiente:

$$\frac{\eta_q^*}{\eta_q^+} < 1 - \eta/4 \quad (4.54)$$

$$(1 - \eta/4) + (1 - \eta/2)\eta/q < (1 - \eta/4)(1 + \eta/q) \quad (4.55)$$

$$(1 - \eta/2)\eta/q < (1 - \eta/4)\eta/q \quad (4.56)$$

$$(1 - \eta/2) < (1 - \eta/4), \quad (4.57)$$

y a esta otra cadena:

$$\frac{\eta_q^*}{\eta_q^-} > 1 - \eta/4 \quad (4.58)$$

$$(1 - \eta/4) + (1 - \eta/2)\eta/q > (1 - \eta/4)(1 - \eta/q) \quad (4.59)$$

$$(1 - \eta/2)\eta/q > - (1 - \eta/4)\eta/q, \quad (4.60)$$

y ambas últimas desigualdades de las cadenas son evidentemente ciertas.

Luego, elegiremos $\varepsilon/\alpha = 1 - \eta/4$ para comprobar todas las desigualdades (4.49). Aún no hemos elegido ε, α , pero podemos imponer esta relación entre ellos, y tendremos entonces que:

$$\begin{aligned}\varepsilon &= \alpha(1 - \eta/4) \\ \varepsilon \rightarrow 0 &\Leftrightarrow \alpha \rightarrow 0.\end{aligned}\tag{R1}$$

Después de determinar c_i , la ecuación (4.32) se convierte en:

$$\frac{(u+1)v^2 + [S'u + \alpha u(u - \beta)]v - \alpha K u(u - \beta)}{Fu - v} = \hat{\varepsilon}(\hat{\beta} - u)\tag{4.61}$$

$$(u+1)v^2 + [S'u + \alpha u(u - \beta)]v - \alpha K u(u - \beta) = \hat{\varepsilon}(\hat{\beta} - u)(Fu - v).\tag{4.62}$$

Recordamos ahora que hemos elegido $F, K = 1, \varepsilon/\alpha = 1 - \eta/4$ y movemos más cosas:

$$\begin{aligned}(u+1)v^2 + [S'u + \alpha u(u - \beta) + \hat{\varepsilon}(\hat{\beta} - u)]v \\ - (\eta/4)u\alpha(u - \beta) - u\varepsilon(\eta/q)(\beta + u) = 0.\end{aligned}\tag{4.63}$$

Y ahora es el momento de resolver v usando la fórmula cuadrática:

$$\begin{aligned}v &= \frac{-[S'u + \alpha u(u - \beta) + \hat{\varepsilon}(\hat{\beta} - u)]}{2(u+1)} \\ &\pm \sqrt{\frac{[S'u + \alpha u(u - \beta) + \hat{\varepsilon}(\hat{\beta} - u)]^2 + 4(u+1)(\eta/4)u\alpha(u - \beta) + 4(u+1)u\varepsilon(\eta/q)(\beta + u)}{2(u+1)}}.\end{aligned}\tag{4.64}$$

Introducimos el denominador $2(u+1)$ en el numerador y movemos las cosas, recordando nuevamente que $\varepsilon/\alpha = 1 - \eta/4$ para obtener:

$$\begin{aligned}\gamma_2^\pm(u) &= - \left[\frac{S'}{2} \frac{u}{u+1} + \frac{u}{u+1} \frac{\alpha(u - \beta)}{2} - \frac{\eta_q^-(1 - \eta/4)}{2} \frac{\alpha(u - \hat{\beta})}{u+1} \right] \\ &\pm \sqrt{\left[\frac{S'}{2} \frac{u}{u+1} + \frac{u}{u+1} \frac{\alpha(u - \beta)}{2} - \frac{\eta_q^-(1 - \eta/4)}{2} \frac{\alpha(u - \hat{\beta})}{u+1} \right]^2 \\ &\quad + \frac{u}{u+1} (\eta/4)\alpha(u - \beta) + \frac{u}{u+1} (1 - \eta/4)(\eta/q)\alpha(\beta + u)}.\end{aligned}\tag{4.65}$$

Esta es la forma definitiva para γ_2 , su continuidad se deriva del hecho de que el lado derecho de (4.65) es continuo para $u > 0$ dentro de su dominio de definición.

Es importante observar que el dominio de definición de $\gamma_2^\pm(u)$ no es todo \mathbb{R}^2 sino un subintervalo acotado. Más adelante en la demostración veremos como dar valores a los parámetros y un intervalo de valores de u para que el término que esta dentro de la raíz converga uniformemente a un número positivo, lo cual asegura la buena definición de $\gamma_2^\pm(u)$ en dicho intervalo.

Esta expresión es bastante compleja y queremos tratar con algo más simple. Esta es la razón por la que introduciremos las funciones γ_{SC}^\pm como se mencionó anteriormente, que son aproximaciones para esta curva. Los términos de error se definen luego de definir γ_{SC}^\pm como $E_2^\pm(u) = \gamma_2^\pm(u) - \gamma_{SC}^\pm(u)$.

Aun no hemos dado un valor determinado para α, β pero podemos imponer una relación entre ellas, que es la siguiente:

$$\begin{aligned}\alpha\beta &= \Delta \\ \alpha \rightarrow 0^+ &\Leftrightarrow \beta \rightarrow +\infty,\end{aligned}\tag{R2}$$

donde $\Delta > 0$ es una constante que aun debe ser determinada. Esta relación nos es funcional, ya que más adelante requeriremos que α sea pequeño y β grande simultáneamente.

Para definir un γ_{SC}^\pm que sea útil, primero observamos que cuando $u \rightarrow +\infty$ ocurre que:

$$\frac{u}{u+1} \rightarrow 1, \quad \frac{\eta_q^-(1-\eta/4)}{2} \frac{\alpha\hat{\beta}}{u+1} \rightarrow 0.\tag{4.66}$$

Además, debido a que nuestra atención por ahora está en el intervalo $[u_0, u_n]$ donde suceden todas las intersecciones, podemos elegir α lo suficientemente pequeño como para que el factor αu sea lo suficientemente pequeño en $[u_0, u_n]$ y por lo tanto lo aproximaremos a cero allí:

$$\alpha u \approx 0.\tag{4.67}$$

Aún no daremos una expresión formal a estas intuiciones (más tarde lo haremos) pero podemos usarlas libremente para inspirarnos en la elección de la aproximación γ_{SC}^\pm .

Luego de aplicar todas estas simplificaciones sobre la fórmula de γ_2 (4.65) esto nos da como resultado γ_{SC} , que al final resulta ser dos constantes:

$$\gamma_{SC}^\pm = -\frac{S' - \Delta}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{S' - \Delta}{2}\right)^2 - \frac{\eta\Delta}{4} + \left(1 - \frac{\eta}{4}\right)\frac{\eta\Delta}{q}}\tag{4.68}$$

Ahora necesitamos entender cómo dar valores a S', Δ, η de tal manera que γ_{SC}^\pm interseque a $\gamma_{NR}(u)$ en $2n$ puntos. Esto es: buscamos intersección entre las dos aproximaciones. Más tarde trasladaremos esas intersecciones a γ_1 y γ_2 . Recordemos que las ecuaciones (3.12),(3.13) fueron deducidas para el sistema $(n+1, R, K, F, S)$, es decir, el caso $n+1$. La siguiente figura muestra la situación:

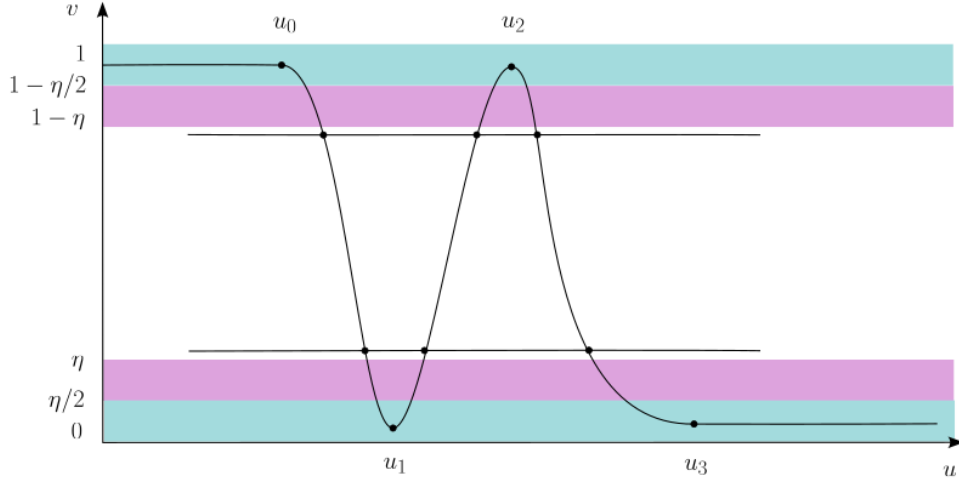


Figure 4.4: $2n$ intersecciones para $\gamma_{NR}, \gamma_{SC}^{\pm}$

Debido a que los puntos u_i se encuentran arriba y debajo de $\eta/2$ y $1-\eta/2$ respectivamente dependiendo de la paridad, queremos que ambas constantes de γ_{SC}^{\pm} se encuentren entre $\eta/2$ y $1-\eta/2$. Aún más: queremos que estén entre η y $1-\eta$, porque queremos dejar una distancia entre γ_{NR} y γ_{SC} en cada u_i para que las perturbaciones provenientes de los errores E_1, E_2 pueden caer allí sin alterar el orden de ambas curvas.

Para cualquier $A, C > 0$ con $A^2 - C > 0$, estudiamos la identidad:

$$A \pm \sqrt{A^2 - C}, \quad (4.69)$$

que tiene la misma forma que la γ_{SC}^{\pm} , que volvemos a escribir aquí para la comparación:

$$\gamma_{SC}^{\pm} = -\frac{S' - \Delta}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{S' - \Delta}{2}\right)^2 - \frac{\eta\Delta}{4} + \left(1 - \frac{\eta}{4}\right)\frac{\eta\Delta}{q}} \quad (4.70)$$

$$A = -\frac{S' - \Delta}{2} \quad (4.71)$$

$$C = \frac{\eta\Delta}{4} - \left(1 - \frac{\eta}{4}\right)\frac{\eta\Delta}{q} \quad (4.72)$$

Proposición 4.0.2. *Es posible definir valores de los parámetros η, q, Δ, S' con $\eta \in [0, 1]$ en las constantes γ_{SC}^{\pm} definidas según (4.70) de forma tal que $\gamma_{SC}^{\pm} \subset [\eta, 1-\eta] \subset [0, 1]$.*

Proof. Dejamos como ejercicio fácil al lector demostrar las siguientes desigualdades:

$$0 < A - \sqrt{A^2 - C} < A + \sqrt{A^2 - C} < 2A \quad (4.73)$$

En particular, bajo los supuestos $A, C > 0$ con $A^2 - C > 0$, estos dos números son siempre positivos.

Entonces γ_{SC}^\pm se encuentra dentro del intervalo $[0, 2A]$. Podemos deducir una cota inferior útil para la distancia de γ_{SC}^- al límite inferior 0 usando la identidad de multiplicación conjugada, y luego aplicando la desigualdad anterior:

$$(A - \sqrt{A^2 - C})(A + \sqrt{A^2 - C}) = C \quad (4.74)$$

$$(A - \sqrt{A^2 - C}) = \frac{C}{A + \sqrt{A^2 - C}} \geq \frac{C}{2A}, \quad (4.75)$$

y también para la distancia de γ_{SC}^+ a $2A$, reutilizando la desigualdad recién deducida para el límite inferior:

$$2A - (A + \sqrt{A^2 - C}) = (A - \sqrt{A^2 - C}) \geq \frac{C}{2A}. \quad (4.76)$$

Entonces, la misma expresión $C/2A$ funciona como cota inferior para la distancia de ambos números al límite superior e inferior respectivamente.

En nuestro caso $A = -(S' - \Delta)/2$, y queremos que $2A$ sea 1 porque este es el intervalo donde por diseño hemos contruido a las funciones NR, en particular $\gamma_{NR}(u)$. Esto es:

$$2(-(S' - \Delta)/2) = 1 \quad (4.77)$$

$$-(S' - \Delta) = 1 \quad (4.78)$$

$$\Delta = 1 + S'. \quad (4.79)$$

También queremos que la distancia de γ_{SC}^\pm a los extremos de $[0, 1]$ sea mayor que η , como ya se indicó. Y podemos usar las desigualdades propuestas para eso:

$$\frac{C}{2A} = \frac{\frac{\eta\Delta}{4} - (1 - \frac{\eta}{4})\frac{\eta\Delta}{q}}{-(S' - \Delta)} > \eta. \quad (4.80)$$

Ahora es el momento de elegir nuestro q . Queremos elegirlo de modo que:

$$\frac{\eta}{4} - (1 - \frac{\eta}{4})\frac{\eta}{q} > \frac{\eta}{8}. \quad (4.81)$$

Podemos conseguirlo eligiendo q tal que:

$$q > 8(1 - \frac{\eta}{4}). \quad (4.82)$$

Entonces podemos elegir $q = 8$. Dado que $-(S' - \Delta) = 1$, tenemos entonces que:

$$\frac{\frac{\eta\Delta}{4} - (1 - \frac{\eta}{4})\frac{\eta\Delta}{q}}{-(S' - \Delta)} > \frac{\frac{\eta\Delta}{8}}{-(S' - \Delta)}. \quad (4.83)$$

Luego, la desigualdad (4.80) se cumplirá si:

$$\frac{\frac{\eta\Delta}{8}}{-(S' - \Delta)} > \eta \quad (4.84)$$

$$\frac{\eta\Delta}{-(S' - \Delta)} > 8\eta. \quad (4.85)$$

Ahora, sustituyendo por $-(S' - \Delta) = 1$ en la desigualdad de arriba, se tiene que:

$$\eta\Delta > 8\eta \quad (4.86)$$

$$\Delta > 8. \quad (4.87)$$

Entonces podemos elegir $\Delta = 9$ y $S' = 8$ para cumplir ambas condiciones.

También necesitamos que $A^2 - C > 0$ para que se cumplan las hipótesis de las desigualdades empleadas, lo cual es:

$$\left(\frac{S' - \Delta}{2}\right)^2 - \frac{\eta\Delta}{4} + \left(1 - \frac{\eta}{4}\right)\frac{\eta\Delta}{q} > 0, \quad (4.88)$$

y como el tercer término es positivo, esto se cumple si:

$$\left(\frac{S' - \Delta}{2}\right)^2 - \frac{\eta\Delta}{4} > 0 \quad (4.89)$$

$$\left(\frac{S' - \Delta}{2}\right)^2 > \frac{\eta\Delta}{4} \quad (4.90)$$

$$\left(\frac{8 - 9}{2}\right)^2 > \frac{9\eta}{4} \quad (4.91)$$

$$\frac{1}{9} > \eta. \quad (4.92)$$

Así que simplemente elegimos $\eta = 1/10$.

También necesitamos que $C > 0$ para que se cumplan las desigualdades empleadas, lo cual es cierto debido a las elecciones anteriores realizadas:

$$\frac{\eta\Delta}{4} - \left(1 - \frac{\eta}{4}\right)\frac{\eta\Delta}{q} > 0 \quad (4.93)$$

$$\frac{1}{4} - \left(1 - \frac{1}{40}\right)\frac{1}{8} > 0. \quad (4.94)$$

□

Entonces con esos valores de S', Δ, η, q , la curva $\gamma_{NR}(u)$ se encontrará con γ_{SC}^\pm en dos puntos dentro de cada intervalo $[u_i, u_{i+1}]$ para $0 \leq i \leq n-1$, por lo tanto tenemos $2n$ intersecciones, como pretendíamos.

Todo esto se logró usando las curvas γ_{NC} y γ_{SC}^\pm , pero realmente necesitamos demostrar lo mismo para $\gamma_1(u)$ y $\gamma_2^\pm(u)$. Como ya sabemos que vale para las aproximaciones, acotaremos los errores para que las curvas aproximadas estén lo suficientemente cerca de las reales en los puntos u_i , luego aplicaremos el teorema de Bolzano en cada intervalo $[u_i, u_{i+1}]$.

Sabemos que la distancia de γ_{SC}^\pm a los bordes de $[0, 1]$ es mayor que η por la ecuación (4.80). Ahora, para cada i elegimos el signo de γ_{SC}^\pm tal que la rama elegida sea la más cercana al borde (0 ó 1) al que $\gamma_{NR}(u_i)$ está más cerca. Demostraremos solo el caso de la rama $-$ y el borde 0, el caso $(+, 1)$ es similar:

$$\gamma_{SC}^- - \gamma_{NR}(u_i) = (\gamma_{SC}^- - \eta) + (\eta - \eta/2) + (\eta/2 - \gamma_{NR}(u_i)) \quad (4.95)$$

$$> 0 + (\eta - \eta/2) + 0 = \eta/2, \quad (4.96)$$

donde $\eta/2 - \gamma_{NR}(u_i) > 0$ se deduce de la condición de inflexión en la definición de la función NR.

Y lo mismo se aplica también al caso γ_{SC}^+ . Entonces tenemos al menos esta distancia $\eta/2$ en los puntos u_i entre γ_{NR} , γ_{SC}^\pm , y por eso queremos hacer que cada $|E_1(u_i)|, |E_2(u_i)| < \eta/4$ porque esto hará que el orden relativo entre $\gamma_1(u), \gamma_2^\pm(u)$ en los puntos u_i sea el mismo que el orden relativo entre $\gamma_{NR}(u), \gamma_{SC}^\pm$. Aquí, lo demostramos para el caso $(-, 0)$, el caso $(+, 1)$ es similar:

$$\gamma_2^- - \gamma_1(u_i) = (\gamma_{SC}^- - \gamma_{NR}(u_i)) + E_2(u_i) - E_1(u_i) \quad (4.97)$$

$$> \eta/2 - \eta/4 - \eta/4 = 0. \quad (4.98)$$

Así que ahora solo nos queda hacer que los errores $|E_1(u_i)|, |E_2(u_i)| < \eta/4$.

Para acotar $E_1(u)$, sabemos que $|E_1(u)| \rightarrow 0$ si $u \rightarrow +\infty$ como ya se explicó. Si observamos detenidamente la definición de $E_1(u)$, podemos ver que es posible dar una cota superior que sea independiente de la función NR elegida, y en particular independiente de u_0 :

$$|E_1(u)| = |NR(u) - 1| |NR(u)| \left| \frac{u}{NR(u) - u} \right| \frac{1}{u} \quad (4.99)$$

$$|E_1(u)| < \frac{M}{u}. \quad (4.100)$$

Se puede elegir que esta constante M sea independiente de $NR(u)$ observando que $NR(u) \subset [0, 1]$. Una vez fijada esta constante, simplemente elegimos $u_0 > M/(\eta/4)$.

Podemos expresar esta condición sobre u_0 más formalmente como:

$$u_0 > L_{E1}(\eta), \quad (B3)$$

donde L_{E1} es un número que representa el valor mínimo que debe tener u_0 para que la cota de E_1 sea válida, y este número depende solo de η .

Acotar $E_2(u)$ es un poco más difícil. Consideraremos γ_1 como una función $\gamma_1(u_0, \eta, q)$ ya que γ_1 se construye a partir del teorema de la función NR. Dado η, S', Δ, q definimos la sucesión $u_0^{(i)} = i$ y para cada i construimos un $\gamma_1^{(i)}$ usando el teorema de la función NR con $\eta, u_0^{(i)}, q$ como parámetros de

entrada. La sucesión de puntos de inflexión que resulta de la construcción del teorema es $(u_0^{(i)}, \dots, u_n^{(i)})$.

También podemos definir una sucesión $\alpha^{(j)} = 1/j$ y otra $\beta^{(j)} = \Delta/\alpha^{(j)}$. Ahora, dado η, S', Δ, q , las funciones $\gamma_2^\pm(\alpha, u)$ se pueden evaluar en $\alpha^{(j)}$ dentro del intervalo $[u_0^{(i)}, u_n^{(i)}]$ y siendo i fijo. Esta es una sucesión de funciones continuas de u indexadas por j , que llamamos $\gamma_2^{\pm, (i, j)}(u)$. De la ecuación (4.65) (recordemos que $\alpha\beta = \Delta$ y por tanto $\alpha^{(j)}\beta^{(j)} = \Delta$), se deduce que para cada $u \in [u_0^{(i)}, u_n^{(i)}]$:

$$\gamma_2^{\pm, (i, j)}(u) = - \left[\frac{S'}{2} \frac{u}{u+1} + \frac{u}{u+1} \frac{(\alpha^{(j)}u - \Delta)}{2} - \frac{\eta_q^-(1 - \eta/4)}{2} \frac{(\alpha^{(j)}u - \Delta\eta_q^+(\eta_q^-)^{-1})}{u+1} \right] \pm \sqrt{\left[\frac{S'}{2} \frac{u}{u+1} + \frac{u}{u+1} \frac{(\alpha^{(j)}u - \Delta)}{2} - \frac{\eta_q^-(1 - \eta/4)}{2} \frac{(\alpha^{(j)}u - \Delta\eta_q^+(\eta_q^-)^{-1})}{u+1} \right]^2 + \frac{u}{u+1}(\eta/4)(\alpha^{(j)}u - \Delta) + \frac{u}{u+1}(1 - \eta/4)(\eta/q)(\alpha^{(j)}u + \Delta)} \quad (4.101)$$

Aquí es necesario aclarar de nuevo, que $\gamma_2^{\pm, (i, j)}(u)$ no necesariamente está bien definida para cualquier valor de los parámetros o de u . Permitámonos por el momento suponer la buena definición para continuar con el argumento.

Suponiendo la buena definición, se cumple entonces que:

$$\lim_{j \rightarrow +\infty} \gamma_2^{\pm, (i, j)}(u) = - \left[\frac{S'}{2} \frac{u}{u+1} - \frac{u}{u+1} \frac{\Delta}{2} + \frac{\eta_q^-(1 - \eta/4)}{2} \frac{\Delta\eta_q^+(\eta_q^-)^{-1}}{u+1} \right] \pm \sqrt{\left[\frac{S'}{2} \frac{u}{u+1} - \frac{u}{u+1} \frac{\Delta}{2} + \frac{\eta_q^-(1 - \eta/4)}{2} \frac{\Delta\eta_q^+(\eta_q^-)^{-1}}{u+1} \right]^2 - \frac{u}{u+1}(\eta/4)\Delta + \frac{u}{u+1}(1 - \eta/4)(\eta/q)\Delta} \quad (4.102)$$

¿Es esta convergencia uniforme? La secuencia de funciones $\alpha^{(j)}u = (1/j)u$ es una secuencia de funciones continuas en el conjunto compacto $[u_0^{(i)}, u_n^{(i)}]$ que converge puntual y monótonamente a la función continua 0. El teorema de Dini dice que esta convergencia es uniforme. También se cumplen los siguientes hechos fáciles de demostrar sobre la convergencia uniforme sobre cualquier conjunto compacto:

- Si $f_i(u) \rightrightarrows f(u)$, y $g(u)$ es continua, entonces $g(u)f_i(u) \rightrightarrows g(u)f(u)$
- Si $f_i(u) \rightrightarrows f(u)$, entonces $g(u) + f_i(u) \rightrightarrows g(u) + f(u)$
- Si $f_i(u) \rightrightarrows f(u)$, y h es Lipschitz continua, entonces $h(f_i(u)) \rightrightarrows h(f(u))$

Los puntos mencionados anteriormente, junto con el hecho de que los otros términos de la fórmula (4.101) son funciones continuas de u y el hecho de que $\sqrt[3]{\cdot}$ y $(\cdot)^2$ son Lipschitz continuas en $[u_0^{(i)}, u_n^{(i)}]$ prueban la convergencia uniforme. Llamaremos entonces:

$$\gamma_2^{\pm, (i)}(u) = \lim_{j \rightarrow +\infty} \gamma_2^{\pm, (i, j)}(u). \quad (4.103)$$

Se puede comprobar fácilmente que $\lim_{u \rightarrow +\infty} \gamma_2^{\pm, (i)}(u) = \gamma_{SC}^{\pm}$. Esto implica que $\lim_{i \rightarrow +\infty} \gamma_2^{\pm, (i)}(u) = \gamma_{SC}^{\pm}$. En particular podemos encontrar un índice i_0 tal que $|\gamma_2^{\pm, (i_0)}(u) - \gamma_{SC}^{\pm}| < \eta/8$. También podemos tomar i_0 lo suficientemente grande como para que se cumpla el límite ((B3)), que solo depende de η .

Esta condición sobre i_0 se puede expresar más formalmente como:

$$i_0 > L_{E2, i}(S', \Delta, \eta, q), \quad (\text{B4})$$

donde $L_{E2, i}$ es un número que representa el valor mínimo que debe tener i_0 para que el proceso anterior sea válido, y este número depende solo de S', Δ, η, q , ya que los parámetros presentes en la función $\gamma_2^{\pm, (i)}(u)$ son esos.

Por otro lado, debido a la convergencia uniforme, para cada i_0 fijo podemos elegir un $j_0(i_0)$ tal que $|\gamma_2^{\pm, (i_0, j_0)}(u) - \gamma_2^{\pm, (i_0)}(u)| < \eta/8$ en todo $[u_0^{(i_0)}, u_n^{(i_0)}]$. Además, debido a que $\alpha^{(j)} \rightarrow 0$ cuando $j \rightarrow +\infty$, y porque $\alpha \rightarrow 0$ implica $\beta \rightarrow +\infty$, también podemos tomar este j_0 para hacer que β cumpla las cotas ((B1)), ((B2)) que dependen de $u_0^{(i_0)}, \eta, q$.

Esta condición sobre j_0 la podemos expresar más formalmente como:

$$j_0 > L_{E2, j}(i_0, S', \Delta, \eta, q), \quad (\text{B5})$$

donde $L_{E2, j}$ es un número que representa el valor mínimo que debe tener j_0 para que el proceso anterior sea válido, y este número depende solo de i_0, S', Δ, η, q , ya que los parámetros presentes en la función $\gamma_2^{\pm, (i, j)}(u)$ son esos y además i_0 también determina el proceso.

Luego, para esos índices $i_0, j_0(i_0)$ se cumple que:

$$|E_2^{\pm}(u)| = |\gamma_2^{\pm, (i_0, j_0)} - \gamma_{SC}^{\pm}| \quad (4.104)$$

$$= |\gamma_2^{\pm, (i_0, j_0)} - \gamma_2^{\pm, (i_0)}(u) + \gamma_2^{\pm, (i_0)}(u) - \gamma_{SC}^{\pm}| \quad (4.105)$$

$$< |\gamma_2^{\pm, (i_0, j_0)} - \gamma_2^{\pm, (i_0)}(u)| + |\gamma_2^{\pm, (i_0)}(u) - \gamma_{SC}^{\pm}| \quad (4.106)$$

$$< \eta/8 + \eta/8 = \eta/4, \quad (4.107)$$

que era lo que buscábamos.

Volvamos ahora sobre la cuestión de la buena definición de $\gamma_2^{\pm, (i, j)}(u)$ que hasta ahora suponíamos por cierta. Queda claro que al acotar de esta forma el error $E_2^{\pm}(u)$, esencialmente estamos probando la convergencia uniforme $\gamma_2^{\pm, (i, j)}(u) \Rightarrow \gamma_{SC}^{\pm}$ en el intervalo $[u_0^{(i_0)}, u_n^{(i_0)}]$. Ahora bien, siguiendo un procedimiento exactamente igual, podemos probar que el término de $\gamma_2^{\pm, (i, j)}(u)$ que se encuentra dentro de la raíz cuadrada converge uniformemente al término de γ_{SC}^{\pm} que se encuentra dentro de la raíz cuadrada en el intervalo $[u_0^{(i_0)}, u_n^{(i_0)}]$, y dicho término ya se probó que es positivo bajo las elecciones adecuadas de parámetros. La buena definición de $\gamma_2^{\pm, (i, j)}(u)$ en $[u_0^{(i_0)}, u_n^{(i_0)}]$ se sigue de esto y eso vuelve válida toda la demostración de convergencia ya explicada. Ante la situación de tener que transcribir el mismo argumento dos veces, hemos decidido transcribirlo solo para el caso más complejo de $\gamma_2^{\pm, (i, j)}(u) \Rightarrow \gamma_{SC}^{\pm}$ omitiendo el caso del término interno a la raíz por brevedad de la exposición.

Como resultado de la discusión anterior, cada una de las funciones continuas $\gamma_1^{i_0}(u) - \gamma_2^{\pm, i_0, j_0}(u)$ cambia de signo sobre cada uno de los intervalos $[u_i^{(i_0)}, u_{i+1}^{(i_0)}]$, entonces tenemos al menos 2 soluciones sobre cada uno, y como hay n intervalos tenemos al menos $2n$ soluciones.

Finalmente, estamos interesados en corroborar que dichas soluciones se encuentran todas dentro del dominio de nuestro problema. Es necesario que la quinasa libre v sea menor que la quinasa total $K = 1$ y positiva, y también que la fosfatasa libre $w = v/u$ sea menor que la fosfatasa total $F = 1$. Ambas condiciones conducen a que el dominio del problema sea:

$$0 < v < 1 \quad (4.108)$$

$$v < u \quad (4.109)$$

Proposición 4.0.3. *Las soluciones conformadas por las intersecciones de $\gamma_1(u), \gamma_2^{\pm}(u)$ se encuentran todas contenidas en el dominio del problema dado por (4.108), (4.109).*

Proof. Es posible probar (4.108) por medio de probar que $\gamma_1(u), \gamma_2^{\pm}(u)$ se encuentran ambas en el intervalo $[0, 1]$ para $u \in [u_0^{(i_0)}, u_n^{(i_0)}]$. En el caso de $\gamma_1(u)$, esto viene garantizado por el teorema de la función NR. En el caso de $\gamma_2^{\pm}(u)$, esto se deduce de la convergencia uniforme $\gamma_2^{\pm, (i, j)}(u) \Rightarrow \gamma_{SC}^{\pm}$ en $[u_0^{(i_0)}, u_n^{(i_0)}]$, junto con el hecho de que $\gamma_{SC}^{\pm} \subset [\eta, 1 - \eta] \subset [0, 1]$ como ya se ha probado.

Una vez probada (4.108), cumplir (4.109) se reduce a imponer como condición que $i_0 > 1$, de forma tal que $u_0 > 1 > v$. \square

Para resumir, el proceso completo y en orden para definir γ_1, γ_2 es el siguiente:

1. Determinar $F, K = 1, S = 10, S' = 10 - K - F = 8, \Delta = 9, \eta = 1/10, q = 8$
2. Encontrar $i_0 > 1$ como se ha explicado, y cumpliendo la cota ((B4)) que a su vez hace cumplir la cota ((B3)). La elección solo depende de η, Δ, S', q . Usar el teorema NR para definir la función $\gamma_1^{(i_0)}$ con $\eta, u_0^{(i_0)}, q$ como parámetros de entrada. Esto definirá los coeficientes a_i, b_i
3. Encontrar j_0 como fue explicado, y cumpliendo la cota ((B5)) que a su vez hace cumplir las cotas ((B1)), ((B2)). Esto define $\gamma_2^{\pm, (i_0, j_0)}$, el proceso depende de $i_0, u_0^{(i_0)}, \eta, \Delta, S', q$. Como resultado, quedan definidos $\alpha, \beta, \varepsilon, \hat{\beta}, \hat{\varepsilon}$.
4. Calcular los coeficientes c_i usando las ecuaciones ((4.37)), este paso depende de $a_i, b_i, \alpha, \beta, \varepsilon, \hat{\beta}, \hat{\varepsilon}$.

Parece que hemos terminado, pero todavía no. ¿Dónde está la última solución para llegar a $2n + 1$? Recordemos que las ecuaciones (3.13), (4.32), fueron deducidas para el sistema $(n + 1, R, K, F, S)$, es decir, el caso $n + 1$.

Ahora analizamos la definición de γ_2^+ . Queremos encontrar un punto cerca de β donde la función sea cero. Podemos lograrlo si hacemos que el segundo término del discriminante de la fórmula cuadrática sea cero:

$$\frac{u}{u+1}(\eta/4)\alpha(u-\beta) + \frac{u}{u+1}(1-\eta/4)(\eta/q)\alpha(\beta+u) = 0 \quad (4.110)$$

$$(\eta/4)(u-\beta) + (1-\eta/4)(\eta/q)(\beta+u) = 0, \quad (4.111)$$

y después de mover algunos términos llegamos a:

$$u = \left[\frac{\eta/4 - (1 - \eta/4)\eta/q}{\eta/4 + (1 - \eta/4)\eta/q} \right] \beta = \beta_0. \quad (4.112)$$

Con la misma manipulación en una desigualdad > 0 podemos ver que si $u > \beta_0$, la suma es positiva. Por otro lado, debemos asegurarnos de que el término elevado al cuadrado sea positivo para que en realidad $\gamma_2^+(\beta_0) = 0$. Esto es:

$$0 < \frac{S'}{2} \frac{\beta_0}{\beta_0 + 1} + \frac{\beta_0}{\beta_0 + 1} \frac{\alpha(\beta_0 - \beta)}{2} - \frac{\eta_q^-(1 - \eta/4)}{2} \frac{\alpha(\beta_0 - \hat{\beta})}{\beta_0 + 1}. \quad (4.113)$$

Pero el tercer término en realidad es positivo porque $\beta_0 < \beta < \hat{\beta}$, entonces solo necesitamos ver que:

$$0 < \frac{S'}{2} \frac{\beta_0}{\beta_0 + 1} + \frac{\beta_0}{\beta_0 + 1} \frac{\alpha(\beta_0 - \beta)}{2} \quad (4.114)$$

$$0 < \frac{S'}{2} + \frac{\Delta(\beta_0/\beta - 1)}{2} \quad (4.115)$$

$$0 < \frac{S'}{2} + \frac{\Delta}{2} \left[\frac{\eta/4 - (1 - \eta/4)\eta/q}{\eta/4 + (1 - \eta/4)\eta/q} - 1 \right] \quad (4.116)$$

$$0 < \frac{8}{2} + \frac{9}{2} \left[\frac{1/40 - (1 - 1/40)(1/80)}{1/40 + (1 - 1/40)(1/80)} - 1 \right], \quad (4.117)$$

y se comprueba que esta última desigualdad es verdadera.

Ahora queremos calcular el límite $\lim_{u \rightarrow +\infty} \gamma_2^+(u)$. Empezamos nombrando términos:

$$A = \frac{S'}{2} \frac{u}{u + 1} + \frac{u}{u + 1} \frac{\alpha(u - \beta)}{2} - \frac{\eta_q^-(1 - \eta/4)}{2} \frac{\alpha(u - \hat{\beta})}{u + 1} \quad (4.118)$$

$$C = \frac{u}{u + 1} (\eta/4) \alpha(u - \beta) + \frac{u}{u + 1} (1 - \eta/4) (\eta/q) \alpha(\beta + u). \quad (4.119)$$

$$(4.120)$$

De acuerdo a estas nuevas variables, tenemos:

$$\gamma_2^+(u) = \sqrt{A^2 + C} - A. \quad (4.121)$$

Podemos ahora usar la identidad:

$$(\sqrt{A^2 + C} - A) = \frac{C}{\sqrt{A^2 + C} + A}, \quad (4.122)$$

y de allí llegamos a:

$$\lim_{u \rightarrow +\infty} \gamma_2^+(u) = \lim_{u \rightarrow +\infty} \frac{C(u)}{\sqrt{A(u)^2 + C(u)} + A(u)} \quad (4.123)$$

$$= \lim_{u \rightarrow +\infty} \frac{C(u)u^{-1}}{(\sqrt{A(u)^2 + C(u)} + A(u))u^{-1}} \quad (4.124)$$

$$= \lim_{u \rightarrow +\infty} \frac{C(u)u^{-1}}{(\sqrt{(A(u)u^{-1})^2 + Cu^{-2}} + A(u)u^{-1})} \quad (4.125)$$

$$= \frac{(\eta/4)\alpha + (1 - \eta/4)(\eta/q)\alpha}{(\sqrt{\alpha/2})^2 + 0 + \alpha/2} \quad (4.126)$$

$$= (\eta/4) + (1 - \eta/4)(\eta/q). \quad (4.127)$$

Por otro lado, para la curva $\gamma_1(u)$ tenemos $\gamma_1(u) = \gamma_{NR}(u) + E_1(u)$. Los términos aquí son:

$$\gamma_{NR}(u) = 1 - NR(u) \quad (4.128)$$

$$E_1(u) = \frac{NR(u) - 1}{NR(u) - u} NR(u), \quad (4.129)$$

y debido a que $NR(u) \subset (0, 1)$, $E_1(u)$ es positivo siempre que $u > 1$ y $\gamma_{NR}(u)$ es positivo, entonces $\gamma_1(\beta_0) > 0$.

Mirando la definición de una función NR, y considerando que hemos establecido $\delta_n = \eta_q^*$, entonces tenemos que $\lim_{u \rightarrow +\infty} NR(u) = \eta_q^*$ y $\lim_{u \rightarrow +\infty} \gamma_{NR}(u) = 1 - \eta_q^*$, porque γ_{NR} es simplemente $NR(u)$ invertido en el intervalo $[0, 1]$. Como también tenemos $\lim_{u \rightarrow +\infty} E_1(u) = 0$, entonces:

$$\lim_{u \rightarrow +\infty} \gamma_1(u) = 1 - \eta_q^* = \eta/4 - (1 - \eta/2)(\eta/q). \quad (4.130)$$

Al observar todos estos hechos juntos, podemos aplicar el teorema de Bolzano a $\gamma_1(u), \gamma_2^+(u)$ en el intervalo $[\beta_0, B]$ con B lo suficientemente grande para obtener la intersección que falta. La situación se ilustra en la siguiente figura:

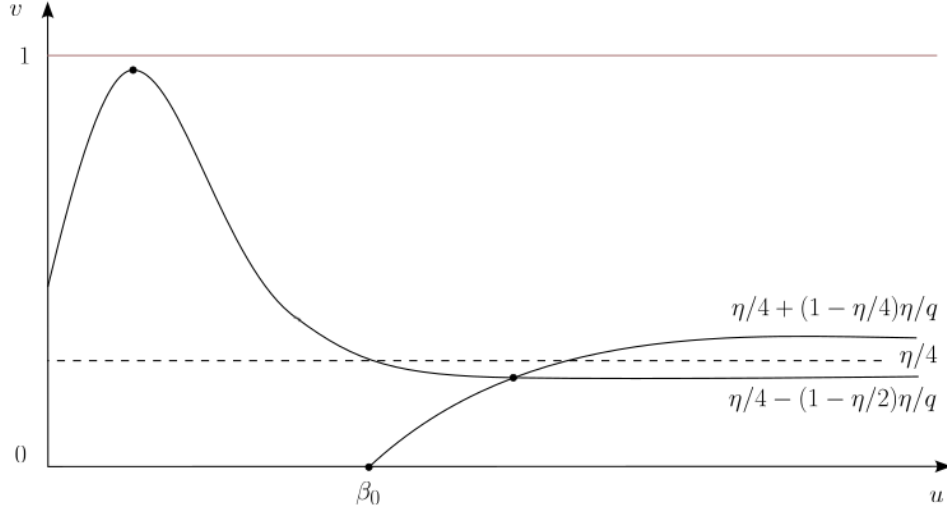


Figure 4.5: La solución faltante, escondida cerca de β

Los resultados obtenidos hasta ahora (utilizando el teorema de Bolzano) en realidad muestran no que tenemos exactamente, sino al menos $2n + 1$ soluciones, sin embargo los resultados probados en Wang, Sontag que ya hemos citado en la introducción (2) muestran que $2n + 1$ es de hecho el máximo número posible de soluciones para el caso $n + 1$ del problema.

□

Capítulo 5

Un ejemplo numérico para el caso $n = 5$

Terminaremos nuestra exposición con un ejemplo numérico que sigue de cerca el procedimiento descrito en la sección anterior para encontrar un conjunto de parámetros que produzcan un sistema con $9 = 2 \cdot 5 - 1$ estados estacionarios para el caso $n = 5$ que es el valor más pequeño de n para los cuales aún no se habían encontrado ejemplos que alcancen el límite $2n - 1$.

Para dibujar las gráficas de las funciones utilizaremos la fantástica herramienta proporcionada por la Fundación Desmos: <https://www.desmos.com/calculator>.

Primero establecemos $S' = 8, \Delta = 9, \eta = 1/10, q = 8$.

En el siguiente paso, necesitamos encontrar un i_0 adecuado. Primero necesitamos calcular γ_{SC}^\pm , usando S', Δ, η, q :

$$\gamma_{SC}^\pm = \frac{1}{2} \pm \sqrt{\frac{431}{3200}}. \quad (5.1)$$

Al observar la desigualdad donde se usa M , podemos ver que tomar $M = 1$ es suficiente para acotar $E_1(u)$ cuando $u > 2$, entonces hay una primera cota inferior para i_0 , a saber, $i_0 > M/(\eta/4) = 40$.

Estableceremos i_0 como un valor de u para el cual $|\gamma_2^{\pm, (i_0)}(u) - \gamma_{SC}^\pm| < \eta/8 = 0,012$. Omitimos el desarrollo de este cálculo, que se realiza volcando la fórmula de $\gamma_{SC}^\pm, \gamma_2^\pm(u)$ en Python y calculando tablas de valores de las diferencias. Elegir $i_0 = 1000$ es suficiente para comprobar ambas condiciones.

Para construir la función NR, sabemos que $\eta/4 = 1/40, 1 - \eta/4 = 39/40$ y $\eta_q^* = 1 - \eta/4 + (1 - \eta/2)(\eta/q) = 1579/1600$; por lo tanto:

$$\delta_0 = \frac{39}{40}, \quad \delta_1 = \frac{1}{40}, \quad \delta_2 = \frac{39}{40}, \quad \delta_3 = \frac{1}{40}, \quad \delta_4 = \frac{1579}{1600}. \quad (5.2)$$

Nuestro teorema de la función NR no proporciona una cota inferior explícita para u_i , y el límite superior para α_i no es muy conveniente de usar en la práctica porque implica encontrar un máximo en un intervalo. Pero sabemos que existen buenas opciones para α_i , así que simplemente usamos

la calculadora gráfica para encontrar esos valores mediante prueba y error. Un hecho interesante que no se desprende trivialmente de la prueba es que los valores de α_i que funcionan disminuyen exponencialmente con i . Entonces, para encontrarlos por prueba y error, necesitamos usar un eje logarítmico en u . Siguiendo este proceso, se encuentra que una buena opción para los α_i es:

$$\alpha_0 = 1, \quad \alpha_1 = \left(\frac{1}{2}\right)^{15}, \quad \alpha_2 = \left(\frac{1}{2}\right)^{45}, \quad \alpha_3 = \left(\frac{1}{2}\right)^{95}, \quad \alpha_4 = \left(\frac{1}{2}\right)^{160}. \quad (5.3)$$

Mirando el eje de la calculadora gráfica, podemos estimar que el último u_i es $u_4 \approx 10^{25}$.

Ahora podemos calcular los valores de a_i, b_i :

$$a_0 = \frac{39}{40}, a_1 = \left(\frac{1}{40}\right) \left(\frac{1}{2}\right)^{15}, a_2 = \left(\frac{39}{40}\right) \left(\frac{1}{2}\right)^{45}, a_3 = \left(\frac{1}{40}\right) \left(\frac{1}{2}\right)^{95}, a_4 = \left(\frac{1}{2}\right)^{160}. \quad (5.4)$$

$$b_0 = 1, \quad b_1 = \left(\frac{1}{2}\right)^{15}, \quad b_2 = \left(\frac{1}{2}\right)^{45}, \quad b_3 = \left(\frac{1}{2}\right)^{95}, \quad b_4 = \left(\frac{1}{2}\right)^{160}. \quad (5.5)$$

Ahora, necesitamos encontrar un valor de j_0 tal que $\alpha u = (1/j_0)u$ sea muy pequeño en el intervalo $[0, u_4 \approx 10^{25}]$ en relación con $\Delta = 9$. Luego impondremos la condición:

$$\frac{10^{25}}{j_0} = \frac{1}{100}. \quad (5.6)$$

Entonces podemos tomar $j_0 = 10^{27}$ y $\alpha = 10^{-27}$. Además, $\beta = \Delta/\alpha = 9 * 10^{27}$ y $\varepsilon = (1 - \eta/4)\alpha = (39/40) * 10^{-27}$.

Y una vez encontrados todos estos valores, podemos proceder a calcular los valores de c_i como último paso del proceso, usando una fórmula derivada de la definición original de c_i con $0 \leq i \leq n$. La virtud de esta fórmula derivada que usaremos, es que es más fácil demostrar numéricamente que los coeficientes son positivos, porque aísla la pequeña parte de cada término como un factor común α_i :

$$c_i = \alpha_i \left[(1 - \eta/4)((1 + \eta/8)\Delta - \alpha(1 - \eta/8)\frac{\alpha_{i-1}}{\alpha_i}) - (\Delta\delta_i - \alpha\delta_{i-1}\frac{\alpha_{i-1}}{\alpha_i}) \right], \quad (5.7)$$

y el caso especial $i = n + 1$:

$$c_{n+1} = \alpha_n[\alpha(1 - (1 - \eta/4)(1 - \eta/8))]. \quad (5.8)$$

Los términos que contienen los factores $\alpha * (\alpha_{i-1}/\alpha_i)$ son muy pequeños en comparación con los otros términos que contienen números manejables, porque si bien el cociente (α_{i-1}/α_i) es grande, el factor α que lo multiplica es lo suficientemente pequeño para hacer el producto muy pequeño.

Después de sustituir $\eta, \Delta, \alpha_i, \delta_i$ en estas ecuaciones, tirar los términos pequeños y simplificar obtenemos:

$$c_0 \approx \left(\frac{1}{2}\right)^0 * 9 * \left(\frac{39}{40} * \frac{81}{80} - \frac{39}{40}\right) \quad (5.9)$$

$$c_1 \approx \left(\frac{1}{2}\right)^{15} * 9 * \left(\frac{39}{40} * \frac{81}{80} - \frac{1}{40}\right) \quad (5.10)$$

$$c_2 \approx \left(\frac{1}{2}\right)^{45} * 9 * \left(\frac{39}{40} * \frac{81}{80} - \frac{39}{40}\right) \quad (5.11)$$

$$c_3 \approx \left(\frac{1}{2}\right)^{95} * 9 * \left(\frac{39}{40} * \frac{81}{80} - \frac{1}{40}\right) \quad (5.12)$$

$$c_4 \approx \left(\frac{1}{2}\right)^{160} * 9 * \left(\frac{39}{40} * \frac{81}{80} - \frac{1579}{1600}\right) \quad (5.13)$$

$$c_5 \approx \left(\frac{1}{2}\right)^{160} * 10^{-27} * \left(1 - \frac{39}{40} * \frac{79}{80}\right). \quad (5.14)$$

En la siguiente figura las curvas γ_1, γ_2 se muestran en escala logarítmica para el eje u . γ_1 se muestra en color negro, mientras que γ_2^\pm se muestra en colores verde y rojo. Ocho soluciones se encuentran antes de β , cuatro de ellas para cada γ_2^\pm , y la última solución se puede ver cuando γ_2 surge del eje u poco antes de β , y su intersección con γ_1 :

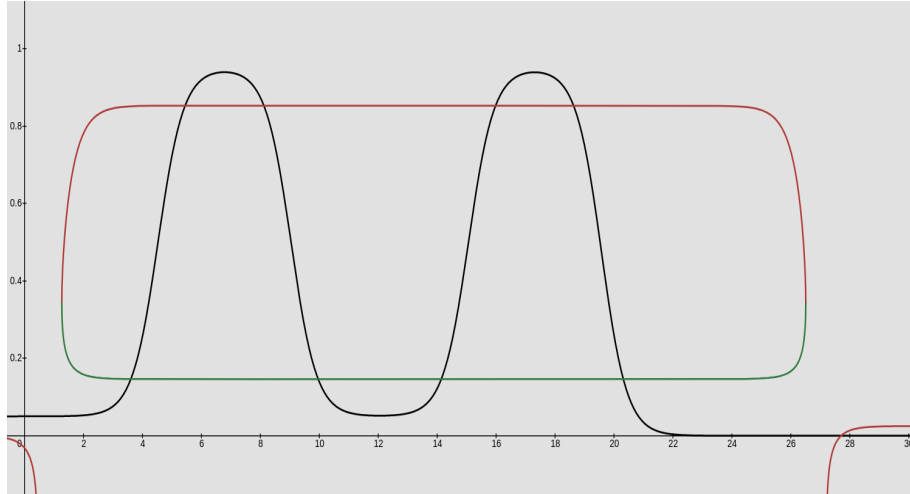


Figure 5.1: Ejemplo numérico de γ_1, γ_2 para el caso $n = 5$

Hemos señalado anteriormente que la ecuación original (3.13) previa a la transformación, produce una curva que también es función de u y que es difícil de moldear analíticamente porque involucra funciones racionales dentro de radicales. Podemos llamar a esta función $\gamma_3(u)$. Usando los coeficientes c_i ya calculados podemos ver cómo se ve esa función de todos modos:

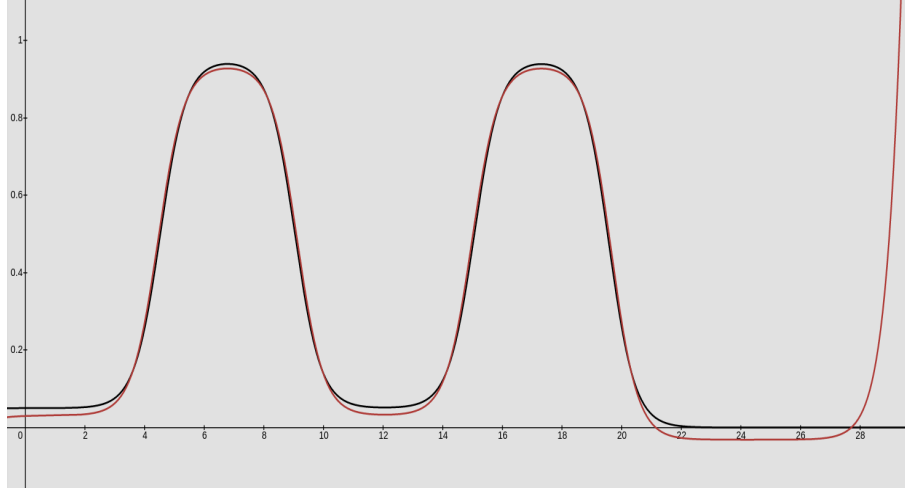


Figure 5.2: Ejemplo numérico de γ_1 , γ_3 para el caso $n = 5$

Debido a que ambos sistemas son equivalentes, las soluciones son el mismo conjunto de puntos, y $\gamma_3(u)$ avanza en zig zag a través de $\gamma_1(u)$ cruzando ocho veces como se esperaba, luego surge del eje u para la última intersección cerca de β .

En virtud de presentar una visión completa, daremos un ejemplo de cómo es el procedimiento para revertir las transformaciones sobre los parámetros a_i, b_i, c_i para recuperar los parámetros originales del sistema.

Utilizaremos en este caso la notación de [1] que ya hemos utilizado anteriormente para explicar las parametrizaciones racionales de las especies.

El primer paso es expresar los parámetros $\tilde{\alpha}_i, \tilde{\beta}_i, \tilde{\gamma}_i$ en función de los originales. Dado que $c_0 = \tilde{\gamma}_0 \lambda$ y $\tilde{\gamma}_0 = 1$ por convención, entonces $\lambda = c_0$. Luego se tiene que:

$$\tilde{\alpha}_i = a_i/c_0, \quad (5.15)$$

$$\tilde{\beta}_i = b_i/c_0, \quad (5.16)$$

$$\tilde{\gamma}_i = c_i/c_0. \quad (5.17)$$

$$(5.18)$$

A partir de aquí se pueden invertir las ecuaciones ((1.13)),((1.14)),((1.15)) para $0 \leq i \leq n$:

$$T_i = c_{i+1}/c_0 \quad (5.19)$$

$$K_i = a_i/c_i \quad (5.20)$$

$$L_i = b_i/c_{i+1}. \quad (5.21)$$

$$(5.22)$$

Observamos aquí que a partir de ahora existen muchas soluciones distintas de los parámetros originales para los mismos valores de T_i, K_i, L_i , no están determinados de forma única. En nuestro caso

procederemos acorde a una observación que ya hemos hecho: que es posible despejar los parámetros si se determinan todos los valores de $k_{\text{off},i}, l_{\text{off},i} = 0$. Esto es equivalente a eliminar las reacciones que separan los complejos quinasa-sustrato y fosfatasa-sustrato sin que ocurra una fosforilación ó desfosforilación. En este caso se puede resolver de la siguiente manera:

$$l_{\text{cat},i} = l_{\text{on},i} \frac{c_{i+1}}{b_i}, \quad (5.23)$$

$$k_{\text{on},i} = l_{\text{on},i} \frac{c_{i+1}}{c_i}, \quad (5.24)$$

$$k_{\text{cat},i} = l_{\text{on},i} \frac{c_{i+1}}{a_i}, \quad (5.25)$$

$$(5.26)$$

donde $l_{\text{on},i}$ acaba siendo una variable libre. Nuestra observación final aqui es que los factores de la forma $(1/2)^{(-)}$ que están contenidos en las formulaciones de los a_i, b_i, c_i coinciden siempre para a, b, c cuando el indice i es el mismo. Esto hace que los factores $\frac{c_{i+1}}{a_i}, \frac{c_{i+1}}{b_i}, \frac{c_{i+1}}{c_i}$ siempre sean del mismo orden que la diferencia o "salto" de exponentes asociados al factor $(1/2)$ entre dos indices sucesivos. Por ejemplo:

$$l_{\text{cat},3} \approx l_{\text{on},3} \frac{\left(\frac{1}{2}\right)^{160} * 9 * \left(\frac{39}{40} * \frac{81}{80} - \frac{1579}{1600}\right)}{\left(\frac{1}{2}\right)^{95}} \approx l_{\text{on},3} \left(\frac{1}{2}\right)^{65} * 9 * \left(\frac{39}{40} * \frac{81}{80} - \frac{1579}{1600}\right), \quad (5.27)$$

$$k_{\text{on},2} \approx l_{\text{on},2} \frac{\left(\frac{1}{2}\right)^{95} * 9 * \left(\frac{39}{40} * \frac{81}{80} - \frac{1}{40}\right)}{\left(\frac{1}{2}\right)^{45} * 9 * \left(\frac{39}{40} * \frac{81}{80} - \frac{39}{40}\right)} \approx l_{\text{on},2} \left(\frac{1}{2}\right)^{50}, \quad (5.28)$$

$$k_{\text{cat},1} \approx l_{\text{on},1} \frac{\left(\frac{1}{2}\right)^{45} * 9 * \left(\frac{39}{40} * \frac{81}{80} - \frac{39}{40}\right)}{\left(\frac{1}{2}\right)^{15} \left(\frac{1}{40}\right)} \approx l_{\text{on},1} \left(\frac{1}{2}\right)^{30} * 40 * 9 * \left(\frac{39}{40} * \frac{81}{80} - \frac{39}{40}\right). \quad (5.29)$$

Si bien se podría elegir en cada caso $l_{\text{on},i}$ para compensar el salto, eso dejaría el parámetro $l_{\text{on},i}$ siendo del mismo orden que el recíproco del salto, lo cual en general será un número muy grande. Por otra parte, observamos también que retrotraer los parámetros no cambia el conjunto de soluciones del sistema. Dado que estos están expresados en forma de $v, u = v/w$, y que $v \in [0, 1]$, los valores muy grandes de u que muchas soluciones toman hacen que la concentración w de fosfatasa deba ser muy pequeña.

Por otro lado, otra interpretación adicional de estos resultados, es que nuestra solución exige que las relaciones entre parámetros $l_{\text{cat},i}/l_{\text{on},i}, k_{\text{on},i}/l_{\text{on},i}, k_{\text{cat},i}/l_{\text{on},i}$ sean todas pequeñas, y que por lo tanto, las velocidades de reacción $l_{\text{cat},i}, k_{\text{on},i}, k_{\text{cat},i}$ sean todas muy pequeñas en comparación con $l_{\text{on},i}$:

$$S_{i-1} + E \xrightarrow{k_{\text{on},i-1}} ES_{i-1} \xrightarrow{k_{\text{cat},i-1}} S_i + E \quad (5.30)$$

$$S_i + F \xrightarrow{l_{\text{on},i-1}} FS_i \xrightarrow{l_{\text{cat},i-1}} S_{i-1} + F, \quad (5.31)$$

Las consecuencias de esto es posible apreciarlas en las ecuaciones (1.4), (1.7):

Al ser $k_{\text{off},i}, l_{\text{off},i} = 0$, entonces T_i se convierte en un producto de factores $k_{\text{on},i}/l_{\text{on},i}$, cada uno de los cuales es pequeño. Dado un índice i específico, $l_{\text{cat},i}, k_{\text{on},i}, k_{\text{cat},i}$ son todos de un orden comparable porque a_i, b_i, c_i son de orden comparable, y entonces es fácil concluir que s_i, y_i, u_i son todos de un orden comparable para el mismo índice.

La diferencia en los órdenes se puede dar entre las tuplas (s_i, y_i, u_i) para índices distintos. Al aumentar el índice, la cuestión queda determinada por el factor:

$$u \frac{k_{\text{on},i}}{l_{\text{on},i}} \tag{5.32}$$

Este factor va cambiando dependiendo del índice, y distintas situaciones se pueden dar dependiendo de cual es la solución seleccionada para el análisis de entre las $2n - 1$ posibles.

Por ejemplo, cuando se toma la solución con u más grande, que es del orden de $u \approx 10^{20}$, entonces estos factores son todos mayores a 1, siendo los primeros muy grandes. Por lo tanto cada vez que aumenta el índice el orden de las tuplas (s_i, y_i, u_i) aumenta.

El otro caso extremo es cuando u se toma como la solución más chica que es $u \approx 10^4$. En estos casos los factores son siempre menores a 1, siendo los últimos muy chicos. Por lo tanto cada vez que aumenta el índice el orden de las tuplas (s_i, y_i, u_i) disminuye.

Finalmente se pueden dar casos intermedios, en los cuales los ordenes comienzan creciendo con el índice hasta cierto índice i_0 , y luego comienzan a decrecer de ahí en adelante.

Conclusión

Las $2n - 1$ soluciones que hemos encontrado para el problema son de interés en principio solo teórico, ya que los valores que toman tanto los parámetros como las soluciones de estado estacionario no parecen ser biológicamente factibles. No obstante ello, hay que hacer una aclaración importante. La elección de valores tan radicales para los parámetros estuvo motivada por la necesidad de posibilitar la demostración analítica para todo valor de n , no por la necesidad de producir soluciones factibles. Es concebible pensar que se podría por medio de aproximaciones de prueba y error, siguiendo la misma idea de la demostración, encontrar valores biológicamente factibles que logren el mismo propósito.

El problema resuelto en esta tesis permanecía abierto desde hace unos 15 años, e históricamente se han hecho variados intentos de resolverlo, algunos de los cuales fueron explicados en la introducción.

No encuentro una explicación a por qué motivo el problema se termina resolviendo con un enfoque de matemática más propia de cálculo avanzado que uno de geometría algebraica computacional avanzada.

Supongo que en algún sentido, eso es lo más lindo que tiene la matemática: que donde las grandes e importantes teorías pueden fallar o no dar una respuesta, a veces la solución esta escondida en algún argumento más simple y humilde que otros han pasado por alto durante mucho tiempo.

□

Curiosidades

Para los que se preguntan de donde proviene el nombre "camino Noruego" con el cual bauticé a la función usada en la demostración, la historia es que estaba de vacaciones en Noruega al mismo tiempo que pensaba en la forma de resolver el problema. Resulto ser por coincidencia (¿o inspiración quizás?) que la forma de la función asemejaba la forma de uno de los caminos que estaba recorriendo durante mis caminatas, cuyo nombre traducido aproximadamente al castellano es "La escalera del trol":



Figure 5.3: Trollstigen

Bibliografía

- [1] F. Bihan, A. Dickenstein, M. Giaroli. Lower bounds for positive roots and regions of multistationarity in chemical reaction networks. *J. Algebra*, Vol. 542, 367–411 (2020).
- [2] C. Conradi, D. Flockerzi, K. Holstein. N-site phosphorylation systems with $2N-1$ steady states. *Bull Math Biol*, 76:1892–1916 (2014).
- [3] C. Conradi, A. Iosif, T. Kahle. Multistationarity in the space of total concentrations for systems that admit a monomial parametrization. *Bull Math Biol*, 81, 4174–4209 (2019).
- [4] C. D’Andrea, T. Krick, A. Szanto. Subresultants, sylvester sums and the rational interpolation problem. *J. Symb Comp*, Vol. 68, Part 1, 72–83 (2015).
- [5] A. Dickenstein. Algebraic geometry tools in systems biology. *Notices of the American Mathematical Society*, Vol. 67, N. 11, 1706–1715 (2020).
- [6] A. Dickenstein, M. Pérez Millán. The Structure of MESSI Biological Systems. *SIAM J. Applied dynamical systems*, Vol. 17, N. 2, 1650–1682 (2018).
- [7] E. Feliu, A. D. Rendall, C. Wiuf. A proof of unlimited multistability for phosphorylation cycles. *Nonlinearity*, 33:11 (2020).
- [8] M. Giaroli, R. Rischter, M. P. Millán, A. Dickenstein. Parameter regions that give rise to $2\lfloor n/2 \rfloor + 1$ positive steady states in the n-site phosphorylation system. *AIMS MBE*, 16(6): 7589–7615 (2019).
- [9] K. Holstein, D. Flockerzi, C. Conradi. Multistationarity in sequential distributed multisite phosphorylation networks. *Bull Math Biol*, 75(11):2028–2058 (2013).
- [10] L. Wang, E. D. Sontag. On the number of steady states in a multiple futile cycle. *J. Math. Biol.*, 57:29–52 (2008).