



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

Multiestacionariedad en redes de reacciones bioquímicas y soluciones positivas de sistemas polinomiales ralos

Tesis presentada para optar al título de Doctora de la Universidad de Buenos Aires
en el área Ciencias Matemáticas

Magalí Paola Giaroli

Directora de tesis: Dra. Alicia Dickenstein
Consejera de estudios: Dra. Alicia Dickenstein

Lugar de trabajo: Departamento de Matemática, FCEN, UBA

Buenos Aires, Julio 2019
Fecha de defensa: 4 de septiembre de 2019

Multiestacionariedad en redes de reacciones bioquímicas y soluciones positivas de sistemas polinomiales ralos

Resumen

La motivación de este trabajo es aplicar y desarrollar herramientas algebraicas y geométricas para el estudio de multiestacionariedad en redes de reacciones bioquímicas y, más generalmente, soluciones positivas de sistemas polinomiales ralos.

Empezamos presentando un marco general para encontrar coeficientes explícitos para los cuales un sistema polinomial real ralo tenga más de una solución positiva, basado en el reciente artículo de Bihan, Santos y Spaenlehauer [7]. Aplicamos este enfoque para encontrar *constantes de reacción* y *constantes de conservación total* en redes de reacciones bioquímicas para las cuales el sistema dinámico asociado es multiestacionario. Además, proponemos un método mixto, al considerar diferentes soportes para cada polinomio. Ejemplificamos nuestros resultados teóricos en diferentes redes bioquímicas de interés, de tamaño y número de variables arbitrario. En particular, nuestros resultados son las herramientas clave para identificar regiones de multiestacionariedad en cascadas enzimáticas compuestas por ciclos de Goldbeter - Koshland con un número arbitrario de niveles, en el caso de que una misma fosfatasa catalice la transferencia de grupos fosfato en dos niveles diferentes.

También usamos este método para estudiar los sistemas de fosforilaciones secuenciales distributivas con n sitios. Damos condiciones conjuntas en las constantes de reacción y las constantes de conservación total que aseguran $n + 1$ estados estacionarios positivos si n es par (y n estados estacionarios si n es impar), solo asumiendo que aparecen $\frac{1}{4}$ de los intermedios en el modelado de las reacciones del mecanismo. En este contexto de eliminación de intermedios, obtenemos un resultado general basado en resultados de [42], que permite extender estados estacionarios de la red reducida a la red original, bajo ciertas condiciones en las constantes de reacción.

Finalmente, para ciertos sistemas polinomiales ralos, damos condiciones en el soporte y los coeficientes que garantizan al menos una solución real positiva, basados en teoría de grado y dualidad de Gale.

Palabras clave: redes de reacciones bioquímicas; multiestacionariedad; sistemas polinomiales ralos; soluciones positivas.

Multistationarity in biochemical reaction networks and positive solutions of sparse polynomial systems

Abstract

The motivation of this work is to apply and develop algebraic and geometric tools for the study of multistationarity in biochemical networks and, more generally, positive solutions of sparse polynomial systems.

We start by presenting a general framework to find coefficients for which a real sparse polynomial system has more than one positive solution, based on the recent article by Bihan, Santos, and Spaenlehauer [7]. We apply this approach to find *reaction rate constants* and *total conservation constants* in biochemical reaction networks for which the associated dynamical system is multistationary. Moreover, we propose a mixed approach, considering different supports for each polynomial. We exemplify our theoretical results in different biochemical networks of interest of arbitrary size and number of variables. In particular, our results are the key tools to identify multistationarity regions for enzymatic cascades of Goldbeter–Koshland loops with an arbitrary number of layers, when a same phosphatase catalyzes the transfer of phosphate groups at two different layers.

We also use this method to study the distributive n -site phosphorylation system. We give joint conditions on the reaction rate constants and the total conservation constants that ensure $n + 1$ positive steady states for n even (and n steady states for n odd), only assuming in the modeling that $\frac{1}{4}$ of the intermediate complexes occur in the reaction mechanism. In this framework of elimination of intermediates, we obtain general conditions built on results from [42], to extend nondegenerate steady states of the reduced network to the original network, under certain conditions in the reaction rate constants.

Finally, for certain sparse polynomial systems, we give conditions on the support and coefficients that guarantee the existence of at least one positive real root, based on degree theory and Gale duality.

Keywords: chemical reaction networks; multistationarity; sparse polynomial system; positive solutions.

Índice general

Introducción	1
1. Teoría de Redes de Reacciones Bioquímicas	7
1.1. Redes de reacciones químicas	7
1.1.1. Sistema de reacciones químicas	9
1.1.2. Sistemas con cinética de acción de masas	10
1.1.3. Clases de compatibilidad estequiométrica	11
1.1.4. Estados estacionarios y multiestacionariedad	13
1.2. Sistemas de fosforilación distributivos	15
1.3. Intermedios	17
1.4. Sistemas MESSI	21
2. Cotas inferiores y multiestacionariedad	25
2.1. Resultados para un sistema de dos componentes	27
2.2. Soluciones positivas de sistemas polinomiales ralos	29
2.2.1. Subdivisiones regulares	29
2.2.2. Símplices decorados y cotas inferiores para el número de soluciones positivas	33
2.3. El enfoque mixto	40
2.4. Aplicación a los sistemas de fosforilación de n -sitios	45
2.5. Resultados para sistemas MESSI	49
2.5.1. Existencia de reescalamientos	50
2.5.2. Las pruebas	52
3. Multiestacionariedad en cascadas	61
3.1. Cascadas enzimáticas con dos niveles	63
3.2. Cascadas enzimáticas con n niveles	68
3.2.1. Nuestro marco	69
3.2.2. Enunciados de nuestros resultados principales	71
3.2.3. La prueba del Teorema 3.2.1	73
3.2.4. La prueba del Teorema 3.2.3	76
3.3. Resultados generales	78

4. Intermedios y multiestacionariedad	83
4.1. Resultados para subredes del sistema de fosforilación	85
4.1.1. Parametrizando los estados estacionarios	88
4.1.2. Cotas superiores en el número de estados estacionarios	89
4.1.3. Pruebas de los Teoremas 4.1.2 y 4.1.4	90
4.1.4. Un intermedio es suficiente para obtener $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos en el sistema de fosforilación con n sitios	95
4.2. Levantando regiones de multiestacionariedad	96
4.2.1. Un resultado de levantamiento de multiestacionariedad	97
4.2.2. Aplicación al sistema de fosforilación con n sitios	100
5. Condiciones de signo y soluciones positivas	109
5.1. Dualidad de Gale para soluciones positivas	111
5.1.1. Matrices y sus duales de Gale	111
5.1.2. Una condición necesaria	112
5.1.3. Conos y polítopos en el espacio dual de Gale	112
5.1.4. La equivalencia de soluciones	113
5.2. Existencia de soluciones positivas	114
5.3. Matrices dominantes	119
5.4. Condiciones geométricas en A y C	122
5.4.1. El caso $k = 2$	125
5.5. Condiciones algebraicas y soluciones reales	127
5.5.1. Condiciones algebraicas	128
5.5.2. Soluciones reales	129
Bibliografía	132

Introducción

El objetivo de esta tesis es aplicar y desarrollar herramientas algebraicas y geométricas para el estudio de multiestacionariedad en redes de reacciones bioquímicas y, más generalmente, soluciones positivas de sistemas polinomiales ralos.

La teoría de Redes de Reacciones Químicas (CRNT, por sus iniciales en inglés) ha sido desarrollada a lo largo de las últimas cinco décadas, a partir de los trabajos seminales de Horn y Jackson [64, 65, 66], Feinberg [30, 31, 33, 34, 35], y Vol'pert [106]. Estos sistemas tienen un amplio rango de aplicaciones en las ciencias físicas y juegan un rol importante en la biología de sistemas.

Cuando hay abundantes moléculas, se suele abordar estas redes bioquímicas con un modelado dinámico continuo. En general, las no linealidades presentes en las redes moleculares impiden el análisis matemático del comportamiento de la red, el cual ha sido tradicionalmente estudiado por medio de simulaciones numéricas. En general, esto conlleva la dificultad (o imposibilidad) de estimar los parámetros. Sin embargo, las redes moleculares con cinética de acción de masas dan lugar a sistemas dinámicos polinomiales, cuyos estados estacionarios son, por lo tanto, los ceros de un sistema polinomial. Estas ecuaciones pueden ser analizadas por métodos algebraicos, en los cuales los parámetros son tratados como expresiones simbólicas sin conocer de antemano sus valores numéricos.

Karin Gatermann introdujo la conexión entre cinética de acción de masas y el álgebra computacional entre 2001 y 2005 [49, 50, 51]. Gunawardena y colaboradores también empezaron a abordar estos resultados de CRNT con herramientas algebraicas [59, 60, 74, 102, 103]. En [18], Craciun et al. estudiaron los sistemas dinámicos tóricos, con una perspectiva algebraica-geométrica. Desde entonces, diversos autores han introducido más herramientas algebraicas, ver por ejemplo [22, 26, 41, 43, 61, 69, 84, 87, 91].

Para una mejor comprensión del esquema de este trabajo, introducimos en los siguientes párrafos los conceptos básicos de redes de reacciones químicas, que desarrollaremos en detalle en el Capítulo 1.

Una red de reacciones químicas G en un conjunto dado de s especies químicas, es un grafo dirigido finito cuyas aristas \mathcal{R} representan las reacciones y están etiquetadas por parámetros $\kappa \in \mathbb{R}_{>0}^{|\mathcal{R}|}$, que llamamos *constantes de reacción*, y cuyos vértices están etiquetados por complejos, usualmente representados como una combinación lineal entera no negativa de las especies. Después de numerar las especies, un complejo se identifica con un vector en $\mathbb{Z}_{\geq 0}^s$. Con cinética de acción de masas, la

red G define el siguiente sistema autónomo de ecuaciones diferenciales ordinarias en las concentraciones x_1, x_2, \dots, x_s de las especies como *funciones de tiempo* t :

$$\dot{x} = \left(\frac{dx_1}{dt}, \frac{dx_2}{dt}, \dots, \frac{dx_s}{dt} \right) = f(x) := \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{yy'} x^y (y' - y),$$

donde $x = (x_1, x_2, \dots, x_s)$, $f = (f_1, \dots, f_s)$, $x^y = x_1^{y_1} x_2^{y_2} \dots x_s^{y_s}$ y $y \rightarrow y' \in \mathcal{R}$ indica que el complejo y reacciona al complejo y' , esto es, $(y, y') \in \mathcal{R}$ (aquí $\kappa_{yy'}$ es la etiqueta de la reacción $y \rightarrow y'$). Los estados estacionarios del sistema corresponden a trayectorias constantes, esto es, al conjunto de ceros comunes de los polinomios $f_1, \dots, f_s \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_s]$. Es bien sabido que dada cualquier condición inicial en $t = 0$, existe una solución $x : I \rightarrow \mathbb{R}^s$ del sistema definida en un intervalo abierto I alrededor del origen. Como para todo tiempo $t \in I$ el vector $\dot{x}(t)$ pertenece al subespacio \mathcal{S} generado por los vectores de reacción $\{y' - y : y \rightarrow y' \in \mathcal{R}\}$ (que se conoce como *subespacio estequiométrico*), se sigue que cualquier trayectoria $x(t)$ pertenece a un trasladado de \mathcal{S} . Más aún, si $x(0) = x^0 \in \mathbb{R}_{>0}^s$, entonces para todo $t \geq 0$ en I , $x(t)$ pertenece a la *clase de compatibilidad estequiométrica* $(x^0 + \mathcal{S}) \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^s$. Las ecuaciones lineales de $x^0 + \mathcal{S}$ dan las *leyes de conservación*. Si $x^0 \in \mathbb{R}_{>0}^s$, también podemos escribir la variedad lineal $x^0 + \mathcal{S}$ de la forma: $\{x \in \mathbb{R}^s : \ell_1(x) = c_1, \dots, \ell_d(x) = c_d\}$, donde ℓ_1, \dots, ℓ_d son formas lineales que definen una base del subespacio ortogonal a \mathcal{S} y $c = (c_1, \dots, c_d) \in \mathbb{R}_{\geq 0}^d$. Estas constantes son llamadas *constantes de conservación total*.

Se dice que la red G tiene la *capacidad de multiestacionariedad* si existe una elección de constantes de reacción κ y constantes de conservación total c tales que el sistema tenga dos o más estados estacionarios en la clase de compatibilidad estequiométrica determinada por c . En la primera parte de este trabajo, nos enfocamos en el estudio de la multiestacionariedad. Ésta es una propiedad clave de las redes de reacciones bioquímicas, porque proporciona un mecanismo de *switch* (interruptor) entre los diferentes estados de respuesta. Esto permite múltiples “resultados” en sistemas de señalización celular con las mismas concentraciones totales.

Preguntas sobre estados estacionarios en redes de reacciones bioquímicas con cinética de acción de masas son fundamentalmente preguntas sobre soluciones reales no negativas de sistemas polinomiales parametrizados. Comenzando con [19, 21], varios artículos estudiaron la capacidad de multiestacionariedad de una red a partir de la estructura del grafo dirigido de reacciones [2, 40, 42, 47, 67, 80, 86]. Una vez que la capacidad de multiestacionariedad se puede determinar, el siguiente paso, difícil, es encontrar parámetros que garanticen la multiestacionariedad de la forma más exhaustiva y explícita posible. Este es un problema de eliminación de cuantificadores en geometría algebraica real, que es en principio efectivamente computable, pero la alta complejidad inherente no permite tratar redes interesantes con herramientas generales y estándares. Varios artículos en la literatura tratan este problema: en [12, 16] se proporcionan distintas respuestas basadas en teoría de grado; en [108] el problema se aborda por medio de cálculos algebraicos y analíticos de los estados estacionarios, incluyendo técnicas de perturbación; en [63] utilizando condiciones de signo; en [70] por medio de una reducción al caso univariado y en [51] mediante el

estudio de polinomios reales rales vía técnicas de deformación a la Viro.

Los primeros capítulos de esta tesis tratan el problema de encontrar parámetros que den lugar a la multiestacionariedad. Proponemos un método general para encontrar regiones abiertas en el espacio de parámetros para redes que admitan estados estacionarios múltiples, basado en el artículo de Bihan, Santos y Spaenlehauer [7]. Aplicamos este método para estudiar varias redes de importancia biológica, como sistemas de fosforilaciones secuenciales distributivos con n sitios y cascadas enzimáticas. Algunos de los trabajos mencionados en el párrafo anterior permiten determinar constantes de reacción para los cuales ocurre la multiestacionariedad, pero no es posible en general dar directamente condiciones en las constantes de conservación total. En nuestros resultados, damos condiciones en los dos tipos de parámetros: si las constantes de conservación total cumplen ciertas desigualdades (con coeficientes que dependen de algunas constantes de reacción), entonces, probamos que existe una elección en las constantes de reacción restantes tal que la red es multiestacionaria. Esta es una condición deseable, ya que las constantes de conservación total son experimentalmente más accesibles que las constantes de reacción. Además, en algunos casos, con nuestro método podemos dar cotas inferiores más precisas en el número de estados estacionarios positivos, y no solo decidir si la red tiene uno o más de un estado de equilibrio en una misma clase de compatibilidad estequiométrica.

En el último capítulo, nos enfocamos en sistemas polinomiales generalizados (permitimos exponentes reales). En el contexto de redes de reacciones químicas, las cotas inferiores de raíces positivas garantizan la existencia de estados estacionarios positivos y hay varios resultados en la literatura. Sin embargo, hay pocos resultados en cotas inferiores en el número de raíces reales o positivas de sistemas polinomiales (ver [7, 93, 94, 107]). Hay algunas técnicas usadas en el estudio de redes de reacciones bioquímicas como teoría de grado [12] o condiciones de signos [80], que se usan para decidir si una red es monoestacionaria o multiestacionaria. En el Capítulo 5 aplicamos algunas de estas técnicas y dualidad de Gale, para dar condiciones de signos en el soporte y en los coeficientes de un sistema polinomial generalizado que garanticen la existencia de una raíz real positiva.

Esquema de la tesis y contribuciones

En el Capítulo 1 comenzamos presentando algunos preliminares de la teoría de Redes de Reacciones Químicas. Recolectamos definiciones de la literatura y preparamos el marco para nuestros resultados en los siguientes capítulos. Presentamos un ejemplo de red de reacciones químicas importante: el sistema de fosforilaciones secuenciales distributivo, que es ampliamente estudiado y que utilizaremos como ejemplo de nuestras aplicaciones en los próximos capítulos. Introducimos el concepto de complejos intermedios en el marco de [42]. También presentamos una clase de sistemas biológicos que describen Modificaciones de tipo Enzima-Substrato o Swap con Intermedios. Estos sistemas son llamados sistemas MESSI y fueron introducidos en [86].

Motivados por el problema de encontrar parámetros de multiestacionariedad, en el Capítulo 2 presentamos un marco general para encontrar coeficientes para los cuales un sistema polinomial real ralo tiene más de una solución positiva. Como mencionamos antes, nuestro enfoque está basado en el artículo de Bihan, Santos y Spaenlehauer [7]. La idea básica que desarrollamos es detectar en la cápsula convexa del soporte de los monomios que definen las ecuaciones de los estados estacionarios, al menos dos símplices *positivamente decorados* (ver Definición 2.2.10) que formen parte de una subdivisión regular. Con esta condición de regularidad, podemos extender las soluciones reales positivas correspondientes a todos los subsistemas, al sistema total. También presentamos un enfoque mixto a los resultados previos, considerando soportes distintos para cada polinomio. Nuestros resultados principales de este capítulo son los Teoremas 2.2.13 y 2.3.3, en los cuales describimos regiones abiertas de multiestacionariedad en el espacio de todos los parámetros. Aplicamos este método para encontrar constantes de reacción y constantes de conservación total en redes de reacciones bioquímicas de interés, para las cuales el sistema dinámico asociado es multiestacionario, por ejemplo, los sistemas de fosforilaciones secuenciales distributivos. Estas redes son ejemplos particulares de sistemas MESSI, introducidos en el Capítulo 1. Probamos en el Teorema 2.5.2 un resultado general para redes MESSI, que es la clave para aplicar el marco del Teorema 2.2.13 para describir regiones de multiestacionariedad en todos estos sistemas biológicos.

Basados en el método desarrollado en el Capítulo 2, en el Capítulo 3 consideramos cascadas de ciclos enzimáticos de Goldbeter-Koshland [56] con cualquier número n de niveles, para los cuales existan (al menos) dos niveles que involucren la misma fosfatasa. Encontramos regiones en el espacio de las constantes de reacción y las constantes de conservación total para las cuales el sistema de cinética de acción de masas asociado es multiestacionario. Nuestros resultados principales en este Capítulo son los Teoremas 3.2.1 y 3.2.3, en los cuales damos condiciones en los parámetros que aseguran multiestacionariedad en este caso general de n niveles. Aquí, los sistemas polinomiales asociados tienen dimensiones que crecen linealmente con n . El número de leyes de conservación también crece linealmente con n , y es al menos cuatro si $n \geq 2$.

En el Capítulo 4, nos enfocamos en el estudio de la multiestacionariedad en redes asumiendo en el modelado la eliminación de alguno de los complejos intermedios; más precisamente aplicamos nuestros resultados al sistema de fosforilación secuencial distributivo de n sitios. La eliminación de intermedios fue introducida en [42], donde fueron establecidas las propiedades principales. Más específicamente, la emergencia de multiestacionariedad en el sistema de fosforilación secuencial distributivo de n sitios con menos intermedios fue estudiada en [90]. Es un hecho conocido que la red de fosforilación secuencial distributivo de n sitios sin ningún complejo intermedio tiene un solo estado estacionario en cada clase de estequiometría para cualquier elección de los parámetros. En [90], los autores muestran cuales son los conjuntos minimales de intermedios que dan lugar a un sistema multiestacionario, pero no dan información sobre cuántos estados estacionarios se pueden obtener, y tampoco describen las regiones de parámetros para los cuales estas subredes son multiestacionarias.

cionarias. Wang y Sontag [108] mostraron que para cierta elección de las constantes de reacción y constantes de conservación total, el sistema puede tener $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos. En este capítulo, basados de nuevo en los resultados del Capítulo 2, damos regiones abiertas de parámetros en el espacio de las constantes de reacción y constantes de conservación total que aseguran ese número de estados estacionarios positivos, asumiendo en el modelado que aproximadamente sólo $\frac{1}{4}$ de los intermedios aparecen en el mecanismo de reacciones. En este contexto de eliminación de intermedios, obtenemos un resultado general a partir de resultados de [42], que nos permite extender estados estacionarios de la red reducida a la red original, bajo ciertas condiciones en las constantes de reacción.

Finalmente, en el Capítulo 5 damos condiciones en los coeficientes y en el soporte de un sistema polinomial generalizado que garantizan la existencia de al menos una raíz real positiva. Obtenemos estas condiciones usando teoría de grado y dualidad de Gale. En el Teorema 5.2.7, damos un resultado desde el lado de la dualidad de Gale. Luego, trabajamos con matrices dominantes mixtas (ver [45, 46]) para obtener en el Teorema 5.3.6 un resultado de signos que vale para ciertos tipos de soportes. También damos condiciones geométricas en la configuración de puntos del soporte y de los coeficientes, en el Teorema 5.4.8. Cuando el soporte no satisface las condiciones anteriores, trabajamos en el caso particular en el que la codimensión es igual a 2. En el caso en el que los exponentes son enteros, relacionamos los resultados previos con condiciones algebraicas estudiadas en la literatura, como ideales de retículos de intersección completa.

Publicaciones

El trabajo presentado en esta tesis se basa en artículos hechos en colaboración con varios coautores.

El Capítulo 2 está basado en: *Lower bounds for positive roots and regions of multistationarity in chemical reaction networks*. F. Bihan, A. Dickenstein y M. Giaroli, 2018. Enviado. [6].

El Capítulo 3 está basado en: *Regions of multistationarity in cascades of Goldbeter-Koshland loops*. M. Giaroli, F. Bihan y A. Dickenstein. *Journal of Mathematical Biology*, 78(4), 1115-1145, 2019. [54].

El Capítulo 4 está basado en: *Parameter regions that give rise to $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ positive steady states in the n -site phosphorylation system*. M. Giaroli, R. Rischter, M. Pérez Millán y A. Dickenstein, 2019. Enviado. [55] También, hay algunos resultados de este capítulo que son parte del artículo en preparación *Detecting the Multistationarity Structure in Enzymatic Networks*, que es un trabajo conjunto con M. Pérez Millán, R. Rischter, y A. Dickenstein.

El Capítulo 5 está basado en: *Sign conditions for the existence of at least one positive solution of a sparse polynomial system*. F. Bihan, A. Dickenstein y M. Giaroli. En preparación.

Capítulo 1

Teoría de Redes de Reacciones Bioquímicas

En este capítulo, damos una breve introducción a la Teoría de Redes de Reacciones Bioquímicas (CRNT). Presentamos los conceptos básicos y la notación que usaremos en los siguientes capítulos.

Remitimos al lector a los trabajos seminales de Feinberg, y Horn y Jackson [32, 66], y al trabajo de Gunawerdena [58] para más referencias sobre CRNT.

1.1. Redes de reacciones químicas

Primero, presentamos un ejemplo básico de cómo una red de reacciones químicas da lugar a un sistema dinámico.



Este es un ejemplo de una *reacción química*. En esta reacción, la *especie A* y la *especie B* reaccionan para formar la *especie C*. El *reactante A + B* y el *producto C* son llamados *complejos*.

Cuando la reacción (1.1.1) ocurre, una molécula de *A* y una molécula de *B* se transforman en una molécula de *C*. Si denotamos n_A , n_B y n_C al número de moléculas de la especie *A*, *B* y *C* respectivamente antes de que ocurra la reacción, entonces el número de moléculas de cada especie luego de que tenga lugar la reacción es $n_A - 1$, $n_B - 1$ y $n_C + 1$. Pueden aparecer más reacciones que involucren a las mismas especies. Un conjunto de reacciones que involucran ciertas especies es una *red de reacciones químicas*. Por ejemplo, consideremos la red de reacciones químicas que consiste de la reacción (1.1.1) y la reacción adicional $2C \rightarrow B$:



Aquí las reacciones están representadas junto a una etiqueta. La etiqueta de una reacción indica cuán rápido o cuán frecuentemente ocurre la reacción y la llamamos *constante de reacción*. Siempre es un valor positivo.

Si los números de moléculas de las especies son suficientemente grandes, es razonable usar concentraciones (esto es, el número de moléculas dividido el volumen), como medida de la abundancia de las especies. Las concentraciones de las tres especies de la red (1.1.2), que notamos x_A , x_B y x_C , cambian en el tiempo mientras la reacción ocurre. Bajo *cinética de acción de masas*, en cada reacción las especies reaccionan a una velocidad proporcional al producto de sus concentraciones, donde la constante de proporcionalidad es la constante de reacción. A partir de la red (1.1.2), obtenemos las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}x_A &= \dot{x}_A = -\kappa_1 x_A x_B, \\ \frac{d}{dt}x_B &= \dot{x}_B = -\kappa_1 x_A x_B + \kappa_2 x_C^2, \\ \frac{d}{dt}x_C &= \dot{x}_C = \kappa_1 x_A x_B - 2\kappa_2 x_C^2.\end{aligned}$$

En este ejemplo, observamos que $\dot{x}_A - 2\dot{x}_B - \dot{x}_C = 0$. Luego, $x_A - 2x_B - x_C = c_1$, donde c_1 es una constante que depende de las condiciones iniciales ($c_1 = x_A(0) - 2x_B(0) - x_C(0)$). Esto es, el vector de concentraciones $(x_A(t), x_B(t), x_C(t))$ pertenece a la variedad afín $L = \{(x, y, z) \in \mathbb{R}^3 : x - 2y - z = c_1\}$. El subespacio $\mathcal{S} = \{(x, y, z) \in \mathbb{R}^3 : x - 2y - z = 0\}$ se llama el *subespacio estequiométrico* de la red.

Una *red de reacciones químicas* G en un conjunto dado de especies químicas \mathcal{S} , es un grafo dirigido finito cuyas aristas \mathcal{R} representan reacciones y en cuyos vértices están etiquetados los complejos, usualmente representados como combinación lineal entera no negativa de las especies. Después de numerar las especies, un complejo puede ser identificado con un vector en $\mathbb{Z}_{\geq 0}^s$, donde s denota el cardinal de \mathcal{S} .

Al vértice i del grafo, que representa al i -ésimo complejo de la red, le asociamos el monomio:

$$x^{y_i} = x_1^{(y_i)_1} x_2^{(y_i)_2} \cdots x_s^{(y_i)_s}.$$

En otras palabras, si el i -ésimo complejo es de la forma $(y_i)_1 A + (y_i)_2 B + \cdots$, entonces le asociamos el monomio: $x^{y_i} = x_A^{(y_i)_1} x_B^{(y_i)_2} \cdots$.

Por ejemplo, en la reacción (1.1.1), al complejo $A + B$ le asociamos el monomio $x_A x_B$, que determina el vector $y_1 = (1, 1, 0)$ y al complejo C le asociamos el monomio x_C , que determina el vector $y_2 = (0, 0, 1)$. Nos referiremos a y_1, \dots, y_n como los complejos de la red.

Una red de reacciones químicas consiste entonces de tres conjuntos:

- Un conjunto finito de *especies* $\mathcal{S} = \{X_1, X_2, \dots, X_s\}$.
- Un conjunto finito de vectores $\mathcal{C} = \{y_1, y_2, \dots, y_n\}$, con $y_i \in \mathbb{Z}_{\geq 0}^s$, que representan a los complejos de la red. Cumplen que para cada especie $X_i \in \mathcal{S}$, existe un complejo $y \in \mathcal{C}$ que tiene a la especie X_i , esto es, no hay especies superfluas en \mathcal{S} .
- Un conjunto de reacciones $\mathcal{R} \subset \mathcal{C} \times \mathcal{C}$, que satisfacen:

- $(y, y) \notin \mathcal{R}$ para todo $y \in \mathcal{C}$, o sea, ningún complejo reacciona con sí mismo.
- Para cada complejo $y \in \mathcal{C}$ existe $y' \in \mathcal{C}$ tal que $(y, y') \in \mathcal{R}$ o $(y', y) \in \mathcal{R}$, es decir, existe una reacción en \mathcal{R} para la cual y es el complejo reactante o el complejo producto.

Aquí $(y, y') \in \mathcal{R}$ indica que el complejo y reacciona al complejo y' ; en general escribiremos $y \rightarrow y'$.

Denotamos $G = \{\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R}\}$ a la red de reacciones químicas G con conjunto de especies \mathcal{S} , conjunto de complejos \mathcal{C} y conjunto de reacciones \mathcal{R} .

1.1.1. Sistema de reacciones químicas

El vector de concentraciones

$$x = x(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_s(t)),$$

representa la concentración $x_i(t)$ de la especie X_i en el instante t . Como vimos al principio de este capítulo, una red de reacciones químicas define un sistema dinámico por medio de una *función de velocidad* para cada reacción. Es decir, a cada reacción $y \rightarrow y'$ le asignamos una función continua a valores reales no negativa $\mathcal{K}_{yy'}(\cdot) = \mathcal{K}_{y \rightarrow y'}(\cdot)$, donde $\mathcal{K}_{yy'}(x)$ representa la tasa de ocurrencia instantánea de la reacción $y \rightarrow y'$ cuando las concentraciones instantáneas de la especie están dadas por el vector x .

El soporte de un vector $v \in \mathbb{R}^m$ se define como el conjunto de sus coordenadas no nulas, y lo denotamos $\text{supp}(v)$.

Definición 1.1.1. Una cinética \mathcal{K} para una red de reacciones químicas $G = \{\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R}\}$ es la asignación a cada reacción $y \rightarrow y' \in \mathcal{R}$ de una función de velocidad continua $\mathcal{K}_{yy'}(\cdot): \mathbb{R}_{\geq 0}^s \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$, tal que

$$\mathcal{K}_{yy'}(x) > 0 \text{ si y sólo si } \text{supp}(y) \subseteq \text{supp}(x).$$

Ahora, introducimos la definición de un sistema de reacciones químicas.

Definición 1.1.2. Un sistema de reacciones químicas $G = \{\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R}, \mathcal{K}\}$ es una red de reacciones químicas $G = \{\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R}\}$ dotado de una cinética \mathcal{K} .

Dado un sistema de reacciones químicas $G = \{\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R}, \mathcal{K}\}$, tenemos el siguiente sistema dinámico asociado:

$$\dot{x}(t) = f(x(t)) := \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \mathcal{K}_{yy'}(x(t))(y' - y). \quad (1.1.3)$$

A la función f la llamamos *función de velocidad de formación de especies*. Observamos que para cada especie X_i , $f_i(x)$ nos da la tasa de generación instantánea de

la especie X_i mientras ocurren simultáneamente todas las reacciones de \mathcal{R} . Tenemos que

$$\dot{x}_i(t) = f_i(x(t)) = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \mathcal{K}_{yy'}(x(t))((y')_i - (y)_i),$$

luego $f_i(x)$ se obtiene sumando todas las funciones de velocidad, cada una multiplicada por el número neto de moléculas de X_i producidas en la reacción correspondiente.

1.1.2. Sistemas con cinética de acción de masas

En esta tesis, estudiaremos redes de reacciones químicas con cinética de acción de masas, un ejemplo importante de cinética. La Ley de cinética de acción de masas fue propuesta por dos noruegos: Peter Waage (1833-1900), un químico, y Cato Guldberg (1836-1902), un matemático, en un artículo publicado en noruego en 1864. La cinética de acción de masas se basa en la idea de que la velocidad de una reacción es proporcional al producto de las concentraciones de las especies del complejo reactante, si las moléculas están homogéneamente distribuidas y son abundantes. La definición más precisa es la siguiente.

Definición 1.1.3. *Decimos que un sistema de reacciones químicas tiene cinética de acción de masas si todas las funciones de velocidad $\mathcal{K}_{yy'}$ son de la forma:*

$$\mathcal{K}_{yy'}(x) := \kappa_{yy'} x^y = \kappa_{yy'} x_1^{y_1} x_2^{y_2} \dots x_s^{y_s},$$

para algún vector positivo de constantes de reacción $\kappa = (\kappa_{yy'}) \in \mathbb{R}_{>0}^{|\mathcal{R}|}$, con la convención de que $0^0 = 1$.

Por (1.1.3), la función de velocidad de formación de especies de una red de reacciones químicas con cinética de acción de masas nos queda así:

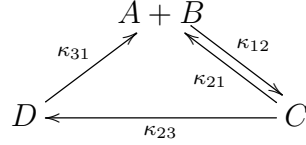
$$f(x(t)) := \dot{x}(t) = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \kappa_{yy'} x(t)^y (y' - y). \quad (1.1.4)$$

Observamos que $f_1, \dots, f_s \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_s]$.

El octante no negativo $\mathbb{R}_{\geq 0}^s$ es “forward invariant” con respecto al sistema con cinética de acción de masas (1.1.4) (ver por ejemplo [92]), esto es, si la condición inicial $x(0)$ pertenece a $\mathbb{R}_{\geq 0}^s$, entonces la trayectoria $x(t)$ también pertenece, para todo tiempo positivo t . Lo mismo vale para el octante $\mathbb{R}_{> 0}^s$. Luego, los sistemas dotados con cinética de acción de masas se comportan como esperaríamos en el modelado de redes de reacciones químicas: nunca ninguna coordenada del vector de concentraciones puede volverse negativa.

Ejemplo 1.1.4. Consideremos el modelo de transducción de señales de células o linfocitos T, propuesto por el inmunologista McKeithan [78]. Los receptores de los linfocitos T se unen tanto a antígenos propios como a antígenos extraños y las características dinámicas de este modelo dan una posible explicación de cómo los linfocitos T pueden reconocer unos de otros. Un estudio matemático de la dinámica

de este modelo fue hecho por Sontag en [92]. En el caso más simple la red de reacciones es así:



A denota al receptor del linfocito T, B denota el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del antígeno propio, C denota a la especie A unida con la especie B , y D denota la forma activada (fosforilada) de C . La unión de A y B para formar C desencadena una señal de alerta de D . El mecanismo general propuesto por McKeithan incluye varias formas activadas de C , hasta que se obtiene una forma final (activa) que desencadena el ataque. En este ejemplo la red tiene 4 reacciones, 4 especies: A , B , C y D , y 3 complejos: $A + B$, C y D . Las ecuaciones diferenciales para las concentraciones de las especies de la red con cinética de acción de masas son:

$$\frac{dx}{dt} = \begin{pmatrix} \frac{dx_A}{dt} \\ \vdots \\ \frac{dx_D}{dt} \end{pmatrix} = \kappa_{12}x_Ax_B \begin{pmatrix} -1 \\ -1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} + \kappa_{21}x_C \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ -1 \\ 0 \end{pmatrix} + \kappa_{23}x_C \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ -1 \\ 1 \end{pmatrix} + \kappa_{31}x_D \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ -1 \end{pmatrix}.$$

Esto es,

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_A}{dt} &= -\kappa_{12}x_Ax_B + \kappa_{21}x_C + \kappa_{31}x_D, \\
 \frac{dx_B}{dt} &= -\kappa_{12}x_Ax_B + \kappa_{21}x_C + \kappa_{31}x_D, \\
 \frac{dx_C}{dt} &= \kappa_{12}x_Ax_B - \kappa_{21}x_C - \kappa_{23}x_C, \\
 \frac{dx_D}{dt} &= \kappa_{23}x_C - \kappa_{31}x_D.
 \end{aligned}$$

1.1.3. Clases de compatibilidad estequiométrica

La idea fundamental aquí es que la estructura de la red, sin tener en cuenta la cinética, impone restricciones a las trayectorias. En particular, una trayectoria que pasa por $x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^s$, eventualmente puede pasar por $x' \in \mathbb{R}_{\geq 0}^s$ sólo si son compatibles bajo ciertas condiciones “estequiométricas”. Por ejemplo para la red (1.1.2), vimos que las trayectorias $(x_A(t), x_B(t), x_C(t))$ estaban contenidas en una variedad afín. Veamos algunas definiciones.

Definición 1.1.5. *El subespacio estequiométrico de la red de reacciones químicas $G = \{\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R}\}$ es el subespacio lineal generado por todos los vectores de reacción $y' - y$ si $y \rightarrow y' \in \mathcal{R}$. Denotamos a este subespacio \mathcal{S} :*

$$\mathcal{S} := \langle y' - y : y \rightarrow y' \in \mathcal{R} \rangle \subset \mathbb{R}^s.$$

Calculemos el subespacio estequiométrico \mathcal{S} para la red del ejemplo 1.1.4. En este caso, los complejos son: $y_1 = (1, 1, 0, 0)$, $y_2 = (0, 0, 1, 0)$, $y_3 = (0, 0, 0, 1)$. Las

reacciones que aparecen son $y_1 \rightarrow y_2$, $y_2 \rightarrow y_1$, $y_2 \rightarrow y_3$, $y_3 \rightarrow y_1$. Luego

$$\mathcal{S} = \langle (-1, -1, 1, 0), (1, 1, -1, 0), (0, 0, -1, 1), (1, 1, 0, -1) \rangle.$$

Entonces nos queda $\mathcal{S} = \langle (1, 1, -1, 0), (0, 0, -1, 1) \rangle$.

En la red (1.1.2), observamos que la trayectoria $x(t) = (x_A(t), x_B(t), x_C(t))$, que empieza en un vector positivo $x(0) = (x_A(0), x_B(0), x_C(0)) \in \mathbb{R}_{>0}^3$ se mantiene en $\mathcal{S} + x(0)$. De hecho, integrando (1.1.3) nos queda que:

$$x(t) = x(0) + \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}} \left(\int_0^t \mathcal{K}_{yy'}(x(s)) ds \right) (y' - y).$$

Luego, una trayectoria $x(t)$, empezando en un vector positivo $x(0) = x^0 \in \mathbb{R}_{>0}^s$, permanece en $\mathcal{S} + x^0$ para todo $t \geq 0$. Recordamos además que el octante no negativo $\mathbb{R}_{\geq 0}^s$ es forward invariant con respecto a la dinámica (1.1.4). Estos hechos llevan a la siguiente definición.

Definición 1.1.6. Sea $G = \{\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R}\}$ una red de reacciones químicas y sea \mathcal{S} su subespacio estequiométrico. Para cada $x^0 \in \mathbb{R}_{>0}^s$ definimos una clase de compatibilidad estequiométrica o clase de estequiometría:

$$\mathcal{S}_{x^0} := (x^0 + \mathcal{S}) \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^s.$$

Decimos que $x, x' \in \mathbb{R}_{\geq 0}^s$ son compatibles estequiométricamente si están en la misma clase de compatibilidad estequiométrica, o sea, si $x - x' \in \mathcal{S}$.

Con cinética de acción de masas, cualquier clase de compatibilidad estequiométrica es también forward invariant con respecto al sistema (1.1.4).

Si $d = s - \dim(\mathcal{S})$ y $x^0 \in \mathbb{R}_{>0}^s$, podemos escribir además \mathcal{S}_{x^0} de la forma:

$$\mathcal{S}_{x^0} = \{x \in \mathbb{R}^s : \ell_1(x) = c_1, \dots, \ell_d(x) = c_d\},$$

donde ℓ_1, \dots, ℓ_d son formas lineales que definen una base del subespacio ortogonal a \mathcal{S} y $c = (c_1, \dots, c_d) \in \mathbb{R}^d$. Estas constantes c_1, \dots, c_d son llamadas *constantes de conservación total*. Las ecuaciones lineales que definen $x(0) + \mathcal{S}$ son llamadas *leyes de conservación* o *relaciones de conservación*.

Una *matriz de leyes de conservación* de G , que denotamos W , es cualquier matriz de filas reducida, de tamaño $d \times s$ cuyas filas formen una base de \mathcal{S}^\perp . Observamos que $W\dot{x} = Wf(x) = 0$, con f la función de velocidad de formación de especies. A veces usaremos la notación \mathcal{S}_c para referirnos a la clase de compatibilidad estequiométrica con respecto al vector de constantes de conservación total $c = Wx^0$, esto es,

$$\mathcal{S}_c := \{x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^s : Wx = Wx^0 = c\} = \mathcal{S}_{x^0}.$$

En el Ejemplo 1.1.4, $x, x' \in \mathbb{R}_{\geq 0}^4$ son compatibles estequiométricamente si $x - x' \in \mathcal{S} = \langle (1, 1, -1, 0), (0, 0, -1, 1) \rangle$. Además, si tenemos una condición inicial $x(0) = x^0$, entonces la trayectoria $x(t)$ está contenida en $\mathcal{S} + x^0$.

Ejemplo 1.1.7. Consideremos esta sencilla red



El subespacio estequiométrico es $\mathcal{S} = \langle (2, -1) \rangle$, y las clases de compatibilidad estequiométrica son de la forma $(\langle (2, -1) \rangle + x^0) \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^2$ y las representamos en la figura 1.1. La ecuación $x_A + 2x_B = c$ es una ley de conservación para la red.

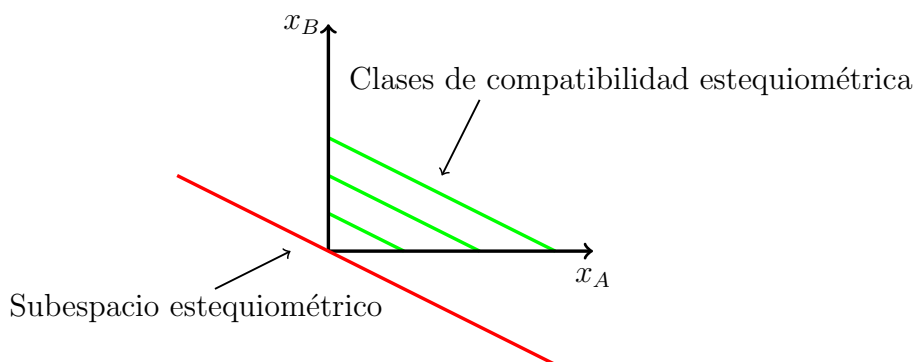


Figura 1.1: Clases de compatibilidad estequiométrica para la red (1.1.5).

1.1.4. Estados estacionarios y multiestacionariedad

Dado un sistema de reacciones químicas, estamos interesados en conocer sus puntos o estados estacionarios, que son los ceros de la función de velocidad de formación de especies.

Definición 1.1.8. Un vector de concentraciones $\bar{x} \in \mathbb{R}_{\geq 0}^s$ es un estado estacionario de un sistema de reacciones químicas si $f(\bar{x}) = 0$, con f la función de velocidad de formación de especies (1.1.3), y \bar{x} es un estado estacionario positivo si es un estado estacionario y $\bar{x} \in \mathbb{R}_{> 0}^s$.

Para redes de reacciones químicas con cinética de acción de masas, los estados estacionarios del sistema (1.1.4) son los ceros reales no negativos de $f_1, \dots, f_s \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_s]$, esto es, son los elementos de la *variedad de estados estacionarios*:

$$V(f) = \{x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^s : f_1(x) = \dots = f_s(x) = 0\}.$$

Algunos sistemas de reacciones químicas, bajo cinética de acción de masas, no admiten estados estacionarios positivos para alguna o incluso toda elección de las constantes de reacción. Por ejemplo, si consideramos la red (1.1.2), de la ecuación diferencial correspondiente a la concentración x_A , cualquier estado estacionario cumple que:

$$\kappa_1 x_A x_B = 0.$$

Luego, la red no admite estados estacionarios positivos para ninguna elección positiva de la constante de reacción κ_1 . En este caso, los estados estacionarios están caracterizados por la extinción de alguna de las especies.

Por otra parte, la red (1.1.5), con cinética de acción de masas, admite un estado estacionario positivo en cada clase de compatibilidad estequiométrica con constante total de concentración positiva, para cualquier valor positivo que tomen las constantes de reacción.

Aunque sea fácil determinar si existen o no estados estacionarios en estas redes pequeñas, esto no es cierto en redes más complejas. Uno tiene que lidiar con grandes sistemas de ecuaciones polinomiales en varias variables (concentraciones de las especies), y además con muchos parámetros (constantes de reacción) desconocidos.

Una pregunta de interés es si un sistema de reacciones químicas con cinética de acción de masas admite múltiples estados estacionarios en alguna clase de compatibilidad estequiométrica.

Definición 1.1.9. *Sea G un sistema de reacciones químicas con cinética de acción de masas, y constantes de reacción κ fijas. Decimos que el sistema exhibe multiestacionariedad si hay al menos dos estados estacionarios positivos en la misma clase de compatibilidad estequiométrica. En el caso de que haya un estado estacionario positivo en cada clase de compatibilidad estequiométrica, diremos que el sistema es monoestacionario. Decimos que una red de reacciones químicas G es multiestacionaria (o que tiene capacidad para multiestacionariedad) si existe una elección de constantes de reacción tal que el sistema con cinética de acción de masas exhibe multiestacionariedad.*

La Figura 1.2 ilustra la intersección de la variedad de estados estacionarios $V(f)$ para cierto sistema de reacciones químicas, con diferentes clases de compatibilidad estequiométrica. En una de ellas hay 3 estados estacionarios positivos distintos $x^{(1)}$, $x^{(2)}$ y $x^{(3)}$. Luego, el sistema exhibe multiestacionariedad.

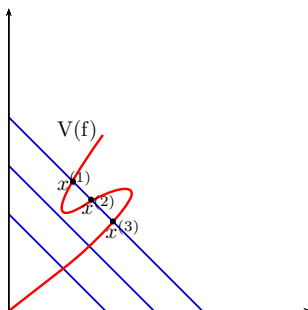


Figura 1.2: Un ejemplo de la variedad de estados estacionarios intersecada por diferentes clases de compatibilidad estequiométrica.

Un único estado estacionario (estable) puede sustentar robustez en el sistema biológico correspondiente; por otro lado, la existencia de múltiples estados estacionarios positivos (estables) pueden explicar el comportamiento de switch del sistema.

La multiestacionariedad está vinculada a la toma de decisiones celulares [72, 83, 109] y hay evidencia que sugiere que diferentes estados estacionarios en una célula dan lugar a diferentes tipos de células [44, 101].

Hay varios métodos para decidir si una red de reacciones químicas con cinética de acción de masas tiene la capacidad de multiestacionariedad, que pueden tanto descartar o garantizar multiestacionariedad para ciertas clases de redes. Por ejemplo, hay criterios basados en resultados de inyectividad [1, 19, 37, 80] y criterios basados en la deficiencia de la red [29, 33, 36]. Estos últimos resultados basados en deficiencia (que es un invariante importante de la estructura de grafo de la red) están implementados en un software libre llamado CRNToolbox [28]. Hay también criterios que descartan o garantizan multiestacionariedad cuando los estados estacionarios positivos pueden ser descritos por binomios, ver por ejemplo [86, 87]. Otras herramientas para estudiar multiestacionariedad son los resultados para transferir multiestacionariedad de una red hacia otra, en general estos resultados “levantan” estados estacionarios de una red pequeña a una más grande [2, 14, 20, 42, 67]. Para más detalles sobre métodos que deciden la capacidad de multiestacionariedad de una red, ver [68].

Una vez que sabemos que una red tiene la capacidad de multiestacionariedad, el siguiente paso es encontrar una región en el espacio de los parámetros para los cuales la red tiene más de un estado estacionario positivo. Este es un problema de eliminación de cuantificadores de geometría algebraica real. Por ejemplo, una descomposición del espacio de parámetros en regiones que den diferentes números de estados estacionarios se podría hacer usando la Descomposición Algebraica Cilíndrica [10], pero este método es muy limitado, ya que los modelos usualmente tienen un número muy grande de variables y de parámetros. Como mencionamos en la Introducción, hay otros enfoques, por ejemplo, basados en teoría de grado [12, 16], en técnicas de perturbación [108], en condiciones de signo [63], en trabajar con polinomios univariados [70] y en el estudio de técnicas de deformación de Viro [51]. En los primeros capítulos de esta tesis trataremos con este problema.

1.2. Sistemas de fosforilación distributivos

En esta sección introducimos un ejemplo importante: el sistema de fosforilación secuencial distributivo, el cual es ampliamente estudiado en la literatura y que usaremos como ejemplo para nuestras aplicaciones en los siguientes capítulos.

Los procesos de fosforilación/desfosforilación consisten en la modificación de proteínas mediante enzimas, proteínas particulares que añaden o quitan un grupo fosfato en un lugar específico, induciendo un cambio estructural que permite/impide, que la proteína pueda llevar a cabo su función. Edmond H. Fischer y Edwin G. Krebs recibieron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1992 por su descubrimiento de que la fosforilación reversible de proteínas es un importante mecanismo biológico de regulación celular. El componente estándar en la señalización celular es el siguiente mecanismo enzimático, que es llamado el mecanismo de Michaelis-Menten.



Esta red básica involucra 4 especies: el sustrato S_0 , el sustrato fosforilado S_1 , la enzima E , llamada quinasa y la especie intermedia ES_0 , y 3 reacciones, con constantes de reacción llamadas k_{on} , k_{off} , k_{cat} . La enzima E no se consume después de todo el mecanismo, que asumimos con cinética de acción de masas. La concentración del donante del grupo fosfato se considera constante, por lo que se oculta en las constantes de reacción y se ignora. Este mecanismo con 4 especies, 3 complejos y 3 reacciones es representado usualmente con el esquema que mostramos en la Figura 1.3.

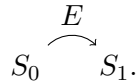
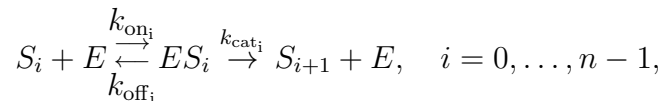


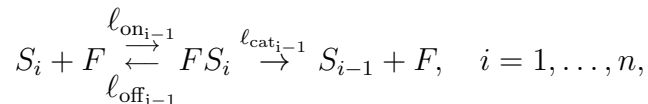
Figura 1.3: Notación abreviada de la red (1.2.1).

La adición de grupos fosfatos en múltiples sitios de una misma molécula puede ser de manera distributiva o procesiva. Los sistemas distributivos requieren que una enzima y un sustrato se unan varias veces para agregar/quitar múltiples grupos fosfato. Los sistemas procesivos requieren solo una unión para agregar/quitar todos los grupos fosfato y en [17] los autores probaron que dichos sistemas no pueden admitir más de un estado estacionario en cada clase de compatibilidad estequiométrica. Los sistemas de fosforilación distributivos de múltiples sitios describen la fosforilación en n sitios de una proteína por un par de enzimas (quinasa y fosfatasa) en un mecanismo secuencial y distributivo y se sabe que tiene la capacidad de multiestacionariedad para todo $n \geq 2$ [108].

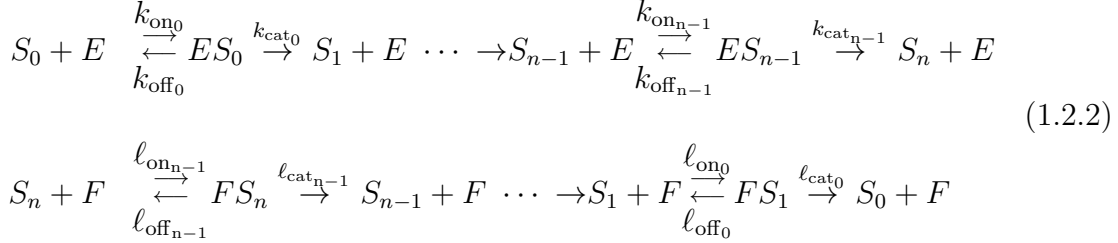
El mecanismo de reacciones para el sistema de fosforilaciones secuenciales distributivo de n sitios es una secuencia de reacciones como en (1.2.1), donde agregamos n subgrafos de la forma:



y, por el otro lado, n subgrafos de la forma:



donde F denota otra enzima llamada fosfatasa, para obtener la red:



El mecanismo representa un sustrato que puede adquirir de manera secuencial hasta n grupos fosfato, a través de la acción de la quinasa E , y que pueden ser liberados secuencialmente a través de la acción de la fosfatasa F , en ambos casos a través de una especie intermedia formada por la interacción del sustrato y la enzima. La cinética de esta red se deduce aplicando la ley de cinética de acción de masas a este grafo. Hay $3n + 3$ especies: los sustratos S_0, S_1, \dots, S_n , las enzimas E y F , y las especies intermedias $ES_0, ES_1, \dots, ES_{n-1}, FS_1, FS_2, \dots, FS_n$. Denotamos por $s_0, s_1, \dots, s_n, e, f, y_0, y_1, \dots, y_{n-1}, u_0, u_1, \dots, u_{n-1}$ a las concentraciones de las especies $S_0, S_1, \dots, S_n, E, F, ES_0, ES_1, \dots, ES_{n-1}, FS_1, FS_2, \dots, FS_n$ respectivamente. El sistema dinámico asociado que se obtiene bajo cinética de acción de masas es igual a:

$$\begin{aligned}
 \frac{ds_0}{dt} &= -k_{\text{on}_0}s_0e + k_{\text{off}_0}y_0 + \ell_{\text{cat}_0}u_0, \\
 \frac{ds_i}{dt} &= k_{\text{cat}_{i-1}}y_{i-1} - k_{\text{on}_i}s_ie + k_{\text{off}_i}y_i + \ell_{\text{cat}_i}u_i - \ell_{\text{on}_{i-1}}s_if + \ell_{\text{off}_{i-1}}u_{i-1}, \quad i = 1, \dots, n-1, \\
 \frac{ds_n}{dt} &= k_{\text{cat}_{n-1}}y_{n-1} - \ell_{\text{on}_{n-1}}s_nf + \ell_{\text{off}_{n-1}}u_{n-1}, \\
 \frac{dy_i}{dt} &= k_{\text{on}_i}s_ie - (k_{\text{off}_i} + k_{\text{cat}_i})y_i, \quad i = 0, \dots, n-1, \\
 \frac{du_i}{dt} &= \ell_{\text{on}_i}s_{i+1}f - (\ell_{\text{off}_i} + \ell_{\text{cat}_i})u_i, \quad i = 0, \dots, n-1, \\
 \frac{de}{dt} &= -\sum_{i=0}^{n-1} \frac{dy_i}{dt}, \quad \frac{df}{dt} = -\sum_{i=0}^{n-1} \frac{du_i}{dt}.
 \end{aligned} \tag{1.2.3}$$

Hay tres leyes de conservación linealmente independientes para cualquier valor de n (y ninguna más):

$$\sum_{i=0}^n s_i + \sum_{i=0}^{n-1} y_i + \sum_{i=0}^{n-1} u_i = S_{\text{tot}}, \quad e + \sum_{i=0}^{n-1} y_i = E_{\text{tot}}, \quad f + \sum_{i=0}^{n-1} u_i = F_{\text{tot}}, \tag{1.2.4}$$

donde claramente los totales $S_{\text{tot}}, E_{\text{tot}}, F_{\text{tot}}$ son positivos para cualquier trayectoria del sistema dinámico que empiece en el octante positivo.

En la Sección 2.4 y en el Capítulo 4 estudiaremos estos sistemas.

1.3. Intermedios

Típicamente, las especies intermedias son complejos como el complejo enzima-sustrato. Las especies intermedias en redes de reacciones bioquímicas son frecuente-

mente ignoradas en el modelado, ya sea por simplicidad o por falta de conocimiento. Por ejemplo, en la literatura los modelos de sistemas de fosforilación con múltiples sitios presentados en la sección anterior varían considerablemente en término de intermedios. En la red (1.2.2), en el modelado asumimos que hay $2n$ intermedios, pero hay modelos con menos. El sistema de fosforilación con n sitios tiene un solo estado estacionario para cualquier elección de los parámetros, sin embargo, existen parámetro para los cuales la red (1.2.2) admite múltiples estados estacionarios. Por esto es importante comparar las propiedades dinámicas de los modelos según cuanto difieren en los intermedios que están incluidos. En esta sección, presentaremos el marco introducido por Feliu y Wiuf en [42] para estudiar la eliminación de intermedios en redes de reacciones bioquímicas, y las propiedades principales.

Sea G una red de reacciones químicas con conjunto de especies \mathcal{S}_G , de cardinal s . Consideremos un conjunto fijo de especies *intermedias* $\mathcal{I} = \{U_1, U_2, \dots, U_p\} \subset \mathcal{S}$, y denotemos $\mathcal{S}_G \setminus \mathcal{I} = \{X_1, \dots, X_n\}$. Las especies intermedias en \mathcal{I} cumplen:

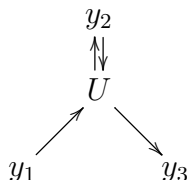
- Para cada especie $U_i \in \mathcal{I}$, el único complejo que involucra a U_i es U_i (complejo intermedio).

Diremos que el complejo y reacciona al complejo y' *vía intermedios* de \mathcal{I} si $y \rightarrow y'$ o si existe un camino de reacciones de y a y' sólo a través de complejos intermedios de \mathcal{I} . Esto se denota por $y \rightarrow_{\circ} y'$. Los complejos intermedios además tienen que cumplir lo siguiente:

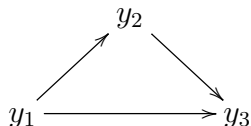
- Para todo $U_i \in \mathcal{I}$, hay una secuencia de reacciones $y \rightarrow_{\circ} U_i \rightarrow_{\circ} y'$, con complejos y, y' que sólo involucran especies en $\mathcal{S}_G \setminus \mathcal{I}$.

Consideremos ahora la red G' que se obtiene de G removiendo las especies intermedias en \mathcal{I} . El conjunto de especies de G' es $\mathcal{S}_{G'} = \mathcal{S}_G \setminus \mathcal{I}$; los complejos de G' , $\mathcal{C}_{G'}$, son los complejos de G que no son complejos intermedios U_i , para $i = 1, \dots, p$; y el conjunto de reacciones de G' , $\mathcal{R}_{G'}$, se obtiene del conjunto de reacciones de G colapsando las secuencias $y \rightarrow_{\circ} y'$, a la reacción $y \rightarrow y'$, donde y, y' son complejos que sólo involucran especies en $\mathcal{S}_{G'}$.

Ejemplo 1.3.1. Consideremos la red G , con complejos no intermedios y_1, y_2 y y_3 , y con U el único complejo intermedio:



Luego, la siguiente red:



se obtiene de G removiendo la especie intermedia U .

Recordamos algunos resultados y propiedades de [42]. En lo que sigue, sea G una red de reacciones químicas con conjunto de especies $\mathcal{S}_G = \{X_1, \dots, X_n, U_1, \dots, U_p\}$ y un conjunto fijo de especies intermedias $\mathcal{I} = \{U_1, \dots, U_p\}$. Consideremos G' la red que se obtiene de G removiendo las especies intermedias en \mathcal{I} .

Leyes de conservación (Teorema 2.1 en [42]): Las leyes de conservación de G' están en correspondencia uno a uno con las leyes de conservación de G .

Ahora mostramos más explícitamente esta correspondencia, siguiendo el Lema 1 en material suplementario electrónico de [42]. Primero notamos que la definición de complejos intermedios impone que la red G' tenga el mismo número de componentes conexas que G . Sean \mathcal{S} y \mathcal{S}' los subespacios estequiométricos de G y G' respectivamente, y sea J el número de componentes conexas de G y G' . Sea $w \in \mathcal{S}'^\perp$, y para cada componente conexa de G' elegimos un complejo y^j en esa componente. Definimos $a_j = \langle w, y^j \rangle$, $j = 1, \dots, J$ y el vector $\bar{w} \in \mathbb{R}^{n+p}$ como sigue: $\bar{w}_i = w_i$ para $i = 1, \dots, n$, y $\bar{w}_{n+k} = a_j$ si U_k está en la j -ésima componente conexa para $k = 1, \dots, p$, donde \langle, \rangle denota el producto interno canónico de \mathbb{R}^n .

Luego, si $\{w^1, \dots, w^d\}$ es una base de \mathcal{S}'^\perp , el conjunto $\{\bar{w}^1, \dots, \bar{w}^d\}$ es una base de \mathcal{S}^\perp . Esto es, si las leyes de conservación de G' son

$$\ell_i(x) = \langle w^i, x \rangle = c_i, \quad (1.3.1)$$

donde $c_i \in \mathbb{R}$, para $1 \leq i \leq d$, luego las leyes de conservación de G son

$$\bar{\ell}_i(x, u) = \ell_i(x) + \sum_{j=1}^J \sum_{\substack{U_k \text{ en la} \\ j\text{-ésima comp. conex.}}} \langle w^i, y^j \rangle u_k = \bar{c}_i, \quad (1.3.2)$$

con $\bar{c}_i \in \mathbb{R}$, para $1 \leq i \leq d$.

Consideremos G con cinética de acción de masas y constantes de reacción κ . El siguiente resultado nos da una expresión de las concentraciones de los intermedios en estado estacionario en términos de las constantes de reacción κ y de las concentraciones de las especies en $\mathcal{S}_G \setminus \mathcal{I}$.

Concentración de los intermedios en estado estacionario (Teorema 3.1 de [42]):

El sistema de ecuaciones diferenciales $\dot{u}_i = 0$, para todos los intermedios U_i , $i = 1, \dots, p$, es lineal en las variables u 's, y la concentración u_i en estado estacionario tiene una solución única, dada por

$$u_i = \sum_{y \in \mathcal{C}_{G'}} \mu_{i,y}(\kappa) x^y, \quad (1.3.3)$$

donde $\mu_{i,y}(\kappa)$ es una función racional no negativa en las constantes de reacción κ . Más aún $\mu_{i,y} \neq 0$ si y sólo si $y \rightarrow_\circ U_i$. En este caso, el numerador y el denominador de $\mu_{i,y}$ son polinomios homogéneos en κ de grado p ; el denominador sólo involucra constantes de reacción de reacciones cuyo complejo reactante es un intermedio de \mathcal{I} y el numerador también involucra constantes de reacción de reacciones cuyo complejo

reactante es un intermedio de \mathcal{I} , excepto por un factor en cada sumando, que viene de una reacción cuyo complejo reactante es el complejo y , cuyo complejo producto es un complejo intermedio de \mathcal{I} .

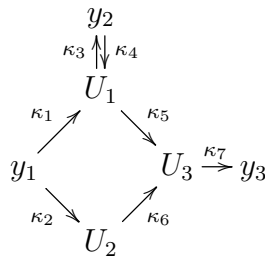
El siguiente resultado dice que si sustituimos las expresiones previas de las concentraciones de los intermedios de \mathcal{I} en las ecuaciones diferenciales del sistema con cinética de acción de masas asociado a G , obtenemos un sistema con cinética de acción de masas para la red reducida G' .

Sistema con cinética de acción de masas para G' (Teorema 3.2 de [42]): Luego de sustituir las expresiones $u_i = \sum_{y \in \mathcal{C}_{G'}} \mu_{i,y}(\kappa) x^y$ en las ecuaciones diferenciales \dot{x}_i de G , obtenemos un sistema dinámico asociado a la red G' con cinética de acción de masas, con constantes de reacción $\tau(\kappa) = (\tau_{yy'}(\kappa))$ que dependen de las constantes de reacción κ de G . En particular, las constantes de reacción $\tau_{yy'}(\kappa)$ están dadas por funciones racionales de κ , con coeficientes positivos:

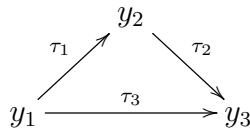
$$\tau_{yy'}(\kappa) = \kappa_{yy'} + \sum_{j=1}^p \kappa_{U_j y'} \mu_{j,y}(\kappa), \tag{1.3.4}$$

donde $\kappa_{yy'} \geq 0$ es positivo cuando $y \xrightarrow{\kappa_{yy'}} y'$ es una reacción de G (y $\kappa_{yy'} = 0$ en caso contrario), y $\kappa_{U_j y'}$ es positivo si $U_j \xrightarrow{\kappa_{U_j y'}} y'$ es una reacción de G (y $\kappa_{U_j y'} = 0$ en caso contrario), donde $\mu_{j,y}$ es como en (1.3.3).

Ejemplo 1.3.2. Consideremos la red de reacciones G dada por el siguiente grafo dirigido:

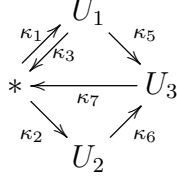


Luego, la red G' que se obtiene de G removiendo los intermedios del conjunto $\mathcal{I} = \{U_1, U_2, U_3\}$ es la siguiente red de reacciones:



Usando (1.3.4), podemos expresar las constantes de reacción τ en términos de las constantes de reacción κ . Por ejemplo, tenemos que $\tau_1 = \kappa_3 \mu_{1,y_1}(\kappa)$. En la prueba del Teorema 3.1 en [42] se muestra como obtener μ_{1,y_1} a partir de un procedimiento gráfico, usando el Teorema de Kirchhoff (Matrix tree Theorem, ver [79, 104]).

Aquí explicamos como hacerlo en este ejemplo. Consideremos el grafo dirigido con conjunto de vértices $\mathcal{I} \cup \{*\}$ y las siguientes aristas etiquetadas:



Recordemos que un árbol recubridor de un grafo dirigido es un subgrafo que contiene a todos los vértices, es conexo y es acíclico como grafo no dirigido. Un i -árbol de un grafo es un árbol recubridor donde el vértice i es el único vértice sumidero (esto es, el único vértice con grado de salida cero). Luego, $\mu_{1,y_1} = \frac{\rho_1}{\rho_*}$, donde

$$\rho_1 = \sum_{T \text{ un } U_1\text{-árbol}} \pi(T), \quad \text{y } \rho_* = \sum_{T \text{ un } *\text{-árbol}} \pi(T),$$

donde $\pi(T)$ es el producto de las etiquetas de todas las aristas de T . Del grafo podemos chequear que: $\mu_{1,y_1}(\kappa) = \frac{\rho_1}{\rho_*} = \frac{\kappa_1 \kappa_6 \kappa_7}{\kappa_3 \kappa_6 \kappa_7 + \kappa_5 \kappa_6 \kappa_7} = \frac{\kappa_1}{\kappa_3 + \kappa_5}$.

1.4. Sistemas MESSI

En [86], Dickenstein y Pérez Millán introdujeron un marco general para sistemas biológicos, llamados *sistemas MESSI*, que describen Modificaciones de tipo Enzima-Substrato o Swap con Intermedios. Los sistemas de fosforilación distributivos con múltiples sitios y las cascadas enzimáticas con cualquier número de niveles, que aparecen en procesos de señalización celular y que estudiaremos en detalle en el Capítulo 4, son ejemplos de sistemas MESSI de relevancia biológica. En particular, son ejemplos de sistemas MESSI s -tóricos, una importante subclase de sistemas MESSI. Las autoras probaron en [86] que cualquier sistema MESSI s -tórico es tórico, esto es, los estados estacionarios positivos pueden ser descritos por binomios y, bajo ciertas hipótesis, se pueden elegir binomios explícitos con coeficientes en $\mathbb{Q}(\kappa)$ que describen los estados estacionarios positivos. Más aún, bajo ciertas condiciones combinatorias, las autoras describen una base de leyes de conservación para estos sistemas.

En esta sección, introduciremos brevemente las definiciones básicas de los sistemas MESSI. Para una explicación más detallada, ver [86].

Una red MESSI es una red de reacciones químicas para la cual existe una partición del conjunto de especies \mathcal{S} en subconjuntos disjuntos:

$$\mathcal{S} = \mathcal{S}^{(0)} \sqcup \mathcal{S}^{(1)} \sqcup \mathcal{S}^{(2)} \sqcup \dots \sqcup \mathcal{S}^{(m)}, \quad (1.4.1)$$

donde $m \geq 1$ y \sqcup denota unión disjunta. Las especies en $\mathcal{S}^{(0)}$ son llamadas *intermedios* y las especies en $\mathcal{S}_1 := \mathcal{S} \setminus \mathcal{S}^{(0)}$ son llamadas *core*, con $\#\mathcal{S}^{(0)} = p$ y $\#\mathcal{S}_1 = s - p > 0$. Como antes, denotaremos a las especies con letras mayúsculas y

a la concentración de las especies con letras minúsculas, por ejemplo x_j denota la concentración de la especie X_j .

Hay dos tipos de complejos permitidos en una red MESSI: complejos intermedios y complejos core. Los complejos intermedios son complejos que consisten de una única especie intermedia y que sólo aparece en ese complejo. Los complejos core son mono o bimoleculares y consisten de una o dos especies core. Cuando un complejo core consiste de dos especies X_i, X_j , estas deben pertenecer a conjuntos distintos $\mathcal{S}^{(\alpha)}, \mathcal{S}^{(\beta)}$ con $\alpha \neq \beta, \alpha, \beta \geq 1$.

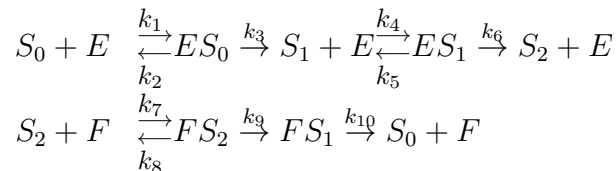
Recordemos de la sección anterior, que un complejo y reacciona a un complejo y' vía intermedios (y lo denotamos $y \rightarrow_{\circ} y'$) si $y \rightarrow y'$ o si existe un camino de reacciones de y a y' pasando sólo a través de complejos intermedios. Otra condición en los complejos intermedios es que para todo complejo intermedio y , tienen que existir complejos core y_1 e y_2 tal que $y_1 \rightarrow_{\circ} y$ y $y \rightarrow_{\circ} y_2$. Las reacciones en una red MESSI satisfacen las siguientes reglas: si tres especies están relacionadas por $X_i + X_j \rightarrow_{\circ} X_k$ o $X_k \rightarrow_{\circ} X_i + X_j$, entonces X_k es una especie intermedia. Si dos complejos monomoleculares que consisten de una sola especie core X_i, X_j están relacionados por $X_i \rightarrow_{\circ} X_j$, entonces existe $\alpha \geq 1$ tal que ambos pertenecen a $\mathcal{S}^{(\alpha)}$. Y si $X_i + X_j \rightarrow_{\circ} X_k + X_{\ell}$, entonces existen $\alpha \neq \beta$ tal que $X_i, X_k \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$, $X_j, X_{\ell} \in \mathcal{S}^{(\beta)}$ or $X_i, X_{\ell} \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$, $X_j, X_k \in \mathcal{S}^{(\beta)}$.

Una partición en el conjunto de especies que satisface todas las condiciones anteriores en los complejos y las reacciones define una *estructura* MESSI. A estas redes las supondremos con cinética de acción de masas.

Observación 1.4.1. Notemos que en el marco de [42] presentado en la Sección 1.3, podemos considerar subconjuntos de especies intermedias y no intermedias que no satisfagan las reglas de los sistemas MESSI. Por ejemplo, en el sistema de fosforilación de n -sitios (1.2.2), un conjunto \mathcal{I} de intermedios puede incluir o no a la especie ES_0 . Pero por las reglas que satisfacen las reacciones de una red MESSI, cualquier partición del conjunto de especies de la red (1.2.2) que defina una estructura MESSI, tiene que satisfacer $ES_0 \in \mathcal{S}^{(0)}$.

Puede haber varias particiones posibles que definan una estructura MESSI para una red fija. Si tenemos dos particiones $\mathcal{S} = \mathcal{S}^{(0)} \sqcup \mathcal{S}^{(1)} \sqcup \mathcal{S}^{(2)} \sqcup \dots \sqcup \mathcal{S}^{(m)}$ y $\mathcal{S}' = \mathcal{S}'^{(0)} \sqcup \mathcal{S}'^{(1)} \sqcup \mathcal{S}'^{(2)} \sqcup \dots \sqcup \mathcal{S}'^{(m')}$, decimos que la primera partición refina a la segunda si y sólo si $\mathcal{S}^{(0)} \supseteq \mathcal{S}'^{(0)}$ y para todo $\alpha \geq 1$, existe $\alpha' \geq 1$ tal que $\mathcal{S}^{(\alpha)} \subseteq \mathcal{S}'^{(\alpha')}$. Esto define un orden parcial en el conjunto de todas las posibles particiones y, en particular, tenemos la noción de partición *minimal*.

Ejemplo 1.4.2. En la Sección 1.3 presentamos los sistemas de fosforilación distributivos. La siguiente red es un ejemplo de un mecanismo de fosforilación mixto (parcialmente distributivo, parcialmente procesivo) estudiado en [98]. La red de reacciones es la siguiente:



Una estructura MESSI de la red está dada por la siguiente partición minimal de las especies: $\mathcal{S}^{(0)} = \{ES_0, ES_1, FS_1, FS_2\}$ (especies intermedias), $\mathcal{S}^{(1)} = \{E\}$, $\mathcal{S}^{(2)} = \{F\}$ y $\mathcal{S}^{(3)} = \{S_0, S_1, S_2\}$. Usaremos esta partición en los próximos ejemplos de esta red. Otro ejemplo de partición que da otra estructura MESSI, que no es minimal, es la siguiente: $\mathcal{S}'^{(0)} = \{ES_0, ES_1, FS_1, FS_2\}$, $\mathcal{S}'^{(1)} = \{E, F\}$ y $\mathcal{S}'^{(2)} = \{S_0, S_1, S_2\}$.

Ahora presentaremos tres grafos dirigidos asociados a una red MESSI cuyo grafo dirigido es G . Primero, introducimos el grafo dirigido asociado G_1 , donde las especies intermedias son eliminadas, esto es, con conjunto de especies \mathcal{S}_1 . Asociamos a este conjunto de especies la partición heredada

$$\mathcal{S}_1 = \mathcal{S}^{(1)} \sqcup \mathcal{S}^{(2)} \sqcup \dots \sqcup \mathcal{S}^{(m)}. \quad (1.4.2)$$

El conjunto de vértices de G_1 consiste de todos los complejos core. Una arista $y \rightarrow y'$, con y, y' complejos core, pertenece al conjunto de aristas de G_1 si y sólo si $y \rightarrow_{\circ} y'$ en G . Si las etiquetas de las aristas de G son las constantes de reacción κ , entonces las etiquetas de las aristas de G_1 , que llamamos τ , son funciones racionales en las constantes de reacción κ . Ya describimos explícitamente estas constantes τ que etiquetan las aristas de G_1 en (1.3.4) (aquí tomamos $\mathcal{I} = \mathcal{S}^{(0)}$ y G_1 es igual a G').

A continuación, introducimos el grafo dirigido con etiquetas G_2 donde “escondemos” las concentraciones de algunas de las especies en las etiquetas. Mantenemos todas las reacciones monomoleculares $X_i \rightarrow X_j$ de G_1 y para reacción $X_i + X_\ell \xrightarrow{\tau} X_j + X_m$ de G_1 , con $X_i, X_j \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$, $X_\ell, X_m \in \mathcal{S}^{(\beta)}$, consideramos dos reacciones $X_i \xrightarrow{\tau x_\ell} X_j$ y $X_\ell \xrightarrow{\tau x_i} X_m$. En principio este grafo dirigido con aristas múltiples MG_2 podría contener bucles o aristas paralelas entre cualquier par de vértices. Obtenemos el grafo dirigido G_2 colapsando en una arista todas las aristas paralelas de MG_2 . La etiqueta de una arista de G_2 es la suma de las etiquetas de las aristas paralelas en el multigrafo. Por las reglas de las reacciones de una red MESSI, G_2 es un grafo lineal (cada vértice está indicado por una sola variable) y las etiquetas de las aristas dependen de las constantes de reacción pero pueden depender también de las concentraciones de algunas especies. Llamamos G_2° al grafo dirigido obtenido a partir de la eliminación de nodos y vértices aislados de G_2 . Se puede ver (Lema 18 de [86]) que si la partición asociada a un sistema MESSI es minimal, las componentes conexas del grafo asociado G_2 están en biyección con los subconjuntos correspondientes a las especies core $\mathcal{S}^{(\alpha)}$, y el conjunto de vértices de la componente correspondiente es igual al conjunto $\mathcal{S}^{(\alpha)}$.

Finalmente, dado un sistema MESSI con una partición minimal del conjunto de las especies, definimos el grafo dirigido asociado G_E , cuyos vértices son los conjuntos $\mathcal{S}^{(\alpha)}$ para $\alpha \geq 1$, y hay una arista de $\mathcal{S}^{(\alpha)}$ a $\mathcal{S}^{(\beta)}$ si la concentración de una especie en $\mathcal{S}^{(\alpha)}$ está en una etiqueta de una arista de G_2° entre especies de $\mathcal{S}^{(\beta)}$.

Ejemplo 1.4.3 (Ejemplo 1.4.2, continuación). Los grafos dirigidos G_1 , G_2 y G_E asociados a la red del Ejemplo 1.4.2 se muestran en la Figura 1.4.

Ahora, vamos a dar la definición de un sistema MESSI s -tórico. Recordemos que un i -árbol de un grafo dirigido es un árbol recubridor donde el vértice i -ésimo es

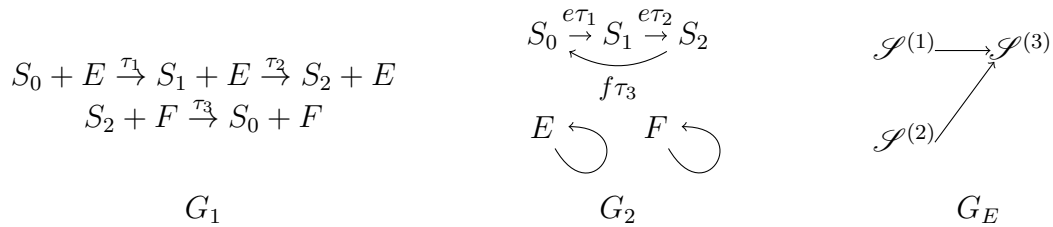


Figura 1.4: Los grafos dirigidos G_1 , G_2 y G_E de la red del Ejemplo 1.4.2.

su único sumidero. Dado un i -árbol T , llamamos c^T al producto de las etiquetas de todas las aristas de T . Un sistema MESSI s -tórico es un sistema MESSI que además satisface las siguientes condiciones: i) para cualquier complejo intermedio y , existe un único complejo core y_1 tal que $y_1 \rightarrow_{\circ} y$, ii) el multigrafo dirigido MG_2 no tiene aristas paralelas y el grafo dirigido G_2 es débilmente reversible (esto es, para cualquier par de vértices en la misma componente conexa hay un camino dirigido que los une), iii) para cada vértice i de G_2° y cualquier elección de i -árboles T, T' de G_2° , el cociente $c^T/c^{T'}$ sólo depende de las constantes de reacción τ . Es interesante notar que aunque esta definición es restrictiva, muchas de las redes enzimáticas más comunes que aparecen en la literatura satisfacen estas condiciones.

Capítulo 2

Cotas inferiores para raíces positivas y regiones de multiestacionariedad

En este capítulo, desarrollamos herramientas de geometría algebraica real basados en el artículo [7] de Bihan, Santos y Spaenlehauer, para encontrar coeficientes para los cuales un sistema polinomial real ralo tiene más de una solución positiva. La idea básica que desarrollamos es detectar en la cápsula convexa del soporte de los monomios que definen las ecuaciones de los estados estacionarios, al menos dos simplices *positivamente decorados* (ver Definición 2.2.10) que formen parte de una subdivisión regular. Esta condición de regularidad asegura la extensión conjunta al sistema total de las distintas soluciones reales positivas correspondientes a los subsistemas asociados a cada simplex decorado. Aplicamos este método para analizar modelos de sistemas biológicos. En particular, lo usamos para describir *regiones de multiestacionariedad* en el espacio de los parámetros, esto es, para encontrar parámetros para los cuales hay multiestacionariedad.

Ejemplificamos nuestros resultados teóricos en diferentes redes bioquímicas de interés, de tamaño y número de variables arbitrario. Para esto, necesitamos adaptar los resultados teóricos para poder hacer cálculos efectivos en diversos modelos relevantes en el estudio de sistemas biológicos. Nuestros desarrollos también están basados en la existencia de parametrizaciones explícitas de las correspondientes variedades de estados estacionarios, como las descritas en los Teoremas 4.1 y 4.8 de [86].

Damos dos enfoques complementarios. Por un lado, mostramos como deformar una determinada elección de constantes de reacción y constantes de conservación total para producir multiestacionariedad. Por el otro lado, describimos regiones abiertas de multiestacionariedad en el espacio de todas estas constantes. Obtenemos desigualdades en las constantes de reacción y en las constantes de conservación total cuya validez implica la presencia de multiestacionariedad.

Primero, para ilustrar nuestro método, en la Sección 2.1 presentamos nuestros resultados para un sistema de dos componentes. En las Secciones 2.2 y 2.3 presenta-

mos y explicamos nuestro marco teórico, que es de interés general para la búsqueda de soluciones positivas de sistemas polinomiales reales ralos, más allá de las aplicaciones que consideramos. En la Sección 2.2 trabajamos con el mismo soporte para todos los polinomios del sistema. En la Sección 2.3 presentamos un enfoque mixto a los resultados de la Sección 2.2, considerando soportes diferentes para cada polinomio.

Los resultados principales de estas secciones son los Teoremas 2.2.13 y 2.3.3. En las siguientes secciones, aplicamos estos resultados para ciertas redes de reacciones bioquímicas bajo cinética de acción de masas. Esta aplicación no es directa y requiere resultados tanto nuevos como conocidos sobre la estructura de sus estados estacionarios.

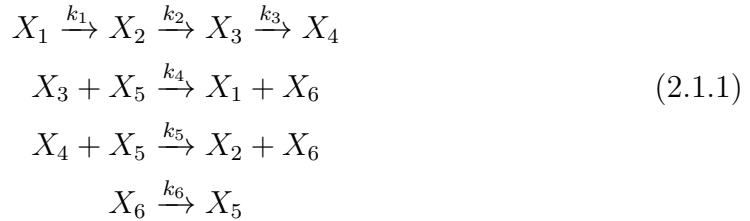
En la Sección 2.4, estudiamos los sistemas de fosforilación secuencial distributivos con cualquier número n de sitios de fosforilación, introducidos en la Sección 1.2 del Capítulo 1. Estos sistemas fueron estudiados por varios autores, empezando con Wang y Sontag [108]. Ellos dieron condiciones en las constantes de conservación total para las cuales existen constantes de reacción asegurando monoestacionariedad o multiestacionariedad, con un interesante tratamiento ad hoc, que les permitió además encontrar mejores cotas inferiores (ver también [63]). En [16], Conradi y Mincheva mostraron, usando teoría de grado, que las constantes catalíticas determinan la capacidad de multiestacionariedad en el mecanismo de fosforilación doble. Ellos también indican en este caso con $n = 2$ cómo encontrar valores de las constantes de conservación total tal que haya multiestacionariedad. En [12] presentan un enfoque interesante más general, también basado en teoría de grado. Los autores muestran cómo encontrar condiciones en las constantes de reacción que garantizan mono o multiestacionariedad, pero no describen las constantes de conservación total particulares para las cuales hay múltiples estados estacionarios. Con nuestro enfoque, obtenemos para todo n un sistema polinomial de tres ecuaciones en tres variables que describen los estados estacionarios, en el marco de [7]. Damos condiciones tanto en algunas constantes de reacción como en las constantes de conservación total, de modo que haya al menos dos simples positivamente decorados en una subdivisión regular de la cápsula convexa del soporte γ , reescalando el resto de los parámetros, garantizamos la existencia de al menos dos estados estacionarios no degenerados positivos (ver Teorema 2.4.1).

Estos sistemas, como el sistema de dos componentes que introduciremos en la Sección 1.1, son ejemplos de sistemas MESSI, introducidos en la Sección 1.4 del Capítulo 1. En la Sección 2.5, nos focalizamos en sistemas MESSI s -tóricos, que incluyen los sistemas de fosforilación secuencial distributivos, para los cuales existe una parametrización monomial explícita de sus estados estacionarios, dada en [86]. Probamos resultados generales para los sistemas MESSI s -tóricos, que en particular explican nuestros cálculos de la Sección 2.4. El Teorema 2.5.2 es la clave para aplicar el Teorema 2.2.13 para describir regiones de multiestacionariedad en todos estos sistemas biológicos.

2.1. Resultados para un sistema de dos componentes

En esta sección, mostramos nuestros resultados en un ejemplo simple y significativo. La siguiente red de reacciones químicas es un *sistema de dos componentes* [95] con histidina quinasa (*HK* por sus iniciales en inglés) *híbrida*, cuya multiestacionariedad fue estudiada en [12, 70]. Los sistemas de transducción de señales de dos componentes permiten que las bacterias detecten, respondan y se adapten a una amplia gama de ambientes, estrés y condiciones de crecimiento.

Esta red tiene seis especies X_1, \dots, X_6 , diez complejos y seis reacciones, con etiquetas dadas por constantes de reacción k_1, \dots, k_6 positivas:



Este grafo dirigido representa el siguiente mecanismo biológico. La señalización de un sistema de dos componentes se basa en reacciones de fosfotransferencia entre residuos de histidina y aspartato de una proteína histidina quinasa (*HK*) y proteína reguladora de respuesta (*RR*). La *HK* híbrida consiste de dos sitios de fosforilación. Denotamos el estado de fosforilación de cada sitio por p si el sitio está fosforilado y por 0 si no; los cuatro posibles estados de *HK* se denotan por HK_{00} , HK_{p0} , HK_{0p} y HK_{pp} . Denotamos *RR* a la proteína reguladora de respuesta no fosforilada y RR_p a la forma fosforilada. Al recibir una señal la proteína *HK* puede autofosforilarse. Cuando el segundo sitio de fosforilación está ocupado, el grupo fosfato puede transferirse a *RR*. En (2.1.1) mostramos la red de reacciones correspondiente denotando por X_1, \dots, X_6 a las especies químicas HK_{00} , HK_{p0} , HK_{0p} , HK_{pp} , RR , RR_p , respectivamente.

En lo que sigue, denotamos la concentración de las especies X_1, \dots, X_6 con letras minúsculas x_1, \dots, x_6 . Bajo cinética de acción de masas, asumimos que estas concentraciones son funciones que evolucionan en tiempo t , de acuerdo al siguiente sistema dinámico polinomial autónomo:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= f_1(x) = -k_1x_1 + k_4x_3x_5, & \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x) = k_1x_1 - k_2x_2 + k_5x_4x_5, \\
 \frac{dx_3}{dt} &= f_3(x) = k_2x_2 - k_3x_3 - k_4x_3x_5, & \frac{dx_4}{dt} &= f_4(x) = k_3x_3 - k_5x_4x_5, \\
 \frac{dx_5}{dt} &= f_5(x) = -k_4x_3x_5 - k_5x_4x_5 + k_6x_6, & \frac{dx_6}{dt} &= f_6(x) = k_4x_3x_5 + k_5x_4x_5 - k_6x_6.
 \end{aligned}$$

Es sencillo comprobar que hay dos relaciones linealmente independientes: $f_1 + f_2 + f_3 + f_4 = f_5 + f_6 = 0$, que implican la existencia de dos constantes T_1, T_2 tal que

para todo valor del tiempo t :

$$\begin{aligned}\ell_1(x) &= x_1 + x_2 + x_3 + x_4 = T_1, \\ \ell_2(x) &= x_5 + x_6 = T_2.\end{aligned}\tag{2.1.2}$$

Suponemos que la variedad lineal definida por estas ecuaciones interseca el octante positivo, así que T_1, T_2 también son parámetros positivos. Estos parámetros T_1, T_2 son las constantes de conservación total y las ecuaciones lineales ℓ_1 y ℓ_2 son las leyes de conservación.

Vamos a explicar ahora nuestra estrategia para la red previa (2.1.1). Nuestro problema es determinar valores de $(k_1, \dots, k_6, T_1, T_2)$ in $\mathbb{R}_{>0}^8$ para los cuales el sistema polinomial

$$f_1(x) = \dots = f_6(x) = \ell_1(x) - T_1 = \ell_2(x) - T_2 = 0,$$

tiene más de una solución positiva $x \in \mathbb{R}_{>0}^6$. Obtenemos, aplicando los Teoremas principales 2.2.11 y 2.2.13:

Teorema 2.1.1. *Con la notación de (2.1.1) y (2.1.2), asumamos que una elección fija de constantes de reacción satisface la condición $k_3 > k_1$. Entonces, para cualquier elección de constantes de conservación total que verifiquen las desigualdades*

$$k_6 \left(\frac{1}{k_2} + \frac{1}{k_3} \right) < \frac{T_1}{T_2} < k_6 \left(\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} \right),\tag{2.1.3}$$

existen constantes positivas N_1, N_2 tal que para cualquier valor de β_4 y de β_5 que satisfagan $\beta_4 > N_1$ y $\frac{\beta_5}{\beta_4} > N_2$, el sistema tiene al menos tres estados estacionarios positivos luego de modificar sólo los parámetros k_4, k_5 vía el reescalamiento $\bar{k}_4 = \beta_4 k_4, \bar{k}_5 = \beta_5 k_5$.

Observación 2.1.2. En la prueba del Teorema 2.1.1 también daremos otro reescalamiento. Dados $h_1, h_2 > 0$, para toda elección de constantes de reacción y constantes de conservación total que satisfagan (2.1.3), mostraremos que existe $t_0 > 0$ tal que para todo valor de $t \in (0, t_0)$, el sistema tiene al menos tres estados estacionarios positivos luego de modificar los parámetros k_4, k_5 vía el reescalamiento $\bar{k}_4 = t^{-h_1} k_4, \bar{k}_5 = t^{-(h_1+h_2)} k_5$.

En [12], los autores dan condiciones necesarias y suficientes para la multiestacionariedad de la red. Ellos prueban que la región en el espacio de las constantes de reacción para las cuales hay multiestacionariedad está completamente caracterizada por la desigualdad $k_3 > k_1$, pero ellos no describen las clases de compatibilidad estequiométrica particulares, determinadas por las constantes de conservación total, para las cuales existe multiestacionariedad. A diferencia de [12], nosotros damos condiciones conjuntas en las constantes de conservación total y constantes de reacción para la ocurrencia de multiestacionariedad.

En [70] se dan condiciones necesarias y suficientes en todos los parámetros de la misma red que garantizan biestabilidad, con un tratamiento ad-hoc usando el Teorema de Sturm. Nuestro enfoque es sistemático y puede ser usado en una gran variedad de redes de reacciones bioquímicas.

2.2. Soluciones positivas de sistemas polinomiales ralos

A lo largo de esta sección, fijamos una configuración de puntos finita

$$\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_n\} \subset \mathbb{Z}^d, \quad n \geq d + 2,$$

y asumimos que la cápsula convexa de \mathcal{A} es un polítopo de dimensión máxima. A un subconjunto de \mathcal{A} que consista de puntos afínmente independientes lo llamaremos *símplice*; además diremos que es un d -símplice cuando la dimensión de su cápsula convexa sea d .

2.2.1. Subdivisiones regulares

Una *subdivisión regular* de \mathcal{A} es una subdivisión inducida por una función de altura $h : \mathcal{A} \rightarrow \mathbb{R}$, también identificada con el vector $h = (h(a_1), \dots, h(a_n))$, como sigue. Consideremos la *cápsula convexa inferior* de la configuración levantada

$$\mathcal{A}^h = \{(a_1, h(a_1)), \dots, (a_n, h(a_n))\} \subset \mathbb{R}^{d+1},$$

que es la unión de las caras de la cápsula convexa de \mathcal{A}^h para las cuales las direcciones normales interiores tienen última coordenada positiva. La subdivisión regular asociada Γ_h es la colección de los subconjuntos $\mathcal{A}_F = \{a_i : (a_i, h(a_i)) \in F\}$ de \mathcal{A} , que son las proyecciones a \mathcal{A} de los puntos levantados en una cara F de esta cápsula convexa inferior.

Es útil tener una imagen más geométrica de esta subdivisión, como la que mostramos en la Figura 2.1, pero es importante notar que estos subconjuntos \mathcal{A}_F no pueden ser identificados en general con sus cápsulas convexas, que son polítopos con vértices enteros, sino con sus cápsulas convexas *marcadas* que contienen a todos los puntos $a_j \in \mathcal{A}$ para los cuales la función lineal que interpola los valores de h en los vértices, toma el valor $h(a_j)$ en a_j (luego, otros puntos de \mathcal{A} además de los vértices de los polítopos pueden ocurrir en los conjuntos \mathcal{A}_F).

Una subdivisión regular es llamada una *triangulación regular* de \mathcal{A} si los únicos puntos en cada subconjunto de la subdivisión son los vértices de sus cápsulas convexas y estos vértices son afínmente independientes. La Figura 2.2 muestra una triangulación en símplices que no es regular, esto es, que no puede ser inducida por ninguna función de altura h .

El conjunto de todos los vectores de altura que inducen una subdivisión regular Γ de \mathcal{A} está definido por un número finito de desigualdades lineales. Luego, este conjunto es un cono convexo finitamente generado \mathcal{C}_Γ en \mathbb{R}^n con vértice en el origen. Cuando Γ es una triangulación, el cono \mathcal{C}_Γ es de dimensión máxima (definido por desigualdades estrictas). Todos estos hechos y muchos más están detallados en el Capítulo 7 de [53].

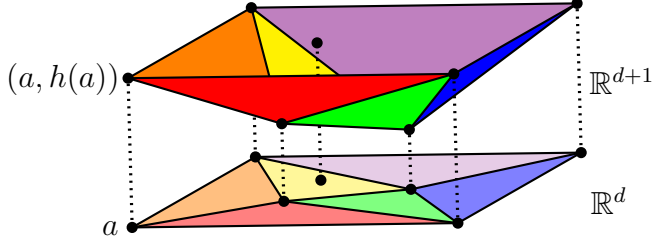


Figura 2.1: Triangulación regular.

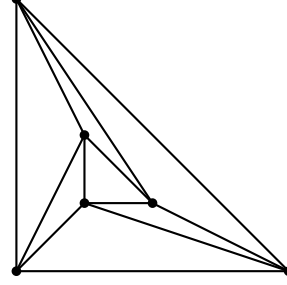


Figura 2.2: Triangulación no regular.

Denotaremos por $A \in \mathbb{Z}^{(d+1) \times n}$ a la matriz con coeficientes enteros:

$$A = \begin{pmatrix} 1 & \dots & 1 \\ a_1 & \dots & a_n \end{pmatrix}, \quad (2.2.1)$$

y por $A_h \in \mathbb{R}^{(d+2) \times n}$ a la matriz:

$$A_h = \begin{pmatrix} 1 & \dots & 1 \\ a_1 & \dots & a_n \\ h_1 & \dots & h_n \end{pmatrix}. \quad (2.2.2)$$

Notemos que nuestra hipótesis de que la cápsula convexa de \mathcal{A} tenga dimensión d es equivalente a asumir que el rango de A es igual a $d + 1$.

Sea $\Delta = \{a_{i_1}, \dots, a_{i_{d+1}}\}$ un d -símplice con vértices en \mathcal{A} . Sea $I = \{i_1, \dots, i_{d+1}\}$ y asumamos que $i_1 < \dots < i_{d+1}$. Denotamos por d_I al determinante de la submatriz de tamaño $(d+1) \times (d+1)$ de A con columnas indexadas por I , que es distinto de cero porque estamos asumiendo que Δ es un símplice. Además, para índice $i \notin I$, denotamos por $d_{I \cup \{i\}}(h)$ al determinante de la submatriz de tamaño $(d+2) \times (d+2)$ de A_h cuyas columnas están indexadas por $I \cup \{i\}$, multiplicado por el signo de la permutación que manda al conjunto de índices en $I \cup \{i\}$ ordenado por $<$ al conjunto (i_1, \dots, i_{d+1}, i) con i como último índice. Usando la expansión de Laplace del determinante por la última fila, vemos que $d_{I \cup \{i\}}(h)$ es una función lineal afín de h . Luego, existe un vector con coordenadas enteras m_i^I con soporte incluido en $I \cup \{i\}$ y con la i -ésima coordenada d_I distinta de cero, tal que

$$d_{I \cup \{i\}}(h) = \langle m_i^I, h \rangle.$$

Más aún, m_i^I pertenece al núcleo de A . Esto sigue del hecho conocido de que para cualquier matriz M de tamaño $k \times (k+1)$, el vector con coordenadas $(-1)^j \text{minor}(M, j)$, $j = 1, \dots, k+1$, pertenece al núcleo de M (aquí $\text{minor}(M, j)$ denota el determinante de la matriz cuadrada que se obtiene al eliminar de M la j -ésima columna, comparar con la Definición 2.2.8).

Consideremos el cono \mathcal{C}_Δ de todos los vectores de altura que inducen una subdivisión regular de \mathcal{A} que contiene a Δ . Observamos que \mathcal{C}_Δ es no vacío; por ejemplo, cualquier vector $h \in \mathbb{R}^n$ con $h_i = 0$ para todo $i \in I$ y $h_i > 0$ para todo $i \notin I$, pertenece a \mathcal{C}_Δ . Más aún, \mathcal{C}_Δ es un cono poliedral racional, que podemos describir así:

Lema 2.2.1. *Con las notaciones previas, tenemos que:*

$$\mathcal{C}_\Delta = \{h \in \mathbb{R}^n : d_I \cdot d_{I \cup \{i\}}(h) > 0 \text{ para todo } i \notin I\},$$

y los $n - (d + 1)$ vectores $d_I \cdot m_i^I, i \notin I$, forman una base del núcleo de A .

El Lema 2.2.1 se prueba de manera directa. Notemos que el coeficiente de h_i en la función lineal $d_I \cdot d_{I \cup \{i\}}(h) = \langle d_I \cdot m_i^I, h \rangle$ es $d_I^2 > 0$. Luego, para cualquier vector $h \in \mathbb{R}^n$ con $h_i = 0$ para todo $i \in I$ y $h_i > 0$ para todo $i \notin I$ tenemos que $\langle d_I \cdot m_i^I, h \rangle > 0$ como queríamos.

Sea $p \geq 1$ y consideremos $\Delta_1, \dots, \Delta_p$ d -símplices en \mathcal{A} . Denotamos por $\mathcal{C}_{\Delta_1, \dots, \Delta_p}$ al cono de todos los vectores de altura h que definen una subdivisión regular de \mathcal{A} que contenga a $\Delta_1, \dots, \Delta_p$. Deducimos del Lema 2.2.1 la siguiente descripción.

Lema 2.2.2. *Sean $\Delta_1, \dots, \Delta_p$ símplices en \mathcal{A} que forman parte de una subdivisión regular de \mathcal{A} . Notemos I_k el conjunto de índices de los vértices de Δ_k para $k = 1, \dots, p$. El cono poliedral no vacío $\mathcal{C}_{\Delta_1, \dots, \Delta_p}$ está definido por las desigualdades lineales*

$$\mathcal{C}_{\Delta_1, \dots, \Delta_p} = \{h \in \mathbb{R}^n : d_{I_k} \cdot d_{I_k \cup \{i\}}(h) > 0 \quad \forall k = 1, \dots, p, \text{ y } \forall i \notin I_k\}, \quad (2.2.3)$$

y los vectores $d_{I_k} \cdot m_i^{I_k}$, con $k = 1, \dots, p$ y $i \notin I_k$, generan el núcleo de A .

Observación 2.2.3. Una manera equivalente de definir el cono $\mathcal{C}_{\Delta_1, \dots, \Delta_p}$ es como sigue. Dado un d -símplice Δ con vértices en \mathcal{A} y un vector de altura h , denotamos por $\varphi_{\Delta, h}$ a la única función afín que coincide con h en los puntos de Δ , esto es, $\varphi_{\Delta, h}(a_j) = h_j$ para todo $a_j \in \Delta$. A Δ le asociamos el siguiente cono:

$$\mathcal{C}_\Delta = \{h = (h_1, \dots, h_n) \in \mathbb{R}^n : \varphi_{\Delta, h}(a_j) < h_j \text{ para todo } a_j \notin \Delta\}.$$

Entonces, $\mathcal{C}_{\Delta_1, \dots, \Delta_p} = \bigcap_{i=1}^p \mathcal{C}_{\Delta_i}$.

Introducimos la siguiente notación.

Definición 2.2.4. *Vamos a decir que dos d -símplices $\Delta_1, \Delta_2 \subset \mathcal{A}$ comparten una faceta si la intersección de sus cápsulas convexas es una faceta de ambos, esto es, una cara de codimensión uno. Ver la Figura 2.3.*

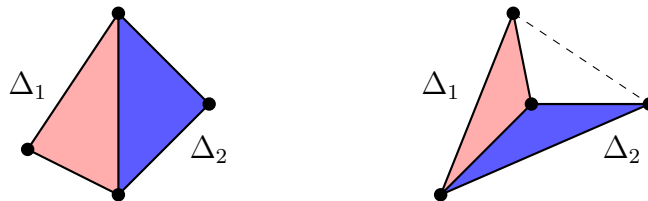


Figura 2.3: Ejemplos de 2-símplices Δ_1 y Δ_2 , que comparten una faceta.

Necesitaremos la siguiente observación:

Observación 2.2.5. Una configuración de puntos $\mathcal{B} = \{b_1, \dots, b_{d+2}\}$ con $d+2$ puntos que genera \mathbb{R}^d y tal que cualquier subconjunto propio es afínmente independiente es llamado *circuito*. Cualquier circuito \mathcal{B} tiene exactamente dos triangulaciones, Γ_{\pm} , que además son regulares. Estas triangulaciones pueden definirse así (ver Proposición 1.2, Capítulo 7 de [53]). Consideramos cualquier vector no nulo $\lambda \in \mathbb{R}^{d+2}$ tal que $\sum_{i=1}^{d+2} \lambda_i = 0$ y $\sum_{i=1}^{d+2} \lambda_i b_i = 0$ (en otras palabras, consideramos una relación afín no trivial en \mathcal{B}). Notemos que todas las coordenadas de λ son distintas de cero. Escribimos $[d+2] = \{1, \dots, d+2\}$ como la unión disjunta $N_+ \sqcup N_-$, con $N_+ = \{i \in [d+2] : \lambda_i > 0\}$ y $N_- = \{i \in [d+2] : \lambda_i < 0\}$. Los d -símplices de Γ_+ son los conjuntos $[d+2] \setminus \{i\}$ para $i \in N_+$. Análogamente, los d -símplices de Γ_- son los conjuntos $[d+2] \setminus \{i\}$ para $i \in N_-$.

Estamos listos para probar la siguiente proposición, que necesitaremos en nuestras aplicaciones.

Proposición 2.2.6. Sean Δ_1, Δ_2 dos d -símplices en \mathcal{A} que comparten una faceta. Entonces, existe una subdivisión regular de \mathcal{A} que contiene a Δ_1 y Δ_2 , con lo que el cono $\mathcal{C}_{\Delta_1, \Delta_2}$ es no vacío. Más aún, existe una triangulación regular que contiene a ambos símplices.

Demostración. La configuración $\mathcal{B} = \Delta_1 \cup \Delta_2$ tiene cardinal $d+2$ y es un circuito. Por la observación 2.2.5, \mathcal{B} tiene exactamente dos triangulaciones regulares Γ_{\pm} . Sin pérdida de generalidad, asumamos que $\mathcal{B} = \{a_1, \dots, a_{d+2}\}$, con $F = \{a_1, \dots, a_d\}$ la faceta común de Δ_1 y Δ_2 . Sea $\lambda \in \mathbb{Z}^{d+2}$ una relación afín no trivial en \mathcal{B} . Como a_{d+1} y a_{d+2} están en lados opuestos del hiperplano que pasa por F , se sigue que λ_{d+2} y λ_{d+1} tienen el mismo signo. Luego Δ_1 y Δ_2 pertenecen a la misma triangulación regular, digamos Γ_+ .

Sea $h : \mathcal{B} \rightarrow \mathbb{R}$ una función de altura que induzca Γ_+ . Sean $\varphi_1, \dots, \varphi_{\ell}$ las funciones lineales afines que interpolan los valores de h en cada uno de los d -símplices de Γ_+ y definamos $\varphi = \max\{\varphi_1, \dots, \varphi_{\ell}\}$. Para cualquier elección de valores positivos genéricos h_{d+3}, \dots, h_n que verifiquen $h_j > \varphi(a_j)$ para todo $j = d+3, \dots, n$, la función de altura $h' : \mathcal{A} \rightarrow \mathbb{R}$ que extiende h definiendo $h'(a_j) = h_j, j = d+3, \dots, n$, induce una triangulación regular de \mathcal{A} que extiende la triangulación Γ_+ y, en particular, contiene a Δ_1 y Δ_2 . \square

Observación 2.2.7. Con la notación del Lema 2.2.2 con $p = 2$, si Δ_1 y Δ_2 comparten una faceta con vértices a_i con $i \in I$, entonces la desigualdad correspondiente a $k = 1$ y $i \in I_2 \setminus I$ coincide con la desigualdad correspondiente a $k = 2$ y $i \in I_1 \setminus I$. Luego, podemos no considerar una de estas desigualdades en (2.2.3) para obtener $2(n-d-1) - 1 = 2n - 2d - 3$ desigualdades que definen $\mathcal{C}_{\Delta_1, \Delta_2}$. Esto generaliza el caso de un circuito, donde cualquiera de las dos triangulaciones regulares está determinada por uno de sus símplices.

2.2.2. Símplices decorados y cotas inferiores para el número de soluciones positivas

Consideramos un sistema polinomial ralo en d variables $x = (x_1, \dots, x_d)$ con soporte incluido en \mathcal{A} y matriz de coeficientes $C = (c_{ij}) \in \mathbb{R}^{d \times n}$:

$$f_1(x) = \dots = f_d(x) = 0, \quad (2.2.4)$$

con

$$f_i(x) = \sum_{j=1}^n c_{ij} x^{a_j} \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_d], \quad i = 1, \dots, d.$$

Una solución de (2.2.4) es no degenerada cuando no es un cero del Jacobiano de f_1, \dots, f_d . Recordamos algunas definiciones de la Sección 3 de [7].

Definición 2.2.8. Una matriz M de tamaño $d \times (d+1)$ con coeficientes reales es llamada positivamente generada si todos los valores $(-1)^i \text{minor}(M, i)$ son distintos de cero y tienen el mismo signo, donde $\text{minor}(M, i)$ es el determinante de la matriz cuadrada que se obtiene a partir de M eliminando la i -ésima columna.

Equivalentemente, una matriz es positivamente generada si todas las coordenadas de cualquier vector no nulo en el núcleo de la matriz son distintas de cero y tienen el mismo signo.

La Proposición 3.3 en [7] dice que si el soporte \mathcal{A} del sistema (2.2.4) es un d -símplice, entonces tiene una solución positiva no degenerada si y sólo si la matriz de coeficientes C es positivamente generada.

Proposición 2.2.9 (Proposición 3.3 en [7]). Consideremos $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_{d+1}\} \subset \mathbb{Z}^d$ un d -símplice y una matriz $C = (c_{ij}) \in \mathbb{R}^{d \times (d+1)}$. El sistema con soporte \mathcal{A} y matriz de coeficientes C como en (2.2.4) tiene a lo sumo una solución positiva no degenerada, y tiene una solución positiva no degenerada si y sólo si la matriz C es positivamente generada.

Demostración. Multiplicando el sistema por $x^{-a_{d+1}}$ (lo cual no cambia el conjunto de las soluciones positivas), podemos asumir sin pérdida de generalidad que $a_{d+1} = 0$. Consideremos la aplicación monomial

$$\begin{aligned} \phi: \mathbb{R}_{>0}^d &\rightarrow \mathbb{R}_{>0}^d, \\ x &\mapsto (x^{a_1}, \dots, x^{a_d}). \end{aligned}$$

Esta aplicación es una biyección ya que \mathcal{A} es afinmente independiente. Consideremos el sistema lineal $\ell_1(x_1, \dots, x_d) = \dots = \ell_d(x_1, \dots, x_d) = 0$ definido por:

$$\ell_i(x) = \sum_{j=1}^d c_{ij} x_j, \quad i = 1, \dots, d.$$

Como $(\ell_i \circ \phi)(x_1, \dots, x_d) = f_i(x)$ para cada $i = 1, \dots, d$, las soluciones positivas de $f_1(x) = \dots = f_d(x) = 0$ están en biyección con las soluciones positivas de $\ell_1(x_1, \dots, x_d) = \dots = \ell_d(x_1, \dots, x_d) = 0$. Y este sistema lineal tiene una única solución positiva si y sólo si la matriz C es positivamente generada. \square

Sea $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_n\} \subset \mathbb{Z}^d$ y sea $C = (c_{ij}) \in \mathbb{R}^{d \times n}$ la matriz de coeficientes. Sea Γ una subdivisión regular de \mathcal{A} y $h \in \mathcal{C}_\Gamma$. Consideremos la siguiente familia de sistemas polinomiales parametrizados por un número real positivo t :

$$f_{1,t}(x) = \dots = f_{d,t}(x) = 0, \quad (2.2.5)$$

donde

$$f_{i,t}(x) = \sum_{j=1}^n c_{ij} t^{h(a_j)} x^{a_j} \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_d], \quad i = 1, \dots, d, \quad t > 0.$$

Para cada valor real positivo t , este sistema tiene también soporte incluido en \mathcal{A} .

Definición 2.2.10. *Sea C una matriz de tamaño $d \times n$ con coeficientes reales. Decimos que un d -símplice $\Delta = \{a_{i_1}, \dots, a_{i_{d+1}}\}$ en Γ es positivamente decorado por C si la submatriz de C de tamaño $d \times (d+1)$ con columnas indexadas por $\{i_1, \dots, i_{d+1}\}$ es positivamente generada.*

El siguiente resultado es una pequeña generalización del Teorema 3.4 en [7]. Este último teorema es una versión del método de Viro ([105]) que fue usado en [96] para construir sistemas polinomiales ralos con todas sus soluciones reales.

Teorema 2.2.11. *Sea $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_n\} \subset \mathbb{Z}^d$ una configuración de puntos finita. Sean $\Delta_1, \dots, \Delta_p$ distintos d -símplices que forman parte de una subdivisión regular Γ de \mathcal{A} , y que son positivamente decorados por $C \in \mathbb{R}^{d \times n}$. Sea h una función de altura que define Γ . Entonces, existe $t_0 \in \mathbb{R}_{>0}$ tal que para todo $0 < t < t_0$, el número de soluciones (no degeneradas) de (2.2.5) contenidas en el octante positivo es al menos p . Más aún, si hay dos d -símplices con vértices en \mathcal{A} que comparten una faceta y que sean ambos positivamente decorados por C , entonces existe $t_0 \in \mathbb{R}_{>0}$ tal que para todo $0 < t < t_0$ el número de soluciones positivas de (2.2.5) es al menos dos.*

La primera parte del Teorema 2.2.11 es una pequeña extensión del Teorema 3.4 en [7] en el que no asumimos que Γ es una triangulación. Claramente, la prueba del Teorema 3.4 en [7] funciona idénticamente cuando Γ es cualquier subdivisión regular y luego nos da una prueba para la primera parte del Teorema 2.2.11. La idea de la prueba es observar que el sistema que se obtiene considerando solo los monomios que aparecen en un d -símplice positivamente decorado tiene exactamente una solución positiva no degenerada por la Proposición 2.2.9. Luego, como consecuencia de que la subdivisión es regular, podemos extender conjuntamente las soluciones positivas de los p sistemas restringidos a p soluciones positivas del sistema (2.2.5), para valores suficientemente chicos de $t > 0$. Presentamos la prueba completa a continuación.

Prueba del Teorema 2.2.11. Para cada $\ell = 1, \dots, p$, sea φ_ℓ la función lineal afín que coincide con h para $a_j \in \Delta_\ell$ y $\varphi_\ell(a_j) < h_j$ para $a_j \notin \Delta_\ell$. Sean $\alpha_\ell = (\alpha_{1\ell}, \dots, \alpha_{d\ell}) \in \mathbb{R}^d$ y $\beta_\ell \in \mathbb{R}$ tal que $\varphi_\ell(x) = \langle \alpha_\ell, x \rangle + \beta_\ell$.

Notamos $xt^{-\alpha_\ell} = (x_1 t^{-\alpha_{1\ell}}, \dots, x_d t^{-\alpha_{d\ell}})$. Tenemos que

$$\frac{f_{i,t}(xt^{-\alpha_\ell})}{t^{\beta_\ell}} = f_i^{(\ell)}(x) + r_{i,t}(x), \quad (2.2.6)$$

donde $f_i^{(\ell)}(x) = \sum_{a_j \in \Delta_\ell} c_{ij} x^{a_j}$ y $r_{i,t}(x)$ es un polinomio, y cada uno de sus coeficientes es igual a una potencia positiva de t multiplicada por un coeficiente de C . Como Δ_ℓ está positivamente decorado por C , por la Proposición 2.2.9, el sistema $f_1^{(\ell)}(x) = \dots = f_d^{(\ell)}(x) = 0$ tiene una solución positiva no degenerada z_ℓ . Se sigue que para t suficientemente chico, el sistema $f_1^{(\ell)}(x) + r_{1,t}(x) = \dots = f_d^{(\ell)}(x) + r_{d,t}(x) = 0$ tiene una solución positiva no degenerada cerca de z_ℓ . Más precisamente, para todo $\varepsilon > 0$, existe $t_{\varepsilon,\ell} > 0$ tal que para todo $0 < t < t_{\varepsilon,\ell}$, existe una solución no degenerada $z_{\ell,t}$ de $f_1^{(\ell)}(x) + r_{1,t}(x) = \dots = f_d^{(\ell)}(x) + r_{d,t}(x) = 0$ tal que $|z_{\ell,t} - z_\ell| < \varepsilon$. Por lo que, por (2.2.6), $z_{\ell,t} t^{-\alpha_\ell}$ es una solución del sistema (2.2.5). Elegimos ε suficientemente chico tal que las bolas de radio ε centradas en z_ℓ , $\ell = 1, \dots, p$ estén contenidas en un conjunto compacto $K \subset \mathbb{R}_{>0}^d$. Como los vectores α_ℓ son distintos, existe $t' > 0$ tal que para todo $0 < t < t'$, los conjuntos $K \cdot t^{-\alpha_\ell} = \{(x_1 t^{-\alpha_{1\ell}}, \dots, x_d t^{-\alpha_{d\ell}}) : (x_1, \dots, x_d) \in K\}$ para $\ell = 1, \dots, p$ son disjuntos dos a dos. Tomemos $t_0 = \min\{t', t_{\varepsilon,1}, \dots, t_{\varepsilon,p}\}$. Luego, para $0 < t < t_0$, cada conjunto $K \cdot t^{-\alpha_\ell}$ contiene una solución positiva no degenerada $z_{\ell,t} t^{-\alpha_\ell}$ del sistema (2.2.5). La segunda parte sigue combinando lo anterior con la Proposición 2.2.6. \square

Daremos un resultado similar en el Teorema 2.2.13, pero nuestro foco está en describir un conjunto con interior no vacío en el espacio de coeficientes donde podamos acotar por abajo el número de soluciones positivas del sistema asociado. Empezamos con un resultado general sobre conos poliedrales convexos.

Proposición 2.2.12. *Sea L un subespacio lineal de \mathbb{R}^n de dimensión ℓ_1 y sea $\{v_1, \dots, v_{\ell_1}\}$ una base de L . Sean m_1, \dots, m_ℓ un sistema de generadores de L^\perp tal que el cono poliedral abierto*

$$C = \{h \in \mathbb{R}^n : \langle m_r, h \rangle > 0, \quad r = 1, \dots, \ell\}$$

es no vacío. Para cada $\varepsilon \in \mathbb{R}_{>0}^\ell$, denotamos por C_ε al cono poliedral convexo

$$C_\varepsilon = \{h \in \mathbb{R}^n : \langle m_r, h \rangle > \varepsilon_r, \quad r = 1, \dots, \ell\}. \quad (2.2.7)$$

Consideremos la aplicación $\varphi : \mathbb{R}_{>0}^{\ell_1} \times \mathbb{R}_{>0} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}_{>0}^n$:

$$\varphi(\alpha, t, h) = (t^{h_1} \prod_{j=1}^{\ell_1} \alpha_j^{v_{j1}}, \dots, t^{h_n} \prod_{j=1}^{\ell_1} \alpha_j^{v_{jn}}).$$

Entonces, tenemos que:

$$\varphi(\mathbb{R}_{>0}^{\ell_1} \times (0, t_0) \times C_\varepsilon) = \{\gamma \in \mathbb{R}_{>0}^n : \gamma^{m_r} < t_0^{\varepsilon_r}, \quad r = 1, \dots, \ell\} \quad (2.2.8)$$

$$\varphi(\mathbb{R}_{>0}^{\ell_1} \times (0, t_0] \times \bar{C}_\varepsilon) = \{\gamma \in \mathbb{R}_{>0}^n : \gamma^{m_r} \leq t_0^{\varepsilon_r}, \quad r = 1, \dots, \ell\}, \quad (2.2.9)$$

donde \bar{C}_ε denota la clausura de C_ε .

Demostración. Primero probaremos que un vector positivo γ es de la forma $\gamma = \varphi(\alpha, t, h)$ si y sólo si

$$\gamma^{m_r} = t^{\langle m_r, h \rangle}, \quad r = 1, \dots, \ell.$$

La parte del sólo si es directa, teniendo en cuenta que estamos asumiendo que para todo r, j vale que $\langle m_r, v_j \rangle = 0$:

$$\varphi(\alpha, t, h)^{m_r} = t^{\langle m_r, h \rangle} \prod_{j=1}^{\ell_1} \alpha_j^{\langle m_r, v_j \rangle} = t^{\langle m_r, h \rangle}.$$

Por el otro lado, si $\gamma^{m_r} = t^{\langle m_r, h \rangle}$ para todo $r = 1, \dots, \ell$, entonces el vector

$$\gamma_{t,h} = (\gamma_1 t^{-h_1}, \dots, \gamma_n t^{-h_n})$$

verifica que $\gamma_{t,h}^m = 1$, para todo $m \in L^\perp$. Luego, tomando logaritmo en cada coordenada, obtenemos que

$$\langle m, \log(\gamma_{t,h}) \rangle = 0 \text{ para todo } m \in L^\perp,$$

que significa que $\log(\gamma_{t,h}) \in L$. Luego, existen constantes reales $\lambda_1, \dots, \lambda_\ell$ tal que $\log(\gamma_{t,h}) = \sum_{j=1}^{\ell} \lambda_j v_j$. Llamando $\alpha \in \mathbb{R}_{>0}^\ell$ al vector con coordenadas $\alpha_j = e^{\lambda_j}$ tenemos que $\gamma = \varphi(\alpha, t, h)$, como queríamos.

Ahora, asumiendo que $0 < t < t_0 < 1$ y $\langle m_r, h \rangle > \varepsilon_r$ para todo $r = 1, \dots, \ell$, tenemos que $t^{\langle m_r, h \rangle} < t_0^{\varepsilon_r}$ y más aún $(0, t_0^{\varepsilon_r}) = \{t^{\langle m_r, h \rangle} : 0 < t < t_0, h \in \mathcal{C}_\varepsilon\}$, que prueba las dos contenciones. La otra igualdad se sigue inmediatamente. \square

Ahora presentamos el resultado principal de esta sección.

Teorema 2.2.13. *Consideremos un conjunto $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_n\}$ de n puntos en \mathbb{Z}^d y una matriz $C = (c_{ij}) \in \mathbb{R}^{d \times n}$. Supongamos que hay d -símplices $\Delta_1, \dots, \Delta_p$ contenidos en \mathcal{A} , que forman parte de una subdivisión regular de \mathcal{A} y que son positivamente decorados por C .*

Sean $m_1, \dots, m_\ell \in \mathbb{R}^n$ vectores que definen una presentación del cono $\mathcal{C}_{\Delta_1, \dots, \Delta_p}$ de todos los vectores de altura $h \in \mathbb{R}^n$ que inducen una subdivisión regular de \mathcal{A} que contenga a $\Delta_1, \dots, \Delta_p$:

$$\mathcal{C}_{\Delta_1, \dots, \Delta_p} = \{h \in \mathbb{R}^n : \langle m_r, h \rangle > 0, r = 1, \dots, \ell\}. \quad (2.2.10)$$

Entonces, para todo $\varepsilon \in (0, 1)^\ell$ existe $t_0(\varepsilon) > 0$ tal que para todo γ en el conjunto abierto

$$U = \cup_{\varepsilon \in (0, 1)^\ell} \{\gamma \in \mathbb{R}_{>0}^n : \gamma^{m_r} < t_0(\varepsilon)^{\varepsilon_r}, r = 1, \dots, \ell\},$$

el sistema

$$\sum_{j=1}^n c_{ij} \gamma_j x^{a_j} = 0, \quad i = 1, \dots, d, \quad (2.2.11)$$

tiene al menos p soluciones no degeneradas en el octante positivo. En particular, dados dos d -símplices contenidos en \mathcal{A} que compartan una faceta, el sistema (2.2.11) tiene al menos dos soluciones positivas no degeneradas para todo γ en U .

Demostración. Sea L el subespacio lineal generado por las filas de la matriz A , y sean v_1, \dots, v_{d+1} sus vectores fila, que forman una base de L porque estamos asumiendo que A tiene rango $d+1$. Con esta elección, podemos aplicar la Proposición 2.2.12 al cono $\mathcal{C} = \mathcal{C}_{\Delta_1, \dots, \Delta_p}$, por Lema 2.2.2. Notemos que la aplicación $\varphi : \mathbb{R}_{>0}^{d+1} \times \mathbb{R}_{>0} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}_{>0}^n$ en este caso es igual a:

$$\varphi(\alpha, t, h) = (\alpha^{(1, a_1)} t^{h_1}, \dots, \alpha^{(1, a_n)} t^{h_n}).$$

Denotemos $\bar{\mathcal{C}}_\varepsilon$ a la clausura del cono \mathcal{C}_ε definido en (2.2.7). Sea B la bola cerrada centrada en el origen de radio uno en \mathbb{R}^n . En la prueba del Teorema 3.4 en [7], y entonces en la prueba del Teorema 2.2.11, se puede ver que dado cualquier h , es posible encontrar un número positivo t_0 para el cual la conclusión del Teorema 2.2.11 vale para cualquier h' cerca de h . Como $B \cap \bar{\mathcal{C}}_\varepsilon$ es compacto, existe $t_1(\varepsilon) \in (0, 1)$ tal que la conclusión vale para cualquier $t \in (0, t_1(\varepsilon))$ y cualquier $h \in B \cap \bar{\mathcal{C}}_\varepsilon$. Pero si $h \in \bar{\mathcal{C}}_\varepsilon$ es tal que $\|h\| > 1$, podemos escribir $h = \|h\|h'$, con $h' \in B \cap \bar{\mathcal{C}}_\varepsilon$. Luego, para todo $t \in (0, 1)$ y para $i = 1, \dots, n$ tenemos que $t^{h_i} = (t^{\|h\|})^{h'_i}$ con $0 < t^{\|h\|} < t$ y luego la conclusión del Teorema 2.2.11 vale para todo $h \in \bar{\mathcal{C}}_\varepsilon$ si $t \in (0, t_1(\varepsilon)]$. Por la Proposición 2.2.12, la imagen por φ de $\mathbb{R}_{>0}^{d+1} \times (0, t_1(\varepsilon)] \times \bar{\mathcal{C}}_\varepsilon$ es igual a $\{\gamma \in \mathbb{R}_{>0}^n : \gamma^{m_r} \leq t_1(\varepsilon)^{\varepsilon_r}, r = 1, \dots, \ell\}$. Notemos además que $\mathcal{C}_{\Delta_1, \dots, \Delta_p} = \cup_{\varepsilon \in (0, 1)^\ell} \bar{\mathcal{C}}_\varepsilon$.

Observamos que si $\gamma = \varphi(\alpha, t, h)$, entonces para todo $j = 1, \dots, n$,

$$\gamma_j x^{a_j} = \alpha^{(1, a_j)} x^{a_j} = \alpha_1 t^{h_j} y^{a_j},$$

donde $y_i = \alpha_{i+1} x_i$ para todo $i = 1, \dots, d$. Como $\alpha_i > 0$, el sistema (2.2.11) tiene el mismo número de soluciones positivas que el sistema

$$\sum_{j=1}^n c_{ij} t^{h_j} y^{a_j} = 0, \quad i = 1, \dots, d, \tag{2.2.12}$$

y este número es al menos p para $t \in (0, t_1(\varepsilon)]$. □

Observación 2.2.14. El Teorema 2.2.13 dice que si elegimos $\varepsilon \in (0, 1)^\ell$, entonces existen números reales positivos $M_1 = M_1(\varepsilon), \dots, M_r = M_r(\varepsilon)$, tal que el sistema (2.2.11) tiene al menos p soluciones positivas no degeneradas para cualquier vector γ en $\mathbb{R}_{>0}^n$ que satisfaga

$$\gamma^{m_r} < M_r \quad \text{para } r = 1, \dots, \ell. \tag{2.2.13}$$

Tenemos que remarcar que la elección de las constantes positivas M_1, \dots, M_r no es algorítmica, pero nuestro resultado deja en claro que hay un conjunto abierto en el espacio de coeficientes para el cual se pueden encontrar muchas soluciones positivas, y las desigualdades (2.2.13) indican “en qué direcciones” se deben escalar los coeficientes para obtener al menos tantas soluciones como el número de símlices decorados.

Como primera aplicación de los Teoremas 2.2.11 y 2.2.13, daremos una prueba del Teorema 2.1.1, correspondiente al ejemplo del sistema de dos componentes

con histidina quinasa híbrida (2.1.1)) de la Sección 2.1. El procedimiento sistemático para determinar regiones de multiestacionariedad usando nuestro método es el siguiente. Primero parametrizamos los estados estacionarios y reemplazamos las concentraciones de las especies en las leyes de conservación usando esta parametrización. Obtenemos un nuevo sistema polinomial ralo al que aplicamos los Teoremas 2.2.11 y 2.2.13. Luego, mostramos que el rescalamiento de los coeficientes en este nuevo sistema puede ser realizado, reescalando alguno de los parámetros originales.

Prueba del Teorema 2.1.1. A partir de $f_2 = f_3 = f_4 = f_5 = 0$ obtenemos:

$$x_1 = \frac{k_4 k_5 x_4 x_5^2}{k_1 k_3}, \quad x_2 = \frac{k_4 k_5 x_4 x_5^2}{k_2 k_3} + \frac{k_5 x_4 x_5}{k_2}, \quad x_3 = \frac{k_5 x_4 x_5}{k_3}, \quad x_6 = \frac{k_4 k_5 x_4 x_5^2}{k_3 k_6} + \frac{k_5 x_4 x_5}{k_6}.$$

Luego, en estado estacionario, las concentraciones de las especies pueden ser obtenidas a partir de los valores de x_4 y x_5 . Si reemplazamos estas expresiones en las leyes de conservación (2.1.2), nos quedan las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \frac{k_4 k_5 x_4 x_5^2}{k_1 k_3} + \frac{k_4 k_5 x_4 x_5^2}{k_2 k_3} + \frac{k_5 x_4 x_5}{k_2} + \frac{k_5 x_4 x_5}{k_3} + x_4 - T_1 &= 0, \\ x_5 + \frac{k_4 k_5 x_4 x_5^2}{k_3 k_6} + \frac{k_5 x_4 x_5}{k_6} - T_2 &= 0. \end{aligned}$$

Podemos escribir este sistema en forma matricial:

$$C \begin{pmatrix} x_4 & x_5 & x_4 x_5 & x_4 x_5^2 & 1 \end{pmatrix}^t = 0,$$

donde $C \in \mathbb{R}^{2 \times 5}$ es la siguiente matriz de coeficientes:

$$C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & C_{13} & C_{14} & -T_1 \\ 0 & 1 & C_{23} & C_{24} & -T_2 \end{pmatrix},$$

y $C_{13} = k_5 \left(\frac{1}{k_2} + \frac{1}{k_3} \right)$, $C_{14} = \frac{k_4 k_5}{k_3} \left(\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} \right)$, $C_{23} = \frac{k_5}{k_6}$ y $C_{24} = \frac{k_4 k_5}{k_3 k_6}$. Si ordenamos las variables así (x_4, x_5) , el soporte del sistema es:

$$\mathcal{A} = \{(1, 0), (0, 1), (1, 1), (1, 2), (0, 0)\}.$$

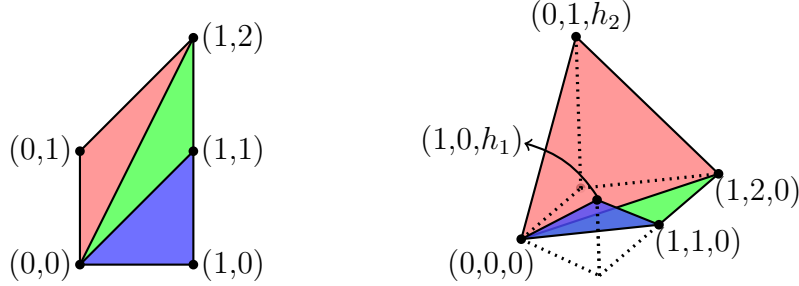
Los 2-símplices $\Delta_1 = \{(1, 0), (1, 1), (0, 0)\}$, $\Delta_2 = \{(1, 1), (1, 2), (0, 0)\}$ y $\Delta_3 = \{(0, 1), (1, 2), (0, 0)\}$ forman una triangulación regular Γ de \mathcal{A} , asociada por ejemplo con cualquier función de altura $h : \mathcal{A} \rightarrow \mathbb{R}$ que satisfaga $h(1, 0) = h_1$, $h(0, 1) = h_2$, $h(1, 1) = 0$, $h(1, 2) = 0$ y $h(0, 0) = 0$, con $h_1, h_2 > 0$. Representamos esta triangulación en la Figura 2.4.

El símplex Δ_1 es positivamente decorado por C si y sólo si

$$T_1 k_2 k_3 - T_2 k_2 k_6 - T_2 k_3 k_6 > 0, \quad (2.2.14)$$

y el símplex Δ_3 es positivamente decorado por C si y sólo si

$$T_1 k_1 k_2 - T_2 k_1 k_6 - T_2 k_2 k_6 < 0. \quad (2.2.15)$$


 Figura 2.4: La triangulación regular Γ de \mathcal{A} .

Si las condiciones (2.2.14) y (2.2.15) valen, entonces el s3mplice Δ_2 tambi3n es positivamente decorado por C si y s3lo si $k_1 < k_3$. Luego, los tres s3mplices son positivamente decorados por C precisamente cuando vale (2.1.3):

$$k_6 \left(\frac{1}{k_2} + \frac{1}{k_3} \right) < \frac{T_1}{T_2} < k_6 \left(\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} \right).$$

Supongamos que valen ambas desigualdades en (2.1.3). En este caso, usando la funci3n de altura descrita antes, por el Teorema 2.2.11, existe $t_0 \in \mathbb{R}_{>0}$ tal que para todo $0 < t < t_0$, el sistema

$$\begin{aligned} t^{h_1} x_4 + C_{13} x_4 x_5 + C_{14} x_4 x_5^2 - T_1 &= 0, \\ t^{h_2} x_5 + C_{23} x_4 x_5 + C_{24} x_4 x_5^2 - T_2 &= 0, \end{aligned} \quad (2.2.16)$$

tiene al menos tres soluciones positivas no degeneradas.

Si hacemos el cambio de variables: $\bar{x}_4 = t^{h_1} x_4$, $\bar{x}_5 = t^{h_2} x_5$ nos queda que:

$$\begin{aligned} \bar{x}_4 + t^{-(h_1+h_2)} C_{13} \bar{x}_4 \bar{x}_5 + t^{-(h_1+2h_2)} C_{14} \bar{x}_4 \bar{x}_5^2 - T_1 &= 0, \\ \bar{x}_5 + t^{-(h_1+h_2)} C_{23} \bar{x}_4 \bar{x}_5 + t^{-(h_1+2h_2)} C_{24} \bar{x}_4 \bar{x}_5^2 - T_2 &= 0. \end{aligned} \quad (2.2.17)$$

Consideremos los reescalamientos:

$$\bar{k}_4 = t^{-h_2} k_4, \quad \bar{k}_5 = t^{-(h_1+h_2)} k_5,$$

y mantengamos fijos los valores de las constantes restantes k_1, k_2, k_3, k_6 y los totales T_1, T_2 . Entonces los estados estacionarios del sistema dinámico asociado a la red con estas constantes de reacci3n y constantes de conservaci3n total son las soluciones del sistema polinomial (2.2.17). Y entonces, para estas constantes, la red tiene al menos tres estados estacionarios positivos. Este es el reescalamiento de la Observaci3n (2.1.2). Ahora mostremos el reescalamiento del enunciado. Para esto, apliquemos el Teorema 2.2.13. Las desigualdades que definen el cono \mathcal{C}_Γ son: $\langle m_1, h \rangle > 0$, $\langle m_2, h \rangle > 0$, donde $m_1 = (1, 0, -2, 1, 0)$ y $m_2 = (0, 1, 1, -1, -1)$ (estos vectores pueden ser obtenidos usando el Lema 2.2.2). Fijemos $\varepsilon \in (0, 1)^2$. Como vale (2.1.3), por el Teorema 2.2.13 existe $M_1 = M_1(\varepsilon), M_2 = M_2(\varepsilon) > 0$ tal que el sistema polinomial

$$\begin{aligned} \gamma_1 x_4 + \gamma_3 C_{13} x_4 x_5 + \gamma_4 C_{14} x_4 x_5^2 - \gamma_5 T_1 &= 0, \\ \gamma_2 x_5 + \gamma_3 C_{23} x_4 x_5 + \gamma_4 C_{24} x_4 x_5^2 - \gamma_5 T_2 &= 0, \end{aligned} \quad (2.2.18)$$

tiene al menos tres soluciones positivas no degeneradas para cualquier vector $\gamma \in (\mathbb{R}_{>0})^5$ que satisfaga $\gamma^{m_1} < M_1$ y $\gamma^{m_2} < M_2$. En particular, esto vale si tomamos $\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_5 = 1$, y γ_3 y γ_4 que cumplan:

$$\gamma_3^{-2}\gamma_4 < M_1, \quad \gamma_3\gamma_4^{-1} < M_2. \quad (2.2.19)$$

Si llamamos $\beta_4 = \frac{\gamma_4}{\gamma_5}$, $\beta_5 = \gamma_5$, $N_1 = \frac{1}{M_1}$, $N_2 = \frac{1}{M_2}$, las desigualdades en (2.2.19) son equivalentes a $\beta_4 > N_1$ y $\frac{\beta_5}{\beta_4} > N_2$. Luego, si β_4 y β_5 satisfacen estas desigualdades, el reescalamiento de los parámetros dados k_4, k_5 por $\bar{k}_4 = \beta_4 k_4$, $\bar{k}_5 = \beta_5 k_5$, da lugar a un sistema dinámico multiestacionario, como queríamos. \square

2.3. El enfoque mixto

En esta sección, presentamos un enfoque similar pero distinto al de los Teoremas 2.2.11 y 2.2.13. Como los polinomios f_1, \dots, f_d podrían tener soporte diferente $\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d \subset \mathbb{Z}^d$, uno generalmente toma la unión de los soportes $\mathcal{A} = \cup_{i=1}^d \mathcal{A}_i$. Esto es, podemos escribir el sistema polinomial

$$f_i(x) = \sum_{a_j \in \mathcal{A}_i} c_{ij} x^{a_j} \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_d], \quad i = 1, \dots, d \quad (2.3.1)$$

de la forma

$$f_i(x) = \sum_{a_j \in \mathcal{A}} c_{ij} x^{a_j} \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_d], \quad i = 1, \dots, d,$$

donde $c_{ij} = 0$ en el caso en que $a_j \notin \mathcal{A}_i$.

Si uno considera el enfoque de la Sección 2.2, la matriz de coeficientes C podría tener muchos menores nulos, lo que podría evitar encontrar símlices decorados. Ahora vamos a permitir diferentes funciones de altura $h^{(i)} : \mathcal{A}_i \rightarrow \mathbb{R}$, $i = 1, \dots, d$. En vez de considerar subdivisiones regulares de \mathcal{A} , vamos a considerar *subdivisiones regulares mixtas* de la suma de Minkowski $\mathcal{M} = \sum_{i=1}^d \mathcal{A}_i$ definida por las funciones de altura $h^{(i)} : \mathcal{A}_i \rightarrow \mathbb{R}$, $i = 1, \dots, d$. La proyección de los puntos levantados en cada una de las caras de la cápsula convexa inferior de la suma de Minkowski $\sum_{i=1}^d \mathcal{A}^{h^{(i)}}$ de los conjuntos de los puntos levantados $\mathcal{A}^{h^{(i)}} \subset \mathbb{R}^{d+1}$ define la subdivisión regular mixta asociada S_h de \mathcal{M} . La cápsula convexa de las celdas en S_h no se intersecan o la intersección es una cara común.

Las subdivisiones mixtas regulares de \mathcal{M} están en biyección con las subdivisiones regulares de la *configuración de Cayley* asociada $C(\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d)$. Esta última es la configuración reticular en $\mathbb{Z}^d \times \mathbb{Z}^d$ definida por

$$C(\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d) = (\mathcal{A}_1 \times \{e_1\}) \cup \dots \cup (\mathcal{A}_{d-1} \times \{e_{d-1}\}) \cup (\mathcal{A}_d \times \{e_d\}), \quad (2.3.2)$$

donde e_1, \dots, e_d denota la base canónica en \mathbb{Z}^d . La configuración de Cayley es el soporte del polinomio de Cayley:

$$F(x, y) = \sum_{i=1}^d y_i f_i(x),$$

en las variables $(x_1, \dots, x_d, y_1, \dots, y_d)$, asociado a polinomios $f_i(x)$ con soporte en \mathcal{A}_i , $i = 1, \dots, d$.

Observamos que la suma de las últimas d coordenadas de cualquier punto en la configuración $C(\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d)$ es igual a 1, por lo que la dimensión máxima posible de un símplice en la configuración de Cayley es $2d - 1$ y este símplice consiste de $2d$ puntos. Asumiremos que $C(\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d)$ contiene un $(2d - 1)$ -símplice.

Una tupla de funciones de altura $(h^{(1)}, \dots, h^{(d)})$ como antes puede ser identificada con una función de altura $h : C(\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d) \rightarrow \mathbb{R}$, definiendo $h(a_j, e_i) = h^{(i)}(a_j)$, $i = 1, \dots, d$. Si Δ es un $(2d - 1)$ -símplice en la subdivisión regular asociada Γ_h de $C(\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d)$, necesariamente Δ contiene al menos un punto (a_j, e_i) en cada \mathcal{A}_i . La correspondiente celda maximal en la subdivisión regular asociada S_h de \mathcal{M} consiste de todos los puntos de la forma $b_1 + \dots + b_d$ con (b_i, e_i) en Δ . Para más detalles sobre la correspondencia entre subdivisiones regulares de $C(\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d)$ y subdivisiones regulares mixtas de \mathcal{M} , referimos a la Sección 9.2 en [24]. Mostraremos esta correspondencia más adelante en el Ejemplo 2.3.4.

Introducimos el concepto de símplice mixto positivamente decorado, que se relaciona con la Definición 2.2.10. La conexión entre estas definiciones es que, en ambos casos, el sistema que se obtiene considerando solo los monomios en un símplice positivamente decorado tiene exactamente una solución positiva no degenerada.

Definición 2.3.1. *Decimos que un $(2d - 1)$ -símplice Δ de la configuración de Cayley $C(\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d)$ es mixto si consiste de dos puntos $(a_{j_1}, e_i), (a_{j_2}, e_i)$ para cada $i = 1, \dots, d$, con $a_{j_1}, a_{j_2} \in \mathcal{A}_i$. Un símplice mixto Δ se dice positivamente decorado por C si para cada $i = 1, \dots, d$, los coeficientes del polinomio f_i como en (2.3.1) correspondientes a los monomios a_{j_1} y a_{j_2} tienen signos opuestos, i.e., si $c_{ij_1} c_{ij_2} < 0$.*

Sea Γ una subdivisión regular de la configuración de Cayley $C(\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d)$. Sea h un vector de altura que induce Γ y denotemos por $h^{(1)}, \dots, h^{(d)}$ a los vectores de tamaño igual al cardinal de \mathcal{A}_i , tal que $h^{(i)}(a_j) = h(a_j, e_i)$, para $i = 1, \dots, d$, y $a_j \in \mathcal{A}_i$. Consideremos la familia de sistemas polinomiales parametrizados por un número real positivo t :

$$f_{i,t}(x) = \sum_{a_j \in \mathcal{A}_i} c_{ij} t^{h^{(i)}(a_j)} x^{a_j} \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_d], \quad i = 1, \dots, d, \quad t > 0. \quad (2.3.3)$$

Tenemos el siguiente resultado.

Teorema 2.3.2. *Sean $\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d$ conjuntos finitos en \mathbb{Z}^d . Supongamos que existen p $(2d - 1)$ -símplices mixtos $\Delta_1, \dots, \Delta_p$ que forman parte de una subdivisión regular Γ de $C(\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d)$ y que están positivamente decorados por $C \in \mathbb{R}^{d \times n}$. Sea h una función de altura que induce Γ y $h^{(i)}, i = 1, \dots, d$, definidos como antes. Entonces, existe $t_0 \in \mathbb{R}_{>0}$ tal que para todo $0 < t < t_0$, el número de soluciones no degeneradas de (2.3.3) contenidas en el octante positivo es al menos p . En particular, si existen dos $(2d - 1)$ -símplices mixtos de $C(\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d)$ que comparten una faceta y sean ambos positivamente decorados por C , existe $t_0 \in \mathbb{R}_{>0}$ tal que para todo $0 < t < t_0$ el número de soluciones positivas de (2.3.3) es al menos dos.*

Demostración. Sea Δ un $(2d-1)$ -símplice mixto en Γ . Luego, consiste de $2d$ puntos: dos puntos $(a_{j_1}, e_i), (a_{j_2}, e_i)$ para cada $i = 1, \dots, d$, con $a_{j_1}, a_{j_2} \in \mathcal{A}_i$. Consideremos el sistema (2.3.1) restringido a los binomios con exponentes a_{j_1}, a_{j_2} en cada f_i . Cuando Δ es positivamente decorado por C , obtenemos un sistema de ecuaciones binomiales iguales a cero con coeficientes de signo opuesto:

$$c_{ij_1} x^{a_{j_1}} + c_{ij_2} x^{a_{j_2}} = 0, \quad i = 1, \dots, d.$$

Las soluciones positivas de este sistema binomial están en correspondencia con las soluciones positivas de un sistema de la forma:

$$x^M = \beta,$$

donde $M \in \mathbb{R}^{d \times d}$ es la matriz con la i -ésima fila igual a $a_{j_1} - a_{j_2}$ y $\beta_i = -\frac{c_{ij_2}}{c_{ij_1}} \in \mathbb{R}_{>0}$, para cada $i = 1, \dots, d$. Tomando logaritmo, obtenemos el siguiente sistema lineal equivalente:

$$M^t \log(x) = \log(\beta), \quad (2.3.4)$$

donde $\log(x) = (\log(x_1), \dots, \log(x_d))$. Como Δ es un símplice de dimensión máxima, la matriz M es inversible. Luego, el sistema lineal (2.3.4) tiene una solución, y por lo tanto el sistema binomial tiene una solución positiva. Luego, para cada símplice mixto positivamente decorado Δ con vértices $(a_{j_1}, e_i), (a_{j_2}, e_i)$, para cada i , el sistema (2.3.1) restringido a los monomios de exponentes a_{j_1}, a_{j_2} en cada f_i tiene una solución en $\mathbb{R}_{>0}^d$. El resto de la prueba sigue de los argumentos de la prueba del Teorema 2.2.11. \square

El siguiente resultado es una adaptación en el contexto mixto del Teorema 2.2.13. De nuevo, en lugar de trabajar con funciones de altura particulares, usamos el cono de todas los vectores de altura que inducen una subdivisión regular de la configuración de Cayley que contenga un conjunto dado de p símplices positivamente decorados. Esto nos permite describir condiciones abiertas para escalar los coeficientes para asegurar al menos p soluciones positivas del sistema.

Teorema 2.3.3. *Sean $\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d$ conjuntos finitos en \mathbb{Z}^d . Supongamos que existen p $(2d-1)$ -símplices mixtos $\Delta_1, \dots, \Delta_p$ en $C(\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d)$, que forman parte de una subdivisión regular (por ejemplo, cuando $p = 2$ y los dos símplices comparten una faceta) y que son positivamente decorados por una matriz C . Notemos $N = |\mathcal{A}_1| + \dots + |\mathcal{A}_d|$. Supongamos que el cono $\mathcal{C}_{\Delta_1, \dots, \Delta_p}$ de todos los vectores de altura h que inducen subdivisiones regulares $C(\mathcal{A}_1, \dots, \mathcal{A}_d)$ que contengan a $\Delta_1, \dots, \Delta_p$ está definido por*

$$\mathcal{C}_{\Delta_1, \dots, \Delta_p} = \{h \in \mathbb{R}^N : \langle m_r, h \rangle > 0, \quad r = 1, \dots, \ell\}, \quad (2.3.5)$$

donde $m_r = (m_{r,1}, \dots, m_{r,N}) \in \mathbb{R}^N$.

Luego, para cualquier $\varepsilon \in (0, 1)^\ell$ existe $t_0(\varepsilon) > 0$ tal que para todo γ perteneciente al conjunto

$$U = \cup_{\varepsilon \in (0,1)^\ell} \{\gamma = (\gamma^1, \dots, \gamma^d) \in \mathbb{R}_{>0}^N : \gamma^{m_r} \leq t_0(\varepsilon)^{\varepsilon_r}, \quad r = 1, \dots, \ell\},$$

el sistema

$$\sum_{a_j \in \mathcal{A}_i} c_{ij} \gamma_j^i x^{a_j} = 0, \quad i = 1, \dots, d,$$

tiene al menos p soluciones no degeneradas en el octante positivo, donde γ^i es un vector de tamaño $|\mathcal{A}_i|$ con coordenadas γ_j^i , con $a_j \in \mathcal{A}_i$.

Como dijimos, el Teorema 2.3.3 es una adaptación del Teorema 2.2.13, con una prueba similar (usando el Teorema 2.3.2 en lugar del Teorema 2.2.11), pero con una notación más pesada, así que omitimos la prueba.

Ahora presentamos una aplicación con enfoque mixto del Teorema 2.3.3 al ejemplo previo de dos componentes con histidina quinasa híbrida (2.1.1).

Ejemplo 2.3.4. Recordemos que estamos buscando las soluciones positivas del sistema:

$$C \begin{pmatrix} x_4 & x_5 & x_4 x_5 & x_4 x_5^2 & 1 \end{pmatrix}^t = 0,$$

donde $C \in \mathbb{R}^{2 \times 5}$ es la matriz de coeficientes:

$$C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & C_{13} & C_{14} & -T_1 \\ 0 & 1 & C_{23} & C_{24} & -T_2 \end{pmatrix},$$

con $C_{13} = k_5 \left(\frac{1}{k_2} + \frac{1}{k_3} \right)$, $C_{14} = \frac{k_4 k_5}{k_3} \left(\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} \right)$, $C_{23} = \frac{k_5}{k_6}$ and $C_{24} = \frac{k_4 k_5}{k_3 k_6}$.

El soporte del primer polinomio es $\mathcal{A}_1 = \{(1, 0), (1, 1), (1, 2), (0, 0)\}$ y el soporte del segundo polinomio es $\mathcal{A}_2 = \{(0, 1), (1, 1), (1, 2), (0, 0)\}$. Queremos encontrar 3-símplices mixtos positivamente decorados por C de la configuración de Cayley $C(\mathcal{A}_1, \mathcal{A}_2)$ que formen parte de una subdivisión regular. Como mencionamos antes, estos 3-símplices mixtos corresponden a celdas mixtas de dimensión máxima 2 de la subdivisión mixta asociada de la suma de Minkowski $\mathcal{A}_1 + \mathcal{A}_2$ (ver Figura 2.5).

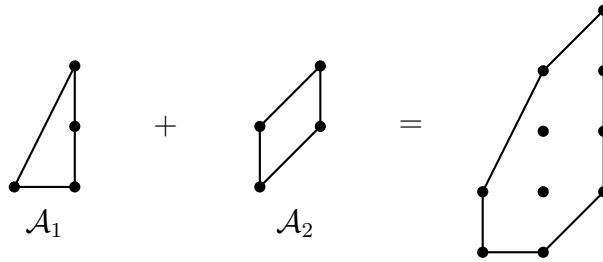


Figura 2.5: La suma de Minkowski $\mathcal{M} = \mathcal{A}_1 + \mathcal{A}_2$.

Podemos elegir los siguientes 3-símplices mixtos con vértices en $C(\mathcal{A}_1, \mathcal{A}_2)$:

$$\Delta_1 = \{(0, 0, e_1), (1, 2, e_1), (0, 0, e_2), (0, 1, e_2)\},$$

$$\Delta_2 = \{(0, 0, e_1), (1, 2, e_1), (0, 0, e_2), (1, 1, e_2)\},$$

$$\Delta_3 = \{(0, 0, e_1), (1, 0, e_1), (0, 0, e_2), (1, 1, e_2)\},$$

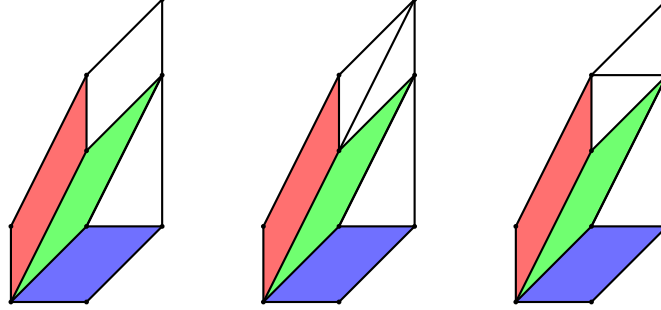


Figura 2.6: Tres subdivisiones regulares mixtas de \mathcal{M} que contienen a las celdas mixtas σ_1 , σ_2 y σ_3 .

que son positivamente decorados por C . Los símplices Δ_1 , Δ_2 y Δ_3 están en correspondencia con las celdas mixtas $\sigma_1 = \{(0, 0) = (0, 0) + (0, 0), (1, 2) = (1, 2) + (0, 0), (0, 1) = (0, 0) + (0, 1), (1, 3) = (1, 2) + (0, 1)\}$, $\sigma_2 = \{(0, 0), (1, 2), (1, 1), (2, 3)\}$ y $\sigma_3 = \{(0, 0), (1, 0), (1, 1), (2, 1)\}$, respectivamente, representadas en la Figura 2.6.

El cono $\mathcal{C}_{\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3}$ de vectores de altura $h = (h_1, \dots, h_8) \in \mathbb{R}^8$ que inducen subdivisiones regulares de $C(\mathcal{A}_1, \mathcal{A}_2)$ que contienen a Δ_1 , Δ_2 y Δ_3 está definido por las desigualdades $\langle m_i, h \rangle > 0$, $i = 1, \dots, 8$, donde

$$\begin{aligned} m_1 &= (1, 0, -1, 0, 2, 0, 0, -2), & m_2 &= (0, 1, -1, 0, 1, 0, 0, -1), & m_3 &= (0, 0, -1, 1, 0, 0, 1, -1), \\ m_4 &= (0, 0, -1, 1, 1, 1, 0, -2), & m_5 &= (1, 0, 1, -2, 0, -2, 0, 2), & m_6 &= (0, 1, 0, -1, 0, -1, 0, 1), \\ m_7 &= (1, 0, 0, -1, 1, -1, 0, 0), & m_8 &= (1, 0, 0, -1, 0, -2, 1, 1), \end{aligned}$$

con $h_1 = h(1, 0, e_1)$, $h_2 = h(1, 1, e_1)$, $h_3 = h(1, 2, e_1)$, $h_4 = h(0, 0, e_1)$, $h_5 = h(0, 1, e_2)$, $h_6 = h(1, 1, e_2)$, $h_7 = h(1, 2, e_2)$ y $h_8 = h(0, 0, e_2)$.

Fijemos $\varepsilon \in (0, 1)^8$. Por el Teorema 2.3.3, existen constantes positivas $M_i = M_i(\varepsilon)$, $i = 1, \dots, 8$ tal que el número de soluciones positivas no degeneradas del sistema polinomial

$$\begin{aligned} \gamma_1^1 x_4 + \gamma_2^1 C_{13} x_4 x_5 + \gamma_3^1 C_{14} x_4 x_5^2 - \gamma_4^1 T_1 &= 0, \\ \gamma_1^2 x_5 + \gamma_2^2 C_{23} x_4 x_5 + \gamma_3^2 C_{24} x_4 x_5^2 - \gamma_4^2 T_2 &= 0, \end{aligned} \quad (2.3.6)$$

es al menos el número de símplices mixtos positivamente decorados, en este caso igual a 3, para cualquier vector $\gamma = (\gamma_1^1, \gamma_2^1, \gamma_3^1, \gamma_4^1, \gamma_1^2, \gamma_2^2, \gamma_3^2, \gamma_4^2) \in \mathbb{R}_{>0}^8$ que verifique $\gamma^{m_i} < M_i$, para cada $i = 1, \dots, 8$.

En particular, tenemos el siguiente resultado:

Proposición 2.3.5. *Dadas constantes de reacción positivas k_1, \dots, k_6 y constantes de conservación total T_1 y T_2 , existen constantes positivas N_1, N_2, N_3 y N_4 tal que para cualesquiera $\beta_1, \beta_2 > 0$ que satisfagan*

$$N_1 < \beta_1, \quad N_2 < \beta_2, \quad \frac{\beta_2}{\beta_1} < N_3, \quad \frac{\beta_1}{(\beta_2)^2} < N_4,$$

el sistema dinámico correspondiente a la red de dos componentes con histidina quinasa híbrida (2.1.1) tiene al menos 3 estados estacionarios positivos, luego de reemplazar k_1 por $\bar{k}_1 = (\beta_1(\frac{1}{k_1+k_2}) - \frac{1}{k_2})^{-1}$ y reescalando $\bar{k}_6 = (\beta_2)^{-1} k_6$, sin alterar el valor de las otras constantes de reacción y constantes de conservación total.

Demostración. Tomemos cualquier vector positivo $\gamma = (\gamma_1^1, \gamma_2^1, \gamma_3^1, \gamma_4^1, \gamma_1^2, \gamma_2^2, \gamma_3^2, \gamma_4^2)$ que satisfaga $\gamma_1^1 = \gamma_2^1 = \gamma_4^1 = \gamma_1^2 = \gamma_4^2 = 1$ y $\gamma_2^2 = \gamma_3^2$. Llamemos $\beta_1 = \gamma_3^1$ y $\beta_2 = \gamma_2^2$. Luego, si β_1, β_2 satisfacen

$$N_1 < \beta_1, \quad N_2 < \beta_2, \quad \frac{\beta_2}{\beta_1} < N_3, \quad \frac{\beta_1}{(\beta_2)^2} < N_4,$$

donde $N_1 = (\min\{M_1, M_2, \frac{k_2}{k_2+k_1}\})^{-1}$, $N_2 = (\min\{M_6, M_7, M_8\})^{-1}$, $N_3 = \min\{M_3, M_4\}$ y $N_4 = M_5$, el sistema

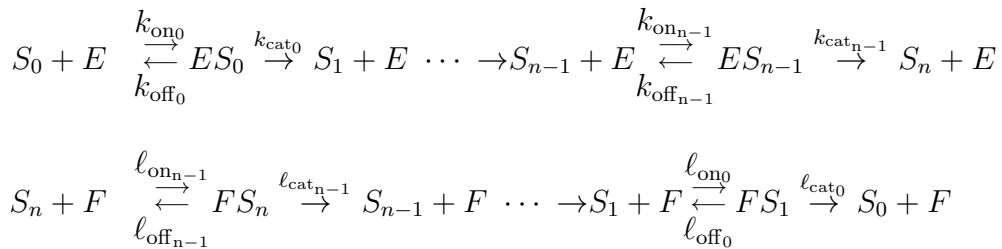
$$\begin{aligned} x_4 + C_{13} x_4 x_5 + \beta_1 C_{14} x_4 x_5^2 - T_1 &= 0, \\ x_5 + \beta_2 C_{23} x_4 x_5 + \beta_2 C_{24} x_4 x_5^2 - T_2 &= 0, \end{aligned} \tag{2.3.7}$$

tiene al menos 3 soluciones positivas. Volviendo a las constantes originales, si mantenemos fijas $k_2, k_3, k_4, k_5, T_1, T_2$ y reemplazamos k_1, k_6 por $\bar{k}_1 = (\beta_1(\frac{1}{k_1+k_2}) - \frac{1}{k_2})^{-1}$ y $\bar{k}_6 = (\beta_2)^{-1}k_6$, los estados estacionarios positivos de la red con estas constantes son las soluciones positivas del sistema polinomial (2.3.7), y luego, la red es multiestacionaria porque hay al menos 3 estados estacionarios positivos en una clase de compatibilidad estequiométrica fija. Observamos que k_1 es positiva por la elección de N_1 . \square

Observamos que si el valor de β_1 en la prueba de la Proposición 2.3.5 es suficientemente grande, \bar{k}_1 es menor que k_3 , que es la condición necesaria y suficiente para garantizar multiestacionariedad que dan en [12].

2.4. Aplicación a los sistemas de fosforilación de n -sitios

En esta sección, aplicamos nuestros resultados los sistemas de fosforilación distributivos de n -sitios (1.2.2) presentados en la Sección 1.3. Recordemos que el mecanismo de reacciones para el sistema de fosforilación secuencial distributivo de n -sitios está dado por el siguiente grafo dirigido:



Recordemos la notación. Llamamos $s_0, \dots, s_n, e, f, y_0, \dots, y_{n-1}, u_0, \dots, u_{n-1}$ a las concentraciones de las especies $S_0, \dots, S_n, E, F, ES_0, \dots, ES_{n-1}, FS_1, \dots, FS_n$ respectivamente. El sistema dinámico asociado a la red con cinética de acción de masas es igual a (1.2.3).

En la Sección 1.3, vimos también que hay tres leyes de conservación linealmente independientes para cualquier valor de n :

$$\sum_{i=0}^n s_i + \sum_{i=0}^{n-1} y_i + \sum_{i=0}^{n-1} u_i = S_{tot}, \quad e + \sum_{i=0}^{n-1} y_i = E_{tot}, \quad f + \sum_{i=0}^{n-1} u_i = F_{tot}, \quad (2.4.1)$$

donde los valores totales $S_{tot}, E_{tot}, F_{tot}$ son positivos para cualquier trayectoria del sistema dinámico que empieza en el octante positivo. A partir de las ecuaciones diferenciales (1.2.3), es directo ver que las concentraciones de las especies intermedias en estado estacionario satisfacen las siguientes ecuaciones binomiales:

$$y_i - K_i e s_i = 0, \quad i = 0, \dots, n-1, \quad u_i - L_i f s_{i+1} = 0, \quad i = 0, \dots, n-1, \quad (2.4.2)$$

donde $K_i = \frac{k_{on_i}}{k_{off_i} + k_{cat_i}}$ y $L_i = \frac{\ell_{on_i}}{\ell_{off_i} + \ell_{cat_i}}$ para cada $i = 0, \dots, n-1$ (K_i^{-1} y L_i^{-1} son llamadas usualmente *constantes de Michaelis-Menten*, $i = 0, \dots, n-1$).

Los mecanismos de fosforilaciones secuenciales son ejemplos de sistemas MES-SI s -tóricos, definidos en [86] e introducidos en la Sección 1.4 del Capítulo 1. En particular, por el Teorema 4.8 de [86] podemos encontrar las siguientes ecuaciones binomiales que describen los estados estacionarios. La variedad de estados estacionarios intersecada con el octante positivo puede obtenerse agregando a los binomios en (2.4.2), las ecuaciones binomiales:

$$\tau_i s_i e - \nu_i s_{i+1} f = 0,$$

donde $\tau_i = k_{cat_i} K_i$ and $\nu_i = \ell_{cat_i} L_i$, para cada $i = 0, \dots, n-1$. Usando estas ecuaciones binomiales, podemos parametrizar los estados estacionarios positivos con monomios. Por ejemplo, podemos escribir la concentración de todas las especies en estado estacionario en términos de las especies s_0, e, f :

$$\begin{aligned} s_i &= T_{i-1} \frac{s_0 e^i}{f^i}, \quad i = 1, \dots, n, \\ y_i &= K_i T_{i-1} \frac{s_0 e^{i+1}}{f^i}, \quad i = 0, \dots, n-1, \\ u_i &= L_i T_i \frac{s_0 e^{i+1}}{f^i}, \quad i = 0, \dots, n-1, \end{aligned} \quad (2.4.3)$$

donde $T_i = \prod_{j=0}^i \frac{\tau_j}{\nu_j}$ para $i = 0, \dots, n-1$, y $T_{-1} = 1$.

Usaremos esta parametrización para aplicar los Teoremas 2.2.11 y 2.2.13 al sistema de fosforilación con n -sitios para todo n .

Teorema 2.4.1. *Con la notación previa, asumamos que*

$$S_{tot} > F_{tot}. \quad (2.4.4)$$

Entonces, existe una elección de las constantes de reacción para las cuales el sistema de fosforilación distributivo de n -sitios es multiestacionario. Más explícitamente, para cualquier elección de números reales positivos k_{cat_1}, ℓ_{cat_1} que satisfagan

$$\frac{k_{cat_1}}{\ell_{cat_1}} > \max \left\{ \frac{F_{tot}}{S_{tot} - F_{tot}}, \frac{F_{tot}}{E_{tot}} \right\}, \quad (2.4.5)$$

2.4. APLICACIÓN A LOS SISTEMAS DE FOSFORILACIÓN DE N-SITIOS 47

fijemos cualquier valor para las constantes de reacción restantes y números positivos h_i , para $i = 4, \dots, 2n + 3$ tal que $i h_{n+5} < h_{i+3}$ para $i = 1, \dots, n$, y $(i - 1) h_{n+5} < h_{n+i+3}$ para $i = 1, 3, \dots, n$. Entonces, existe $t_0 > 0$ tal que para todo valor $t \in (0, t_0)$ el sistema es multiestacionario luego de los reescalamientos $t^{h_{n+4}} k_{on_0}$, $t^{h_{n+4+i}-h_{i+3}} k_{on_i}$, $i = 1, \dots, n - 1$, $t^{h_{n+4+i}-h_{i+4}} \ell_{on_i}$, $i = 0, \dots, n - 1$.

De forma similar, para cualquier elección fija de constantes de reacción y constantes de conservación total que satisfagan (2.4.4) y (2.4.5), existen constantes positivas M_i , $i = 1, \dots, 4n - 2$ tal que para valores positivos cualesquiera de γ_i , $i = 1, \dots, 2n$ que satisfagan

$$\gamma_i < M_i, i = 1, \dots, 2n, \quad \frac{\gamma_i}{\gamma_{n+2}^i} < M_{2n+i}, i = 1, \dots, n, \quad (2.4.6)$$

$$\frac{\gamma_{n+i}}{\gamma_{n+2}^{i-1}} < M_{3n-2+i}, i = 3, \dots, n,$$

el reescalamiento de los parámetros dados k_{on_1} , k_{on_i} , $i = 2, \dots, n - 1$, ℓ_{on_i} , $i = 1, \dots, n - 1$ por

$$\gamma_{n+1} k_{on_1}, \frac{\gamma_{n+1+i}}{\gamma_i} k_{on_i}, i = 2, \dots, n - 1, \frac{\gamma_{n+1+i}}{\gamma_{i+1}} \ell_{on_i}, i = 1, \dots, n - 1, \quad (2.4.7)$$

respectivamente, da lugar a un sistema multiestacionario.

Demostración. Previamente en esta sección, mostramos que podemos escribir la concentración en estado estacionario de todas las especies en términos de las concentraciones (s_0, e, f) , como en (2.4.3). Substituimos esta parametrización monomial de los estados estacionarios en las leyes de conservación (2.4.1). Obtenemos un sistema de tres ecuaciones, que escribimos en forma matricial:

$$C \begin{pmatrix} s_0 & e & f & s_0 e f^{-1} & \dots & s_0 e^n f^{-n} & s_0 e f^0 & \dots & s_0 e^n f^{-(n-1)} & 1 \end{pmatrix}^t = 0,$$

donde la matriz $C \in \mathbb{R}^{3 \times (2n+4)}$ es la matriz de coeficientes:

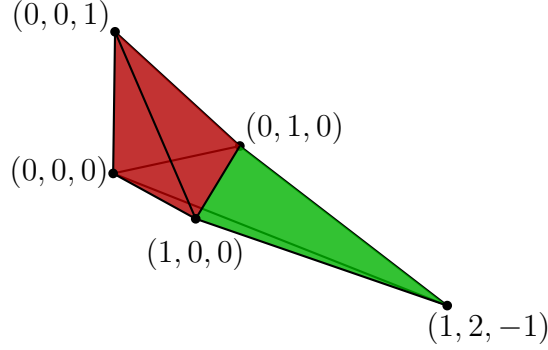
$$C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & T_0 & \dots & T_{n-1} & K_0 + L_0 T_0 & \dots & K_{n-1} T_{n-2} + L_{n-1} T_{n-1} & -S_{tot} \\ 0 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & K_0 & \dots & K_{n-1} T_{n-2} & -E_{tot} \\ 0 & 0 & 1 & 0 & \dots & 0 & L_0 T_0 & \dots & L_{n-1} T_{n-1} & -F_{tot} \end{pmatrix}.$$

Si ordenamos las variables así s_0, e, f , el soporte del sistema es:

$$\mathcal{A} = \{(1, 0, 0), (0, 1, 0), (0, 0, 1), (1, 1, -1), (1, 2, -2), \dots, (1, n, -n), \\ (1, 1, 0), (1, 2, -1), \dots, (1, n, -(n-1)), (0, 0, 0)\}.$$

Queremos encontrar dos 3-símplices positivamente decorados por C con vértices en \mathcal{A} que compartan una faceta. Por ejemplo, tomamos los símplices:

$$\Delta_1 = \{(1, 0, 0), (0, 1, 0), (0, 0, 1), (0, 0, 0)\}, \\ \Delta_2 = \{(1, 0, 0), (0, 1, 0), (1, 2, -1), (0, 0, 0)\}.$$

Figura 2.7: Los símplexes Δ_1 y Δ_2 .

Los mostramos en la Figura 2.7, que está hecha con el programa `Polymake` [52], que es una herramienta muy útil para visualizar y para hacer cálculos con polítopos y triangulaciones.

El símplex Δ_1 está positivamente decorado por C automáticamente. El símplex Δ_2 es positivamente decorado por C si y sólo si

$$E_{tot} - \frac{K_1 T_0 F_{tot}}{L_1 T_1} > 0, \quad \text{y} \quad S_{tot} - \frac{(K_1 T_0 + L_1 T_1) F_{tot}}{L_1 T_1} > 0.$$

Volviendo a las constantes originales, podemos escribir las condiciones previas de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} S_{tot} &> F_{tot}, \\ \frac{k_{cat_1}}{\ell_{cat_1}} &> \max \left\{ \frac{F_{tot}}{S_{tot} - F_{tot}}, \frac{F_{tot}}{E_{tot}} \right\}. \end{aligned} \quad (2.4.8)$$

Supongamos que valen las condiciones (2.4.8). Luego, los símplexes Δ_1 y Δ_2 son positivamente decorados por C . Dado cualquier vector de altura $h \in C_{\Delta_1, \Delta_2}$, identificado con una función de altura h , por el Teorema 2.2.11 existe $t_0 \in \mathbb{R}_{>0}$ tal que para todo $0 < t < t_0$, el número de soluciones positivas no degeneradas del sistema escalado:

$$\begin{aligned} t^{h_1} s_0 + \sum_{i=1}^n T_{i-1} t^{h_{i+3}} \frac{s_0 e^i}{f^i} + \sum_{i=0}^{n-1} (K_i T_{i-1} + L_i T_i) t^{h_{n+4+i}} \frac{s_0 e^{i+1}}{f^i} - S_{tot} t^{h_{2n+4}} &= 0, \\ t^{h_2} e + \sum_{i=0}^{n-1} K_i T_{i-1} t^{h_{n+4+i}} \frac{s_0 e^{i+1}}{f^i} - E_{tot} t^{h_{2n+4}} &= 0, \quad (2.4.9) \\ t^{h_3} f + \sum_{i=0}^{n-1} L_i T_i t^{h_{n+4+i}} \frac{s_0 e^{i+1}}{f^i} - F_{tot} t^{h_{2n+4}} &= 0, \end{aligned}$$

es al menos dos, donde $h_1 = h(1, 0, 0)$, $h_2 = h(0, 1, 0)$, $h_3 = h(0, 0, 1)$, $h_{i+3} = h(1, i, -i)$, para $i = 1, \dots, n$, $h_{n+3+i} = h(1, i, -(i-1))$, para $i = 1, \dots, n$, y $h_{2n+4} = h(0, 0, 0)$.

Supongamos que $h_1 = h_2 = h_3 = h_{2n+4} = 0$ y $h(1, 2, -1) = h_{n+5} > 0$. Sea φ_1 y φ_2 las funciones lineales afines $\varphi_1(x, y, z) = 0$ y $\varphi_2(x, y, z) = -h_{n+5} z$ que coinciden con h en los símplices Δ_1 y Δ_2 respectivamente. Luego,

$$\begin{aligned} 0 < h_{i+3}, \quad \varphi_2(1, i, -i) &= h_{n+5} i < h_{i+3} && \text{para } i = 1, \dots, n, \\ 0 < h_{n+3+i}, \quad \varphi_2(1, i, -(i-1)) &= h_{n+5}(i-1) < h_{n+3+i} && \text{para } i = 1, 3, \dots, n, i \neq 2. \end{aligned}$$

Cualquier elección de h que cumpla lo anterior define una subdivisión regular que contiene a ambos símplices (y si las alturas son genéricas la subdivisión es una triangulación regular). Si reescalamos las siguientes constantes:

$$\begin{aligned} t^{h_{n+4}} K_0, \quad t^{h_{n+4+i}-h_{i+3}} K_i, \quad i = 1, \dots, n-1, \\ t^{h_{n+4+i}-h_{i+4}} L_i, \quad i = 0, \dots, n-1, \end{aligned} \quad (2.4.10)$$

y mantenemos fijos los valores de las constantes k_{cat_1} y ℓ_{cat_1} y las constantes de conservación total E_{tot} , F_{tot} , y S_{tot} (tal que (2.4.8) valga), el sistema dinámico obtenido de la red con estas constantes es el sistema (2.4.9). Y entonces, para estas constantes, la red tiene al menos dos estados estacionarios positivos. Más aún, se puede chequear de manera directa que es suficiente reescalar las siguientes constantes originales como indicamos en el enunciado:

$$\begin{aligned} t^{h_{n+4}} k_{\text{on}_0}, \quad t^{h_{n+4+i}-h_{i+3}} k_{\text{on}_i}, \quad i = 1, \dots, n-1, \\ t^{h_{n+4+i}-h_{i+4}} \ell_{\text{on}_i}, \quad i = 0, \dots, n-1, \end{aligned} \quad (2.4.11)$$

para obtener las igualdades (2.4.10).

La última parte del enunciado del teorema sigue con argumentos similares vía el Teorema 2.2.13. \square

Observación 2.4.2. Usando una parametrización de las concentraciones de las especies en estado estacionario en términos de otras variables (o con otra elección de los símplices) podemos obtener otras regiones en el espacio de parámetros que garanticen multiestacionariedad.

2.5. Resultados para sistemas MESSI

Para aplicar nuestro método en la Sección 2.2 para determinar una región de multiestacionariedad para la red (2.1.1) o en la Sección 2.4 para los sistemas de fosforilación distributivos, propusimos y sustituimos una parametrización racional de los estados estacionarios en las leyes de conservación, y luego tuvimos que reescalar algunos de los parámetros originales al final del procedimiento (como en (2.4.11), (2.4.7)). Nuestro resultado principal en esta sección es el Teorema 2.5.2, que garantiza que el reescalamiento de los parámetros puede ser realizado para cualquier sistema MESSI s -tórico, junto con la Proposición 2.5.1 la cual asegura y describe la existencia de una parametrización racional de los estados estacionarios.

2.5.1. Existencia de reescalamientos

La siguiente proposición resume algunos resultados de [86] y describe las leyes de conservación así como la existencia de una parametrización positiva de los estados estacionarios positivos. Con una parametrización positiva de la variedad V de estados estacionarios positivos nos referimos a una función \mathcal{C}^1 y biyectiva

$$\phi: \mathbb{R}_{>0}^m \rightarrow V \cap \mathbb{R}_{>0}^s,$$

$$\bar{x} = (\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_m) \mapsto (\phi_1(\bar{x}), \dots, \phi_s(\bar{x})),$$

para algún $m < s$. La Proposición 2.5.1 también presenta la forma del sistema cuando reemplazamos las concentraciones de las especies en estado estacionario por su parametrización en las leyes de conservación, que es nuestro procedimiento cuando aplicamos nuestros resultados para determinar regiones de multiestacionariedad en redes de reacciones bioquímicas.

Proposición 2.5.1. *Sea G el grafo dirigido asociado de un sistema MESSI con constantes de reacción fijas κ . Consideremos una partición minimal de las especies como en (1.4.1) y los grafos dirigidos asociados G_2 y G_E definidos en la Sección 1.4 del Capítulo 1. Supongamos que el sistema es s -tórico, que G_E no tiene ciclos dirigidos y supongamos que cualquier par de nodos en la misma componente conexa de G_2 están conectados por un único camino simple.¹*

Elegimos m especies X_{i_1}, \dots, X_{i_m} , tal que $X_{i_\alpha} \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$ para $\alpha = 1, \dots, m$. Entonces, existe una base explícita de m leyes de conservación con coeficientes 0, 1 y existe una parametrización monomial positiva de los estados estacionarios positivos en términos de las m variables de concentración x_{i_1}, \dots, x_{i_m} . Más aún, si reemplazamos las concentraciones de las especies por su parametrización en estas leyes de conservación obtenemos un sistema de la forma:

$$\ell_\alpha(x, \kappa) := \sum_{j=1}^n \varphi_{\alpha,j}(\kappa) x^{a_j} = T_\alpha, \quad \alpha = 1, \dots, m, \quad (2.5.1)$$

donde $x = (x_{i_1}, \dots, x_{i_m})$, con $a_j \in \mathbb{Z}^m - \{0\}$ para cada $j = 1, \dots, n$, para ciertas constantes de conservación total T_α que son positivas para toda trayectoria que empiece en el octante positivo para cada $\alpha = 1, \dots, m$. Aquí $\varphi_{\alpha,j}(\kappa)$ es un función racional positiva en las constantes de reacción para cada $\alpha = 1, \dots, m$ y $j = 1, \dots, n$.

Ahora, vamos a enunciar el resultado principal de esta sección, que garantiza que el reescalamiento de los parámetros originales κ siempre puede ser realizado en nuestro contexto. Su prueba puede ser implementada como un algoritmo.

Teorema 2.5.2. *Sea G el grafo dirigido asociado de un sistema MESSI. Consideramos una partición minimal del conjunto de las especies, y los grafos dirigidos G_2 y G_E definidos anteriormente. Supongamos que el sistema es s -tórico, que G_E no*

¹Un camino simple es un camino que visita cada uno de sus vértices exactamente una vez.

tiene ciclos dirigidos y supongamos que cualquier par de nodos en la misma componente conexa de G_2 están conectados por un único camino simple. Fijemos m especies X_{i_1}, \dots, X_{i_m} , tal que $X_{i_\alpha} \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$ para $\alpha = 1, \dots, m$ y consideremos la parametrización y el sistema (2.5.1) obtenidos en la Proposición 2.5.1.

Dados $\gamma \in \mathbb{R}_{>0}^{n+1}$, constantes de reacción κ y constantes de conservación total $T_\alpha > 0$, existe una elección de constantes de reacción positivas $\bar{\kappa}$ tal que las soluciones positivas del sistema

$$\sum_{j=1}^n \gamma_j \varphi_{\alpha,j}(\kappa) x^{a_j} - \gamma_{n+1} T_\alpha = 0, \quad \alpha = 1, \dots, m, \quad (2.5.2)$$

están en biyección con las soluciones positivas de

$$\ell_\alpha(x, \bar{\kappa}) - T_\alpha = \sum_{j=1}^n \varphi_{\alpha,j}(\bar{\kappa}) x^{a_j} - T_\alpha = 0, \quad \alpha = 1, \dots, m. \quad (2.5.3)$$

Más aún, las constantes de reacción $\bar{\kappa}$ pueden obtenerse de las constantes originales κ escalando solamente las constantes de reacción de reacciones cuyo complejo reactante es un complejo core.

Las pruebas de estos dos resultados las daremos a continuación. Primero, mostraremos en la red del Ejemplo 1.4.2 en el Capítulo 1, qué parámetros reescalamos en la prueba del Teorema 2.5.2.

Ejemplo 2.5.3 (Ejemplo 1.4.2, continuación). Es fácil chequear que la red del Ejemplo 1.4.2 con la estructura MESSI definida anteriormente es un sistema MESSI s -tórico y satisface las hipótesis del Teorema 2.5.2. En la prueba de este teorema, mostraremos que es suficiente reescalar los parámetros k_1 , k_4 y k_7 , que son las reacciones que salen de los complejos core $S_0 + E$, $S_1 + E$ y $S_2 + F$ respectivamente.

Necesitamos introducir los siguientes conjuntos, definidos en la prueba del Teorema 3.15 de [86].

Definición 2.5.4. Sea G el grafo dirigido asociado de un sistema MESSI. Consideremos una partición minimal del conjunto de las especies como en (1.4.1) y el grafo dirigido asociado G_E . Definimos los siguientes conjuntos de índices:

$L_0 = \{\beta \geq 1 : \text{el grado de entrada o indegree de } \mathcal{S}^{(\beta)} \text{ es } 0\}$, y para $k \geq 1$:

$L_k = \{\beta \geq 1 : \text{para cada arista } \mathcal{S}^{(\gamma)} \rightarrow \mathcal{S}^{(\beta)} \text{ en } G_E \text{ vale que } \gamma \in L_t, \text{ con } t < k\} \setminus \bigcup_{t=0}^{k-1} L_t$.

Ejemplo 2.5.5 (Ejemplo 1.4.2, continuación). Los subconjuntos L_k , $k \geq 0$ de la Definición 2.5.4 para la red del Ejemplo 1.4.2 con la estructura MESSI definida antes son: $L_0 = \{1, 2\}$ y $L_1 = \{3\}$ (ver el correspondiente grafo dirigido G_E en la Figura 1.4).

2.5.2. Las pruebas

Necesitaremos una serie de observaciones y lemas técnicos para probar nuestro resultado principal, el Teorema 2.5.2, que asegura que el método general desarrollado en la Sección 2.3 puede ser aplicado en un sistema MESSI s -tórico, bajo ciertas hipótesis. Introducimos nuevas ideas, pero desafortunadamente, nuestros resultados se basan en gran medida en la maquinaria desarrollada en [86] y requieren que el lector consulte dicho artículo. Necesitaremos algunas definiciones combinatorias que recordaremos sucintamente.

Primero daremos una prueba de la Proposición 2.5.1.

Demostración de la Proposición 2.5.1. Supongamos que tenemos una partición minimal del conjunto de las especies como en (1.4.1). Usaremos la siguiente notación para las especies intermedias: $\mathcal{S}^{(0)} = \{U_1, \dots, U_p\}$. Con nuestros supuestos, las hipótesis del Teorema 3.2 en [86] se satisfacen, luego existen m leyes de conservación de la forma

$$\ell_\alpha(u, \mathbf{x}) = T_\alpha, \text{ donde } \ell_\alpha(u, \mathbf{x}) = \sum_{X_j \in \mathcal{S}^{(\alpha)}} x_j + \sum_{k \in \text{Int}(\alpha)} u_k, \quad \alpha = 1, \dots, m, \quad (2.5.4)$$

para ciertas constantes T_α , que son positivas si la trayectoria interseca el octante positivo para cada $\alpha = 1, \dots, m$, donde \mathbf{x} y u denotan al vector de variables correspondientes a las concentraciones de las especies core y las especies intermedias respectivamente, y donde $\text{Int}(\alpha) \subset \{1, \dots, p\}$ es el siguiente conjunto de índices:

$$\text{Int}(\alpha) = \{k : \exists y \rightarrow_\circ U_k, \text{ con } y \text{ un complejo core con una especie en } \mathcal{S}^{(\alpha)}\}.$$

Como el sistema es un sistema MESSI s -tórico, por la Proposición 4.7 de [86], podemos obtener la concentración de las especies intermedias en estado estacionario en términos de las concentraciones de las especies core. Dicha proposición prueba que existen funciones racionales (explícitas) $\mu_k(\kappa) \in \mathbb{Q}(\kappa)$, $1 \leq k \leq p$ (como en (2.5.11)) tal que en estado estacionario:

$$u_k(\mathbf{x}) = \mu_k(\kappa) \mathbf{x}^y, \quad k = 1, \dots, p, \quad (2.5.5)$$

donde y es el único complejo core que reacciona vía intermedios a U_k (aquí identificamos al complejo y con su correspondiente vector en $\mathbb{Z}_{\geq 0}^s$). Notemos que las expresiones $\mu_k(\kappa)$ son las mismas que en (1.3.3), introducidas en el Teorema 2 en [42], y que presentamos en la Sección 1.3. Además, como G_2 es débilmente reversible y G_E no tiene ciclos dirigidos, podemos aplicar el Teorema 4.1 de [86] para obtener una parametrización racional de las concentraciones de las especies core. Consideremos los subconjuntos L_k , $k \geq 0$ como en la Definición 2.5.4. Observamos que el conjunto L_0 es no vacío ya que G_E no tiene ciclos dirigidos. Fijemos $x_{i_\alpha} \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$ para cada $\alpha = 1, \dots, m$. En la prueba del teorema 4.1 de [86] se prueba que se pueden parametrizar todas las especies de $\mathcal{S}^{(\alpha)}$ para $\alpha \in L_k$ en términos de x_{i_α} , de especies correspondientes a subconjuntos core $\mathcal{S}^{(\beta)}$ con índices en L_t con $t < k$ y constantes de reacción τ (definidas en (1.3.4)), que son funciones racionales de las constantes de

reacción κ . Bajo la hipótesis de que cualquier par de nodos en la misma componente de G_2 están conectados por un único camino simple, podemos mostrar que esta parametrización es una parametrización monomial positiva, usando el Teorema 4.8 de [86].

Entonces, la concentración de una especie core en estado estacionario puede ser escrita como un monomio en términos de las variables x_{i_α} , para $\alpha = 1, \dots, m$ y las constantes de reacción κ y usando esto y (2.5.5), lo mismo vale para las especies intermedias. Denotamos por $\{a_1, \dots, a_n\}$ a los diferentes monomios que aparecen en esta parametrización monomial. Reemplazamos esta parametrización en las leyes de conservación (2.5.4) y obtenemos un sistema como en (2.5.1), donde $\varphi_{\alpha,j}(\kappa)$ es la suma de los coeficientes en la parametrización de las especies que aparecen en la ley de conservación α -ésima y que tienen el monomio x^{a_j} , esto es, $\varphi_{\alpha,j}(\kappa)$ es una función racional positiva dependiendo de las constantes de reacción κ . \square

Para probar el Teorema 2.5.2 necesitamos algunos lemas. El siguiente lema muestra como los valores $\tau(\kappa)$ y $\mu_k(\kappa)$ para $k = 1, \dots, p$, que dependen de las constantes de reacción κ , son modificados si consideramos nuevas constantes de reacción $\bar{\kappa}$ obtenidas de κ luego de escalar por un número positivo todas las constantes de reacción de una reacción que sale de un complejo core.

Lema 2.5.6. *Sean G el grafo dirigido de un sistema MESSI s-tórico, con constantes de reacción κ , y $\mu_k(\kappa)$ como en (2.5.5). Fijemos $\ell_y \in \mathbb{R}_{>0}$ para cada complejo core y . Consideremos las siguientes constantes de reacción $\bar{\kappa}$ obtenidas a partir de las constantes de reacción κ :*

$$\bar{\kappa}_{yy'} = \begin{cases} \ell_y \kappa_{yy'} & \text{si } y \text{ es un complejo core,} \\ \kappa_{yy'} & \text{si } y \text{ no es un complejo core.} \end{cases} \quad (2.5.6)$$

Esto es, modificamos las constantes de reacción que salen de un complejo core (multiplicamos a las constantes por ℓ_y si el complejo core es y) y mantenemos fijas las otras constantes de reacción (las constantes de reacciones que salen de un complejo intermedio). Luego, para cada $k = 1, \dots, p$ tenemos

$$\mu_k(\bar{\kappa}) = \ell_y \mu_k(\kappa) \quad \text{si } y \text{ es el único complejo core tal que } y \rightarrow_{\circ} U_k. \quad (2.5.7)$$

Consecuentemente, si $y \xrightarrow{\tau} y'$ está en G_1 , entonces

$$\tau(\bar{\kappa}) = \ell_y \tau(\kappa). \quad (2.5.8)$$

Demostración. Siguiendo las pruebas de la proposición 4.7 en [86] y del Teorema 2 en [42], recordemos cómo obtener las constantes $\mu_k(\kappa)$ para constantes de reacción κ fijas. Los autores construyen un nuevo grafo lineal dirigido con etiquetas \widehat{G} con conjunto de vértices $\mathcal{S}^{(0)} \cup \{*\}$, que se obtiene de colapsar todos los complejos core en el vértice $*$, y las aristas etiquetadas se obtienen escondiendo a los complejos core en las etiquetas. Por ejemplo, $X_i + X_j \xrightarrow{\kappa} U_k$ se convierte en $* \xrightarrow{\kappa x_i x_j} U_k$ y

$U_k \xrightarrow{\kappa'} X_i + X_j$ se convierte en $U_k \xrightarrow{\kappa'} *$. Ellos prueban, usando el Teorema de Kirchhoff (Matrix-tree Theorem, ver [79, 104]), que

$$\mu_k(\kappa) = \rho_k / \rho,$$

para cada $k = 1, \dots, p$, donde

$$\rho_k = \sum_{T \text{ un } U_k\text{-árbol}} c^T, \quad \rho = \sum_{T \text{ un } *\text{-árbol}} c^T.$$

Es fácil chequear que cada $*$ -árbol involucra etiquetas en $\mathbb{Q}[\kappa]$, y sólo etiquetas de aristas que salen de un complejo intermedio. Como el sistema es s -tórico, para el complejo intermedio formado por la especie intermedia U_k , existe un único complejo core y tal que $y \rightarrow_{\circ} U_k$. Luego, todo U_k -árbol involucra etiquetas en términos de κ y de concentraciones de las especies que forman y . Además, como debe haber un camino de $*$ a U_k en cada U_k -árbol, entonces, necesariamente aparece una etiqueta de una arista que sale de y en cada árbol (y es la única etiqueta de una arista que sale de un complejo core). Luego, si consideramos las constantes $\bar{\kappa}$, cada etiqueta de una arista que sale de y está multiplicada por ℓ_y y luego $\mu_k(\bar{\kappa}) = \ell_y \mu_k(\kappa)$ if $y \rightarrow_{\circ} U_k$, como queríamos. Las expresiones de las constantes $\tau(\bar{\kappa})$ siguen de (1.3.4). \square

En el siguiente lema damos con más detalle la forma de la parametrización positiva dada en la Proposición 2.5.1.

Lema 2.5.7. *Con las hipótesis del Teorema 2.5.2, fijemos X_{i_1}, \dots, X_{i_m} especies como en la Proposición 2.5.1, con $X_{i_\alpha} \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$, para cada $\alpha = 1, \dots, m$. Tomemos cualquier otra especie $X_i \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$ con $\alpha \in L_k$, $X_i \neq X_{i_\alpha}$, con L_k como en la Definición 2.5.4. Entonces, la concentración en estado estacionario de X_i en términos de x_{i_1}, \dots, x_{i_m} puede ser expresada en la forma:*

$$x_i = \phi(\tau) x_{i_\alpha} \underline{x}^a, \quad (2.5.9)$$

para alguna $\phi(\tau) \in \mathbb{Q}(\tau)$, donde \underline{x}^a es un monomio que depende sólo de las variables x_{i_β} con $\beta \in L_t$, con $t < k$. Más aún, $\phi(\tau)$ es de la forma

$$\phi(\tau) = \left(\prod_{j=1}^q \frac{\tau_{j,1}}{\tau_{j,2}} \right) g(\tau') \quad (2.5.10)$$

para algún $q \geq 1$, donde $g(\tau')$ es una función racional de las constantes τ' , con τ' etiquetas de las aristas de componentes conexas de G_2 correspondientes a conjuntos $\mathcal{S}^{(\beta)}$, con $\beta \in L_t$, con $t < k$, y $\tau_{j,1}, \tau_{j,2}$ etiquetas de aristas de componentes conexas de G_2 correspondientes a $\mathcal{S}^{(\alpha)}$, para cada $j = 1, \dots, q$.

Demostración. Tenemos que cada par de nodos en la componente conexa de G_2 correspondiente a $\mathcal{S}^{(\alpha)}$ están conectados por un único camino simple. Entonces, dos ciclos (simples) distintos, sólo pueden tener un nodo en común (si hubiera dos nodos en común, entonces habría más de un camino simple de uno de los nodos al otro,

contradicción). Para cada especie $X_j \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$, consideramos el conjunto de ciclos en el grafo G_2 que tienen a X_j como nodo, esto es:

$$\mathcal{C}(X_j) = \{C : C \text{ es un ciclo (simple) con } X_j \text{ un nodo de } C\}.$$

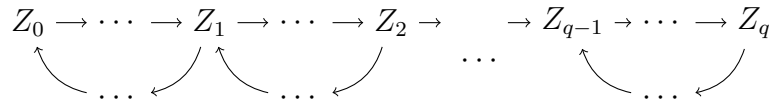
Observamos que estos conjuntos son no vacíos porque G_2 es débilmente reversible por hipótesis. Ahora, definimos los siguientes subconjuntos de $\mathcal{S}^{(\alpha)}$.

$$N_0 = \{X_{i_\alpha}\},$$

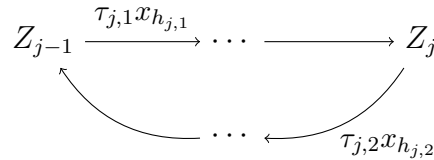
$$N_q = \{X_j \in \mathcal{S}^{(\alpha)} : X_j \in C, \text{ para algún } C \in \mathcal{C}(X_{j'}), \text{ con } X_{j'} \in N_{q-1}\} \setminus \bigcup_{t=0}^{q-1} N_t, \quad q \geq 1.$$

Supongamos que $X_i \in N_q$, para algún $q \geq 1$. Por hipótesis, existe un único camino simple entre dos nodos (especies) en $\mathcal{S}^{(\alpha)}$, luego existen únicas especies $Z_0 = X_{i_\alpha}, Z_1, \dots, Z_q = X_i$, tal que $Z_j \in \mathcal{C}(Z_{j-1})$, para $j = 1, \dots, q$.

Entonces, existen q ciclos en G_2 :



cada uno de la forma:



donde $x_{h_{j,1}}, x_{h_{j,2}}$ son las concentraciones de especies en subconjuntos de especies core con índices pertenecientes a L_t para $t < k$ o son iguales a 1. Siguiendo la prueba del Teorema 4.8 de [86], tenemos que en estado estacionario:

$$\tau_{j,1}x_{h_{j,1}}z_{j-1} = \tau_{j,2}x_{h_{j,2}}z_j,$$

para cada $j = 1, \dots, q$. De todas estas ecuaciones, tenemos que:

$$x_i = z_q = \left(\prod_{j=1}^q \frac{\tau_{j,1}}{\tau_{j,2}} \right) \left(\prod_{j=1}^q \frac{x_{h_{j,1}}}{x_{h_{j,2}}} \right) x_{i_\alpha}.$$

Usando un argumento recursivo para las variables $x_{h_{j,1}}, x_{h_{j,2}}$, obtenemos lo que queríamos. \square

En la prueba del Teorema 2.5.2 mostraremos como modificar las constantes de reacción de reacciones que salen de complejos core. Si el grafo dirigido G_E no tiene ciclos dirigidos, podemos considerar los conjuntos $L_k, k \geq 0$ como en la Definición 2.5.4. Dado $k \geq 1$ y $\alpha \in L_k$, denotamos por \mathcal{Y}_α al conjunto de complejos

reactantes ² core que consisten solamente de una especie en $\mathcal{S}^{(\alpha)}$ o que consisten de una especie en $\mathcal{S}^{(\alpha)}$ y una especie en un conjunto de especies core con índice en L_t con $t < k$.

Si G_2 es débilmente reversible, para cada $y \in \mathcal{Y}_\alpha$, existe al menos un ciclo simple C en G_2 que contiene una arista de salida de la forma $X_i \xrightarrow{\tau_{x_j}}$ si $y = X_i + X_j$ o una arista de la forma $X_i \xrightarrow{\tau}$ si $y = X_i$, donde $X_i \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$. En este caso, diremos que el complejo y aparece en el ciclo simple C . Definimos los siguientes subconjuntos de \mathcal{Y}_α .

Definición 2.5.8. Supongamos que G es el grafo dirigido de un sistema MESSI que satisface las hipótesis del Teorema 2.5.2; en particular, fijamos $X_{i_\alpha} \in \mathcal{S}^{(\alpha)}$ para cada $\alpha = 1, \dots, m$. Sean N_q y $\mathcal{C}(X_j)$ definidos como en la prueba del Lema 2.5.7. Para cada $k \geq 1$ y $\alpha \in L_k$, definimos los siguientes subconjuntos de \mathcal{Y}_α :

$$M_0 = \{y \in \mathcal{Y}_\alpha : \text{una especie de } y \text{ es } X_{i_\alpha}\},$$

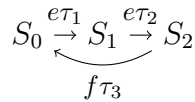
$$M'_0 = \{y \in \mathcal{Y}_\alpha : y \text{ aparece en } C \text{ con } C \in \mathcal{C}(X_{i_\alpha})\} \setminus M_0, \text{ y para } q \geq 1 :$$

$$M_q = \{y \in \mathcal{Y}_\alpha : \text{una especie de } y \text{ pertenece a } N_q\} \setminus \bigcup_{t=0}^{q-1} (M_t \cup M'_t),$$

$$M'_q = \{y \in \mathcal{Y}_\alpha : y \text{ aparece en } C \text{ con } C \in \mathcal{C}(Z), \text{ para un } Z \in N_q\} \setminus \left(\bigcup_{t=0}^{q-1} (M_t \cup M'_t) \cup M_q \right).$$

Clarificamos las definiciones previas en nuestro ejemplo.

Ejemplo 2.5.9 (Ejemplo 1.4.2, continuación). Consideramos la red y su estructura MESSI del Ejemplo 1.4.2. Elegimos las especies $S_0 \in \mathcal{S}^{(3)}$. Mirando la componentes conexas correspondiente a $\mathcal{S}^{(3)}$ en el grafo dirigido G_2 en la Figura 1.4, los conjuntos N_q que aparecen en la prueba del Lema 2.5.7 son: $N_0 = \{S_0\}$, $N_1 = \{S_1, S_2\}$. El conjunto $\mathcal{C}(S_0)$ consiste sólo de un ciclo simple:



El conjunto \mathcal{Y}_3 es $\{S_0 + E, S_1 + E, S_2 + F\}$. Los conjuntos M_q de la Definición 2.5.8 son: $M_0 = \{S_0 + E\}$, $M'_0 = \{S_1 + E, S_2 + F\}$ (los complejos $S_1 + E$ y $S_2 + F$ aparecen en el ciclo que mostramos antes de $\mathcal{C}(S_0)$).

Ahora estamos listos para presentar la prueba del Teorema 2.5.2.

Demostración del Teorema 2.5.2. Podemos suponer sin pérdida de generalidad que el coeficiente γ_{n+1} en el sistema (2.5.2) es igual a 1; si no, dividimos cada ecuación por γ_{n+1} y obtenemos nuevos valores de γ para cada monomio. Notamos que x_{i_α} es uno de los monomios que aparecen en el sistema (2.2.11) para todo $\alpha = 1, \dots, m$. Podemos

²Recordemos que un complejo reactante y es un complejo para el cual existe una reacción $y \rightarrow y'$.

suponer que el correspondiente multiplicador γ_α de x_{i_α} en el sistema (2.2.11) es igual a 1 para todo α . Si no, hacemos el cambio de variables

$$\gamma_\alpha x_{i_\alpha} = \bar{x}_{i_\alpha}.$$

En este caso, tenemos un sistema con nuevos valores del vector γ , en el cual las soluciones positivas están en biyección con las soluciones positivas de (2.5.2).

Con estas suposiciones, afirmamos que podemos transformar el sistema (2.5.2) en el sistema (2.5.3), reescalando solamente las constantes de reacción de reacciones que salen de un complejo core, en cierto orden, multiplicando cada una por una constante apropiada. Consideremos los conjuntos L_k , como en la Definición 2.5.4. Recordemos que L_0 es no vacío porque G_E no tiene ciclos dirigidos. Como la partición de las especies que definen la estructura MESSI del sistema es minimal, los subconjuntos $\mathcal{S}^{(\alpha)}$ de las especies core están en biyección con las componentes conexas de G_2 y el conjunto de nodos de la componente correspondiente es igual a $\mathcal{S}^{(\alpha)}$.

Sea $\mathcal{S}^{(\alpha)} \in L_0$. En el Lema 2.5.7 mostramos que todas las especies core en $\mathcal{S}^{(\alpha)}$ pueden ser escritas en términos del monomio x_{i_α} , constantes de reacción y ninguna otra variable. Si un complejo intermedio tiene como único complejo core que reacciona a él vía intermedios a uno formado sólo con especies en $\mathcal{S}^{(\alpha)}$, entonces la concentración de la especie intermedia correspondiente también depende sólo de x_{i_α} y constantes de reacción. Esto es, todas las concentraciones de estas especies tienen a x_{i_α} como el monomio correspondiente en la parametrización. Ya supusimos que en el sistema (2.5.2) el monomio x_{i_α} está multiplicado por $\gamma_\alpha = 1$, luego, no hay nada que reescalar.

Ahora, procedemos recursivamente. Fijemos $k \geq 1$. Supongamos que ya hemos reescalado apropiadamente las constantes de reacción de aristas que salen de un complejo core formado por especies cuyas concentraciones en la parametrización dependen sólo de las variables x_{i_β} para ciertos $\beta \in L_t$, con $t < k$. Fijemos un subconjunto de especies core $\mathcal{S}^{(\alpha)}$, con $\alpha \in L_k$. Mostraremos como reescalar las constantes de reacción de reacciones que salen de complejos en el conjunto \mathcal{Y}_α , definido anteriormente.

El grafo G_2 es débilmente reversible, entonces podemos considerar los conjuntos M_q, M'_q , $q \geq 0$, como en la Definición 2.5.8. Vamos a reescalar las constantes de reacción de reacciones que salen de un complejo core en M_0 , luego de complejos en M'_0 , luego en M_1 y así siguiendo, en ese orden. Primero, mostramos como modificar las constantes de reacción de reacciones que salen de un complejo en M_0 . Como el sistema es s -tórico, cada complejo intermedio tiene un único complejo core que reacciona vía intermedios a él. Consideramos los complejos intermedios cuyo único complejo core que reacciona vía intermedios a él está en M_0 o en M'_0 (si no hay ninguno, no reescalamos nada). Supongamos entonces que hay un complejo intermedio formado por la especie intermedia U_ℓ tal que $y \rightarrow_\circ U_\ell$, con $y \in M_0$ o $y \in M'_0$. Si $y \in M_0$, entonces $y = X_{i_\alpha}$ o $y = X_{i_\alpha} + X_j$, con X_j en un subconjunto de especies core con índice perteneciente a algún L_t , con $t < k$. Si $y = X_i$, la concentración de U_k es $u_\ell = \mu_\ell(\kappa)x_{i_\alpha}$, con μ_ℓ como en (2.5.11), y estamos asumiendo que el monomio

x_{i_α} está multiplicado por $\gamma_\alpha = 1$. Si $y = X_{i_\alpha} + X_j$, entonces podemos escribir:

$$u_\ell = \mu_\ell(\kappa)x_{i_\alpha}x_j.$$

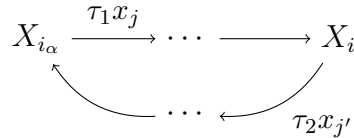
Ahora, x_j es la concentración de una especie core cuya parametrización puede ser escrita en términos de especies core en conjuntos de especies core de la partición con índices en ciertos L_t , con $t < k$ y constantes de reacción $\tau'(\kappa)$, con $\tau'(\kappa)$ etiquetas de aristas de las componentes conexas de G_2 , correspondientes a subconjuntos de especies core con índices en ciertos L_t , con $t < k$. Escribimos $x_j = g(\tau'(\kappa))\underline{x}^a$, con \underline{x}^a un monomio en estas otras especies y g una función racional, y obtenemos:

$$u_\ell = \mu_\ell(\kappa)g(\tau'(\kappa))\underline{x}^a x_{i_\alpha}.$$

Supongamos que el monomio $\underline{x}^a x_{i_\alpha}$ aparece en el sistema (2.5.2) multiplicado por γ . Entonces, queremos nuevas constantes de reacción $\bar{\kappa}$ tal que:

$$\gamma\mu_\ell(\kappa)g(\tau'(\kappa)) = \mu_\ell(\bar{\kappa})g(\tau'(\bar{\kappa})). \quad (2.5.11)$$

Para facilitar la notación, denotamos $\mu_\ell = \mu_\ell(\kappa)$, $\tau' = \tau'(\kappa)$, $\bar{\mu}_\ell = \mu_\ell(\bar{\kappa})$, $\bar{\tau}' = \tau'(\bar{\kappa})$ (y denotaremos con la barra a constantes dependiendo de $\bar{\kappa}$ y sin la barra, a constantes dependiendo de κ). Las constantes τ' han sido modificadas antes por hipótesis (notemos que una constante τ sólo puede aparecer en una arista de G_2 , por la condición de que G_E no tiene ciclos) y reemplazadas por las constantes $\bar{\tau}'$. Es claro que podemos hacer el reescalamiento: es suficiente multiplicar cada constante de reacción de reacciones que salen del complejo core y por la constante: $\gamma \frac{g(\tau')}{g(\bar{\tau}'')}$. Luego, por el Lema 2.5.6, obtenemos la igualdad (2.5.11). Ahora, si $y \in M'_0$, y aparece en C con $C \in \mathcal{C}(X_{i_\alpha})$. Entonces, $y = X_i$ o $y = X_i + X_{j'}$, con C de la forma



donde $x_{j'}$ es la concentración de $X_{j'}$ o es igual a 1 (si $y = X_i$), similarmente para x_j . Entonces, en estado estacionario, tenemos que:

$$u_\ell = \mu_\ell x_i x_{j'} = \mu_\ell \frac{\tau_1}{\tau_2} x_{i_\alpha} x_j.$$

Esto es, u_ℓ depende de las concentraciones de las especies del complejo $X_{i_\alpha} + X_j$, que pertenece a M_0 . Luego, modificamos las constantes de reacción de reacciones que salgan de $X_{i_\alpha} + X_j$ multiplicándolas por una constante apropiada de una manera similar a la que hicimos en el caso previo, mirando el valor de γ que aparece en el monomio correspondiente (observamos que si modificamos estas constantes antes, el reescalamiento previo también funciona en este caso). Notemos que cuando modifiquemos luego las constantes del complejo $y = X_i + X_{j'}$ que pertenece a M'_0

(veremos como hacer esto), el reescalamiento será coherente. Es decir, si multiplicamos las constantes de cada reacción que sale de $X_{i_\alpha} + X_j$ por ν_1 , y a las constantes de reacciones que salen de y por ν_2 el reescalamiento será coherente si tenemos:

$$\bar{\mu}_\ell \frac{\bar{\tau}_1}{\bar{\tau}_2} = \nu_1 \mu_\ell \frac{\tau_1}{\tau_2},$$

pero esto es válido por el Lema 2.5.6:

$$\bar{\mu}_\ell \frac{\bar{\tau}_1}{\bar{\tau}_2} = \nu_2 \mu_\ell \frac{\nu_1 \tau_1}{\nu_2 \tau_2} = \nu_1 \mu_\ell \frac{\tau_1}{\tau_2},$$

donde $\bar{\mu}_\ell$, $\bar{\tau}_1$, $\bar{\tau}_2$ denota los valores de las funciones μ_ℓ , τ_1 , τ_2 correspondientes a las nuevas constantes $\bar{\kappa}$. Modificamos todas las constantes de reacciones que salen de complejos y que pertenecen a M_0 de esta manera: miramos los complejos intermedios U_ℓ tal que $y \rightarrow_\circ U_\ell$ o $y' \rightarrow_\circ U_\ell$, con $y' \in M'_0$ y tal que en la parametrización de la especie intermedia aparece el monomio correspondiente al complejo y . Si existe tal complejo intermedio, multiplicamos las constantes por 1. Además, observamos que con este reescalamiento, modificamos todas las constantes τ que son etiqueta en una arista de G_2 de la forma $X_{i_\alpha} \xrightarrow{\tau x_j}$.

Ahora, mostraremos como reescalar las constantes para complejos en M'_0 . Sea $y \in M'_0$, entonces $y = X_i$ o $y = X_i + X_{j'}$ y tenemos un ciclo como el que mostramos anteriormente en esta prueba. Por el Lema 2.5.7, la concentración de x_i es de la forma

$$x_i = \frac{\tau_1}{\tau_2} g(\tau') \underline{x}^\alpha x_{i_\alpha},$$

donde τ' son etiquetas de aristas de componentes conexas de G_2 , correspondientes a subconjuntos de especies core que pertenecen a ciertos L_t , con $t < k$, $g(\tau)$ una función racional y \underline{x}^α un monomio con variables en subconjuntos de especies core que pertenecen a ciertos L_t , con $t < k$. La constante τ_1 y las constantes τ' ya fueron modificadas por las constantes $\bar{\tau}_1$ y $\bar{\tau}'$ respectivamente. Es claro que podemos hacer el reescalamiento si modificamos τ_2 . Si γ es la constante que multiplica al monomio $\underline{x}^\alpha x_{i_\alpha}$ en el sistema (2.5.2), queremos que

$$\gamma \frac{\tau_1}{\tau_2} g(\tau') = \frac{\bar{\tau}_1}{\bar{\tau}_2} g(\bar{\tau}'),$$

y obtenemos esta igualdad si multiplicamos cada constante de reacción de las reacciones que salen de y por la constante $\frac{\bar{\tau}_1 g(\bar{\tau}')}{\gamma \tau_1 g(\tau')}$ y aplicamos el Lema 2.5.6. Hacemos esto para todos los complejos en M'_0 .

Procedemos recursivamente reescalando las constantes restantes de reacciones que salen de complejos en M_q , y luego en M'_q , para cada q . Primero modificamos las constantes de complejos en M_q , mirando la parametrización de las especies intermedias como hicimos cuando mostramos como reescalar las constantes de reacciones que salen de complejos en M_0 . Luego de eso, modificamos las constantes de complejos en M'_q mirando las concentraciones de las especies core en $\mathcal{S}^{(\alpha)}$ que aparecen en el complejo, como lo hicimos para los complejos en M'_0 . Luego, podemos reescalar todos los complejos de \mathcal{Y}_α , para todo $\alpha \in L_k$. Procedemos así para todo k , $k \geq 1$, en ese orden, y obtenemos lo que queríamos. \square

Ejemplo 2.5.10. Los sistemas de fosforilación distributivos con n -sitios que mostramos en la Sección 2.4 satisfacen las hipótesis del Teorema 2.5.2. Una estructura MESSI para la red de la doble fosforilación ($n = 2$) está dada por esta partición minimal de las especies:

$\mathcal{S}^{(0)} = \{ES_0, ES_1, FS_1, FS_2\}$ (especies intermedias), $\mathcal{S}^{(1)} = \{E\}$, $\mathcal{S}^{(2)} = \{F\}$ y $\mathcal{S}^{(3)} = \{S_0, S_1, S_2\}$.

Los grafos G_1 , G_2 y G_E están representados en la Figura 2.8. Es fácil chequear las hipótesis del Teorema 2.5.2 en este caso. Siguiendo la demostración de este teorema, podemos mostrar que parámetros es suficiente reescalar. Para este caso es suficiente modificar k_{on_0} , k_{on_1} , l_{on_0} y l_{on_1} , que son las constantes de reacciones que salen de complejos core.

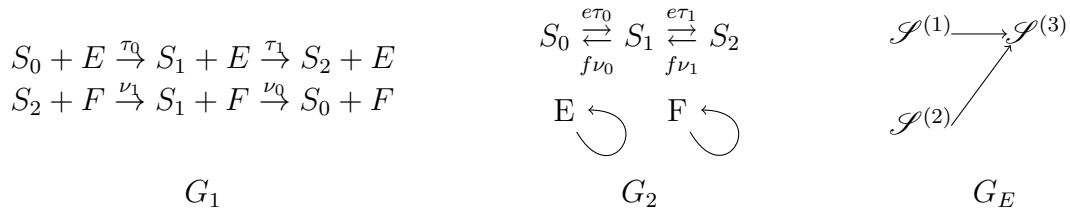


Figura 2.8: Los grafos G_1 , G_2 y G_E de la red de fosforilación doble.

Capítulo 3

Regiones de multiestacionariedad en cascadas de ciclos de Goldbeter-Koshland

La transducción de señales es el proceso a través del cual las células se comunican con el ambiente externo, interpretan los estímulos y responden a ellos. Este mecanismo es controlado por cascadas de señalización. Las vías de señalización clásicas típicamente consisten de una cascada de ciclos de fosforilación donde la proteína activada en un nivel actúa como la enzima modificadora en el siguiente nivel. Un ejemplo de cascadas de señalización es la cascada Ras (la mostramos en la Figura 3.1, como se la describe en la literatura bioquímica), que es una vía de señalización importante en las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK). Esta cascada de reacciones activa los factores de transcripción y regula la expresión génica. La vía de señalización de la cascada Ras tiene un papel importante en la aparición y el desarrollo de enfermedades como el cáncer [73] o defectos de desarrollo [57]. Una propiedad clave es la ocurrencia de multiestabilidad, que dispara diferentes eventos celulares cruciales. Una condición básica para estas respuestas celulares diferentes es el surgimiento de la multiestacionariedad.

En este capítulo, usamos herramientas de geometría algebraica real basadas en los resultados del Capítulo 2, para analizar multiestacionariedad en cascadas enzimáticas de ciclos de Goldbeter-Koshland. Un segundo ingrediente importante es la observación de que las cascadas enzimáticas tienen estructura de sistemas MESS-SI, introducidos [86], y presentados en la Sección 1.4, para los cuales se puede obtener una parametrización de los estados estacionarios, aún en presencia de multiestacionariedad. Mostramos como deformar un conjunto dado de parámetros del modelo para producir multiestacionariedad, incluyendo a las constantes de reacción y a las constantes de conservación total. Más aún, identificamos conjuntos abiertos en el espacio de todos estos parámetros donde el sistema es multiestacionario.

En la Sección 3.1 aplicamos nuestro método a cascadas enzimáticas con dos niveles y en la Sección 3.2 trabajamos con el caso general de n niveles y presentamos los resultados principales de este Capítulo (los Teoremas 3.2.1 y 3.2.3). En este caso,

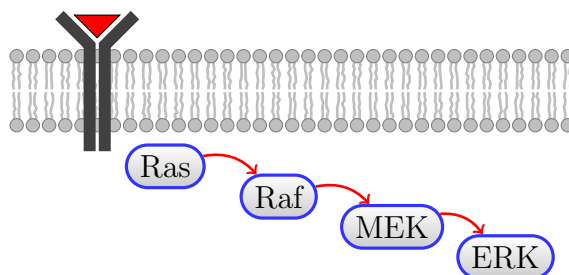


Figura 3.1: La cascada Ras.

los sistemas polinomiales asociados tienen dimensiones que crecen linealmente con n . El número de leyes de conservación (y entonces las constantes de conservación total) también crecen linealmente con n , y es al menos cuatro si $n \geq 2$. Estos sistemas fueron estudiados en [11, 38] cuando todas las enzimas son diferentes, en cuyo caso no puede haber más de un estado estacionario positivo en cada clase de compatibilidad estequiométrica. Este hecho fue demostrado en [38] y también es un caso particular de un resultado más general en [3], en el cual los autores trabajan con una estructura más general: redes de árboles de ciclos de Goldbeter-Koshland. En el caso de dos niveles (ver la Figura 3.2), fue probado en [40] que si la misma fosfatasa actúa en ambos niveles, entonces la red tiene la capacidad de multiestacionariedad. Puede ser deducido de los resultados de [2], que si hay cualquier número de niveles, y en los últimos dos niveles actúa la misma fosfatasa, los parámetros que dan multiestacionariedad para el caso de $n = 2$ niveles pueden extenderse para producir parámetros de multiestacionariedad en el caso general.

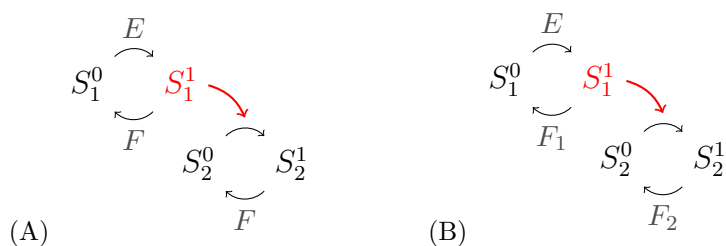


Figura 3.2: Fosfatasa iguales y distintas en una cascada de 2 niveles de ciclos de GK.

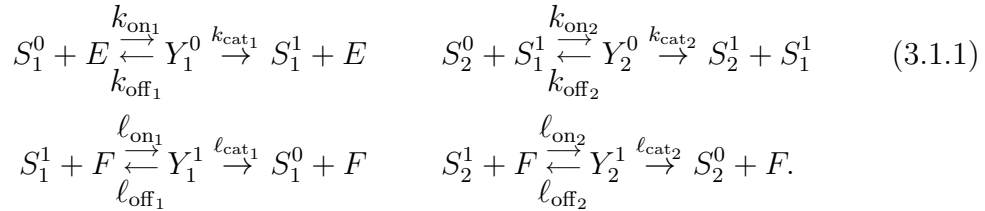
Nuestros resultados pueden ser generalizados para describir regiones de multiestacionariedad para otras arquitecturas de cascadas que definan un sistema MESSI. Para esto, en la Sección 3.3 presentamos algunos resultados generales que son la base de algunos de nuestros argumentos. Enunciamos y probamos el Teorema 3.3.3, que abstrae algunos de nuestros cálculos de la Sección 3.2, que podrían ser combinados con los resultados generales de la Sección 2.5 del Capítulo 2. Por ejemplo, en el caso de la cascada Ras de la Figura 3.1, trabajos previos estudiaron constantes de reacción específicas que dan multiestacionariedad (por ejemplo [13, 88]). Nuestros métodos producen regiones de multiestacionariedad para esta vía de señalización en términos de las constantes de reacción y de los constantes de conservación total.

Omitimos estos cálculos, porque son similares a los cuales daremos en detalle en las Secciones 3.1 y 3.2.

Esperamos que nuestros métodos puedan ser aplicados al estudio de otras redes químicas de interés, no sólo para encontrar regiones de multiestacionariedad, sino también para encontrar regiones de parámetros que aseguren varios estados estacionarios positivos en una misma clase de compatibilidad estequiométrica.

3.1. Cascadas enzimáticas con dos niveles

En esta sección trabajaremos con el caso de una cascada enzimática con dos niveles, y luego en la Sección 3.2 trabajaremos con el caso general de n niveles. La red involucra dos ciclos de fosforilación. Llamamos S_1 y S_2 a las proteínas sustrato del primer y segundo nivel respectivamente. El superíndice puede ser interpretado como la ausencia (0) o presencia (1) de un grupo fosfato. La fosforilación en el primer nivel es catalizada por la enzima E . La proteína activada S_1^1 en el primer nivel actúa como la enzima catalizadora en el segundo nivel, que está representado en (A) en la Figura 3.2. Notemos que la defosforilación está llevada a cabo por la misma enzima fosfatasa F que, como notamos antes, da la capacidad de multiestacionariedad de la red, probado en [40]. La red de reacciones es la siguiente:



Denotamos por $Y_1^0, Y_2^0, Y_1^1, Y_2^1$ a los complejos intermedios, que consisten de una única especie formada por la interacción del sustrato con la enzima. La concentración de las especies la notaremos con letras minúsculas, por ejemplo s_1^0 denotará la concentración de S_1^0 . Bajo cinética de acción de masas, el sistema dinámico asociado a la red es igual a:

$$\begin{aligned} \frac{ds_1^0}{dt} &= -k_{\text{on}_1} s_1^0 e + k_{\text{off}_1} y_1^0 + \ell_{\text{cat}_1} y_1^1, & \frac{dy_1^1}{dt} &= \ell_{\text{on}_1} s_1^1 f - (\ell_{\text{off}_1} + \ell_{\text{cat}_1}) y_1^1, \\ \frac{ds_1^1}{dt} &= k_{\text{cat}_1} y_1^0 - \ell_{\text{on}_1} s_1^1 f + \ell_{\text{off}_1} y_1^1 & \frac{dy_2^0}{dt} &= k_{\text{on}_2} s_2^0 s_1^1 - (k_{\text{off}_2} + k_{\text{cat}_2}) y_2^0, \\ & - k_{\text{on}_2} s_2^0 s_1^1 + (k_{\text{off}_2} + k_{\text{cat}_2}) y_2^0, & \frac{dy_2^1}{dt} &= \ell_{\text{on}_2} s_2^1 f - (\ell_{\text{off}_2} + \ell_{\text{cat}_2}) y_2^1, \\ \frac{ds_2^0}{dt} &= -k_{\text{on}_2} s_2^0 s_1^1 + k_{\text{off}_2} y_2^0 + \ell_{\text{cat}_2} y_2^1, & \frac{de}{dt} &= -k_{\text{on}_1} s_1^0 e + (k_{\text{off}_1} + k_{\text{cat}_1}) y_1^0, \\ \frac{ds_2^1}{dt} &= k_{\text{cat}_2} y_2^0 - \ell_{\text{on}_2} s_2^1 f + \ell_{\text{off}_2} y_2^1, & \frac{df}{dt} &= -\ell_{\text{on}_1} s_1^1 f + (\ell_{\text{off}_1} + \ell_{\text{cat}_1}) y_1^1 \\ \frac{dy_1^0}{dt} &= k_{\text{on}_1} s_1^0 e - (k_{\text{off}_1} + k_{\text{cat}_1}) y_1^0, & & - \ell_{\text{on}_2} s_2^1 f + (\ell_{\text{off}_2} + \ell_{\text{cat}_2}) y_2^1. \end{aligned}$$

En este caso, una base de leyes de conservación está dada por estas cuatro ecuaciones lineales:

$$\begin{aligned} e + y_1^0 &= E_{tot}, \\ f + y_1^1 + y_2^1 &= F_{tot}, \\ s_1^0 + s_1^1 + y_1^0 + y_1^1 + y_2^0 &= S_{1,tot}, \\ s_2^0 + s_2^1 + y_2^0 + y_2^1 &= S_{2,tot}. \end{aligned} \quad (3.1.2)$$

Las cascadas enzimáticas son ejemplos de sistemas MESSI s -tóricos. Por el Teorema 4.8 en [86], podemos encontrar ecuaciones binomiales que describen los estados estacionarios. Este es un procedimiento general, que en este caso puede ser obtenidas fácilmente manipulando las ecuaciones diferenciales. Primero, las concentraciones de las especies intermedias $y_1^0, y_1^1, y_2^0, y_2^1$ en estado estacionario, satisfacen las siguientes ecuaciones binomiales:

$$\begin{aligned} y_1^0 - K_1 e s_1^0 &= 0, & y_1^1 - L_1 f s_1^1 &= 0, \\ y_2^0 - K_2 s_1^1 s_2^0 &= 0, & y_2^1 - L_2 f s_2^1 &= 0, \end{aligned} \quad (3.1.3)$$

donde $K_1 = \frac{k_{on1}}{k_{off1} + k_{cat1}}$, $K_2 = \frac{k_{on2}}{k_{off2} + k_{cat2}}$, $L_1 = \frac{\ell_{on1}}{\ell_{off1} + \ell_{cat1}}$ and $L_2 = \frac{\ell_{on2}}{\ell_{off2} + \ell_{cat2}}$. La variedad de estados estacionarios intersecada con el octante positivo puede obtenerse agregando a los binomios en (3.1.3), las siguientes ecuaciones binomiales:

$$\tau_1 s_1^0 e - \nu_1 s_1^1 f = 0, \quad \tau_2 s_2^0 s_1^1 - \nu_2 s_2^1 f = 0,$$

donde $\tau_1 = k_{cat1} K_1$, $\tau_2 = k_{cat2} K_2$, $\nu_1 = \ell_{cat1} L_1$ y $\nu_2 = \ell_{cat2} L_2$.

Luego, podemos parametrizar los estados estacionarios positivos con monomios. Por ejemplo, podemos escribir las concentraciones en estado estacionario de las especies S_1^0, S_2^0 y de las especies intermedias en términos de las concentraciones de las especies E, F, S_1^1, S_2^1 :

$$\begin{aligned} s_1^0 &= G_1 \frac{s_1^1 f}{e}, & y_1^0 &= K_1 G_1 s_1^1 f, & y_1^1 &= L_1 s_1^1 f, \\ s_2^0 &= G_2 \frac{s_2^1 f}{s_1^1}, & y_2^0 &= K_2 G_2 s_2^1 f, & y_2^1 &= L_2 s_2^1 f, \end{aligned} \quad (3.1.4)$$

donde $G_1 = \frac{\nu_1}{\tau_1}$ y $G_2 = \frac{\nu_2}{\tau_2}$.

Ahora, vamos a aplicar nuestros resultados a este caso. Denotamos

$$A_1 = \frac{\ell_{cat1}}{k_{cat1}}, \quad A_2 = \frac{\ell_{cat2}}{k_{cat2}}, \quad (3.1.5)$$

y supongamos que $S_{1,tot}, S_{2,tot}, E_{tot}, F_{tot} > 0$. Consideremos las siguientes funciones racionales $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4$ que dependen de las constantes de reacción catalíticas y de

las constantes de conservación total:

$$\begin{aligned}\alpha_1 &= \frac{S_{1,tot}}{F_{tot}} - A_2, \\ \alpha_2 &= (A_1 + 1) - \frac{S_{1,tot}}{F_{tot}}, \\ \alpha_3 &= \frac{A_1 + 1 - A_2}{A_1} \frac{E_{tot}}{F_{tot}} - \left(\frac{S_{1,tot}}{F_{tot}} - A_2 \right), \\ \alpha_4 &= \frac{A_1 + 1 - A_2}{A_2 + 1} \frac{S_{2,tot}}{F_{tot}} - \left(A_1 + 1 - \frac{S_{1,tot}}{F_{tot}} \right).\end{aligned}$$

Tenemos el siguiente resultado:

Teorema 3.1.1. *Consideremos la cascada enzimática con dos niveles como en (3.1.1) y sean A_1, A_2 como en (3.1.5). Supongamos que las constantes de reacción satisfacen $A_1 + 1 > A_2$ y que las constantes de conservación total satisfacen las desigualdades: $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4 > 0$, es decir:*

$$\begin{aligned}A_1 + 1 > \frac{S_{1,tot}}{F_{tot}} > A_2, \quad \frac{E_{tot}}{F_{tot}} > \left(\frac{S_{1,tot}}{F_{tot}} - A_2 \right) \frac{A_1}{A_1 + 1 - A_2}, \\ \frac{S_{2,tot}}{F_{tot}} > \left(A_1 + 1 - \frac{S_{1,tot}}{F_{tot}} \right) \frac{A_2 + 1}{A_1 + 1 - A_2},\end{aligned}$$

o en su lugar, que $A_1 + 1 < A_2$ y $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4 < 0$.

Fijemos números positivos h_2, h_3, h_7, h_8 tal que $h_8 < h_2$. Entonces, existe $t_0 > 0$ tal que para todo valor de $t \in (0, t_0)$ el sistema tiene al menos dos estados estacionarios positivos luego de modificar los coeficientes $k_{on1}, k_{on2}, \ell_{on1}, \ell_{on2}$ vía el reescalamiento $t^{-h_7} k_{on1}, t^{-h_3-h_8} k_{on2}, t^{-h_2-h_3} \ell_{on1}$ y $t^{-h_2} \ell_{on2}$.

Además, para cualquier elección fija de constantes de reacción y constantes de conservación total que pertenezcan al abierto definido por uno de los dos conjuntos previous de desigualdades, existen constantes positivas M_1, \dots, M_6 tal que para cualesquiera $\beta_1, \beta_2, \eta_1, \eta_2$ que satisfagan

$$\frac{1}{\eta_2} < M_1, \quad \frac{\eta_2}{\eta_1} < M_2, \quad \frac{1}{\beta_1} < M_3, \quad \frac{\eta_1}{\eta_2 \beta_2} < M_4, \quad \frac{\beta_2}{\eta_1} < M_5, \quad \frac{1}{\beta_2} < M_6, \quad (3.1.6)$$

el reescalamiento de los parámetros dados $k_{on0}, k_{on1}, \ell_{on0}$ y ℓ_{on1} por $\beta_1 k_{on1}, \beta_2 k_{on2}, \eta_1 \ell_{on1}$ y $\eta_2 \ell_{on2}$ respectivamente, da lugar a un sistema multiestacionario.

Demostración. Substituimos la parametrización monomial de los estados estacionario en términos de las concentraciones e, f, s_1^1, s_2^1 (3.1.4) en las leyes de conservación (3.1.2). Escribimos este sistema en forma matricial:

$$C \begin{pmatrix} e & f & s_1^1 & s_2^1 & s_1^1 f & s_2^1 f & s_1^1 f e^{-1} & s_2^1 f (s_1^1)^{-1} & 1 \end{pmatrix}^t = 0,$$

donde la matriz de coeficientes $C \in \mathbb{R}^{4 \times 9}$ es igual a:

$$C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & K_1 G_1 & 0 & 0 & 0 & -E_{tot} \\ 0 & 1 & 0 & 0 & L_1 & L_2 & 0 & 0 & -F_{tot} \\ 0 & 0 & 1 & 0 & K_1 G_1 + L_1 & K_2 G_2 & G_1 & 0 & -S_{1,tot} \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & K_2 G_2 + L_2 & 0 & G_2 & -S_{2,tot} \end{pmatrix}. \quad (3.1.7)$$

Si ordenamos las variables como antes, e, f, s_1^1, s_2^1 , el soporte del sistema es:

$$\mathcal{A} = \{(1, 0, 0, 0), (0, 1, 0, 0), (0, 0, 1, 0), (0, 0, 0, 1), (0, 1, 1, 0), \\ (0, 1, 0, 1), (-1, 1, 1, 0), (0, 1, -1, 1), (0, 0, 0, 0)\}.$$

Queremos encontrar dos 4-símplices positivamente decorados con vértices en \mathcal{A} que compartan una faceta. Por ejemplo, tomamos los símplices

$$\Delta_1 = \{(1, 0, 0, 0), (0, 0, 0, 1), (0, 1, 1, 0), (0, 1, 0, 1), (0, 0, 0, 0)\}, \\ \Delta_2 = \{(1, 0, 0, 0), (0, 1, 1, 0), (0, 1, 0, 1), (0, 1, -1, 1), (0, 0, 0, 0)\}.$$

Es directo chequear que ambos símplices son positivamente decorados por C si $A_1 + 1 > A_2$ y $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4 > 0$, o si $A_1 + 1 < A_2$ y $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4 < 0$, como en el enunciado.

Dado $h \in \mathcal{C}_{\Delta_1, \Delta_2}$, por el Teorema 2.2.11, existe $t_0 \in \mathbb{R}_+$ tal que para todo $0 < t < t_0$, el número de soluciones positivas (no degeneradas) del sistema escalado:

$$\begin{aligned} t^{h_1} e + t^{h_5} K_1 G_1 s_1^1 f - t^{h_9} E_{tot} &= 0, \\ t^{h_2} f + t^{h_5} L_1 f s_1^1 + t^{h_6} L_2 f s_2^1 - t^{h_9} F_{tot} &= 0, \\ t^{h_3} s_1^1 + t^{h_7} G_1 \frac{s_1^1 f}{e} + t^{h_5} (K_1 G_1 + L_1) s_1^1 f + t^{h_6} K_2 G_2 s_2^1 f - t^{h_9} S_{1,tot} &= 0, \\ t^{h_4} s_2^1 + t^{h_8} G_2 \frac{s_2^1 f}{s_1^1} + t^{h_6} (K_2 G_2 + L_2) s_2^1 f - t^{h_9} S_{2,tot} &= 0, \end{aligned} \quad (3.1.8)$$

es al menos dos. Si pensamos al vector h como una función $\mathcal{A} \rightarrow \mathbb{R}$ (definida por $h(a_j) = h_j$), entonces $h_1 = h(1, 0, 0, 0)$, $h_2 = h(0, 1, 0, 0)$, $h_3 = h(0, 0, 1, 0)$, $h_4 = h(0, 0, 0, 1)$, $h_5 = h(0, 1, 1, 0)$, $h_6 = h(0, 1, 0, 1)$, $h_7 = h(-1, 1, 1, 0)$, $h_8 = h(0, 1, -1, 1)$ y $h_9 = h(0, 0, 0, 0)$. Sean φ_1 y φ_2 las funciones lineales afines que coinciden con h en los símplices Δ_1 y Δ_2 respectivamente. Tomemos $h_1 = h_4 = h_5 = h_6 = h_9 = 0$. Entonces $\varphi_1 = 0$, $h_8 > 0$ y φ_2 está definida por $\varphi_2(x, y, z, w) = h_8 y - h_8 z - h_8 w$. Más aún,

$$\begin{aligned} 0 < h_2, \quad \varphi_2(0, 1, 0, 0) &= h_8 < h_2, \\ 0 < h_3, \quad \varphi_2(0, 0, 1, 0) &= -h_8 < h_3, \\ 0 < h_7, \quad \varphi_2(-1, 1, 1, 0) &= 0 < h_7, \end{aligned}$$

donde en el caso en que h_2, h_3 y h_7 sean genéricos h definiría una triangulación.

Si cambiamos las variables $\bar{f} = t^{h_2} f$, $\bar{s}_1^1 = t^{h_3} s_1^1$, obtenemos las siguientes ecuaciones polinomiales (de Laurent):

$$\begin{aligned} e + t^{-h_2-h_3} K_1 G_1 \bar{s}_1^1 \bar{f} - E_{tot} &= 0, \\ \bar{f} + t^{-h_2-h_3} L_1 \bar{f} \bar{s}_1^1 + t^{-h_2} L_2 \bar{f} s_2^1 - F_{tot} &= 0, \\ \bar{s}_1^1 + t^{h_7-h_2-h_3} G_1 \frac{\bar{s}_1^1 \bar{f}}{e} + t^{-h_2-h_3} (K_1 G_1 + L_1) \bar{s}_1^1 \bar{f} + t^{-h_2} K_2 G_2 s_2^1 \bar{f} - S_{1,tot} &= 0, \\ s_2^1 + t^{h_8+h_3-h_2} G_2 \frac{s_2^1 \bar{f}}{\bar{s}_1^1} + t^{-h_2} (K_2 G_2 + L_2) s_2^1 \bar{f} - S_{2,tot} &= 0. \end{aligned} \quad (3.1.9)$$

Se puede verificar que si escalamos las constantes:

$$t^{-h_7} K_1, t^{-h_3-h_8} K_2, t^{-h_2-h_3} L_1, t^{-h_2} L_2, \quad (3.1.10)$$

y mantenemos fijos los valores de k_{cat_1} , k_{cat_2} , ℓ_{cat_1} y ℓ_{cat_2} y los valores totales E_{tot} , F_{tot} , $S_{1,\text{tot}}$ y $S_{2,\text{tot}}$, la intersección de la variedad de estados estacionarios y las leyes de conservación con esas constantes de conservación total, el sistema que describe los estados estacionarios positivos de la red correspondiente es el sistema (3.1.9).

Es fácil chequear que para obtener el escalamiento en (3.1.10), es suficiente reescalar las constantes originales como sigue: $t^{-h_7} k_{\text{on}_1}$, $t^{-h_3-h_8} k_{\text{on}_2}$, $t^{-h_2-h_3} \ell_{\text{on}_1}$ y $t^{-h_2} \ell_{\text{on}_2}$. Entonces, para esas elecciones de constantes el sistema tiene al menos dos estados estacionarios positivos. La última parte del enunciado sigue de desigualdades que definen el cono $\mathcal{C}_{\Delta_1, \Delta_2}$ de alturas que inducen subdivisiones regulares de \mathcal{A} que contienen a Δ_1 y Δ_2 y el Teorema 2.2.13. Por ejemplo, podemos chequear que $\mathcal{C}_{\Delta_1, \Delta_2}$ está definido por seis desigualdades. Podemos escribir:

$$\mathcal{C}_{\Delta_1, \Delta_2} = \{h = (h_1, \dots, h_8) \in \mathbb{R}^8 : \langle m_r, h \rangle > 0, r = 1, \dots, 6\},$$

donde

$$\begin{aligned} m_1 &= (0, 1, 0, 1, 0, -1, 0, 0, -1), & m_2 &= (0, 0, 1, -1, -1, 1, 0, 0, 0), \\ m_3 &= (1, 0, 0, 0, -1, 0, 1, 0, -1), & m_4 &= (0, 0, 0, 1, 1, -2, 0, 1, -1), \\ m_5 &= (0, 1, 0, 0, -1, 1, 0, -1, 0), & m_6 &= (0, 0, 1, 0, 0, -1, 0, 1, -1). \end{aligned}$$

Por el Teorema 2.2.13, existen $M_1, \dots, M_6 > 0$ tal que para todo $\gamma = (\gamma_1, \dots, \gamma_9)$ en el abierto

$$U = \{\gamma \in \mathbb{R}_{>0}^9 : \gamma^{m_r} < M_r, r = 1, \dots, 6\},$$

el sistema

$$\begin{aligned} \gamma_1 e + \gamma_5 K_1 G_1 s_1^1 f - \gamma_9 E_{\text{tot}} &= 0, \\ \gamma_2 f + \gamma_5 L_1 f s_1^1 + \gamma_6 L_2 f s_2^1 - \gamma_9 F_{\text{tot}} &= 0, \\ \gamma_3 s_1^1 + \gamma_7 G_1 \frac{s_1^1 f}{e} + \gamma_5 (K_1 G_1 + L_1) s_1^1 f + \gamma_6 K_2 G_2 s_2^1 f - \gamma_9 S_{1,\text{tot}} &= 0, \\ \gamma_4 s_2^1 + \gamma_8 G_2 \frac{s_2^1 f}{s_1^1} + \gamma_6 (K_2 G_2 + L_2) s_2^1 f - \gamma_9 S_{2,\text{tot}} &= 0, \end{aligned} \quad (3.1.11)$$

tiene al menos dos soluciones positivas. Si tomamos $\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = \gamma_4 = \gamma_9 = 1$, y denotamos por $\beta_1 = \frac{\gamma_5}{\gamma_7}$, $\beta_2 = \frac{\gamma_6}{\gamma_8}$, $\eta_1 = \gamma_5$ y $\eta_2 = \gamma_6$, las condiciones tal que γ pertenece a U son equivalentes a las condiciones (3.1.6), y es fácil chequear que los estados estacionarios de la red luego del reescalamiento de los parámetros dados k_{on_0} , k_{on_1} , ℓ_{on_0} y ℓ_{on_1} por $\beta_1 k_{\text{on}_1}$, $\beta_2 k_{\text{on}_2}$, $\eta_1 \ell_{\text{on}_1}$ y $\eta_2 \ell_{\text{on}_2}$ da lugar al sistema (3.1.11). \square

Ejemplo 3.1.2. Notemos que las desigualdades en el enunciado del Teorema 3.1.1 son claramente compatibles. Por ejemplo, las desigualdades se satisfacen si tomamos en el primer caso $\frac{\ell_{\text{cat}_1}}{k_{\text{cat}_1}} = 1$, $\frac{\ell_{\text{cat}_2}}{k_{\text{cat}_2}} = 1$, $E_{\text{tot}} = F_{\text{tot}} = 20$, $S_{1,\text{tot}} = S_{2,\text{tot}} = 30$. Obtendremos en este caso un valor de t tal que el sistema (3.1.9) tiene dos o más soluciones

positivas, usando Singular [25], con la librería “signcond.lib” implementada por E. Tobis.

Fijemos por ejemplo $h_2 = 2$, $h_3 = 1$, $h_7 = 1$, $h_8 = 1$, $K_1 = 1$, $K_2 = 1$, $L_1 = 1$ y $L_2 = 1$. Tenemos entonces que $G_1 = 1$ y $G_2 = 1$. Si tomamos $t = \frac{1}{24}$, el sistema tiene 3 soluciones positivas, chequeado con el siguiente código:

```
>LIB "signcond.lib";
>ring r=(0,t), (x,y,z,w), dp;
>poly f1=x+t^3*y*z-20;
>poly f2=y+t^3*y*z+t^2*y*w-20;
>poly f3=x*z+t^2*z*y+t^3*2*y*z*x+t^2*y*w*x-30*x;
>poly f4=z*w+y*w+t^2*y*z*w-30*z;
>poly g1=subst(f1,t,24);
>poly g2=subst(f2,t,24);
>poly g3=subst(f3,t,24);
>poly g4=subst(f4,t,24);
>ideal i=g1,g2,g3,g4;
>ideal j=std(i);
>firstoct(j);
3
```

Aquí $x = e$, $y = \bar{f}$, $z = \bar{s}_1^1$ y $w = s_2^1$. Si tomamos un valor levemente mayor $t = \frac{1}{23}$, podemos chequear de igual manera que el sistema correspondiente tiene una sola solución positiva. Este procedimiento es simbólico y por lo tanto certificado, a diferencia de los algoritmos numéricos para calcular raíces que pueden verse afectadas por inestabilidad numérica. Se basa en algoritmos descritos en [4].

3.2. Cascadas enzimáticas con n niveles

Ahora aplicamos nuestros resultados al caso general de una cascada enzimática de n niveles, donde tenemos n ciclos de fosforilación, como en la Figura 3.3, bajo la hipótesis de que hay (al menos) dos niveles que comparten la misma fosfatasa. Separamos nuestro estudio en dos casos: el caso en que la misma fosfatasa aparece en dos niveles consecutivos (Teorema 3.2.1) y el caso donde los niveles que comparten la fosfatasa no son consecutivos (Teorema 3.2.3).

La dificultad de lidiar con estas redes es que los polinomios simplificados que obtenemos para describir los estados estacionarios en una clase de compatibilidad estequiométrica dada dependen de un número de variables que crecen linealmente con n y la matriz de coeficientes correspondiente no tiene entradas genéricas. No obstante, somos capaces de detectar dos símplices en estos espacios de dimensión grande que comparten una faceta, que están decorados positivamente por la matriz (enorme) de coeficientes.

Primero establecemos la notación.

3.2.1. Nuestro marco

Usando la notación de la Figura 3.3, llamamos S_i^0, S_i^1 a las proteínas sustrato del nivel i -ésimo, para $i = 1, \dots, n$. Como antes, el superíndice puede ser interpretado como la ausencia (0) o la presencia (1) de un grupo fosfato en el sustrato. La fosforilación en el primer nivel está catalizado por la enzima S_0^1 . La proteína activada S_i^1 en el i -ésimo nivel actúa como la enzima modificadora en el $(i + 1)$ -ésimo nivel. La defosforilación en el i -ésimo nivel es llevada a cabo por la fosfatasa F_i . Algunas de estas F_i pueden ser la misma especie, esto es, la misma especie fosfatasa puede reaccionar en distintos niveles.

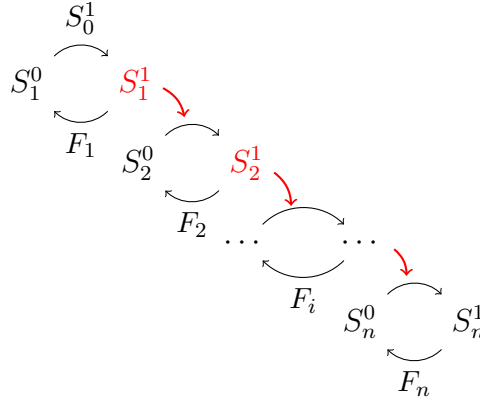
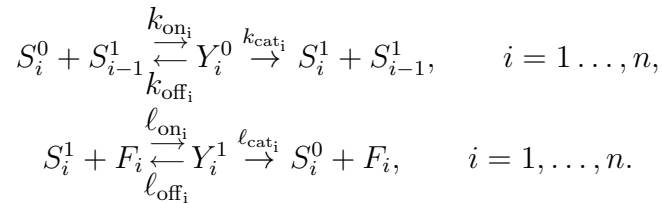


Figura 3.3: Cascada enzimática con n niveles.

Asumimos el siguiente esquema de reacciones:



Denotamos por $\mathcal{F} = \{P_1, \dots, P_r\}$ al conjunto de fosfatasas distintas que aparecen en la red. En este caso tenemos $4n + r + 1$ especies químicas: $S_0^1, S_1^0, S_1^1, S_2^0, S_2^1, \dots, S_n^0, S_n^1, P_1, P_2, \dots, P_r, Y_1^0, Y_1^1, Y_2^0, Y_2^1, \dots, Y_n^0, Y_n^1$. Denotamos la concentración de las especies con letras minúsculas. Para cada $j = 1, \dots, r$, llamamos $\Lambda_j = \{i \in \{1, \dots, n\} : F_i = P_j\}$ y consideramos la función $j: \{1, \dots, n\} \rightarrow \{1, \dots, r\}$, definida por $j(i) = j$ si $F_i = P_j$.

El sistema dinámico asociado a la red con cinética de acción de masas es igual a:

$$\begin{aligned}
\frac{ds_i^0}{dt} &= -k_{\text{on}_i} s_i^0 s_{i-1}^1 + k_{\text{off}_i} y_i^0 + \ell_{\text{cat}_i} y_i^1, \quad i = 1, \dots, n, \\
\frac{ds_i^1}{dt} &= k_{\text{cat}_i} y_i^0 - \ell_{\text{on}_i} s_i^1 p_{j(i)} + \ell_{\text{off}_i} y_i^1 - k_{\text{on}_{i+1}} s_{i+1}^0 s_i^1 + (k_{\text{off}_{i+1}} + k_{\text{cat}_{i+1}}) y_{i+1}^0, \quad i = 1, \dots, n-1, \\
\frac{ds_n^1}{dt} &= k_{\text{cat}_n} y_n^0 - \ell_{\text{on}_n} s_n^1 p_{j(n)} + \ell_{\text{off}_n} y_n^1, \\
\frac{dy_i^0}{dt} &= k_{\text{on}_i} s_i^0 s_{i-1}^1 - (k_{\text{off}_i} + k_{\text{cat}_i}) y_i^0, \quad i = 1, \dots, n, \\
\frac{dy_i^1}{dt} &= \ell_{\text{on}_i} s_i^1 p_{j(i)} - (\ell_{\text{off}_i} + \ell_{\text{cat}_i}) y_i^1, \quad i = 1, \dots, n, \\
\frac{ds_0^1}{dt} &= -\frac{dy_1^0}{dt}, \quad \frac{dp_j}{dt} = -\sum_{i \in \Lambda_j} \frac{dy_i^1}{dt}, \quad j = 1, \dots, r.
\end{aligned}$$

El espacio de formas lineales que producen leyes de conservación tiene dimensión $n + r + 1$, y podemos considerar las siguientes $n + r + 1$ leyes de conservación linealmente independientes:

$$\begin{aligned}
s_0^1 + y_1^0 &= S_{0,tot}, \\
s_i^0 + s_i^1 + y_i^0 + y_i^1 + y_{i+1}^0 &= S_{i,tot}, \quad i = 1, \dots, n-1, \\
s_n^0 + s_n^1 + y_n^0 + y_n^1 &= S_{n,tot}, \\
p_j + \sum_{i \in \Lambda_j} y_i^1 &= P_{j,tot}, \quad j = 1, \dots, r.
\end{aligned} \tag{3.2.1}$$

Nuevamente, siguiendo el procedimiento general descrito en [86], podemos encontrar ecuaciones binomiales que describen la concentración de las especies en estado estacionario. La concentración de las especies intermedias satisfacen las siguientes ecuaciones binomiales:

$$y_i^0 - K_i s_{i-1}^1 s_i^0 = 0, \quad i = 1, \dots, n, \quad y_i^1 - L_i p_{j(i)} s_i^1 = 0, \quad i = 1, \dots, n,$$

donde $K_i = \frac{k_{\text{on}_i}}{k_{\text{off}_i} + k_{\text{cat}_i}}$, $i = 1, \dots, n$, $L_i = \frac{\ell_{\text{on}_i}}{\ell_{\text{off}_i} + \ell_{\text{cat}_i}}$, $i = 1, \dots, n$. Los siguientes binomios pueden ser elegidos (algorítmicamente) así:

$$\tau_i s_i^0 s_{i-1}^1 - \nu_i s_i^1 p_{j(i)} = 0, \quad i = 1, \dots, n,$$

donde $\tau_i = k_{\text{cat}_i} K_i$, $\nu_i = \ell_{\text{cat}_i} L_i$, $i = 1, \dots, n$.

Como en el caso anterior de dos niveles, podemos parametrizar los estados estacionarios positivos con monomios. Por ejemplo, podemos escribir las concentraciones de todas las especies en términos de s_i^1 , para $i = 0, 1, \dots, n$ y p_1, \dots, p_r :

$$\begin{aligned}
s_i^0 &= G_i \frac{s_i^1 p_{j(i)}}{s_{i-1}^1}, \quad i = 1, \dots, n, \\
y_i^0 &= K_i G_i s_i^1 p_{j(i)}, \quad i = 1, \dots, n, \\
y_i^1 &= L_i s_i^1 p_{j(i)}, \quad i = 1, \dots, n,
\end{aligned}$$

donde $G_i = \frac{\nu_i}{\tau_i}$ para todo $i = 1, \dots, n$.

3.2.2. Enunciados de nuestros resultados principales

Supongamos primero que hay dos niveles consecutivos $i_0, i_0 + 1$, $1 \leq i_0 \leq n - 1$, con la misma fosfatasa F , es decir, $P_{j(i_0)} = P_{j(i_0+1)}$, y con ninguna restricción en los otros niveles. Como en (3.1.5), denotaremos para cada $j = 1, \dots, n$:

$$A_j = \frac{\ell_{\text{cat}_j}}{k_{\text{cat}_j}}. \quad (3.2.2)$$

Sean $\alpha_{1,i_0}, \alpha_{2,i_0}, \alpha_{3,i_0}$ y α_{4,i_0} como en el caso $n = 2$, pero estas constantes corresponden a restringirnos a los dos niveles i_0 y $i_0 + 1$. Esto es

$$\begin{aligned} \alpha_{1,i_0} &= \frac{S_{i_0,tot}}{F_{tot}} - A_{i_0+1}, \\ \alpha_{2,i_0} &= (A_{i_0} + 1) - \frac{S_{i_0,tot}}{F_{tot}}, \\ \alpha_{3,i_0} &= \frac{A_{i_0} + 1 - A_{i_0+1}}{A_{i_0}} \frac{S_{i_0-1,tot}}{F_{tot}} - \left(\frac{S_{i_0,tot}}{F_{tot}} - A_{i_0+1} \right), \\ \alpha_{4,i_0} &= \frac{A_{i_0} + 1 - A_{i_0+1}}{A_{i_0+1} + 1} \frac{S_{i_0+1,tot}}{F_{tot}} - \left(A_{i_0} + 1 - \frac{S_{i_0,tot}}{F_{tot}} \right), \end{aligned}$$

donde el valor de E_{tot} del caso $n = 2$ corresponde ahora al valor de $S_{i_0-1,tot}$ y $F_{tot} = P_{j(i_0),tot} = P_{j(i_0+1),tot}$. Tenemos el siguiente resultado:

Teorema 3.2.1. *Supongamos $n \geq 3$, y supongamos que hay dos niveles consecutivos $i_0, i_0 + 1$, con $1 \leq i_0 \leq n - 1$, con la misma fosfatasa y con ninguna restricción en los otros niveles. Sean A_{i_0}, A_{i_0+1} como en (3.2.2). Supongamos que las constantes de reacción cumplen*

$$A_{i_0} + 1 > A_{i_0+1} \quad (3.2.3)$$

y que las constantes de conservación total satisfacen las desigualdades

$$\alpha_{1,i_0}, \alpha_{2,i_0}, \alpha_{3,i_0}, \alpha_{4,i_0} > 0,$$

es decir:

$$\begin{aligned} A_{i_0} + 1 > \frac{S_{i_0,tot}}{F_{tot}} > A_{i_0+1}, \quad \frac{S_{i_0-1,tot}}{F_{tot}} > \left(\frac{S_{i_0,tot}}{F_{tot}} - A_{i_0+1} \right) \frac{A_{i_0}}{A_{i_0} + 1 - A_{i_0+1}}, \\ \frac{S_{i_0+1,tot}}{F_{tot}} > \left(A_{i_0} + 1 - \frac{S_{i_0,tot}}{F_{tot}} \right) \frac{A_{i_0+1} + 1}{A_{i_0} + 1 - A_{i_0+1}}, \end{aligned}$$

o satisfacen las desigualdades

$$A_{i_0} + 1 < A_{i_0+1}, \quad \alpha_{1,i_0}, \alpha_{2,i_0}, \alpha_{3,i_0}, \alpha_{4,i_0} < 0.$$

Entonces, existe un reescalamiento de las constantes $k_{on_i}, i = 1, \dots, n$ y $\ell_{on_i}, i = 1, \dots, n$, tal que el sistema tiene al menos dos estados estacionarios positivos.

Daremos un reescalamiento explícito en la prueba.

Observación 3.2.2. En el enunciado del Teorema 3.2.1 damos condiciones que son similares a las del caso $n = 2$, pero que dependen de las constantes de reacción de los niveles i_0 y $i_0 + 1$ y las constantes de conservación total. Nuevamente, estos dos conjuntos de desigualdades en el enunciado del Teorema 3.2.1 son claramente compatibles.

Para $n \geq 3$, no sólo hay un aumento en el número de variables sino también en el número de leyes de conservación. La idea del Teorema 3.2.1 es extender los símlices que aparecen en la prueba del Teorema 3.1.1 a símlices en un espacio de mayor dimensión, mostrando que las condiciones para que estos nuevos símlices sean positivamente decorados son básicamente las mismas.

El otro caso es cuando los niveles que comparten una fosfatasa no son consecutivos. Supongamos que $i_1 < i_2$ son dos niveles no consecutivos que comparten la misma fosfatasa. Supongamos además que no hay otros niveles entre ellos que compartan fosfatasa (de otro modo, estaríamos en las hipótesis del caso anterior o podríamos elegir los índices de estos otros niveles). Esto es, existen i_1, i_2 , con $1 \leq i_1 < i_1 + 1 < i_2 \leq n$, tal que $P_{j(i_1)} = P_{j(i_2)} = F$, y $P_{j(i)}$ para $i = i_1 + 1, \dots, i_2 - 1$ son todas especies distintas y diferentes de F . No imponemos restricciones en las fosfatasas de los niveles restantes $1, \dots, i_1 - 1, i_2 + 1, \dots, n$.

Consideremos las siguientes funciones racionales β_{1,i_1,i_2} , β_{2,i_1,i_2} , β_{3,i_1,i_2} y β_{4,i_1,i_2} que dependen de las constantes de reacción catalíticas y las constantes de conservación total:

$$\begin{aligned}\beta_{1,i_1,i_2} &= \frac{S_{i_1-1,tot}}{S_{i_1,tot}} - \frac{A_{i_1}}{A_{i_1+1}}, \\ \beta_{2,i_1,i_2} &= (A_{i_1} + 1) - \frac{S_{i_1,tot}}{F_{tot}}, \\ \beta_{3,i_1,i_2} &= \frac{S_{i_2-1,tot}}{F_{tot}} - (A_{i_1} + 1) \frac{S_{i_2,tot}}{F_{tot}}, \\ \beta_{4,i_1,i_2} &= \frac{S_{i_1,tot}}{F_{tot}} - \left(\frac{A_{i_1} + 1}{A_{i_2} + 1} \right) \left(A_{i_2} + 1 - \frac{S_{i_2,tot}}{F_{tot}} \right),\end{aligned}$$

donde $F_{tot} = P_{j(i_1),tot} = P_{j(i_2),tot}$.

Tenemos entonces:

Teorema 3.2.3. *Supongamos $n \geq 3$, y supongamos que existen niveles i_1, i_2 , con $1 \leq i_1 < i_1 + 1 < i_2 \leq n$, tal que $P_{j(i_1)} = P_{j(i_2)} = F$, $P_{j(i)}$ para $i = i_1 + 1, \dots, i_2 - 1$ son todas distintas entre sí y diferentes de F , y con ninguna restricción en las fosfatasas de los niveles $1, \dots, i_1 - 1, i_2 + 1, \dots, n$. Supongamos que las constantes de reacción y constantes de conservación total satisfacen*

$$\beta_{1,i_1,i_2}, \beta_{2,i_1,i_2}, \beta_{3,i_1,i_2}, \beta_{4,i_1,i_2} > 0.$$

Entonces, existe un reescalamiento en las constantes $k_{on_i}, i = 1, \dots, n$ y $\ell_{on_i}, i = 1, \dots, n$, tal que el sistema tiene al menos dos estados estacionarios positivos.

De nuevo, daremos un reescalamiento explícito en la demostración.

Observación 3.2.4. Las desigualdades en el enunciado del Teorema 3.2.3 son compatibles. Estas tienen un sabor similar, pero son diferentes a las condiciones que definen las regiones de multiestacionariedad en los Teoremas 3.1.1 y 3.2.1.

3.2.3. La prueba del Teorema 3.2.1

Demostración del Teorema 3.2.1. Sin pérdida de generalidad, supongamos que la fosfatasa en los niveles i_0 y $i_0 + 1$ es la fosfatasa P_1 , que llamamos F . En (3.2.1) mostramos que podemos parametrizar los estados estacionarios positivos en términos de las concentraciones s_i^1 , para $i = 0, \dots, n$, f (usamos f en lugar de p_1) y p_i , para $i = 2, \dots, r$. Para evitar notación innecesaria, en esta prueba llamaremos $s_i = s_i^1$ para todo $i = 0, \dots, n$.

Consideremos el siguiente conjunto de monomios:

$$\mathcal{M} = \{s_{i_0-1}, f, s_{i_0}, s_{i_0+1}, s_{i_0}f, s_{i_0+1}f, s_{i_0}f(s_{i_0-1})^{-1}, s_{i_0+1}f(s_{i_0})^{-1}, 1\}.$$

Estos monomios aparecen en la parametrización de las concentraciones en estado estacionario de las especies en los niveles i_0 y $i_0 + 1$. Ahora, consideremos el conjunto

$$\mathcal{M}' = \mathcal{M} \cup \{s_0, s_1, \dots, s_{i_0-2}, s_{i_0+2}, \dots, s_n, p_2, \dots, p_r\}.$$

Y consideremos además el conjunto de todos los monomios que aparecen en la parametrización:

$$\begin{aligned} \mathcal{M}'' = \mathcal{M}' \cup \{ & s_1 p_{j(1)}, \dots, s_{i_0-1} p_{j(i_0-1)}, s_{i_0+2} p_{j(i_0+2)}, \dots, s_n p_{j(n)}, s_1 p_{j(1)} (s_0)^{-1}, \dots \\ & \dots, s_{i_0-1} p_{j(i_0-1)} (s_{i_0-2})^{-1}, s_{i_0+2} p_{j(i_0+2)} (s_{i_0+1})^{-1}, \dots, s_n p_{j(n)} (s_{n-1})^{-1} \}. \end{aligned}$$

Tenemos $n + r + 1$ variables: $s_0, s_1, \dots, s_n, f, p_2, \dots, p_r$. Consideremos las variables con el orden anterior. Sean $\mathcal{A}, \mathcal{A}', \mathcal{A}'' \subset \mathbb{R}^{n+r+1}$ los conjuntos correspondientes a los soportes de los conjuntos $\mathcal{M}, \mathcal{M}', \mathcal{M}''$ respectivamente, esto es, los exponentes de los monomios en cada conjunto.

Consideremos el orden en \mathcal{A}'' dado por el orden en el que construimos \mathcal{M}'' : primero consideramos los exponentes correspondientes a monomios en \mathcal{M} (en ese orden), luego los exponentes correspondientes a los monomios que agregamos para obtener \mathcal{M}' (en ese orden), y luego el resto de los exponentes, en el mismo orden como enumeramos antes. Tenemos $3n + r + 2$ monomios.

Como en el caso $n = 2$, reemplazamos la parametrización monomial en las leyes de conservaciones (3.2.1) y escribimos este sistema en una forma matricial. Llamamos $C \in \mathbb{R}^{(n+r+1) \times (3n+r+2)}$ a la matriz de coeficientes del sistema polinomial resultante.

Queremos encontrar dos símlices con vértices en \mathcal{A}'' que compartan una faceta. Inspirados en los 4-símlices que elegimos para el caso $n = 2$, tomamos los siguientes $(n + r + 1)$ -símlices:

$$\begin{aligned} \Delta_1 &= \{e_{i_0}, e_{i_0+1} + e_{n+2}, e_{i_0+2} + e_{n+2}, e_{i_0+2}, 0\} \cup (\mathcal{A}' \setminus \mathcal{A}), \\ \Delta_2 &= \{e_{i_0}, e_{i_0+1} + e_{n+2}, e_{i_0+2} + e_{n+2}, e_{i_0+2} + e_{n+2} - e_{i_0+1}, 0\} \cup (\mathcal{A}' \setminus \mathcal{A}). \end{aligned}$$

donde e_i denota al i -ésimo vector canónico de \mathbb{R}^{n+r+1} . Notemos que los puntos $e_{i_0}, e_{i_0+2}, e_{i_0+1} + e_{n+2}, e_{i_0+2} + e_{n+2}, 0$ corresponden a los monomios $s_{i_0-1}, s_{i_0+1}, s_{i_0}f, s_{i_0+1}f, 1$, y los puntos $e_{i_0}, e_{i_0+1} + e_{n+2}, e_{i_0+2} + e_{n+2}, e_{i_0+2} + e_{n+2} - e_{i_0+1}, 0$, corresponden a los monomios $s_{i_0-1}, s_{i_0}f, s_{i_0+1}f, s_{i_0+1}f(s_{i_0})^{-1}, 1$ que están en correspondencia con los puntos de los símlices en la prueba del Teorema 3.1.1.

Consideremos primero las ecuaciones correspondientes a leyes de conservación con constantes de conservación total $S_{i_0-1,tot}$, F_{tot} , $S_{i_0,tot}$, $S_{i_0+1,tot}$ y luego las ecuaciones correspondientes a las constantes $S_{0,tot}$, \dots , $S_{i_0-2,tot}$, $S_{i_0+2,tot}, \dots$, $S_{n,tot}$, $P_{2,tot}, \dots$, $P_{n,tot}$. Las submatrices de C restringidas a las columnas correspondientes al símplice Δ_j , para $j = 1, 2$, son iguales a:

$$C_{\Delta_j} = \left(\begin{array}{cccc|c} & & C_j & & 0 \\ \hline 0 & \dots & 0 & -S_{0,tot} & \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \\ 0 & \dots & 0 & -S_{i_0-2,tot} & \\ 0 & \dots & 0 & -S_{i_0+2,tot} & \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \\ 0 & \dots & 0 & -S_{n,tot} & \\ 0 & \dots & 0 & -P_{2,tot} & \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \\ 0 & \dots & 0 & -P_{r,tot} & \\ \hline & & & & \text{Id}_{n+r-3} \end{array} \right),$$

donde C_1 es la submatriz con columnas correspondientes los exponentes $\{e_{i_0}, e_{i_0+1} + e_{n+2}, e_{i_0+2} + e_{n+2}, e_{i_0+2}, 0\}$ y C_2 es la submatriz con columnas correspondientes los exponentes $\{e_{i_0}, e_{i_0+1} + e_{n+2}, e_{i_0+2} + e_{n+2}, e_{i_0+2} + e_{n+2} - e_{i_0+1}, 0\}$, esto es:

$$C_j = \begin{pmatrix} 1 & K_{i_0}G_{i_0} & 0 & 0 & -S_{i_0-1,tot} \\ 0 & L_{i_0} & L_{i_0+1} & 0 & -F_{tot} \\ 0 & K_{i_0}G_{i_0} + L_{i_0} & K_{i_0+1}G_{i_0+1} & 0 & -S_{i_0,tot} \\ 0 & 0 & K_{i_0+1}G_{i_0+1} + L_{i_0+1} & (C_j)_{44} & -S_{i_0+1,tot} \end{pmatrix},$$

donde $(C_1)_{44} = 1$ y $(C_2)_{44} = G_{i_0+1}$.

Notemos que C_{Δ_j} es positivamente generada si y sólo si C_j es positivamente generada, para $j = 1, 2$. Además, C_1 y C_2 son positivamente generadas si y sólo si las condiciones del enunciado valen, es decir, $A_{i_0} + 1 > A_{i_0+1}$ y $\alpha_{1,i_0}, \alpha_{2,i_0}, \alpha_{3,i_0}, \alpha_{4,i_0} > 0$; o $A_{i_0} + 1 < A_{i_0+1}$ y $\alpha_{1,i_0}, \alpha_{2,i_0}, \alpha_{3,i_0}, \alpha_{4,i_0} < 0$.

Dado $h \in C_{\Delta_1, \Delta_2}$, por el Teorema 2.2.11 existe $t_0 \in \mathbb{R}_{>0}$ tal que para todo $0 < t < t_0$, el número de soluciones positivas (no degeneradas) del sistema escalado, esto es, el sistema con el mismo soporte \mathcal{A}'' y matriz de coeficientes C_t con $(C_t)_{ij} = t^{h(\alpha_j)} c_{ij}$, con $\alpha_j \in \mathcal{A}''$ y $C = (c_{ij})$, es al menos dos. Este sistema tiene la siguiente forma. Llamemos $x = (s_0, s_1, \dots, s_n, f, p_2, \dots, p_r)$ y notemos que cada coeficiente c_{ij} es una función racional del vector de constantes de reacción que llamamos $\kappa = (k_{on1}, \ell_{on1}, \dots)$. Para enfatizar esto, escribimos $c_{ij} = c_{ij}(\kappa)$. Más aún, llamando $\gamma_j = t^{h(\alpha_j)}$ para todo j , tenemos un sistema polinomial de Laurent de $n + r + 1$ ecuaciones en $n + r + 1$ variables:

$$\sum_j c_{ij}(\kappa) \gamma_j x^{\alpha_j} = 0, \quad i = 1, \dots, n + r + 1. \quad (3.2.4)$$

Ahora, la red que estamos considerando satisface las hipótesis del Teorema 2.5.2. Luego, existe un vector de constantes de reacción $\bar{\kappa}$ tal que el número de soluciones positivas del sistema (3.2.4) coincide con el número de soluciones positivas del

siguiente sistema:

$$\sum_j c_{ij}(\bar{\kappa}) x^{\alpha_j} = 0, \quad i = 1, \dots, n+r+1. \quad (3.2.5)$$

Ahora vamos a describir el vector asociado $\bar{\kappa}$ en una forma explícita. Primero describiremos ciertos elementos del cono $\mathcal{C}_{\Delta_1, \Delta_2}$. Denotamos por h_j a la altura correspondiente a $\alpha_j \in \mathcal{A}''$, para $j = 1, \dots, 3n+r+2$ (en el orden correspondiente a la construcción de \mathcal{M}'' que describimos antes). Sean φ_1 y φ_2 las funciones lineales afines que coinciden con h en los símlices Δ_1 y Δ_2 respectivamente. Podemos tomar las alturas de los puntos de Δ_1 como cero, esto es, $h_1 = h_4 = h_5 = h_6 = h_9 = 0$ y $h_j = 0$ para $j = 10, \dots, n+r+1$, y $h_8 > 0$ (la altura del punto restante de Δ_2 que no está en Δ_1). Entonces, $\varphi_1(x_1, \dots, x_{n+r+1}) = 0$ y $\varphi_2(x_1, \dots, x_{n+r+1}) = -h_8 x_{i_0+1} - h_8 x_{i_0+2} + h_8 x_{n+2}$. Más aún, h satisface $0 = \varphi_1(\alpha) < h(\alpha)$, para todo $\alpha \notin \Delta_1$ y $\varphi_2(\alpha) < h(\alpha)$, para todo $\alpha \notin \Delta_2$. Entonces, tenemos que:

$$\begin{aligned} h_8 < h_2, \quad 0 < h_3, \quad 0 < h_7, \\ h_j > 0, \quad \text{para } j = n+r+7, \dots, 3n+r+2, \\ h_8 < h_{n+r+6+j}, \quad \text{para } j \in \Lambda_1, \text{ con } j = 1, \dots, i_0-1, \\ h_8 < h_{n+r+4+j}, \quad \text{para } j \in \Lambda_1, \text{ con } j = i_0+2, \dots, n, \\ h_8 < h_{2n+r+4+j} \text{ para } j \in \Lambda_1, \text{ con } j = 1, \dots, i_0-1, \\ 2h_8 < h_{2n+r+4+i_0}, \text{ si } i_0+2 \in \Lambda_1, \text{ y } h_8 < h_{2n+r+2+j} \text{ para } j \in \Lambda_1, \text{ con } j = i_0+3, \dots, n. \end{aligned}$$

Cualquier elección de h que cumpla lo anterior define una subdivisión regular que contiene a Δ_1 y Δ_2 .

Si hacemos el cambio de variables $\bar{f} = t^{h_2} f$, $\bar{s}_{i_0} = t^{h_3} s_{i_0}$, consideramos las constantes:

$$\begin{aligned} \overline{K_{i_0}} &= t^{-h_7} K_{i_0}, \quad \overline{K_{i_0+1}} = t^{-h_3-h_8} K_{i_0+1}, \quad \overline{L_{i_0}} = t^{-h_2-h_3} L_{i_0}, \quad \overline{L_{i_0+1}} = t^{-h_2} L_{i_0+1}, \\ \overline{K_i} &= t^{h_{n+r+6+i}-h_{2n+r+4+i}} K_i, \quad i = 1, \dots, i_0-1, \\ \overline{K_i} &= t^{h_{n+r+4+i}-h_{2n+r+2+i}} K_i, \quad i = i_0+2, \dots, n, \\ \overline{L_i} &= t^{h_{n+r+6+i}-h_2} L_i, \quad \text{si } i \in \Lambda_1, \quad \overline{L_i} = t^{h_{n+r+6+i}} L_i, \quad \text{si } i \notin \Lambda_1, \quad \text{para } i = 1, \dots, i_0-1, \\ \overline{L_i} &= t^{h_{n+r+4+i}-h_2} L_i, \quad \text{if } i \in \Lambda_1, \quad \overline{L_i} = t^{h_{n+r+4+i}} L_i, \quad \text{si } i \notin \Lambda_1, \quad \text{para } i = i_0+2, \dots, n, \end{aligned} \quad (3.2.6)$$

y mantenemos fijos los valores de las constantes $k_{\text{cat}_{i_0}}$, $k_{\text{cat}_{i_0+1}}$, $\ell_{\text{cat}_{i_0}}$ y $\ell_{\text{cat}_{i_0+1}}$ y los totales $S_{i_0-1, \text{tot}}$, F_{tot} , $S_{i_0, \text{tot}}$ y $S_{i_0+1, \text{tot}}$, entonces las ecuaciones que definen los estados estacionarios positivos de la red con estas constantes es el sistema (3.2.5). Luego, la cascada que estamos considerando tiene al menos dos estados estacionarios positivos para estas constantes.

Para obtener el reescalamiento en (3.2.6), se puede chequear que es suficiente con reescalar las constantes originales como siguen:

$$\begin{aligned} \overline{k_{\text{on}_{i_0}}} &= t^{-h_7} k_{\text{on}_{i_0}}, \quad \overline{k_{\text{on}_{i_0+1}}} = t^{-h_3-h_8} k_{\text{on}_{i_0+1}}, \quad \overline{\ell_{\text{on}_{i_0}}} = t^{-h_2-h_3} \ell_{\text{on}_{i_0}}, \quad \overline{\ell_{\text{on}_{i_0+1}}} = t^{-h_2} \ell_{\text{on}_{i_0+1}}, \\ \overline{k_{\text{on}_i}} &= t^{h_{n+r+6+i}-h_{2n+r+4+i}} k_{\text{on}_i}, \quad i = 1, \dots, i_0-1, \\ \overline{k_{\text{on}_i}} &= t^{h_{n+r+4+i}-h_{2n+r+2+i}} k_{\text{on}_i}, \quad i = i_0+2, \dots, n, \\ \overline{\ell_{\text{on}_i}} &= t^{h_{n+r+6+i}-h_2} \ell_{\text{on}_i}, \quad \text{si } i \in \Lambda_1, \quad \overline{\ell_{\text{on}_i}} = t^{h_{n+r+6+i}} \ell_{\text{on}_i}, \quad \text{si } i \notin \Lambda_1, \quad \text{para } i = 1, \dots, i_0-1, \\ \overline{\ell_{\text{on}_i}} &= t^{h_{n+r+4+i}-h_2} \ell_{\text{on}_i}, \quad \text{si } i \in \Lambda_1, \quad \overline{\ell_{\text{on}_i}} = t^{h_{n+r+4+i}} \ell_{\text{on}_i}, \quad \text{si } i \notin \Lambda_1, \quad \text{para } i = i_0+2, \dots, n. \end{aligned}$$

□

3.2.4. La prueba del Teorema 3.2.3

Para simplificar y para fijar ideas, sólo presentamos la prueba en el caso en el que el primer y el último nivel tienen la misma fosfatasa F (esto es, $i_1 = 1, i_2 = n$), y en los otros niveles tienen todas distintas fosfatasas entre sí y diferentes de F . También presentamos un reescalamiento explícito para este caso. El caso general es similar, pero con notación más pesada.

Demostración del Teorema 3.2.3. Llamamos f a la concentración de la fosfatasa F , la fosfatasa que aparece en los niveles 1 y n , y llamamos $f_i = p_{j(i)}$ para $i = 2, \dots, n-1$. Por hipótesis, todas las variables f_i son distintas y diferentes de f . En (3.2.1) mostramos que podemos parametrizar los estados estacionarios positivos en términos de las concentraciones de s_i^1 , para $i = 0, \dots, n$, f y f_i , para $i = 2, \dots, n-1$. Para evitar notación innecesaria, en esta prueba también llamamos $s_i = s_i^1$ para todo $i = 0, \dots, n$.

Tenemos $2n$ variables, y consideremos estas $2n$ variables con el siguiente orden: $s_0, s_1, \dots, s_n, f, f_2, \dots, f_{n-1}$. En la parametrización monomial aparecen $4n+1$ monomios diferentes, y consideramos a estos monomios con este orden: $s_0, s_1, \dots, s_n, f, f_2, \dots, f_{n-1}, s_1 f, s_2 f_2, \dots, s_{n-1} f_{n-1}, s_n f, s_1 f(s_0)^{-1}, s_2 f_2(s_1)^{-1}, \dots, s_{n-1} f_{n-1}(s_{n-2})^{-1}, s_n f(s_{n-1})^{-1}, 1$.

Como en los casos anteriores, reemplazamos la parametrización monomial en las leyes de conservación y escribimos el sistema en forma matricial. Sea $C \in \mathbb{R}^{(2n) \times (4n+1)}$ la matriz de coeficientes de este sistema polinomial. Llamamos \mathcal{A} al soporte del sistema.

Queremos encontrar dos símlices en \mathcal{A} que compartan una faceta. Denotamos $\mathcal{B} \subset \mathcal{A}$ al conjunto de exponentes correspondientes a los monomios: $s_2 f_2(s_1)^{-1}, \dots, s_{n-2} f_{n-2}(s_{n-3})^{-1}, f_2, \dots, f_{n-1}$. Consideremos los siguientes símlices: Δ_1 dado por los exponentes de los monomios $s_0, s_1 f, s_n f, s_{n-1} f_{n-1}(s_{n-2})^{-1}, s_n, 1$, y los puntos en \mathcal{B} , y Δ_2 dado por los exponentes correspondientes a los monomios $s_0, s_1 f, s_n f, s_{n-1} f_{n-1}(s_{n-2})^{-1}, s_n f(s_{n-1})^{-1}, 1$ y los puntos en \mathcal{B} . Esto es:

$$\begin{aligned} \Delta_1 &= \{e_1, e_2 + e_{n+2}, e_{n+1} + e_{n+2}, e_n + e_{2n} - e_{n-1}, e_{n+1}, 0\} \cup \mathcal{B}, \\ \Delta_2 &= \{e_1, e_2 + e_{n+2}, e_{n+1} + e_{n+2}, e_n + e_{2n} - e_{n-1}, e_{n+1} + e_{n+2} - e_n, 0\} \cup \mathcal{B}, \end{aligned}$$

donde e_i denota al i -ésimo vector canónico de \mathbb{R}^{2n} .

Consideremos primero las ecuaciones correspondientes a las constantes de conservación total $S_{0,tot}, F_{tot}, S_{1,tot}, S_{n-1,tot}, S_{n,tot}$ y luego las ecuaciones correspondientes a las constantes $S_{2,tot}, \dots, S_{n-2,tot}, F_{2,tot}, \dots, F_{n-1,tot}$. Consideremos las submatrices de C restringidas a las columnas correspondientes a los símlices Δ_j para $j = 1, 2$, con un cambio en el orden de las columnas siguiendo el orden de los monomios en

cada símplice; la propiedad de ser positivamente generada se mantiene invariante:

$$C_{\Delta_j} = \left(\begin{array}{ccc|cc} & & C_j & & 0 & 0 \\ \hline 0 & \dots & 0 & -S_{2,tot} & & \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & G & 0 \\ 0 & \dots & 0 & -S_{n-2,tot} & & \\ \hline 0 & \dots & 0 & -F_{2,tot} & & \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & 0 & \text{Id}_{n-2} \\ 0 & \dots & 0 & -F_{n-1,tot} & & \end{array} \right),$$

donde $G \in \mathbb{R}^{(n-3) \times (n-3)}$ es la matriz diagonal con $G_{ii} = G_{i+1}$, para $i = 1, \dots, n-3$, C_1 es la submatriz con columnas correspondientes a los exponentes $\{e_1, e_2 + e_{n+2}, e_{n+1} + e_{n+2}, e_n + e_{2n} - e_{n-1}, e_{n+1}, 0\}$ y C_2 es la submatriz con columnas correspondientes a los exponentes $\{e_1, e_2 + e_{n+2}, e_{n+1} + e_{n+2}, e_n + e_{2n} - e_{n-1}, e_{n+1} + e_{n+2} - e_n, 0\}$:

$$C_j = \begin{pmatrix} 1 & K_1 G_1 & 0 & 0 & 0 & -S_{0,tot} \\ 0 & L_1 & L_n & 0 & 0 & -F_{tot} \\ 0 & K_1 G_1 + L_1 & 0 & 0 & 0 & -S_{1,tot} \\ 0 & 0 & K_n G_n & G_{n-1} & 0 & -S_{n-1,tot} \\ 0 & 0 & K_n G_n + L_n & 0 & (C_j)_{55} & -S_{n,tot} \end{pmatrix}, \quad (3.2.7)$$

con $(C_1)_{55} = 1$ y $(C_2)_{55} = G_n$.

Observamos que la matriz C_{Δ_j} es positivamente generada si y sólo si C_j es positivamente generada para $i = 1, 2$. Se puede chequear de manera directa que las condiciones para que C_1 y C_2 son positivamente generadas son equivalentes a las condiciones del enunciado: $\beta_{1,1,n}, \beta_{2,1,n}, \beta_{3,1,n}, \beta_{4,1,n} > 0$.

Dado $h \in \mathcal{C}_{\Delta_1, \Delta_2}$, por el Teorema 2.2.11 existe $t_0 \in \mathbb{R}_{>0}$ tal que para todo $0 < t < t_0$, el número de soluciones positivas (no degeneradas) del sistema escalado, esto es, el sistema con soporte \mathcal{A} y matriz de coeficientes C_t , con $(C_t)_{ij} = t^{h(\alpha_j)} c_{ij}$, (con $\alpha_j \in \mathcal{A}$, $C = (c_{ij})$) es al menos dos.

Ahora argumentamos como en la prueba del Teorema 3.2.1. Podemos escribir nuestro sistema en la forma (3.2.4), y como cualquier cascada enzimática de esta forma satisface las hipótesis del Teorema 2.5.2, deducimos como antes, la existencia de un vector de constantes de reacción \bar{k} tal que el número de soluciones positivas de este sistema coincide con el número de soluciones positivas del sistema correspondiente de la forma (3.2.5). En lo que sigue, describimos un reescalamiento explícito de los parámetros.

Denotamos por h_j a la altura correspondiente a $\alpha_j \in \mathcal{A}$, para $j = 1, \dots, 4n+1$, con el orden de los monomios que describimos antes. Sea φ_1 y φ_2 las funciones lineales afines que coinciden con h en los símplices Δ_1 y Δ_2 respectivamente.

Podemos tomar altura cero en los puntos de Δ_1 , es decir, $h_1 = h_{2n+1} = h_{3n} = h_{4n-1} = h_{n+1} = h_{4n+1} = 0$, $h_j = 0$ para $j = n+3, \dots, 2n$, $h_j = 0$, para $j = 3n+2, \dots, 4n-2 = 0$ si $n > 3$ (notemos que si $n = 3$, $h_{3n+2} = h_{4n-1}$, ya definido) y $h_{4n} > 0$ (la altura correspondiente al punto restante de Δ_2). Entonces, $\varphi_1(x_1, \dots, x_{2n}) = 0$ y $\varphi_2(x_1, \dots, x_{2n}) = -h_{4n} \sum_{i=2}^{n+1} x_i + h_{4n} x_{n+2}$.

Como $h \in \mathcal{C}_{\Delta_1, \Delta_2}$, tenemos que h satisface $0 = \varphi_1(\alpha) < h(\alpha)$, para $\alpha \notin \Delta_1$ y $\varphi_2(\alpha) < h(\alpha)$, para todo $\alpha \notin \Delta_2$. Entonces, tenemos estas condiciones:

$$h_{4n} < h_{n+2}, \quad h_j > 0, \text{ para } j = 2, \dots, n, 2n+2, \dots, 3n-1, 3n+1.$$

Si hacemos el cambio de variables $\bar{s}_i = t^{h_{i+1}} s_i$, para $i = 1, \dots, n-1$ y $\bar{f} = t^{h_{n+2}} f$, consideramos las constantes:

$$\begin{aligned} \overline{K_1} &= t^{-h_{3n+1}} K_1, & \overline{L_1} &= t^{-h_2 - h_{n+2}} L_1, \\ \overline{K_i} &= t^{h_{2n+i} - h_i} K_i, & \overline{L_i} &= t^{h_{2n+i} - h_{i+1}} L_i, & \text{para } i = 2, \dots, n-1, \\ \overline{K_n} &= t^{-h_n - h_{4n}} K_n, & \overline{L_n} &= t^{-h_{n+2}} L_n, \end{aligned} \quad (3.2.8)$$

sin alterar los valores de las constantes k_{cat_1} , k_{cat_n} , ℓ_{cat_1} , ℓ_{cat_n} y las constantes de conservación total, entonces las ecuaciones que definen los estados estacionarios de la red para estas constantes es el sistema escalado. Luego, la red tiene al menos dos estados estacionarios positivos para esta elección de constantes.

Es fácil chequear que para obtener los reescalamientos en (3.2.8), es suficiente reescalar las constantes originales así:

$$\begin{aligned} \overline{k_{\text{on}_1}} &= t^{-h_{3n+1}} k_{\text{on}_1}, & \overline{\ell_{\text{on}_1}} &= t^{-h_2 - h_{n+2}} \ell_{\text{on}_1}, \\ \overline{k_{\text{on}_i}} &= t^{h_{2n+i} - h_i} k_{\text{on}_i}, & \overline{\ell_{\text{on}_i}} &= t^{h_{2n+i} - h_{i+1}} \ell_{\text{on}_i}, & \text{para } i = 2, \dots, n-1, \\ \overline{k_{\text{on}_n}} &= t^{-h_n - h_{4n}} k_{\text{on}_n}, & \overline{\ell_{\text{on}_n}} &= t^{-h_{n+2}} \ell_{\text{on}_n}. \end{aligned}$$

□

3.3. Resultados generales

En la prueba del Teorema 3.2.1 extrapolamos un comportamiento multiestacionario y describimos una región de multiestacionariedad de una subred (descrita en el Teorema 3.1.1) a la red total, aún si hay más leyes de conservación linealmente independientes. Para esto, desarrollamos algunas ideas que ahora abstraemos en el Teorema 3.3.3 y que pueden ser usadas en el estudio de otros mecanismos de cascadas. Como mencionamos en el comienzo de este capítulo, estos resultados podrían ser aplicados para describir una región de multiestacionariedad para la cascada Ras de la Figura 3.1 (ver [88] para los detalles sobre los diferentes modelos de este mecanismo), extrapolando nuestros resultados de un solo nivel con dos ciclos de fosforilaciones (ver Teorema 2.4.1, con $n = 2$).

Empezamos con un par de lemas. Dada una configuración reticular \mathcal{A} , denotaremos por $\text{Aff}(\mathcal{A})$ al conjunto afín generado por \mathcal{A} que consiste de todos los puntos $\sum_{a \in \mathcal{A}} \lambda_a \cdot a$ con $\lambda_a \in \mathbb{Z}$ para todo $a \in \mathcal{A}$ y $\sum_{a \in \mathcal{A}} \lambda_a = 0$.

Lema 3.3.1. Sean $\mathcal{A} \subset \mathcal{A}' \subset \mathbb{Z}^d$ dos configuraciones de puntos finitas, con $\text{Aff}(\mathcal{A}) = \text{Aff}(\mathcal{A}') = \mathbb{Z}^d$. Supongamos que τ es una subdivisión regular de \mathcal{A} . Entonces, existe una subdivisión regular τ' de \mathcal{A}' tal que $\tau \subset \tau'$. Más aún, podemos elegir una función de altura h' que induzca τ' tal que $h := h'|_{\mathcal{A}}$ induzca τ .

Demostración. Sea $h_\tau : \mathcal{A} \rightarrow \mathbb{R}$ cualquier función de altura que induzca a la subdivisión τ . Sea $h_{\mathcal{A}, \mathcal{A}'} : \mathcal{A}' \rightarrow \mathbb{R}$ cualquier función de altura que sea cero en los puntos de \mathcal{A} y positiva en caso contrario. Extendiendo h_τ por cero en los puntos que no pertenecen a \mathcal{A} , obtenemos que para $\varepsilon > 0$ suficientemente chico la función $h' := h_{\mathcal{A}, \mathcal{A}'} + \varepsilon \cdot h_\tau$ induce una subdivisión regular τ' de \mathcal{A}' que contienen a las celdas de τ y $h := h'|_{\mathcal{A}} = \varepsilon \cdot h_\tau$ induce τ . \square

Lema 3.3.2. *Sean $\mathcal{A} \subset \mathcal{A}' \subset \mathbb{Z}^{d'}$ dos configuraciones de puntos finitas, tal que $\text{rkAff}(\mathcal{A}) = d < \text{rkAff}(\mathcal{A}') = d'$. Supongamos además que $\mathcal{A}' \setminus \mathcal{A}$ tiene cardinal $d' - d$. Supongamos que τ es una subdivisión (triangulación) regular de \mathcal{A} . Para cada $\sigma \in \tau$ definimos $\sigma' = \sigma \cup (\mathcal{A}' \setminus \mathcal{A})$. Entonces, la colección $\tau' := \{\sigma', \sigma \in \tau\}$ define una subdivisión (triangulación) regular de \mathcal{A}' . Más aún, τ' puede ser inducida por una función de altura h' cuya restricción a \mathcal{A} induzca τ .*

Demostración. Consideremos un punto $a \in \mathcal{A}' \setminus \mathcal{A}$. Entonces a no pertenece al hiperplano generado por \mathcal{A} , esto es, $a \cup \mathcal{A}$ es una pirámide sobre \mathcal{A} . Es un hecho conocido (ver Observación 4,2,3 en [24]) que la colección $\{\sigma \cup a, \sigma \in \tau\}$ es una subdivisión de $a \cup \mathcal{A}$, y es regular si y sólo si τ es regular. Entonces, podemos ver a \mathcal{A}' como una iteración de pirámides sobre \mathcal{A} y entonces el lema se prueba aplicando sucesivas veces el hecho anterior. \square

Dada una matriz $D \in \mathbb{R}^{d_D \times n_D}$ y un conjunto $I \subset \{1, \dots, n_D\}$, denotaremos por D_I a la submatriz de D correspondiente a las columnas indexadas por I . Para $i \in \{1, \dots, n_D\}$, $D(i)$ denotará a la matriz obtenida removiendo la i -ésima columna de D , y para $j \in \{1, \dots, d_D\}$, D_j denotará a la j -ésima fila de D .

Teorema 3.3.3. *Sean $d, d' \in \mathbb{N}$ con $d \leq d'$. Sea $\mathcal{A} \subset \mathcal{A}'' \subset \mathbb{Z}^{d'}$ configuraciones de puntos finitas, con $\text{rkAff}(\mathcal{A}) = d$, $\text{rkAff}(\mathcal{A}'') = d'$. Escribamos $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_n\}$, $\mathcal{A}'' = \mathcal{A} \cup \{a_{n+1}, \dots, a_m\}$, con $m \geq d' > n$. Sea $\mathcal{A}' = \mathcal{A} \cup \{a_{n+1}, \dots, a_{n+d'-d}\}$ y supongamos que $\text{rkAff} \mathcal{A}' = d'$. Sea τ una subdivisión regular de \mathcal{A} inducida por una función de altura h , τ' la subdivisión regular de \mathcal{A}' obtenida como en el Lema 3.3.2, y τ'' cualquier subdivisión regular de \mathcal{A}'' tal que $\tau' \subset \tau''$, inducida por una función de altura h'' , tal que h'' restringida a \mathcal{A} induzca τ .*

Sean f_1, \dots, f_d polinomios con soporte en \mathcal{A} y matriz de coeficientes C de rango d . Sea $f''_1, \dots, f''_d, \dots, f''_{d'}$ polinomios con soporte \mathcal{A}'' y matriz de coeficientes C'' de rango d' de la forma

$$\begin{pmatrix} C & 0 & D_1 \\ M & B & D_2 \end{pmatrix},$$

con $B \in \mathbb{R}^{(d'-d) \times (d'-d)}$ inversible. Supongamos que τ tiene p d -símplices positivamente decorados por C y que los determinantes de las submatrices

$$\begin{pmatrix} C_I \\ (B^{-1}M_I)_j \end{pmatrix},$$

tienen el mismo signo que $(-1)^{d+i} \det(C_I(i))$, para cada $i = 1, \dots, d+1$, para cada $j = 1, \dots, d' - d$, y para cada subconjunto $I \subset \{1, \dots, n\}$ que indexa a un símplice

positivamente decorados. Entonces, existe $t_0 > 0$ tal que para $0 < t < t_0$, el sistema deformado $f''_{1,t} = \cdots = f''_{d',t} = 0$, donde

$$f''_{i,t}(x) = \sum_{j=1}^m c''_{i,j} t^{h''(a_j)} x^{a_j},$$

tiene al menos p soluciones no degeneradas positivas.

Demostración. La subdivisión τ'' puede ser obtenida por el Lema 3.3.1. Notemos que las columnas de B corresponden a los puntos en $\mathcal{A}' \setminus \mathcal{A}$.

Supongamos que $\Delta \in \tau$ es un d -símplice positivamente decorado por C . Entonces $\Delta' = \Delta \cup \{a_{n+1}, \dots, a_{n+d'-d}\}$ es un d' -símplice de $\tau' \subset \tau''$. Mostraremos que Δ' es positivamente decorado por C'' .

Supongamos que Δ está indexado por el conjunto $I = \{i_1, \dots, i_{d+1}\}$ de $\{1, \dots, n\}$. Tenemos que probar que la submatriz C''_I de C'' es positivamente generada, con $I' = I \cup \{n+1, \dots, n+d'-d\}$. Esto es equivalente a probar que la matriz

$$G = \begin{pmatrix} \text{Id}_d & 0 \\ 0 & B^{-1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_I & 0 \\ M_I & B \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C_I & 0 \\ B^{-1}M_I & \text{Id}_{d'-d} \end{pmatrix},$$

es positivamente generada, dado que la propiedad de ser positivamente generada se mantiene invariante por la multiplicación a izquierda de matrices inversibles.

Calculamos $(-1)^i \det(G(i))$ para $i = 1, \dots, d'+1$. Para $i = 1, \dots, d+1$, tenemos que:

$$(-1)^i \det(G(i)) = (-1)^i \det \begin{pmatrix} C_I(i) & 0 \\ B^{-1}M_I(i) & \text{Id}_{d'-d} \end{pmatrix} = (-1)^i C_I(i),$$

que tienen el mismo signo, porque Δ es positivamente decorado por C . Tomemos ahora $i > d+1$. Sea $j \in 1, \dots, d'-d$ tal que $d+1+j = i$. Llevamos la fila i -ésima de G a la fila $d+2$ en $j-1$ intercambios de filas consecutivas, luego tenemos que:

$$\begin{aligned} (-1)^i \det(G(i)) &= (-1)^i \det \begin{pmatrix} C_I & 0 \\ B^{-1}M_I & \text{Id}_{d'-d(j)} \end{pmatrix} \\ &= (-1)^{d+1+j} (-1)^{j-1} \det \begin{pmatrix} C_I & 0 \\ (B^{-1}M_I)_j & 0 \\ (B^{-1}M_I)[j] & \text{Id}_{d'-d-1(j)} \end{pmatrix} \\ &= (-1)^d \det \begin{pmatrix} C_I \\ (B^{-1}M_I)_j \end{pmatrix}, \end{aligned}$$

donde $(B^{-1}M_I)[j]$ denota a la submatriz de $B^{-1}M_I$ que se obtiene de remover de su j -ésima fila. Para cada $j = 1, \dots, d'-d$, este determinante tienen el mismo signo que $(-1)^i C_I(i)$, para cada $j = 1, \dots, d'-d$, por hipótesis. Entonces, el símplice Δ' es positivamente decorado por C'' .

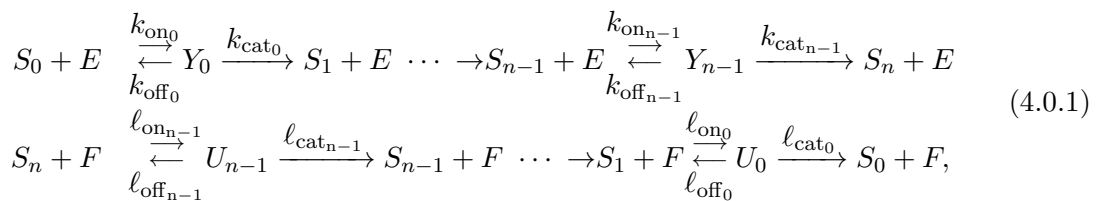
Deducimos que si τ tiene p d -símplices positivamente decorados por C , entonces τ'' tiene p d' -símplices positivamente decorados por C'' . Entonces, por el Teorema 2.2.11, existe $t_0 > 0$, tal que para $0 < t < t_0$, el sistema $f''_{1,t} = \cdots = f''_{d',t} = 0$, tiene al menos p soluciones positivas no degeneradas. \square

Observación 3.3.4. Las condiciones que garantizan que los p d' -símplices de τ'' sean positivamente decorados por C'' incluyen las condiciones para que los p d -símplices de τ sean positivamente decorados por C , más otras condiciones. En los casos de las cascadas enzimáticas de ciclos de Goldbeter-Koshland que estudiamos en la Sección 3.2, estas otras condiciones se satisfacían automáticamente.

Capítulo 4

Intermedios y regiones de parámetros que dan lugar a $2\lceil\frac{n}{2}\rceil + 1$ estados estacionarios positivos en el sistema de fosforilación con n -sitios

En la Sección 1.3 del Capítulo 1, introdujimos el sistema de fosforilación y defosforilación secuencial distributivo con n sitios, que es un mecanismo importante en biología molecular:



donde notamos $Y_0, Y_1, \dots, Y_{n-1}, U_0, U_1, \dots, U_{n-1}$ las especies intermedias.

En [108] fue probado que para ciertas elecciones de las constantes de reacción y constantes de conservación total, el sistema de fosforilación distributivo con n sitios puede tener n (resp. $n + 1$) estados estacionarios positivos para n impar (resp. par); esto es, el sistema puede tener $2\lceil\frac{n}{2}\rceil + 1$ estados estacionarios positivos, donde $\lceil \cdot \rceil$ denota parte entera. En este capítulo damos regiones abiertas en el espacio de constantes de reacción y constantes de conservación total que aseguran ese número de estados estacionarios positivos, sólo asumiendo en el modelado que aproximadamente $\frac{1}{4}$ de los intermedios aparecen en el mecanismo de reacción. Este resultado está basado en el marco general desarrollado en el Capítulo 2.

El posible número de estados estacionarios positivos para el sistema de fosforilación distributivo con n sitios (para constantes de conservación total fijas) ha sido estudiado en varios artículos. Para $n = 2$, es un hecho conocido que el número de

estados estacionarios no degenerados positivos es uno o tres [76, 108]. La existencia de biestabilidad fue probada en [62]. En [12] y [16], los autores dan condiciones en las constantes de reacción que garantizan la existencia de tres estados estacionarios positivos basados en teoría de grado. Este enfoque en general no permite describir condiciones explícitas en las constantes de conservación total. En [16], las constantes de conservación total están dadas en una forma implícita, que les permite construir tantas elecciones como quieran. Cuando $n \geq 3$, puede haber más de tres estados estacionarios positivos, y nuestro método nos permite encontrar cotas inferiores mayores que tres para $n > 3$.

Para un número arbitrario de n sitios de fosforilación, fue probado en [108] que el sistema puede tener a los sumo $2n - 1$ estados estacionarios positivos. En el mismo artículo, los autores muestran que existen constantes de reacción y constantes de conservación total tal que la red tiene $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos para cualquier valor de n .

En [48] (ver también [63]) los autores muestran en los casos $n = 3$ y $n = 4$, parámetros para los cuales el sistema tiene cinco y siete estados estacionarios positivos respectivamente, obteniendo la cota superior dada en [108]. En el reciente artículo [15], los autores muestran que si el sistema de fosforilación con n sitios es multiestacionario para una elección de constantes de reacción y totales $(S_{tot}, E_{tot}, F_{tot})$, entonces para cualquier número real positivo c existen constantes de reacción para las cuales el sistema es multiestacionario cuando los totales son escalados por c . Respecto a la estabilidad, en [103] se muestra evidencia de que el sistema puede tener $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos con $\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ de ellos estables. Recientemente, una prueba de esta multiestabilidad fue presentada en [39], donde los autores encuentran una elección de parámetros que da el resultado para un sistema más pequeño, y luego extienden este resultado usando técnicas de teoría de perturbación singular.

En la Sección 2.4 del Capítulo 2, dimos regiones de parámetros para la ocurrencia de multiestacionariedad para el sistema de fosforilación con n sitios, pero no aseguramos más de dos estados estacionarios. Estas condiciones se basan en un marco general para obtener regiones abiertas de multiestacionariedad tanto en las constantes de reacción como en las constantes de conservación total. Nuestro enfoque en este Capítulo usa esta técnica sistemática para obtener regiones con n o $n + 1$ estados positivos, para todo $n \in \mathbb{N}$.

En [42] fue introducido un marco general para el estudio de las propiedades dinámicas de modelos que difieren en cómo los intermedios son incluidos, ver Sección 1.3 del Capítulo 1. Más específicamente, el surgimiento de la multiestacionariedad en el sistema de fosforilación con n sitios con menos intermedios fue estudiado en [90].

En este capítulo, trabajamos con subredes del sistema de fosforilación con n sitios que sólo tienen intermedios en la componente con enzima E (es decir, en la componente conexas de la red donde la enzima quinasa E reacciona), ver Definición 4.1.1. En el caso del mecanismo completo en la componente con enzima E o si sólo asumimos que aparecen las especies intermedias que están formadas por los sustratos con *paridad igual a n* (esto es, aproximadamente sólo $\frac{1}{4}$ de los intermedios

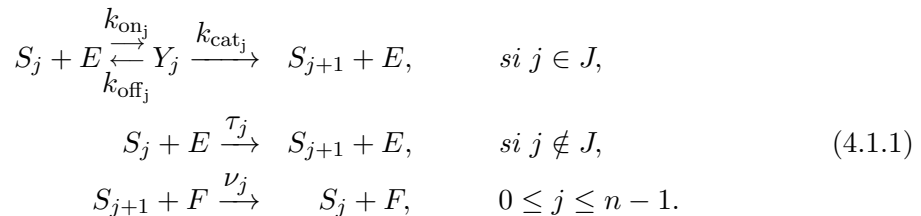
del sistema de fosforilación de n -sitios), obtenemos condiciones en los parámetros que aseguran todos los estados estacionarios positivos posibles. De hecho, mostramos en la Proposición 4.1.7 que el número máximo de soluciones complejas de las ecuaciones que definen los estados estacionarios intersecadas con las leyes de conservación es siempre $n + 1$, el número máximo de soluciones reales también es $n + 1$, que pueden ser todas positivas si n es par, mientras que sólo n de ellas pueden ser positivas cuando n es impar, por lo que el máximo número de estados estacionarios positivos es igual a $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ para todo n . En el Teorema 4.1.2 y el Corolario 4.1.5, que es consecuencia del Teorema 4.1.4, damos condiciones en los parámetros tal que el sistema de fosforilación asociado admite este número de estados estacionarios positivos.

El Capítulo está organizado así. En la Sección 4.1 enunciamos nuestros resultados para subredes del sistema de fosforilación de n -sitios. Los resultados principales en esta sección son el Teorema 4.1.2 y el Teorema 4.1.4. Damos cotas superiores en la Proposición 4.1.7 y luego presentamos las demostraciones de los teoremas. Además, en la Proposición 4.1.10 mostramos que un solo intermedio es suficiente para asegurar $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos. Este resultado fue obtenido independientemente por Elisenda Feliu (comunicación personal). En la Sección 4.2 presentamos un resultado general de levantamiento, el Teorema 4.2.1, construido a partir del Teorema 5.1 en [42]. Aplicamos este resultado a las subredes G_J (ver Definición 4.1.1). En el Corolario 4.2.2 damos condiciones en las constantes de reacción para levantar las regiones de multiestacionariedad de las subredes G_J a regiones de multiestacionariedad con $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios en el sistema de fosforilación de n -sitios con todos los intermedios. Incluimos un apéndice en el cual explicamos como implementar computacionalmente este enfoque para encontrar nuevas regiones de multiestacionariedad. Las implementaciones y los cálculos de este apéndice fueron hechas por Rick Rischter.

4.1. Resultados para subredes del sistema de fosforilación

Para enunciar el Teorema 4.1.2 y el Teorema 4.1.4, los resultados principales de esta sección, necesitamos introducir la siguiente notación.

Definición 4.1.1. *Para cualquier número natural n , escribimos $I_n = \{0, \dots, n-1\}$. Dado $n \geq 1$, y un subconjunto $J \subset I_n$, denotamos por G_J a la red cuyos complejos intermedios son Y_j para $j \in J$, y ninguno de los U_i . Está dado por las siguientes reacciones:*



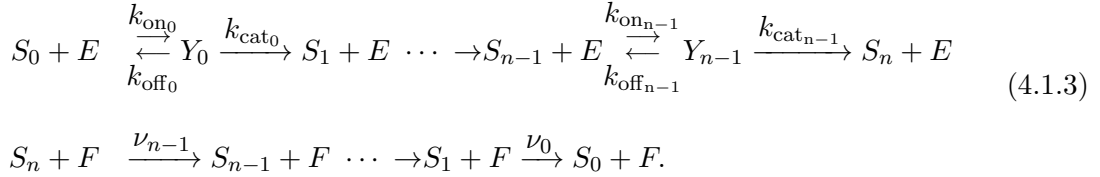
donde las etiquetas de las reacciones son números positivos. También denotamos por G_J al sistema de reacciones químicas asociado a la red con cinética de acción de masas.

Para todos estos sistemas G_J , siempre hay tres leyes de conservación linealmente independientes para cualquier valor de n :

$$\sum_{i=0}^n s_i + \sum_{j \in J} y_j = S_{tot}, \quad e + \sum_{j \in J} y_j = E_{tot}, \quad f = F_{tot}, \quad (4.1.2)$$

donde las constantes de conservación total $S_{tot}, E_{tot}, F_{tot}$ son positivas para cualquier trayectoria del sistema dinámico que interseca al octante positivo. Notemos que la concentración de la fosfatasa F es constante, igual a F_{tot} .

Para obtener cotas inferiores en el número de estados estacionarios positivos con constantes de conservación total fijas primero consideramos la red G_{I_n} , es decir, cuando todos los intermedios de la componente con enzima E aparecen. Tiene asociado el siguiente grafo dirigido:



Tenemos el siguiente resultado:

Teorema 4.1.2. *Sea $n \geq 1$. Con la notación anterior, consideremos la red G_{I_n} como en (4.1.3), y supongamos que las constantes de reacción k_{cat_i} y ν_i , $i = 0, \dots, n-1$, satisfacen la desigualdad*

$$\max_{i \text{ par}} \left\{ \frac{k_{cat_i}}{\nu_i} \right\} < \min_{i \text{ impar}} \left\{ \frac{k_{cat_i}}{\nu_i} \right\}.$$

Para cualquier valor positivo de las constantes de conservación total S_{tot}, E_{tot} y F_{tot}

$$S_{tot} > E_{tot},$$

que verifiquen las desigualdades:

$$\max_{i \text{ par}} \left\{ \frac{k_{cat_i}}{\nu_i} \right\} < \left(\frac{S_{tot}}{E_{tot}} - 1 \right) F_{tot} < \min_{i \text{ impar}} \left\{ \frac{k_{cat_i}}{\nu_i} \right\}, \quad (4.1.4)$$

existen constantes positivas B_1, \dots, B_n tal que para cualquier elección de constantes positivas $\lambda_0, \dots, \lambda_{n-1}$ que satisfagan

$$\frac{\lambda_j}{\lambda_{j-1}} < B_j \quad \text{para } j = 1, \dots, n-1, \quad \frac{1}{\lambda_{n-1}} < B_n, \quad (4.1.5)$$

el reescalamiento de los parámetros dados k_{on_j} por $\lambda_j k_{on_j}$, para $j = 0, \dots, n-1$, da lugar a un sistema con exactamente $2 \lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos no degenerados.

4.1. RESULTADOS PARA SUBREDES DEL SISTEMA DE FOSFORILACIÓN⁸⁷

Observación 4.1.3. En la prueba del Teorema 4.1.2, también mostraremos que para cualquier valor de las constantes de reacción y constantes de conservación total que satisfagan (4.1.4), existe $t_0 > 0$ tal que para todo valor $t \in (0, t_0)$, el sistema G_{I_n} tiene exactamente $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos no degenerados luego de modificar las constantes k_{on_j} por $t^{j-n}k_{\text{on}_j}$ para cada $j = 0, \dots, n-1$.

Ahora consideremos las subredes G_J , con $J \subset J_n$ donde

$$J_n := \{i \in I_n : (-1)^{i+n} = 1\}, \text{ para } n \geq 1, \quad (4.1.6)$$

es decir, subconjuntos J con índices que tiene la misma paridad que n .

Teorema 4.1.4. Sea $n \geq 1$, y consideremos un subconjunto $J \subset J_n$. Sea G_J el sistema asociado como en (4.1.1). Supongamos además que

$$S_{\text{tot}} > E_{\text{tot}}.$$

Una región de multiestacionariedad en el espacio de parámetros para la cual el sistema admite al menos $1+2|J|$ estados estacionarios positivos puede ser descrita como sigue. Dado cualquier valor positivo de F_{tot} , elegimos valores positivos k_{cat_j}, ν_j , con $j \in J$ que satisfagan

$$\max_{j \in J} \left\{ \frac{k_{\text{cat}_j}}{\nu_j} \right\} < \left(\frac{S_{\text{tot}}}{E_{\text{tot}}} - 1 \right) F_{\text{tot}}. \quad (4.1.7)$$

Entonces, existen constantes positivas B_1, \dots, B_n tal que para cualquier elección de constantes positivas $\lambda_0, \dots, \lambda_{n-1}$ que satisfagan

$$\frac{\lambda_j}{\lambda_{j-1}} < B_j \text{ para } j = 1, \dots, n-1, \quad \frac{1}{\lambda_{n-1}} < B_n, \quad (4.1.8)$$

el reescalamiento de los parámetros dados k_{on_j} por $\lambda_j k_{\text{on}_j}$, para $j \in J$ y τ_j por $\lambda_j \tau_j$ si $j \notin J$ da lugar a un sistema con al menos $1+2|J|$ estados estacionarios positivos.

El siguiente Corolario inmediato del Teorema 4.1.4 implica que podemos obtener una región en el espacio de parámetros con $\lfloor \frac{n}{2} \rfloor$ intermedios, donde el sistema asociado tiene $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos.

Corolario 4.1.5. Sea $n \geq 1$, y consideremos la red G_{J_n} como en (4.1.1), con J_n como en (4.1.6). Supongamos que

$$S_{\text{tot}} > E_{\text{tot}}.$$

Entonces, existe una región de multiestacionariedad en el espacio de parámetros para las cuales la red G_{J_n} admite $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos descritas en el enunciado del Teorema 4.1.4.

Elegimos considerar subredes que tienen especies intermedias sólo en la componente de enzima E , pero claramente hay una simetría en la red intercambiando E con F , cada S_i con S_{n-i} , los correspondientes intermedios y las constantes de reacción, y resultados similares pueden obtenerse si asumimos que sólo hay intermedios en la componente de enzima F .

Versiones similares de nuestros resultados pueden obtenerse si asumimos que alguna o todas las reacciones etiquetadas con parámetros k_{off_i} no aparecen (ver Observaciones 4.1.9 y 4.1.11).

En la Subsección 4.1.3 presentamos las demostraciones de los Teoremas 4.1.2 y 4.1.4.

4.1.1. Parametrizando los estados estacionarios

El siguiente lema nos da una parametrización positiva de las concentraciones de las especies en estado estacionario para los sistemas G_J , en términos de las concentraciones del sustrato no fosforilado S_0 y de la quinasa E . Es una aplicación directa del procedimiento general presentado en el Teorema 4.8 de [86], y generaliza la parametrización (2.4.3) dada en la Sección 2.4 en el Capítulo 2.

Lema 4.1.6. *Dados $n \geq 1$ y un subconjunto $J \subset I_n$, consideremos el sistema G_J como en la Definición 4.1.1. Denotemos para cada $j \in J$*

$$K_j = \frac{k_{\text{on}_j}}{k_{\text{off}_j} + k_{\text{cat}_j}}, \quad \tau_j = k_{\text{cat}_j} K_j, \quad (4.1.9)$$

establezcamos $T_{-1} = 1$, y para todo $i = 0, \dots, n-1$:

$$T_i = \prod_{j=0}^i \frac{\tau_j}{\nu_j}. \quad (4.1.10)$$

Entonces, la parametrización de las concentraciones de las especies en estado estacionario en términos de s_0 y e es igual a:

$$s_i = \frac{T_{i-1}}{(F_{\text{tot}})^i} s_0 e^i, \quad i = 1, \dots, n, \quad y_j = \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{\text{tot}})^j} s_0 e^{j+1}, \quad j \in J, \quad (4.1.11)$$

Sean $n \geq 1$ y un subconjunto $J \subset I_n$. Si sustituimos la parametrización monomial de las concentraciones de las especies en estado estacionario (4.1.11) en las leyes de conservación, obtenemos un sistema de dos ecuaciones en dos variables s_0 y e . Nos queda:

$$\begin{aligned} s_0 + \sum_{j \in J} \left(\frac{T_j}{(F_{\text{tot}})^{j+1}} + \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{\text{tot}})^j} \right) s_0 e^{j+1} + \sum_{j \notin J} \frac{T_j}{(F_{\text{tot}})^{j+1}} s_0 e^{j+1} - S_{\text{tot}} &= 0, \\ e + \sum_{j \in J} \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{\text{tot}})^j} s_0 e^{j+1} - E_{\text{tot}} &= 0. \end{aligned} \quad (4.1.12)$$

Podemos escribir el sistema (4.1.12) en forma matricial:

$$C \begin{pmatrix} s_0 & e & s_0 e & s_0 e^2 & \dots & s_0 e^n & 1 \end{pmatrix}^t = 0, \quad (4.1.13)$$

donde $C \in \mathbb{R}^{2 \times (n+3)}$ es la matriz de coeficientes:

$$C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \frac{T_0}{F_{\text{tot}}} + \beta_0 & \frac{T_1}{(F_{\text{tot}})^2} + \beta_1 & \dots & \frac{T_{n-1}}{(F_{\text{tot}})^n} + \beta_{n-1} & -S_{\text{tot}} \\ 0 & 1 & \beta_0 & \beta_1 & \dots & \beta_{n-1} & -E_{\text{tot}} \end{pmatrix}, \quad (4.1.14)$$

4.1. RESULTADOS PARA SUBREDES DEL SISTEMA DE FOSFORILACIÓN 89

con

$$\beta_j = \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{tot})^j} \text{ para } j \in J, \text{ y } \beta_j = 0 \text{ si } j \notin J. \quad (4.1.15)$$

Notemos que si ordenamos las variables así s_0, e , el soporte del sistema es el siguiente conjunto \mathcal{A} :

$$\mathcal{A} = \{(1, 0), (0, 1), (1, 1), (1, 2), \dots, (1, n), (0, 0)\} \subset \mathbb{Z}^2, \quad (4.1.16)$$

independientemente de la elección de $J \subset I_n$.

4.1.2. Cotas superiores en el número de estados estacionarios

Primero recordamos el Teorema de Kushnirenko, un resultado fundamental sobre sistemas polinomiales ralos, que da una cota superior para el número de soluciones complejas con coordenadas no nulas. Dada una configuración de puntos finita $\mathcal{A} \subset \mathbb{Z}^d$, denotemos por $\text{chull}(\mathcal{A})$ a la cápsula convexa de \mathcal{A} . Escribimos vol para denotar al volumen euclídeo, y notamos $\mathbb{C}^* = \mathbb{C} \setminus \{0\}$.

Teorema de Kushnirenko [71]: Dado una configuración finita de puntos $\mathcal{A} \subset \mathbb{Z}^d$, un sistema ralo de d polinomios de Laurent en d variables con soporte \mathcal{A} tiene a lo sumo $d! \text{vol}(\text{chull}(\mathcal{A}))$ soluciones aisladas en $(\mathbb{C}^*)^d$ (y exactamente este número si los polinomios tienen coeficientes genéricos.)

Recordamos además la clásica regla de los signos de Descartes.

Regla de los signos de Descartes: Sea $p(x) = c_0 + c_1x + \dots + c_mx^m$ un polinomio no nulo con coeficientes reales en una variable con r raíces reales positivas contadas con multiplicidad. Denotemos por s al número de variaciones de signo en la secuencia ordenada de signos de los coeficientes $\text{sign}(c_0), \dots, \text{sign}(c_m)$, esto es, descartamos los 0's en esta secuencia y luego contamos el número de veces que dos signos consecutivos difieren. Entonces $r \leq s$ y r y s tienen la misma paridad, que es par si $c_0c_m > 0$ e impar si $c_0c_m < 0$.

Tenemos que $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ es una cota superior para el número de soluciones reales positivas del sistema de ecuaciones que definen los estados estacionarios positivos de cualquier sistema G_J como en la Definición 4.1.1:

Proposición 4.1.7. *Para cualquier elección de constantes de reacción y constantes de conservación total, el sistema dinámico G_J asociado a cualquier subconjunto $J \subset I_n$ tiene a lo sumo $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios aislados. De hecho, el sistema polinomial de ecuaciones que definen los estados estacionarios positivos de G_J puede tener a lo sumo $n + 1$ soluciones aisladas en $(\mathbb{C}^*)^d$.*

Demostración. El número de estados estacionarios positivos de la red G_J es el número de soluciones positivas del sistema ralo (4.1.12) de dos ecuaciones en dos variables. El soporte del sistema es (4.1.16) cuya cápsula convexa tiene volumen euclídeo igual a $\frac{n+1}{2}$. Por el Teorema de Kushnirenko, el número de soluciones aisladas en $(\mathbb{C}^*)^2$ es

a lo sumo $2! \frac{(n+1)}{2} = n + 1$. En particular, el número de soluciones positivas aisladas es a lo sumo $n + 1$.

Más aún, cuando todas las soluciones positivas son no degeneradas, el número de soluciones positivas es necesariamente impar, por el Corolario 2 en [12], que está basado en la noción de grado de Brouwer. En efecto, en nuestro caso, podemos pasar por alto la condición de no degeneración porque podemos usar la regla de Descartes, transformando nuestro sistema en uno de una variable. De hecho, de la primera ecuación del sistema (4.1.12), podemos escribir:

$$s_0 = \frac{S_{tot}}{p(e)}, \quad (4.1.17)$$

donde $p(e)$ es el siguiente polinomio de grado n en la variable e :

$$p(e) := 1 + \sum_{i=0}^{n-1} (\alpha_i + \beta_i) e^{i+1}, \quad (4.1.18)$$

con

$$\alpha_i = \frac{T_i}{(F_{tot})^{i+1}}, \quad i = 0, \dots, n-1, \quad (4.1.19)$$

y $\beta_i = \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{tot})^j}$ si $j \in J$ o $\beta_j = 0$ si $j \notin J$ definidos en (4.1.15). Notemos que para todo $e > 0$ vale que $p(e) > 0$, y luego $s_0 > 0$. Si reemplazamos (4.1.17) en la segunda ecuación de (4.1.12), tenemos que:

$$e + \sum_{i=0}^{n-1} \beta_i \frac{S_{tot}}{p(e)} e^{i+1} - E_{tot} = 0. \quad (4.1.20)$$

El número de soluciones positivas de la ecuación (4.1.20) es el mismo que las de la ecuación multiplicada por $p(e)$:

$$q(e) := e p(e) + \sum_{i=0}^{n-1} \beta_i S_{tot} e^{i+1} - E_{tot} p(e) = 0. \quad (4.1.21)$$

Este último polinomio q tiene grado $n + 1$, con coeficiente principal igual a $\alpha_{n-1} + \beta_{n-1} > 0$ y término constante igual a $-E_{tot} < 0$. La variación de signo de los coeficientes de q tiene la misma paridad que la variación de signo del coeficiente principal y el término constante, que es uno. Luego, por la regla de los signos de Descartes, como la variación de signos es impar, el número de soluciones positivas es también impar. \square

4.1.3. Pruebas de los Teoremas 4.1.2 y 4.1.4

Empezamos esta subsección con un lema.

Lema 4.1.8. *Consideremos $\mathcal{A} = \{(1, 0), (0, 1), (1, 1), (1, 2), \dots, (1, n), (0, 0)\} \subset \mathbb{Z}^2$. La triangulación Γ de \mathcal{A} con los siguientes 2-símplices:*

$$\{(1, 0), (1, 1), (0, 0)\}, \{(1, 1), (1, 2), (0, 0)\}, \dots, \{(1, n-1), (1, n), (0, 0)\}, \{(1, n), (0, 1), (0, 0)\}$$

es regular (ver Figura 4.1).

4.1. RESULTADOS PARA SUBREDES DEL SISTEMA DE FOSFORILACIÓN⁹¹

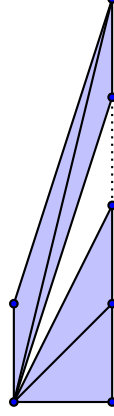


Figura 4.1: La triangulación Γ de \mathcal{A} .

Demostración. Podemos tomar $h: \mathcal{A} \rightarrow \mathbb{R}$, con $h(0,0) = 0$, $h(0,1) = n$ y $h(1,j) = \frac{j(j-1)}{2}$, para $j = 0, \dots, n-1$. Es fácil chequear que h define una triangulación regular que es igual a Γ . □

La idea de las demostraciones del Teorema 4.1.2 y el Teorema 4.1.4 es detectar símlices positivamente decorados en la triangulación regular Γ .

Demostración del Teorema 4.1.2. Por la Proposición 4.1.7, el número de soluciones positivas del sistema G_{I_n} es a lo sumo $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$. Luego, es suficiente probar que este número es también una cota inferior.

El número de estados estacionarios positivos del sistema G_{I_n} es igual al número de soluciones positivas del sistema (4.1.12). Como vimos antes, el soporte de este último sistema es

$$\mathcal{A} = \{(1,0), (0,1), (1,1), (1,2), \dots, (1,n), (0,0)\} \subset \mathbb{Z}^2,$$

con matriz de coeficientes C (4.1.14). Notamos que si uno multiplica una columna de C por un número positivo, entonces un símplex es positivamente decorado por C si y sólo si es positivamente decorado por esta nueva matriz. Después de multiplicar a las columnas por números positivos convenientes, obtenemos la siguiente matriz a partir de C :

$$C_{simple} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & M_0 & \dots & M_{n-1} & -S_{tot} \\ 0 & 1 & 1 & \dots & 1 & -E_{tot} \end{pmatrix},$$

donde $M_i = \frac{k_{cat_i}}{\nu_i F_{tot}} + 1$, para cada $i = 0, \dots, n-1$. Trabajaremos con esta nueva matriz C_{simple} .

Consideremos la triangulación regular Γ como en el Lema 4.1.8.

El símplex $\{(1,0), (1,1), (0,0)\}$ de Γ es positivamente decorado por C_{simple} si y sólo si $E_{tot}M_0 - S_{tot} < 0$. El símplex $\{(1,j), (1,j+1), (0,0)\}$, para $j = 1, \dots, n-1$, corresponde a la submatriz

$$C_{simple_j} = \begin{pmatrix} M_{j-1} & M_j & -S_{tot} \\ 1 & 1 & -E_{tot} \end{pmatrix},$$

y es positivamente decorado por *Csimple* si y sólo si $E_{tot}M_{j-1} - S_{tot}$ y $E_{tot}M_j - S_{tot}$ tienen signos opuestos. El último símplice $\{(1, n), (0, 1), (0, 0)\}$ es positivamente decorado por *Csimple* si y sólo si $E_{tot}M_{n-1} - S_{tot} > 0$.

Por lo tanto, siempre podemos obtener al menos n símplices positivamente decorados usando todos los símplices de Γ excepto el último, con solo imponer

$$(E_{tot}M_i - S_{tot})(-1)^i < 0, \quad \text{para } i = 0, \dots, n-1. \quad (4.1.22)$$

Podemos incluir el último símplice si y sólo si n es par (porque de otra manera las desigualdades no son compatibles), y en este caso tenemos al menos $n+1$ símplices positivamente decorados. Podemos obtener $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ símplices decorados si las desigualdades (4.1.22) se satisfacen. Estas desigualdades son equivalentes a las desigualdades (4.1.4) en el enunciado.

Supongamos que (4.1.4) vale. Entonces, dada cualquier función de altura h que induzca Γ , por el Teorema 2.2.11 existe t_0 en $\mathbb{R}_{>0}$ tal que para todo $0 < t < t_0$, el número de soluciones positivas no degeneradas del sistema deformado como en (2.2.5) con soporte \mathcal{A} y matriz de coeficientes C_t , con $(C_t)_{ij} = t^{h(\alpha_j)}c_{ij}$ (con $\alpha_j \in \mathcal{A}$, $C = (c_{ij})$), es al menos $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$. En particular, si tomamos h como en la prueba del Lema 4.1.8, existe t_0 en $\mathbb{R}_{>0}$, tal que para todo $0 < t < t_0$, el sistema

$$\begin{aligned} s_0 + \sum_{j=0}^{n-1} \left(\frac{T_j}{(F_{tot})^{j+1}} + \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{tot})^j} \right) t^{\frac{j(j+1)}{2}} s_0 e^{j+1} - S_{tot} &= 0, \\ t^n e + \sum_{j=0}^{n-1} \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{tot})^j} t^{\frac{j(j+1)}{2}} s_0 e^{j+1} - E_{tot} &= 0, \end{aligned} \quad (4.1.23)$$

tiene al menos $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ soluciones positivas. Si hacemos el cambio de variables $\bar{e} = t^n e$, obtenemos el siguiente sistema:

$$\begin{aligned} s_0 + \sum_{j=0}^{n-1} \left(\frac{T_j}{(F_{tot})^{j+1}} + \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{tot})^j} \right) t^{(j+1)(\frac{j}{2}-n)} s_0 \bar{e}^{j+1} - S_{tot} &= 0, \\ \bar{e} + \sum_{j=0}^{n-1} \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{tot})^j} t^{(j+1)(\frac{j}{2}-n)} s_0 \bar{e}^{j+1} - E_{tot} &= 0. \end{aligned} \quad (4.1.24)$$

Se puede chequear de manera directa, que si escalamos las constantes K_j por

$$t^{j-n} K_j, \quad j = 0, \dots, n-1, \quad (4.1.25)$$

y mantenemos fijos los valores de k_{cat_j} , ν_j para $j = 0, \dots, n-1$ y los valores de las constantes de conservación total E_{tot} , F_{tot} y S_{tot} (asumiendo que vale la condición (4.1.4)), la intersección de la variedad de estados estacionarios positivos con las leyes de conservación de la red correspondiente es descrito por el sistema (4.1.24). Es fácil chequear que para obtener el escalamiento en (4.1.25), es suficiente reescalar solamente las constantes originales k_{on_j} así: $t^{j-n} k_{on_j}$, para $j = 0, \dots, n-1$. Entonces, para estas elecciones de constantes, el sistema tiene al menos $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos.

4.1. RESULTADOS PARA SUBREDES DEL SISTEMA DE FOSFORILACIÓN⁹³

Ahora, mostraremos como obtener el reescalamiento más general como en el enunciado. La existencia de constantes positivas B_1, \dots, B_n se obtiene de las desigualdades que definen el cono \mathcal{C}_Γ de vectores de altura que inducen la triangulación regular Γ y el Teorema 2.2.13. Por ejemplo, podemos chequear que \mathcal{C}_Γ está definido por n desigualdades:

$$\mathcal{C}_\Gamma = \{h = (h_1, \dots, h_{n+3}) \in \mathbb{R}^{n+3} : \langle m_j, h \rangle > 0, j = 1, \dots, n\},$$

donde $m_1 = e_1 - 2e_3 + e_4$, $m_j = e_{j+1} - 2e_{j+2} + e_{j+3}$, para $j = 2, \dots, n-1$ y $m_n = e_2 + e_{n+1} - e_{n+2} - e_{n+3}$, donde e_i denota al i -ésimo vector canónico de \mathbb{R}^{n+3} . Fijemos $\varepsilon \in (0, 1)^{n+3}$. Como (4.1.4) vale, el Teorema 2.2.13 dice que existen constantes positivas B_j para $j = 1, \dots, n$ (dependiendo de ε), tal que el sistema

$$\begin{aligned} \gamma_1 s_0 + \sum_{j=0}^{n-1} \left(\frac{T_j}{(F_{tot})^{j+1}} + \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{tot})^j} \right) \gamma_{j+3} s_0 e^{j+1} - \gamma_{n+3} S_{tot} &= 0, \\ \gamma_2 e + \sum_{j=0}^{n-1} \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{tot})^j} \gamma_{j+3} s_0 e^{j+1} - \gamma_{n+3} E_{tot} &= 0, \end{aligned} \quad (4.1.26)$$

tiene al menos $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ soluciones positivas no degeneradas, para cualquier vector $\gamma \in \mathbb{R}^{n+3}$ que satisfaga $\gamma^{m_j} < B_j$, para todo $j = 1, \dots, n$. En particular, esto vale si tomamos $\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_{n+3} = 1$ y

$$\gamma_3^{-2} \gamma_4 < B_1, \quad \gamma_{j+1} \gamma_{j+2}^{-2} \gamma_{j+3} < B_j, \quad \text{para } j = 2, \dots, n-1, \quad \gamma_{n+1} \gamma_{n+2}^{-1} < B_n. \quad (4.1.27)$$

Si llamamos $\lambda_0 = \gamma_3$ y $\lambda_j = \frac{\gamma_{j+3}}{\gamma_{j+2}}$ para $j = 1, \dots, n-1$, las desigualdades en (4.1.27) son equivalentes a las condiciones (4.1.5). Entonces, si λ_j , $j = 0, \dots, n-1$, satisface estas desigualdades, el reescalamiento de los parámetros dados k_{on_j} por $\lambda_j k_{on_j}$ para $j = 0, \dots, n-1$, da lugar a un sistema con exactamente $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios. \square

La prueba del Teorema 4.1.4 es similar a la prueba anterior.

Demostración del Teorema 4.1.4. Nuevamente, el número de estados estacionarios positivos de nuestro sistema es igual al número de las soluciones positivas del sistema (4.1.12). Recordemos que el soporte del sistema es

$$\mathcal{A} = \{(1, 0), (0, 1), (1, 1), (1, 2), \dots, (1, n), (0, 0)\} \subset \mathbb{Z}^2.$$

En este caso, la matriz de coeficientes C (4.1.14) luego de multiplicar cada columna por números positivos convenientes, es igual a la matriz

$$C_{simple} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & M_0 & \dots & M_{n-1} & -S_{tot} \\ 0 & 1 & D_0 & \dots & D_{n-1} & -E_{tot} \end{pmatrix},$$

donde $M_i = \frac{k_{cat_i}}{\nu_i F_{tot}} + 1$ y $D_i = 1$, para cada $i \in J$, y $M_i = 1$ y $D_i = 0$, para cada $i \notin J$.

Consideremos de nuevo la triangulación regular Γ del Lema 4.1.8. Recordemos que $J \subset J_n$, ver (4.1.6), por lo que cada $j \in J$ tiene la misma paridad que n ,

en particular $0 \leq j \leq n-2$. Para cada $j \in J$, consideremos los símplices $\Delta_j = \{(1, j), (1, j+1), (0, 0)\}$ y $\Delta_{j+1} = \{(1, j+1), (1, j+2), (0, 0)\}$. Notemos que si $j \neq j'$ entonces $\{\Delta_j, \Delta_{j+1}\}$ y $\{\Delta_{j'}, \Delta_{j'+1}\}$ son disjuntos ya que j, j' y n tienen la misma paridad.

Los símplices son positivamente decorados por $Csimple$ (y entonces por C) si y sólo si las submatrices

$$Csimple_j = \begin{pmatrix} 1 & M_j & -S_{tot} \\ 0 & 1 & -E_{tot} \end{pmatrix}, \quad Csimple_{j+1} = \begin{pmatrix} M_j & 1 & -S_{tot} \\ 1 & 0 & -E_{tot} \end{pmatrix},$$

son positivamente generadas, y esto pasa si y sólo si $E_{tot}M_j - S_{tot} < 0$, donde $M_j = \frac{k_{cat_j}}{\nu_j F_{tot}} + 1$, ya que $j \in J$. El símplice $\Delta_n = \{(1, n), (0, 1), (0, 0)\}$ es positivamente decorado trivialmente por $Csimple$. Entonces, imponiendo las desigualdades $E_{tot}M_j - S_{tot} < 0$ para $j \in J$, que son equivalentes a las del enunciado (4.1.7), podemos obtener $2|J| + 1$ símplices positivamente decorados.

Supongamos que (4.1.7) vale. Dada cualquier función de altura h que induce a la triangulación Γ , por el Teorema 2.2.11 existe $t_0 \in \mathbb{R}_{>0}$, tal que para todo $0 < t < t_0$, el número de soluciones positivas no degeneradas del sistema deformado con soporte \mathcal{A} y matriz de coeficientes C_t , con $(C_t)_{ij} = t^{h(\alpha_j)} c_{ij}$ (con $\alpha_j \in \mathcal{A}$, $C = (c_{ij})$) es al menos $2|J| + 1$. En particular si tomamos h como en la prueba del Lema 4.1.8, existe $t_0 \in \mathbb{R}_{>0}$, tal que para todo $0 < t < t_0$, el sistema

$$s_0 + \sum_{j \in J} \left(\frac{T_j}{(F_{tot})^{j+1}} + \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{tot})^j} \right) t^{\frac{j(j+1)}{2}} s_0 e^{j+1} + \sum_{j \notin J} \frac{T_j}{(F_{tot})^{j+1}} t^{\frac{j(j+1)}{2}} s_0 e^{j+1} - S_{tot} = 0, \quad (4.1.28)$$

$$t^n e + \sum_{j \in J} \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{tot})^j} t^{\frac{j(j+1)}{2}} s_0 e^{j+1} - E_{tot} = 0,$$

tiene al menos $2|J| + 1$ soluciones positivas. Si hacemos el cambio de variable $\bar{e} = t^n e$, obtenemos el siguiente sistema

$$s_0 + \sum_{j \in J} \left(\frac{T_j}{(F_{tot})^{j+1}} + \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{tot})^j} \right) t^{(j+1)(\frac{j}{2}-n)} s_0 \bar{e}^{j+1} +$$

$$+ \sum_{j \notin J} \frac{T_j}{(F_{tot})^{j+1}} t^{(j+1)(\frac{j}{2}-n)} s_0 \bar{e}^{j+1} - S_{tot} = 0, \quad (4.1.29)$$

$$\bar{e} + \sum_{j \in J} \frac{K_j T_{j-1}}{(F_{tot})^j} t^{(j+1)(\frac{j}{2}-n)} s_0 \bar{e}^{j+1} - E_{tot} = 0.$$

De manera similar a como hicimos en la prueba anterior, si escalamos los parámetros originales k_{on_j} , para $j \in J$, y τ_j si $j \notin J$ por

$$t^{j-n} k_{on_j} \text{ si } j \in J, \quad t^{j-n} \tau_j \text{ si } j \notin J,$$

respectivamente, y si mantenemos fijos los valores de las restantes constantes de reacción y de las constantes de conservación total E_{tot} , F_{tot} y S_{tot} , la intersección de las ecuaciones que describen los estados estacionarios positivos con las leyes de conservación es descrito por el sistema (4.1.29). Luego, para esas elecciones de parámetros, el sistema G_J tiene al menos $2|J| + 1$ estados estacionarios positivos. El reescalamiento general que aparece en el enunciado puede ser obtenido en una forma similar a como hicimos en la demostración del Teorema 4.1.2. \square

Observación 4.1.9. Si algunas o todas de las reacciones con etiquetas k_{off_i} no aparecen, los Teoremas 4.1.2 y 4.1.4 siguen valiendo. Las pruebas son muy similares, pero si la reacción con etiqueta k_{off_i} no aparece, la constante K_i es igual a $K_i = \frac{k_{\text{on}_i}}{k_{\text{cat}_i}}$.

4.1.4. Un intermedio es suficiente para obtener $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos en el sistema de fosforilación con n sitios

La Proposición 4.1.10 muestra que tener un solo intermedio es suficiente para obtener $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos, para una elección particular de constantes de reacción. Las regiones obtenidas para cualquier subconjunto J con índices de la misma paridad que n en el Teorema 4.1.4 propiamente contenido en J_n , sólo aseguran $2|J| + 1$ estados estacionarios positivos. Sin embargo, pudimos describir regiones en el espacio de parámetros, y en cambio la Proposición 4.1.10 sólo nos permite obtener elecciones de parámetros. La prueba de la Proposición 4.1.10 consiste en una reducción al caso univariado. Esta reducción no es sistemática como el enfoque general que usamos para describir regiones de multiestacionariedad en los Teoremas 4.1.2 y 4.1.4, que puede ser aplicado para estudiar otros mecanismos. Como mencionamos antes, el siguiente resultado fue obtenido independientemente por Elisenda Feliu (comunicación personal).

Proposición 4.1.10. *Si $J = \{0\}$, entonces existen valores de los parámetros tal que el sistema G_J admite $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos.*

Demostración. Supongamos que n es par, entonces $n + 1$ es impar. Como hicimos en la demostración de la Proposición 4.1.7, las soluciones positivas del sistema (4.1.12) están en biyección con las soluciones positivas del polinomio $q(e)$ en (4.1.21). Aquí $\beta_0 = K_0$ y $\beta_i = 0$ para $i \neq 0$. Consideraremos el polinomio $\tilde{q}(e) := \frac{q(e)}{E_{\text{tot}}}$, con término independiente igual a -1 .

Fijemos cualquier polinomio de grado $n + 1$

$$c_{n+1}e^{n+1} + c_n e^n + \dots + c_1 e - 1, \quad (4.1.30)$$

con $n+1$ raíces positivas distintas, y con término independiente igual a -1 . Entonces, tenemos que $c_i(-1)^{i+1} > 0$ y, en particular $c_{n+1} > 0$.

Nuestro objetivo es encontrar constantes de reacción y constantes de conservación total para las cuales el polinomio (4.1.30) coincida con el polinomio $\tilde{q}(e)$. Comparando el coeficiente de e^i , para cada $i = 1, \dots, n + 1$ en ambos polinomios, necesitamos que:

$$\begin{aligned} \frac{\alpha_{n-1}}{E_{\text{tot}}} &= c_{n+1}, \\ \frac{\alpha_{i-2}}{E_{\text{tot}}} - \alpha_{i-1} &= c_i, \text{ para } i = 3, \dots, n, \\ \frac{\alpha_0 + K_0}{E_{\text{tot}}} - \alpha_1 &= c_2, \\ \frac{1 + S_{\text{tot}}K_0}{E_{\text{tot}}} - (\alpha_0 + K_0) &= c_1. \end{aligned} \quad (4.1.31)$$

Tengamos en cuenta que los valores de c_i están dados. Podemos resolver (4.1.31) en términos de E_{tot} y de $c_i, i = 1, \dots, n + 1$:

$$\begin{aligned}\alpha_{n-1-k} &= E_{tot} \sum_{i=0}^k c_{n+1-i} (E_{tot})^{k-i}, \text{ para cada } k = 0, 1, \dots, n-2, \\ \alpha_0 + K_0 &= E_{tot} \sum_{i=0}^{n-1} c_{n+1-i} (E_{tot})^{n-1-i}, \\ 1 + S_{tot}K_0 &= E_{tot} \sum_{i=0}^n c_{n+1-i} (E_{tot})^{n-i}.\end{aligned}\tag{4.1.32}$$

Notemos que si tomamos cualquier valor de $E_{tot} > 0$, entonces los valores de α_i para $i = 1, \dots, n-1$, $\alpha_0 + K_0$ y $S_{tot}K_0$ están completamente determinados. Entonces, encontremos un valor apropiado de E_{tot} tal que los valores de α_i , K_0 y S_{tot} sean todos positivos. Para eso, elijamos $K_0 = 1$, y tomemos E_{tot} suficientemente grande tal que

$$\begin{aligned}\sum_{i=0}^k c_{n+1-i} (E_{tot})^{k-i} &> 0, \text{ para cada } k \in \{0, 1, \dots, n-2\} \text{ con } k \text{ impar}, \\ E_{tot} \sum_{i=0}^{n-1} c_{n+1-i} (E_{tot})^{n-1-i} &> 1, \quad E_{tot} \sum_{i=0}^{n-1} c_{n+1-i} (E_{tot})^{n-i} > 1.\end{aligned}$$

Esto es posible ya que $c_{n+1} > 0$ e imponiendo la primer condición sólo para k impar es suficiente para asegurar que vale también para todo $k \in I_{n-1}$ por los signos de c_i . Con estas condiciones, y usando las ecuaciones (4.1.32), los valores de α_i para cada $i = 0, \dots, n-1$ y S_{tot} están determinados y son todos positivos.

Ahora, nos resta mostrar que podemos elegir constantes de reacción tal que los valores de $\alpha_i, i = 0, \dots, n-1$ son los dados. Recordemos que $\alpha_i = \frac{T_i}{(F_{tot})^{i+1}}$, donde $T_i = \prod_{j=0}^i \frac{\tau_j}{\nu_j}$ para $i = 0, \dots, n-1$ y $T_{-1} = 1$, donde $\tau_0 = k_{cat_0}K_0 = k_{cat_0}$ (podemos elegir $K_0 = 1$). Tomemos por ejemplo $F_{tot} = 1$, $k_{on_0} = 2$, $k_{off_0} = 1$ y $k_{cat_0} = 1$ (para obtener $K_0 = 1$). Luego, $\tau_0 = 1$, entonces tomamos $\nu_0 = \frac{1}{\alpha_0}$. Como $\alpha_{i+1} = \alpha_i \frac{\tau_{i+1}}{\nu_{i+1}}$, para $i = 0, \dots, n-2$, podemos tomar cualquier valor positivo para τ_{i+1}, ν_{i+1} tal que $\frac{\tau_{i+1}}{\nu_{i+1}} = \frac{\alpha_{i+1}}{\alpha_i}$, y listo.

Cuando n es impar, con un argumento similar, podemos encontrar constantes de reacción y constantes de conservación total tal que el polinomio $\tilde{q}(e)$ sea un polinomio como (4.1.30) (pero con n raíces positivas distintas y una raíz negativa). \square

Observación 4.1.11. Si asumimos que la reacción con etiqueta k_{off_0} no aparece, la Proposición 4.1.10 es también verdadera. En este caso, $K_0 = \frac{k_{on_0}}{k_{cat_0}}$ y luego tomamos $k_{on_0} = 1$ en lugar de $k_{on_0} = 2$ al final de la prueba.

4.2. Levantando regiones de multiestacionariedad

El resultado principal de esta sección es el Teorema 4.2.1, que está basado en el Teorema 5.1 de [42]. En este último artículo, los autores prueban que si una red tiene

m estados estacionarios no degenerados que sean estoquiométricamente compatibles, entonces cualquier extensión de la red que se obtenga agregando intermedios y que realice las constantes tiene al menos m estados estacionarios no degenerados estoquiométricamente compatibles. En esta Sección presentamos básicamente el mismo resultado, pero también describimos en forma más precisa regiones en el espacio de parámetros para los cuales podemos levantar los estados estacionarios de la red reducida a la red original. Aplicamos este resultado para las subredes G_J . En el Corolario 4.2.2 damos condiciones en las constantes de reacción para levantar las regiones de multiestacionariedad de las subredes G_J a regiones de multiestacionariedad con $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos (con constantes de conservación total fijas) del sistema de fosforilación con n sitios con todos los intermedios.

4.2.1. Un resultado de levantamiento de multiestacionariedad

Antes de presentar el enunciado del Teorema 4.2.1, introducimos la siguiente notación. Consideremos una red de reacciones químicas G con cinética de acción de masas. Para analizar los estados estacionarios en una misma clase de compatibilidad estequiométrica, en esta subsección usaremos las leyes de conservación en lugar de las ecuaciones de los estados estacionarios que sean redundantes. Recordemos que una matriz de leyes de conservación W de G es de filas reducida. Sea $I = \{i_1, \dots, i_d\}$ el conjunto de índices de la primera coordenada no nula de las filas W , y supongamos que $i_1 < i_2 < \dots < i_d$. Dado $c \in \mathbb{R}^d$ y constantes de reacción κ , definimos la función $f_{c,\kappa} : \mathbb{R}_{\geq 0}^s \rightarrow \mathbb{R}^s$ por

$$f_{c,\kappa,i} = f_{c,\kappa}(x)_i = \begin{cases} f_{\kappa,i}(x) & \text{si } i \notin I, \\ (Wx - c)_k & \text{si } i = i_k \in I, \end{cases} \quad (4.2.1)$$

donde f_κ es la función de velocidad de formación de especies de G como en (1.1.4), con constantes de reacción κ , es decir:

$$f_\kappa(x) = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}_G} \kappa_{yy'} x^y (y' - y). \quad (4.2.2)$$

Nos referiremos al sistema (4.2.1) como el sistema (4.2.2) *aumentado por las leyes de conservación*.

Ahora presentamos el Teorema 4.2.1. Usaremos la notación introducida en la Sección 1.3.

Teorema 4.2.1. *Sea G una red de reacciones químicas, con conjunto de especies \mathcal{S}_G y constantes de reacción $\kappa^0 = (\kappa_{yy'}^0)$. Fijemos un subconjunto de especies intermedias $\mathcal{I} \subset \mathcal{S}_G$. Sea G' la subred que se obtiene de G eliminando las especies intermedias de \mathcal{I} , con constantes de reacción $\tau^0 = (\tau_{yy'}(\kappa^0))$ como en (1.3.4). Consideremos la fibra $\mathcal{F}_{\tau^0} = \{\kappa > 0 : \tau(\kappa) = \tau^0\}$ y el conjunto abierto $\mathcal{W}_\varepsilon = \{\kappa > 0 : \mu_{i,y}(\kappa) < \varepsilon \forall y \in \mathcal{C}_{G'}, i = 1, \dots, p\}$, para cada $\varepsilon > 0$, con $\mu_{i,y}$ como en (1.3.3). Fijemos*

$c_1, \dots, c_d \in \mathbb{R}$ y consideremos la clase de compatibilidad estequiométrica \mathcal{S}_c definida por las ecuaciones $\ell_1(x) = c_1, \dots, \ell_d(x) = c_d$, donde $\ell_1(x), \dots, \ell_d(x)$ es una base de leyes de conservación del sistema asociado a G' .

Entonces,

1. $\mathcal{F}_{\tau_0, \varepsilon} := \mathcal{F}_{\tau_0} \cap \mathcal{W}_\varepsilon$ es un abierto (relativo) no vacío de la fibra \mathcal{F}_{τ_0} para todo $\varepsilon > 0$.
2. Si G' tiene m estados estacionarios positivos no degenerados en \mathcal{S}_c , existe $\varepsilon_0 > 0$ tal que para todo $\kappa \in \mathcal{F}_{\tau_0, \varepsilon}$, con $0 < \varepsilon < \varepsilon_0$, hay al menos m estados estacionarios positivos no degenerados de G con constantes de reacción κ en la clase de compatibilidad estequiométrica definida por $\bar{\ell}_1(x, u) = c_1, \dots, \bar{\ell}_d(x, u) = c_d$, donde $\bar{\ell}_1, \dots, \bar{\ell}_d$ es una base de leyes de conservación del sistema asociado a G obtenida de $\ell_1(x), \dots, \ell_d(x)$ como en (1.3.2).

Demostración. La prueba se basa fuertemente en la prueba del Teorema 5.1 de [42]. Supongamos que el conjunto \mathcal{I} tiene p especies intermedias U_1, \dots, U_p , y que el conjunto de especies \mathcal{S}_G está ordenado así: $X_1, \dots, X_n, U_1, \dots, U_p$. Entonces, el conjunto de especies de G' es igual a $\mathcal{S}_{G'} = \{X_1, \dots, X_n\}$.

La primera parte del enunciado se obtiene de una construcción de constantes de reacción dadas en la demostración del Teorema 5.1 de [42]. La construcción es la siguiente. Dadas las constantes de reacción $\kappa^0 = (\kappa_{yy'}^0)$, para $\theta \in \mathbb{R}_{>0}$ definimos un nuevo conjunto de constantes de reacción $\kappa^\theta = (\kappa_{yy'}^\theta)$ por $\kappa_{yy'}^\theta = \kappa_{yy'}^0 / \theta$ si y es una especie intermedia de \mathcal{I} y $\kappa_{yy'}^\theta = \kappa_{yy'}^0$ en otro caso. Por los Teoremas 3.1 y 3.2 de [42] (presentados en la Sección 1.3 del Capítulo 1), y usando las expresiones de $\mu_{i,y}$ y $\tau_{yy'}$ (1.3.4), tenemos que:

$$\mu_{i,y}^\theta = \theta \mu_{i,y}, \quad \tau_{yy'}^\theta = \tau_{yy'}^0,$$

por lo que, $\kappa^\theta \in \mathcal{F}_{\tau_0}$. Dado $\varepsilon > 0$, si tomamos θ suficientemente chico, $\kappa^\theta \in \mathcal{W}_\varepsilon$ y luego $\mathcal{F}_{\tau_0, \varepsilon}$ es un abierto no vacío de \mathcal{F}_{τ_0} para todo $\varepsilon > 0$.

Para la otra parte del enunciado, primero tomemos W' una matriz de leyes de conservación de G' con filas reducidas. Podemos suponer que el conjunto de índices de las primeras coordenadas no nulas de las filas de W' es $I = \{1, \dots, d\}$. Esto siempre puede hacerse, potencialmente reordenando las especies de G' . Luego, una base de leyes de conservación para G' es $\ell_1(x) = w_1 \cdot x, \dots, \ell_d(x) = w_d \cdot x$, donde w_1, \dots, w_d son las filas de W' . Por (1.3.2), tenemos las siguientes leyes de conservación para G : $\bar{\ell}_1(x, u) = \ell_1(x) + a_1^1 u_1 + \dots + a_p^1 u_p, \dots, \bar{\ell}_d(x, u) = \ell_d(x) + a_1^d u_1 + \dots + a_p^d u_p$, para ciertos valores de a_j^i , para $i = 1, \dots, d, j = 1, \dots, p$.

Consideremos ahora el sistema aumentado por leyes de conservación como en (4.2.1) correspondiente a la red G , con constantes de reacción κ y constantes de conservación total c_1, \dots, c_d :

$$f_{c, \kappa}(x, u) = (\bar{\ell}_1(x, u) - c_1, \dots, \bar{\ell}_d(x, u) - c_d, f_{\kappa, d+1}(x, u), \dots, f_{\kappa, n+p}(x, u)), \quad (4.2.3)$$

donde $f_{\kappa, i}(x, u)$ es la i -ésima coordenada de la función $f_\kappa(x, u)$ como en (4.2.2):

$$f_\kappa(x, u) = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}_G} \kappa_{yy'}(x, u)^y (y' - y).$$

Luego, un vector (x, u) es un estado estacionario de G para las constantes de reacción κ en la clase de compatibilidad estequiométrica definida por c_1, \dots, c_d si y sólo si $f_{c,\kappa}(x, u) = 0$.

Análogamente, consideremos el sistema aumentado por leyes de conservación como en (4.2.1) correspondiente a la red G' . Un vector x es un estado estacionario de G' para las constantes de reacción τ en la clase de compatibilidad estequiométrica definida por c_1, \dots, c_d si y sólo si x es un cero de la siguiente función:

$$g_{c,\tau}(x) = (\ell_1(x) - c_1, \dots, \ell_d(x) - c_d, g_{\tau,d+1}(x), \dots, g_{\tau,n}(x)), \quad (4.2.4)$$

donde

$$g_\tau(x) = \sum_{y \rightarrow y' \in \mathcal{R}_{G'}} \tau_{yy'} x^y (y' - y).$$

Reescribimos la función $f_{c,\kappa}(x, u)$ en una forma equivalente. Por el Teorema 3.1 [42], $f_{\kappa,n+1}(x, u) = 0, \dots, f_{\kappa,n+p}(x, u) = 0$ si y sólo si $u_i = \sum_{y \in \mathcal{C}_{G'}} \mu_{i,y} x^y$ para cada $i = 1, \dots, p$. Entonces, reemplazamos la expresión $f_{\kappa,n+i}(x, u)$ por $u_i - \sum_{y \in \mathcal{C}_{G'}} \mu_{i,y} x^y$, para $i = 1, \dots, p$ y reemplazamos las variables u_j por la expresión $\sum_{y \in \mathcal{C}_{G'}} \mu_{j,y} x^y$ en las funciones $f_{c,\kappa,i}(x, u)$ para $i \leq n$. Obtenemos la función $F_{c,\kappa}(x, u)$, donde

$$F_{c,\kappa,i}(x, u) = \begin{cases} f_{c,\kappa,i}(x, \sum_{y \in \mathcal{C}_{G'}} \mu_{1,y} x^y, \dots, \sum_{y \in \mathcal{C}_{G'}} \mu_{p,y} x^y), & i = 1, \dots, n, \\ u_i - \sum_{y \in \mathcal{C}_{G'}} \mu_{i,y} x^y, & i = n + 1, \dots, n + p. \end{cases} \quad (4.2.5)$$

Los ceros positivos del sistema (4.2.3) están en correspondencia uno a uno con los ceros positivos del sistema (4.2.5). Más aún, en la prueba del Teorema 5.1 de [42], se prueba que la matriz Jacobiana de $f_{c,\kappa}$ evaluada en (x, u) es no singular si y sólo si la matriz Jacobiana $F_{c,\kappa}$ evaluada en (x, u) es no singular. Luego, los estados estacionarios positivos no degenerados de G son las soluciones de $F_{c,\kappa}(x, u) = 0$, para los cuales la matriz Jacobiana es no singular.

Por construcción, tenemos que:

$$F_{c,\kappa,i}(x, u) = \begin{cases} g_{c,\tau,i}(x) + \sum_{j=1}^p a_{n+j}^i \sum_y \mu_{j,y} x^y, & i = 1, \dots, d, \\ g_{c,\tau,i}(x), & i = d + 1, \dots, n, \\ u_i - \sum_{y \in \mathcal{C}_{G'}} \mu_{i,y} x^y, & i = n + 1, \dots, n + p. \end{cases}$$

Supongamos ahora que G' tiene m estados estacionarios positivos no degenerados $x^{(i)} \in \mathbb{R}_{>0}^n$, $i = 1, \dots, m$ en la clase de compatibilidad estequiométrica definida por los totales c_1, \dots, c_d , y por las constantes de reacción $\tau(\kappa^0) = \tau^0$.

Consideramos todos los coeficientes no nulos $\mu_{i,y}$, para todo $i = 1, \dots, p$ y para todos los complejos $y \in G'$, y sea N el número de coeficientes $\mu_{i,y}$ no nulos. Sea $\mu \in \mathbb{R}_{>0}^N$ el vector con coordenadas $\mu_{i,y}$, en algún orden.

Para c_1, \dots, c_d fijos, podemos pensar a la función $F_{c,\kappa}(x, u)$ dependiendo sólo de los parámetros τ y μ , y no de κ . Con τ^0 fijo, si tomamos valores de κ tal que $\kappa \in \mathcal{F}_{\tau^0}$, podemos considerar a la función $F_{c,\kappa}(x, u)$ dependiendo sólo de μ . En ese caso, podemos reescribir $F_{c,\kappa}(x, u) = F_\mu(x, u)$.

Es decir, para cada μ consideramos la función $F_\mu(x, u)$:

$$F_{\mu,i}(x, u) = \begin{cases} g_{c,\tau^0,i}(x) + \sum_{j=1}^p a_{n+j}^i \sum_y \mu_{j,y} x^y, & i = 1, \dots, d, \\ g_{c,\tau^0,i}(x), & i = d + 1, \dots, n, \\ u_i - \sum_{y \in \mathcal{C}_{G'}} \mu_{i,y} x^y, & i = n + 1, \dots, n + p. \end{cases}$$

Observemos que la matriz Jacobiana de F_μ en (x, u) es de la forma:

$$J_{(x,u)}(F_\mu) = \begin{pmatrix} J_x(g_{c,\tau^0}) + A & 0 \\ B & I_p \end{pmatrix},$$

donde A y B son matrices que con $\mu = 0$ son cero.

Por continuidad, la función F_μ está bien definida para todo $\mu \in \mathbb{R}^N$ y es diferenciable, por lo que podemos considerar la siguiente aplicación:

$$\begin{aligned} F: \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^p \times \mathbb{R}^N &\rightarrow \mathbb{R}^{n+p} \\ (x, u, \mu) &\mapsto F(x, u, \mu) := F_\mu(x, u). \end{aligned}$$

Si $\mu = 0$, $F(x^{(i)}, 0, 0) = 0$, porque $g_{c,\tau^0}(x^{(i)}) = 0$ para todo $i = 1, \dots, m$. Y la matriz Jacobiana de F_0 es de la forma:

$$J_{(x,u)}(F_0) = \begin{pmatrix} J_x(g_{c,\tau^0}) & 0 \\ 0 & I_p \end{pmatrix}.$$

Como los estados estacionarios $x^{(i)}$ son no degenerados, $J_x(g_{c,\tau^0})$ evaluada en $x^{(i)}$ es no singular para cada $i = 1, \dots, m$. Entonces, $J_{(x,u)}(F_0)$ evaluada en $(x^{(i)}, 0)$ es no singular para cada $i = 1, \dots, m$. Aplicamos el Teorema de la Función Implícita a F en $(x^{(i)}, 0, 0)$, entonces existe un abierto $\mathcal{U}_i \in \mathbb{R}^N$, con $0 \in \mathcal{U}_i$, y un abierto $\mathcal{V}_i \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^p$, con $(x^{(i)}, 0) \in \mathcal{V}_i$ tal que para todo $\mu \in \mathcal{U}_i$, hay un estado estacionario $(x^{(i)}(\mu), u^{(i)}(\mu)) \in \mathcal{V}_i$ en la clase de compatibilidad estequiométrica definida por c_1, \dots, c_d , con $(x^{(i)}(0), u^{(i)}(0)) = (x^{(i)}, 0)$.

Como $x^{(i)} > 0$ y $x^{(i)}$ es un estado estacionario no degenerado, podemos tomar el abierto \mathcal{U}_i tal que $x^{(i)}(\mu) > 0$ y $J_{(x^{(i)}(\mu), u^{(i)}(\mu))}(F_\mu)$ sea no singular para todo $\mu \in \mathcal{U}_i$.

Tomamos $\mathcal{U}_i^+ = \mathcal{U}_i \cap \mathbb{R}_{>0}^N$. Como $x^{(i)}(\mu) > 0$, se sigue que $u^{(i)}(\mu) > 0$ para todo $\mu \in \mathcal{U}_i^+$, por construcción. Por lo tanto $(x^{(i)}(\mu), u^{(i)}(\mu))$ es un estado estacionario positivo no degenerado de G en la clase de compatibilidad estequiométrica definida por c_1, \dots, c_d . Como los $x^{(i)}$ son distintos, podemos elegir a los abiertos \mathcal{U}_i (más chicos de ser necesarios, contenidos en los originales \mathcal{U}_i) tal que $\bigcap_{i=1}^m \mathcal{V}_i = \emptyset$.

Ahora tomamos $\mathcal{U} = \bigcap_{i=1}^m \mathcal{U}_i^+$. Entonces, para todo $\mu \in \mathcal{U}$, la red original G tiene m estados estacionarios positivos no degenerados $(x^{(i)}(\mu), u^{(i)}(\mu))$, $i = 1, \dots, m$ en la clase de compatibilidad estequiométrica definida por c_1, \dots, c_d , para todas las constantes $\kappa \in \mathcal{F}_{\tau^0}$ con $\mu_{i,y}(\kappa) \ll 1$ (suficientemente chico para que $\mu(\kappa) \in \mathcal{U}$). \square

4.2.2. Aplicación al sistema de fosforilación con n sitios

La multiestacionariedad de cualquiera de los subsistemas G_J puede extenderse al sistema de fosforilación con n sitios con todos los intermedios, aplicando por ejemplo el Teorema 5.1 de [42]. Daremos un enunciado preciso de este resultado en el Corolario 4.2.2, usando el Teorema 4.2.1.

Consideremos la red de fosforilación con n sitios (4.0.1), con un vector dado de constantes de reacción $\kappa \in \mathbb{R}^{6n}$:

$$\kappa = (k_{\text{on}0}, k_{\text{off}0}, k_{\text{cat}0}, \dots, k_{\text{on}n-1}, k_{\text{off}n-1}, k_{\text{cat}n-1}, \ell_{\text{on}0}, \ell_{\text{off}0}, \ell_{\text{cat}0}, \dots, \ell_{\text{on}n-1}, \ell_{\text{off}n-1}, \ell_{\text{cat}n-1}).$$

Definimos las siguientes funciones racionales de κ (como en (1.3.4)):

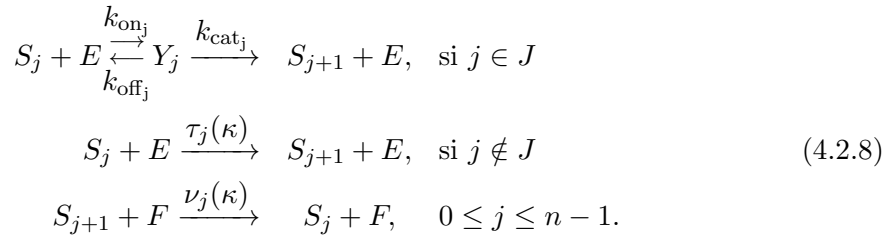
$$\tau_j(\kappa) = k_{\text{cat}_j} \mu_j(\kappa) \text{ si } j \notin J \text{ y } \nu_j(\kappa) = \ell_{\text{cat}_j} \eta_j(\kappa) \text{ para } j = 0, \dots, n-1, \quad (4.2.6)$$

donde $\mu_j(\kappa)$ y $\eta_j(\kappa)$ son a su vez las siguientes funciones racionales:

$$\mu_j(\kappa) = \frac{k_{\text{on}_j}}{k_{\text{off}_j} + k_{\text{cat}_j}} \text{ si } j \notin J \text{ y } \eta_j(\kappa) = \frac{\ell_{\text{on}_j}}{\ell_{\text{off}_j} + \ell_{\text{cat}_j}} \text{ para } j = 0, \dots, n-1. \quad (4.2.7)$$

Notemos que estas últimas funciones racionales son las funciones $\mu_{i,y}(\kappa)$ como en la Sección 1.3 del Capítulo 1. Denotamos por $\varphi: \mathbb{R}_{>0}^{6n} \rightarrow \mathbb{R}_{>0}^{2n+2|J|}$ a la función que toma κ y nos da un vector de constantes de reacción (positivas) con el siguiente orden: primero, consideramos las constantes $k_{\text{on}_j}, k_{\text{off}_j}, k_{\text{cat}_j}, j \in J$, luego $\tau(\kappa), j \notin J$, y luego $\nu_j(\kappa), j = 0, \dots, n-1$.

Dado $J \subset I_n$ y un vector de constantes de reacción $\kappa \in \mathbb{R}_{>0}^{6n}$, consideramos la subred $G_J^{\varphi(\kappa)}$ como en la Definición 4.1.1, con constantes de reacción $\varphi(\kappa)$:



Como consecuencia del Teorema 4.2.1 obtenemos el siguiente resultado.

Corolario 4.2.2. *Consideremos el sistema de fosforilación con n sitios con todos los intermedios como en (4.0.1) con constantes de reacción fijas κ^0 y consideremos la red $G_J^{\varphi(\kappa^0)}$, ambas con constantes de conservación total $S_{\text{tot}}, E_{\text{tot}}, F_{\text{tot}} > 0$. Supongamos que el sistema $G_J^{\varphi(\kappa^0)}$ tiene m estados estacionarios positivos no degenerados.*

Entonces, existe $\varepsilon_0 > 0$ tal que para toda elección de constantes de reacción κ tal que $\varphi(\kappa) = \varphi(\kappa^0)$ y

$$\max_{j \notin J} \mu_j(\kappa), \quad \max_{j \in I_n} \eta_j(\kappa) < \varepsilon_0, \quad (4.2.9)$$

el sistema de fosforilación con n sitios (4.0.1) tiene m estados estacionarios positivos no degenerados en la clase de compatibilidad estequiométrica definida por $S_{\text{tot}}, E_{\text{tot}}$ y $F_{\text{tot}} > 0$. Más aún, el conjunto de constantes de reacción κ que verifican $\varphi(\kappa) = \varphi(\kappa^0)$ y (4.2.9) es no vacío.

Observamos que la función φ es suryectiva, es decir, cualquier vector de constantes de reacción de la red reducida G_J puede obtenerse como $\varphi(\kappa)$, para algún vector κ de constantes de reacción de la red de fosforilación de n sitios con todos los intermedios. Por ejemplo, dado $\tau_j \in \mathbb{R}_{>0}$, podemos tomar $k_{\text{on}_j} = 2\tau_j, k_{\text{off}_j} = k_{\text{cat}_j} = 1$, y luego $\tau_j(\kappa) = \tau_j$. De manera similar, podemos hacer esto para las otras constantes de reacción de G_J . Entonces, el Corolario 4.2.2 nos permite obtener regiones de multiestacionariedad para el sistema de fosforilación con n sitios completo, combinando

las condiciones en los parámetros dados en el Teorema 4.1.2 o el Teorema 4.1.4, con las condiciones (4.2.9) del Corolario 4.2.2. En particular, sea $J_n \subset I_n$ como en (4.1.6). Levantando la región de multiestacionariedad para el sistema G_{J_n} en el Corolario 4.1.5, obtenemos una región de multiestacionariedad en el espacio de parámetros para el sistema de fosforilación con n -sitios con $2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$ estados estacionarios positivos en una misma clase de compatibilidad estequiométrica.

Apéndice: Resultados computacionales

Los algoritmos y cálculos que dan lugar a los resultados computacionales presentados en este apéndice fueron implementados por Rick Rischter. Los archivos con los cálculos están disponibles en: <http://mate.dm.uba.ar/~alidick/DGRPMFiles/>.

En este apéndice, exploramos un enfoque computacional para el problema de la multiestacionariedad, más precisamente encontramos nuevas regiones de multiestacionariedad, utilizando el método desarrollado en el Capítulo 2. Primero damos la idea y luego la aplicamos para el sistema de fosforilación de n sitios para $n = 2, 3, 4$, y 5, donde hemos logrado encontrar varias regiones de multiestacionariedad. Este enfoque puede aplicarse, en principio, a otros sistemas si satisfacen ciertas hipótesis (ver Teorema 2.5.2 en el Capítulo 2), y son lo suficientemente pequeños para que los cálculos puedan hacerse en un tiempo razonable.

La estrategia es la siguiente. Dado un sistema polinomial con soporte \mathcal{A} y matriz de coeficientes C , primero calculamos todas las posibles triangulaciones regulares de \mathcal{A} con ayuda de una computadora. El número de tales triangulaciones puede ser muy grande dependiendo del tamaño de \mathcal{A} , por lo tanto, el siguiente paso es descartar en cada triangulación, los símlices que obviamente no serán positivamente decorados por C . Con esta reducción, ahora podemos buscar entre todas las triangulaciones, cuáles dan el mayor número de símlices positivamente decorados. Cada conjunto de k símlices positivamente decorados al mismo tiempo nos da un candidato para una región de multiestacionariedad con k estados estacionarios positivos. Si uno encuentra m de dichos conjuntos, entonces es posible tener hasta m de dichas regiones. Sin embargo, hay que tener en cuenta que entre estas regiones puede haber repeticiones.

Vamos a aplicar esta idea al sistema de fosforilación de n sitios con todos los intermedios, y explicaremos más concretamente el procedimiento en este caso.

Consideremos G el sistema de fosforilación de n sitios con todos posibles intermedios como en (4.0.1). Consideremos la parametrización (2.4.3) dada en el Capítulo 2 de las concentraciones en estado estacionario de todas las especies en términos de las concentraciones s_0, e, f .

Reemplazamos esta parametrización en las leyes de conservación (1.2.4), como hicimos en la Sección 2.4, y consideramos ese sistema. El soporte \mathcal{A} de este sistema, que tiene $2n + 4$ elementos, con s_0, e, f , el orden de las variables, está dado por las columnas de la siguiente matriz:

$$A = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 1 & \dots & 1 & 1 & 1 & \dots & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & \dots & n & 1 & 2 & \dots & n & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & \dots & -n & 0 & -1 & \dots & 1 - n & 0 \end{pmatrix},$$

y la matriz de coeficientes del sistema es:

$$C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & T_0 & \dots & T_{n-1} & K_0 + L_0 T_0 & \dots & K_{n-1} T_{n-2} + L_{n-1} T_{n-1} & -S_{tot} \\ 0 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & K_0 & \dots & K_{n-1} T_{n-2} & -E_{tot} \\ 0 & 0 & 1 & 0 & \dots & 0 & L_0 T_0 & \dots & L_{n-1} T_{n-1} & -F_{tot} \end{pmatrix}.$$

Recordemos que si uno multiplica una columna de la matriz C por un número positivo, entonces un símplice es positivamente decorado por C si y sólo si es positivamente decorado por la matriz modificada. Entonces, para testear cuando un símplice en \mathcal{A} es positivamente decorado por C es suficiente chequear si es positivamente decorado por la siguiente matriz:

$$C_{simple} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 1 & \dots & 1 & 1 & 1 & \dots & 1 & -S_{tot} \\ 0 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & N_0 & N_1 & \dots & N_{n-1} & -E_{tot} \\ 0 & 0 & 1 & 0 & \dots & 0 & 1 - N_0 & 1 - N_1 & \dots & 1 - N_{n-1} & -F_{tot} \end{pmatrix},$$

donde $0 < N_i = \frac{K_i T_{i-1}}{K_i T_{i-1} + L_i T_i} = \left(1 + \frac{k_{cat_i}}{l_{cat_i}}\right)^{-1} < 1$ para $i = 0, 1, \dots, n-1$. La matriz C_{simple} la obtuvimos dividiendo por su primera entrada cada columna desde la cuarta hasta la última.

Ahora calculamos todas las posibles triangulaciones regulares de \mathcal{A} y buscamos cuáles de ellas son las que tienen el máximo número posible de símplices positivamente decorados por C_{simple} simultáneamente. Como el número de triangulaciones regulares crece muy rápido con n , seguimos la siguiente estrategia.

Algoritmo 4.2.3. (1) Calculamos $L_1 := \{\text{triangulaciones regulares de } \mathcal{A}\}$.¹

(2) A partir de L_1 calculamos L_2 descartando todos los símplices que no tienen el último vértice $(0, 0, 0)$. De hecho, sólo necesitamos estos símplices, ya que un símplice que no contenga al último vértice no puede ser positivamente decorado, porque los coeficientes correspondientes de C_{simple} serían todos positivos.

(3) Calculamos L_3 a partir de L_2 descartando todos los símplices cuya submatriz de C_{simple} correspondiente de tamaño 3×4 tenga un menor de 3×3 nulo. La razón para esto es clara, dichos símplices no pueden ser decorados por C_{simple} .

(4) Calculamos L_4 a partir de L_3 usando la simetría de C_{simple} . Más precisamente, cambiamos cualquier índice $4, 5, \dots, n+3$ de un símplice por 1 porque en C_{simple} nos da la misma columna. Estamos usando que cambiar el orden de los índices no cambia las condiciones para que un símplice sea positivamente decorado.

(5) Calculamos L_5 a partir de L_4 descartando toda $T \in L_4$ tal que haya otra $T' \in L_4$ con $T \subset T'$.

¹Llamamos L_1, \dots, L_7 a los conjuntos definidos en el Algoritmo 4.2.3. No tienen ninguna relación con las funciones racionales de las constantes de reacción que denominamos con las mismas letras.

- (6) Para cada $T \in L_5$ y cada conjunto $S \subset T$ de símlices, chequeamos si hay N_0, \dots, N_{n-1} tal que todos los símlices $\Delta \in S$ son positivamente decorados por *Csimple* al mismo tiempo. Llamamos L_6 a la lista de dichos S 's.
- (7) Si el máximo tamaño de un elemento en L_6 es k , notamos $L_7 := \{T \in L_6 : \#T = k\}$. Luego k es el número posible de estados estacionarios positivos que podemos obtener y $m := \#L_7$ es el número de candidatos de regiones de multiestacionariedad.

El paso (1) puede ser realizado con el paquete TOPCOM en SAGE [100], los otros pasos son bastante simples de implementar, por ejemplo en MAPLE [75]. Mostramos en la tabla a continuación el número de elementos en algunas de las listas y una aproximación del tiempo de cálculo para valores pequeños de n .

n	$\#L_1$	$\#L_2$	$\#L_3$	$\#L_4$	$\#L_5$	$\#L_7$	k	regiones de multiestacionariedad	tiempo de cálculo
2	44	25	15	7	6	1	3	1	despreciable
3	649	260	100	21	18	6	3	6	aprox. 1 seg
4	9094	2728	682	62	53	5	5	4	aprox. 2 min
5	122835	28044	4560	177	149	23	5	15	aprox. 3 horas

La parte más costosa computacionalmente es calcular todas las triangulaciones regulares, que toma al menos el 90% del tiempo. Estos cálculos se realizaron en una máquina virtual Linux con 4MB de RAM y 4 núcleos de 3.2GHz de procesamiento. Con una computadora más rápida o con más tiempo, uno puede hacer estos cálculos para $n = 6$ o incluso para $n = 7$, pero probablemente no mucho más que esto. Para $n = 5$ sólo el archivo de la lista L_1 de las triangulaciones regulares ocupa 10Mb.

Una camino alternativo de los pasos (6) y (7) es establecer un número k y buscar conjuntos $T \in L_5$ y $S \subset T$ con $\#S \geq k$ tal que existan N_0, \dots, N_{n-1} de manera que todos los $\Delta \in S$ sean positivamente decorados por *Csimple* al mismo tiempo. En realidad, usamos esto con $k = 2\lfloor \frac{n}{2} \rfloor + 1$. Este otro camino depende de cuántos estados estacionarios suponemos de antemano que podemos esperar.

Luego del paso (7), tenemos que determinar si hay alguna repetición entre los candidatos para regiones de multiestacionariedad en L_7 y también si hay candidatos superfluos de regiones, es decir, condiciones C_1 y C_2 tal que C_1 implica C_2 . En nuestro caso, esto lo hicimos a mano ya que $\#L_7$ era bastante chico.

Una vez que el paso (7) está hecho, uno tiene una lista de desigualdades para cada elemento S de L_7 . Estas provienen de las condiciones que imponen que los símlices en S sean positivamente decorados por *Csimple*. Vamos a utilizar estas condiciones para describir regiones de multiestacionariedad. Debido a la forma de *Csimple* los únicos tipos de condiciones que aparecen son:

$$(I)_{i,j} \quad N_i - N_j > 0$$

$$(II)_i \quad S_{tot}N_i - E_{tot} > 0$$

$$(III)_i \quad E_{tot}N_i + F_{tot}N_i - E_{tot} > 0$$

$$(IV)_i \quad -S_{tot}N_i - F_{tot} + S_{tot} > 0$$

$$(V) \quad S_{tot} > E_{tot} + F_{tot},$$

o las desigualdades opuestas; y estas condiciones se traducen de los N_i en términos de k_{cat_i}, ℓ_{cat_i} como sigue:

$$(I)'_{i,j} \quad \frac{k_{cat_j}}{\ell_{cat_j}} > \frac{k_{cat_i}}{\ell_{cat_i}}$$

$$(II)'_i \quad \frac{S_{tot}-E_{tot}}{E_{tot}} > \frac{k_{cat_i}}{\ell_{cat_i}}$$

$$(III)'_i \quad \frac{F_{tot}}{E_{tot}} > \frac{k_{cat_i}}{\ell_{cat_i}}$$

$$(IV)'_i \quad \frac{F_{tot}}{S_{tot}-F_{tot}} < \frac{k_{cat_i}}{\ell_{cat_i}}.$$

Notemos que

- las condiciones $(III)_i$ y (V) juntas implican $(II)_i$;
- la condición opuesta a $(II)_i$ junto con la condición (V) implican la condición opuesta a $(III)_i$;
- la condición opuesta a $(III)_i$ junto con la condición (V) implican $(IV)_i$;
- la condición opuesta a $(IV)_i$ junto con la condición (V) implican $(III)_i$;
- la condición $(III)_i$ junto con la condición opuesta a $(III)_j$ implican $(I)_{i,j}$.

Usando estas propiedades es fácil describir regiones de multiestacionariedad descartando las condiciones repetidas y superfluas. Resumimos nuestros hallazgos en los siguientes resultados que se demuestran de la misma manera que los Teoremas 4.1.2 y 4.1.4, una vez que tengamos la triangulación regular obtenida con la computadora. En las siguientes proposiciones describimos las regiones de multiestacionariedad para $n = 2, 3, 4$ y 5 . En estas proposiciones usamos que se puede realizar el reescalamiento de alguno de los parámetros, utilizando el Teorema 2.5.2.

Proposición 4.2.4. *Sea $n = 2$. Supongamos que $S_{tot} > E_{tot} + F_{tot}$. Entonces hay una elección de las constantes de reacción para las cuales el sistema de fosforilación distributivo con 2 sitios tiene 3 estados estacionarios positivos. Más explícitamente, dadas constantes de reacción y constantes de conservación total tal que*

$$\frac{k_{cat_0}}{\ell_{cat_0}} < \frac{F_{tot}}{E_{tot}} < \frac{k_{cat_1}}{\ell_{cat_1}},$$

entonces luego de reescalar las constantes k_{on} y ℓ_{on} apropiadamente, el sistema de fosforilación distributivo con 2 sitios tiene 3 estados estacionarios positivos.

Proposición 4.2.5. *Sea $n = 3$. Supongamos que $S_{tot} > E_{tot} + F_{tot}$. Entonces hay una elección de las constantes de reacción para las cuales el sistema de fosforilación distributivo con 3 sitios tiene 3 estados estacionarios positivos. Más explícitamente, si las constantes de reacción y constantes de conservación total están en una de las regiones descritas a continuación*

$$(R_{3.1}) \quad \frac{k_{\text{cat}_0}}{\ell_{\text{cat}_0}} < \frac{F_{\text{tot}}}{E_{\text{tot}}} < \frac{k_{\text{cat}_1}}{\ell_{\text{cat}_1}},$$

$$(R_{3.2}) \quad \frac{k_{\text{cat}_0}}{\ell_{\text{cat}_0}} < \frac{F_{\text{tot}}}{E_{\text{tot}}} < \frac{k_{\text{cat}_2}}{\ell_{\text{cat}_2}},$$

$$(R_{3.3}) \quad \frac{k_{\text{cat}_1}}{\ell_{\text{cat}_1}} < \frac{F_{\text{tot}}}{E_{\text{tot}}} < \frac{k_{\text{cat}_2}}{\ell_{\text{cat}_2}},$$

entonces luego de reescalar las constantes k_{on} y ℓ_{on} apropiadamente, el sistema de fosforilación distributivo con 3 sitios tiene al menos 3 estados estacionarios positivos.

Proposición 4.2.6. *Sea $n = 3$. Si las constantes de reacción y constantes de conservación total están en una de las regiones descriptas a continuación*

$$(R_{3.4}) \quad \max \left\{ \frac{F_{\text{tot}}}{E_{\text{tot}}}, \frac{F_{\text{tot}}}{S_{\text{tot}} - F_{\text{tot}}} \right\} < \min \left\{ \frac{k_{\text{cat}_0}}{\ell_{\text{cat}_0}}, \frac{k_{\text{cat}_2}}{\ell_{\text{cat}_2}} \right\}, \quad S_{\text{tot}} > F_{\text{tot}},$$

$$(R_{3.5}) \quad \max \left\{ \frac{F_{\text{tot}}}{E_{\text{tot}}}, \frac{F_{\text{tot}}}{S_{\text{tot}} - F_{\text{tot}}} \right\} < \min \left\{ \frac{k_{\text{cat}_1}}{\ell_{\text{cat}_1}}, \frac{k_{\text{cat}_2}}{\ell_{\text{cat}_2}} \right\}, \quad S_{\text{tot}} > F_{\text{tot}},$$

$$(R_{3.6}) \quad \min \left\{ \frac{F_{\text{tot}}}{E_{\text{tot}}}, \frac{S_{\text{tot}} - E_{\text{tot}}}{E_{\text{tot}}} \right\} > \max \left\{ \frac{k_{\text{cat}_1}}{\ell_{\text{cat}_1}}, \frac{k_{\text{cat}_2}}{\ell_{\text{cat}_2}} \right\}, \quad S_{\text{tot}} > E_{\text{tot}},$$

entonces luego de reescalar las constantes k_{on} y ℓ_{on} apropiadamente, el sistema de fosforilación distributivo con 3 sitios tiene al menos 3 estados estacionarios positivos.

Proposición 4.2.7. *Sea $n = 4$. Supongamos que $S_{\text{tot}} > E_{\text{tot}} + F_{\text{tot}}$. Entonces hay una elección de las constantes de reacción para las cuales el sistema de fosforilación distributivo con 4 sitios tiene al menos 5 estados estacionarios positivos. Más explícitamente, si las constantes de reacción y constantes de conservación total están en una de las regiones descriptas a continuación*

$$(R_{4.1}) \quad \frac{k_{\text{cat}_2}}{\ell_{\text{cat}_2}} < \frac{F_{\text{tot}}}{E_{\text{tot}}} < \min \left\{ \frac{k_{\text{cat}_1}}{\ell_{\text{cat}_1}}, \frac{k_{\text{cat}_3}}{\ell_{\text{cat}_3}} \right\},$$

$$(R_{4.2}) \quad \frac{k_{\text{cat}_0}}{\ell_{\text{cat}_0}} < \frac{F_{\text{tot}}}{E_{\text{tot}}} < \min \left\{ \frac{k_{\text{cat}_1}}{\ell_{\text{cat}_1}}, \frac{k_{\text{cat}_3}}{\ell_{\text{cat}_3}} \right\},$$

$$(R_{4.3}) \quad \max \left\{ \frac{k_{\text{cat}_0}}{\ell_{\text{cat}_0}}, \frac{k_{\text{cat}_2}}{\ell_{\text{cat}_2}} \right\} < \frac{F_{\text{tot}}}{E_{\text{tot}}} < \frac{k_{\text{cat}_3}}{\ell_{\text{cat}_3}},$$

$$(R_{4.4}) \quad \max \left\{ \frac{k_{\text{cat}_0}}{\ell_{\text{cat}_0}}, \frac{k_{\text{cat}_2}}{\ell_{\text{cat}_2}} \right\} < \frac{F_{\text{tot}}}{E_{\text{tot}}} < \frac{k_{\text{cat}_1}}{\ell_{\text{cat}_1}},$$

entonces luego de reescalar las constantes k_{on} y ℓ_{on} apropiadamente, el sistema de fosforilación distributivo con 4 sitios tiene al menos 5 estados estacionarios positivos.

Proposición 4.2.8. *Sea $n = 5$. Supongamos que $S_{tot} > E_{tot} + F_{tot}$. Entonces hay una elección de las constantes de reacción para las cuales el sistema de fosforilación distributivo con 5 sitios tiene al menos 5 estados estacionarios positivos. Más explícitamente, si las constantes de reacción y constantes de conservación total están en una de las 13 regiones descritas a continuación*

$$(R_{5.(I,J)}) \quad \max_{i \in I} \left\{ \frac{k_{cat_i}}{\ell_{cat_i}} \right\} < \frac{F_{tot}}{E_{tot}} < \min_{j \in J} \left\{ \frac{k_{cat_j}}{\ell_{cat_j}} \right\},$$

con (I, J) en la siguiente lista (donde escribimos por ejemplo 14 en lugar de $\{1, 4\}$):

$$(0, 14), (0, 24), (1, 24), (2, 13), (2, 14), (3, 14), (3, 024), (02, 3), (02, 4), (03, 1), (03, 2), (13, 2), (13, 4),$$

entonces luego de reescalar las constantes k_{on} y ℓ_{on} apropiadamente, el sistema de fosforilación distributivo con 5 sitios tiene al menos 5 estados estacionarios positivos.

Proposición 4.2.9. *Let $n = 5$. Si las constantes de reacción y constantes de conservación total están en una de las regiones descritas a continuación*

$$(R_{5.1}) \quad \max \left\{ \frac{F_{tot}}{E_{tot}}, \frac{F_{tot}}{S_{tot} - F_{tot}} \right\} < \min \left\{ \frac{k_{cat_1}}{\ell_{cat_1}}, \frac{k_{cat_2}}{\ell_{cat_2}}, \frac{k_{cat_4}}{\ell_{cat_4}} \right\}, \quad S_{tot} > F_{tot},$$

$$(R_{5.2}) \quad \min \left\{ \frac{F_{tot}}{E_{tot}}, \frac{S_{tot} - E_{tot}}{E_{tot}} \right\} > \max \left\{ \frac{k_{cat_0}}{\ell_{cat_0}}, \frac{k_{cat_2}}{\ell_{cat_2}}, \frac{k_{cat_3}}{\ell_{cat_3}} \right\}, \quad S_{tot} > E_{tot},$$

entonces luego de reescalar las constantes k_{on} y ℓ_{on} apropiadamente, el sistema de fosforilación distributivo con 5 sitios tiene al menos 5 estados estacionarios positivos.

Notemos que las condiciones que damos en este apéndice dan regiones diferentes a las descritas por las desigualdades en los Teoremas 4.1.2 y 4.1.4. Por ejemplo, en las Proposiciones 4.2.4, 4.2.5, 4.2.7, 4.2.8 las desigualdades entre las constantes de reacción y constantes de conservación total no involucran a S_{tot} . En las Proposiciones 4.2.6 y 4.2.9, las condiciones en las constantes de conservación total son también diferentes (por ejemplo son en $\frac{F_{tot}}{E_{tot}}$ y $\frac{S_{tot}}{E_{tot}} - 1$ en lugar del producto $F_{tot}(\frac{S_{tot}}{E_{tot}} - 1)$). Las desigualdades en el Teorema 4.1.2 y el Teorema 4.1.4 valen para constantes de reacción del sistema reducido G_J , pero si usamos el Teorema 4.2.2 para extrapolar estas condiciones al sistema completo de fosforilaciones con n sitios, también obtenemos regiones diferentes.

Capítulo 5

Condiciones de signo para la existencia de al menos una solución positiva de un sistema polinomial ralo

Decidir si un sistema polinomial real tiene una solución positiva es una pregunta básica, que se puede resolver de manera efectiva mediante eliminación de cuantificadores [4]. Hay pocos resultados de cotas inferiores para el número de raíces reales o positivas de sistemas polinomiales (ver por ejemplo [7, 93, 94, 107]). En este capítulo, damos condiciones de signos sobre el soporte y los coeficientes de un sistema ralo de d polinomios generalizados (es decir, polinomios con exponentes reales, para los cuales las soluciones positivas están bien definidas) en d variables, que garantizan la existencia de al menos una raíz real positiva, basados en teoría de grado y dualidad de Gale.

Fijamos un conjunto de exponentes $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_n\} \subset \mathbb{R}^d$ de cardinalidad n y para cualquier matriz real dada $C = (c_{ij}) \in \mathbb{R}^{d \times n}$ consideramos el sistema polinomial generalizado ralo asociado en d variables $x = (x_1, \dots, x_d)$ con soporte \mathcal{A} :

$$f_i(x) = \sum_{j=1}^n c_{ij} x^{a_j} = 0, \quad i = 1, \dots, d. \quad (5.0.1)$$

Estamos interesados en la existencia de soluciones positivas de (5.0.1), es decir, en soluciones en $\mathbb{R}_{>0}^d$. Denotamos por $n_{\mathcal{A}}(C)$ al número (posiblemente infinito) de soluciones reales positivas del sistema (5.0.1). Nuestro objetivo principal es dar condiciones suficientes en el conjunto de exponentes \mathcal{A} y la matriz de coeficientes C que aseguren que $n_{\mathcal{A}}(C) > 0$. Cuando $\mathcal{A} \subset \mathbb{Z}^d$ también consideraremos la existencia de soluciones en $(\mathbb{R}^*)^d$, esto es, el conjunto de puntos de \mathbb{R}^d con coordenadas no nulas, y relacionaremos nuestras condiciones con propiedades algebraicas muy estudiadas de ideales de retículos asociados con la configuración \mathcal{A} .

En las aplicaciones, por ejemplo en el contexto de redes de reacciones bioquímicas, cotas inferiores de raíces positivas de sistemas polinomiales garantizan la exis-

tencia de estados estacionarios positivos (estoquiométricamente compatibles), como vimos en los capítulos anteriores. En [80], se usan condiciones de signo para decidir si una familia de sistemas polinomiales asociados a una red de reacciones dada no admite más de una solución positiva para cualquier elección de los parámetros, y en este caso, se dan condiciones para la existencia de una única solución positiva, como corolario de un resultado de [82], basado en teoría de grado. Nuestro punto de vista para buscar condiciones en las matrices de exponentes y de coeficientes del sistema viene de este último artículo. Como no asumimos inyectividad (a lo sumo una raíz positiva), no podemos usar herramientas de estos artículos o del reciente artículo [81], como el Teorema de Hadamard.

En [12] los autores usan teoría de grado para describir parámetros de una red de reacciones químicas para los cuales hay un único estado estacionario o para los cuales la red es multiestacionaria. Aplicamos algunas de estas técnicas en el contexto de dualidad de Gale, más precisamente, nos basamos en el Teorema 5.2.1, que es una versión particular del Teorema 2.3 en la Información Suplementaria de [12].

Podemos usar diferentes conjuntos convexos para aplicar el Teorema 5.2.1. Lo primero que viene a la mente es el octante positivo, pero no es acotado. Otra idea natural es considerar el polítopo de Newton del sistema, o algún dilatado. Esto es razonable porque está completamente determinado por los *monomios* que aparecen en el sistema. En este capítulo usamos otro polítopo convexo, que es también natural, porque está determinado por los *coeficientes* del sistema. Este polítopo es obtenido usando dualidad de Gale para sistemas polinomiales, que fue estudiada por Bihan y Sottile en [8], ver también [9]. Podemos pensar a este polítopo como una “sombra” del octante positivo vía dualidad de Gale, que tiene la ventaja de que puede ser elegido para que sea acotado.

Este capítulo está organizado así. En la Sección 5.1 recordamos la noción de dualidad de Gale y la dualidad de soluciones (ver Teorema 5.1.5), e introducimos la notación así como también la condición necesaria (5.1.3). En la Sección 5.2, recordaremos los conceptos básicos de teoría de grado, y presentamos nuestro resultado principal, el Teorema 5.2.7, el cual nos da condiciones desde el lado dual para garantizar la existencia de soluciones positivas.

En las siguientes secciones damos condiciones suficientes en el soporte y la matriz de coeficientes que aseguran que el Teorema 5.2.7 pueda ser aplicado. En la Sección 5.3, consideramos la noción de matrices dominantes mixtas de [46] para obtener el Teorema 5.3.6. En la Sección 5.4, damos condiciones geométricas en \mathcal{A} y C que garantizan que las hipótesis del Teorema 5.2.7 se satisfacen, ver Teorema 5.4.8. En la Sección 5.5, enfocamos nuestro estudio a configuraciones enteras \mathcal{A} ; relacionamos nuestras condiciones de dominancia a condiciones algebraicas que emergen en el estudio de ideales tóricos, y que podemos extender naturalmente al estudio de la existencia de soluciones en $(\mathbb{R}^*)^d$.

5.1. Dualidad de Gale para soluciones positivas de sistemas polinomiales

Primero presentamos las definiciones básicas y resultados de dualidad de Gale. Dada una matriz $M \in \mathbb{R}^{r \times s}$ de rango máximo r , una *matriz dual de Gale* de M es cualquier matriz $N \in \mathbb{R}^{s \times (s-r)}$ de rango máximo cuyas columnas formen una base del núcleo de M . Claramente una matriz Gale dual no es única ya que corresponde a una elección de una base: es única salvo multiplicación a derecha por una matriz inversible de tamaño $(s-r) \times (s-r)$. Diremos también que los s vectores fila de N definen una configuración dual de Gale en \mathbb{R}^{s-r} de la configuración en \mathbb{R}^r definida por los s vectores columna de M . Introduciremos el sistema dual de Gale (5.1.8) y el poliedro Δ_P (5.1.7), que depende de una elección de una matriz dual de Gale de la matriz de coeficientes C . Recordaremos el Teorema 5.1.5, que nos da el vínculo fundamental entre las raíces reales positivas del sistema (5.0.1) y las soluciones en Δ_P del sistema dual de Gale (5.1.8).

5.1.1. Matrices y sus duales de Gale

Sea $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_n\}$ un subconjunto finito de \mathbb{R}^d de cardinalidad n y $C = (c_{ij}) \in \mathbb{R}^{d \times n}$. Como mencionamos al comienzo de este capítulo, estamos interesados en la solubilidad del sistema polinomial generalizado ralo asociado (5.0.1) en d variables $x = (x_1, \dots, x_d)$ con soporte \mathcal{A} y matriz de coeficientes C .

Notemos que si multiplicamos cada ecuación del sistema (5.0.1) por un monomio (es decir, si trasladamos la configuración \mathcal{A}), el número de soluciones positivas no cambia, por lo que $n_{\mathcal{A}}(C)$ es un invariante afín de la configuración de puntos \mathcal{A} . Es natural entonces considerar la matriz $A \in \mathbb{R}^{(d+1) \times n}$ con columnas $(1, a_1), (1, a_2), \dots, (1, a_n) \in \mathbb{R}^{d+1}$:

$$A = \begin{pmatrix} 1 & \dots & 1 \\ a_1 & \dots & a_n \end{pmatrix}. \quad (5.1.1)$$

Nos referiremos a la matriz A como la matriz correspondiente a la configuración de puntos \mathcal{A} .

Siempre asumiremos que C es de rango máximo d y que A es de rango máximo $d+1$. Luego, necesitamos $n \geq d+1$. Si la igualdad vale, es fácil verificar que el sistema (5.0.1) tiene una solución positiva si y sólo si la condición necesaria (5.1.3) se cumple. Por lo que supondremos que $n \geq d+2$.

Denotamos por $k = n - d - 1$ a la codimensión de A (y de \mathcal{A}). Notemos que la codimensión de C es igual a $k+1$. Sea $B = (b_{ij}) \in \mathbb{R}^{n \times k}$ una matriz dual de Gale de A , y sea $D = (d_{ij}) \in \mathbb{R}^{n \times (k+1)}$ cualquier matriz dual de Gale de C . Numeraremos las *columnas* de B de 1 a k y a las *columnas* de D de 0 a k y denotaremos por $P_1, \dots, P_n \in \mathbb{R}^{k+1}$ a los vectores *fila* de D , esto es, una configuración dual de Gale de las columnas de C .

5.1.2. Una condición necesaria

Hay una condición necesaria básica para que $n_{\mathcal{A}}(C)$ sea positivo. Denotamos por $C_1, \dots, C_n \in \mathbb{R}^d$ a los vectores columnas de la matriz de coeficientes C y llamemos

$$\mathcal{C}^\circ = \mathbb{R}_{>0}C_1 + \dots + \mathbb{R}_{>0}C_n, \quad (5.1.2)$$

al cono positivo generado por estos. Dada una solución $x \in \mathbb{R}_{>0}^d$ del sistema (5.0.1), el vector $(x^{a_1}, \dots, x^{a_n})$ es positivo y entonces el origen $\mathbf{0} \in \mathbb{R}^d$ pertenece a \mathcal{C}° . Entonces, necesariamente

$$\mathbf{0} \in \mathcal{C}^\circ. \quad (5.1.3)$$

Es un resultado conocido que la Condición (5.1.3) vale si y sólo si los vectores P_1, \dots, P_n pertenecen a un semiespacio abierto que pasa por el origen. Notemos que la Condición (5.1.3), junto con la hipótesis de que C tiene rango máximo d , es equivalente a $\mathcal{C}^\circ = \mathbb{R}^d$.

5.1.3. Conos y polítopos en el espacio dual de Gale

Vamos a definir además algunos otros conos que usaremos. Denotamos por

$$\mathcal{C}_P = \mathbb{R}_{>0}P_1 + \dots + \mathbb{R}_{>0}P_n, \quad (5.1.4)$$

al cono positivo generado por las filas de una matriz dual de Gale D y sea

$$\mathcal{C}_P^\vee = \{y \in \mathbb{R}^{k+1} : \langle P_i, y \rangle > 0, i = 1, \dots, n\}, \quad (5.1.5)$$

su cono dual. Notemos que si C tiene rango máximo d y se cumple la Condición (5.1.3), el cono \mathcal{C}_P es estrictamente convexo. Por lo que su cono dual abierto \mathcal{C}_P^\vee es un cono convexo de dimensión máxima no vacío. También consideraremos el cono cerrado

$$\bar{\mathcal{C}}_P = \mathbb{R}_{\geq 0}P_1 + \dots + \mathbb{R}_{\geq 0}P_n. \quad (5.1.6)$$

El siguiente lema se prueba de manera directa.

Lema 5.1.1. *Supongamos que C tiene rango máximo d y que $\mathbf{0} \in \mathcal{C}^\circ$. Entonces, para cualquier $u \in \bar{\mathcal{C}}_P$ no nulo y cualquier $c \in \mathbb{R}_{>0}$, el polítopo $\mathcal{C}_P^\vee \cap \{y \in \mathbb{R}^{k+1} : \langle u, y \rangle = c\}$ tiene dimensión k . Más aún, este polítopo es acotado si y sólo si $u \in \mathcal{C}_P$.*

Definamos

$$\Delta_P = \mathcal{C}_P^\vee \cap \{y \in \mathbb{R}^{k+1} : y_0 = 1\}. \quad (5.1.7)$$

Corolario 5.1.2. *Supongamos que C tiene rango máximo, $\mathbf{0} \in \mathcal{C}^\circ$ y sea D una matriz dual de Gale de C . Entonces $(1, 0, \dots, 0) \in \mathcal{C}_P$ si y sólo si Δ_P tiene dimensión k y es acotado.*

Ahora mostraremos que siempre podemos encontrar una matriz dual de Gale D tal que Δ_P es no vacío y acotado.

Lema 5.1.3. *Supongamos que C tiene rango máximo. Entonces existe una matriz dual de Gale D de C tal que $(1, 0, \dots, 0) \in \mathcal{C}_P$.*

Demostración. Empecemos con cualquier matriz dual de Gale D de C y elijamos cualquier vector $u \in \mathcal{C}_P$. Entonces, existe una matriz inversible $R \in \mathbb{R}^{(k+1) \times (k+1)}$ tal que $u \cdot R = (1, 0, \dots, 0)$, donde u está escrito como vector fila. Consideremos a la matriz $D' = DR$ y denotemos P'_1, \dots, P'_n a sus vectores fila. Entonces, D' es una matriz dual de Gale de C , y $(1, 0, \dots, 0) \in \mathcal{C}_{P'} = \mathbb{R}_{>0}P'_1 + \dots + \mathbb{R}_{>0}P'_n$. \square

Para cualquier elección de matrices duales de Gale B y D de A y C respectivamente, le asociamos el siguiente sistema con incógnitas $y = (y_0, \dots, y_k)$:

$$\prod_{i=1}^n \langle P_i, y \rangle^{b_{ij}} = 1, \quad j = 1, \dots, k, \quad (5.1.8)$$

que es llamado un *sistema dual de Gale* del sistema (5.0.1). Denotamos $G_j(y) = \prod_{i=1}^n \langle P_i, y \rangle^{b_{ij}}$. Otra elección de matriz dual de Gale D' de C corresponde a otra elección y' de coordenadas lineales de \mathbb{R}^{k+1} : si $D' = DR$ con $R \in \mathbb{R}^{(k+1) \times (k+1)}$ inversible, entonces tomando $y' = R^{-1}(y)$ obtenemos $D'y' = Dy$, donde y y y' son considerados vectores columnas. Otra elección de matriz dual de Gale B' de A nos da un sistema dual de Gale equivalente $H_1 = \dots = H_k = 1$, donde para cada j existen exponentes (μ_1, \dots, μ_k) tal que $H_j = G_1^{\mu_1} \dots G_k^{\mu_k}$.

Notemos que (5.1.8) es homogéneo de grado cero, ya que las columnas de B suman cero. Para cualquier cono $\mathcal{C} \in \mathbb{R}^n$ con vértice en el origen, su proyectivización $\mathbb{P}\mathcal{C}$ es el espacio cociente \mathcal{C}/\sim bajo la relación de equivalencia \sim definida por: para todos $y, y' \in \mathcal{C}$, tenemos que $y \sim y'$ si y sólo si existe $\alpha > 0$ tal que $y = \alpha y'$.

Usaremos la siguiente observación.

Observación 5.1.4. Si $(1, 0, \dots, 0) \in \overline{\mathcal{C}}_P$, entonces \mathcal{C}_P^ν está contenido en el semi-espacio abierto definido por $y_0 > 0$ y por lo tanto la aplicación $(y_0, y_1, \dots, y_k) \mapsto (1, y_1/y_0, \dots, y_k/y_0)$ induce una biyección entre $\mathbb{P}\mathcal{C}_P^\nu$ y Δ_P .

5.1.4. La equivalencia de soluciones

Presentamos una ligera variante del Teorema 2.2 de [8].

Teorema 5.1.5. *Existe una biyección entre las soluciones positivas del sistema inicial (5.0.1) y las soluciones del sistema dual de Gale (5.1.8) en $\mathbb{P}\mathcal{C}_P^\nu$, que induce una biyección entre las soluciones positivas de (5.0.1) y las soluciones de (5.1.8) en Δ_P cuando $(1, 0, \dots, 0) \in \overline{\mathcal{C}}_P$.*

Demostración. Si $x \in \mathbb{R}_{>0}^d$ es una solución del sistema (5.0.1), entonces $(x^{a_1}, \dots, x^{a_n})$ pertenece a $\ker(C) \cap \mathbb{R}_{>0}^n$. Luego, existe $y \in \mathbb{R}^{k+1}$ (que es único, ya que D tiene rango máximo) tal que $x^{a_i} = \langle P_i, y \rangle$ para $i = 1, \dots, n$. Entonces, $y \in \mathcal{C}_P^\nu$ e y es una solución del sistema dual de Gale (5.1.8). Si además $(1, 0, \dots, 0) \in \overline{\mathcal{C}}_P$, entonces, dividiendo por y_0 si es necesario, una solución $y \in \mathcal{C}_P^\nu$ de (5.1.8) nos da una solución del

mismo sistema en Δ_P porque es homogéneo de grado cero. En la Observación 5.1.4 mostramos que la aplicación anterior es una biyección dando de manera explícita su inversa.

Ahora, sea $y \in \mathcal{C}_P^\nu$ una solución de (5.1.8). Sea $\{e_1, \dots, e_d\}$ la base canónica de \mathbb{R}^d . Como A tiene rango máximo, existe $\alpha_j = (\alpha_{1j}, \dots, \alpha_{nj}) \in \mathbb{R}^n$, para $j = 1, \dots, d$, tal que $e_j = \sum_{i=1}^n \alpha_{ij} a_i$. A cualquier vector columna $z \in \mathbb{R}^{k+1}$, le asociamos el vector $D \cdot z$ con coordenadas $\langle P_i, z \rangle$, $i = 1, \dots, n$. Consideremos ahora la aplicación

$$\begin{aligned} \varphi: \mathbb{R}^{k+1} &\rightarrow \mathbb{R}^d \\ z &\mapsto ((D \cdot z)^{\alpha_1}, \dots, (D \cdot z)^{\alpha_d}), \end{aligned}$$

donde $(D \cdot z)^{\alpha_j} = \prod_{i=1}^n \langle P_i, z \rangle^{\alpha_{ij}}$. Sea $x = \varphi(y)$. Luego, $x^{a_i} = \langle P_i, y \rangle$ para $i = 1, \dots, n$, de lo cual $(x^{a_1}, \dots, x^{a_n}) \in \ker(C)$. Más aún como $y \in \mathcal{C}_P^\nu$, tenemos que $x \in \mathbb{R}_{>0}^d$, y entonces x es una solución positiva del sistema (5.0.1). \square

Observación 5.1.6. El Teorema 2.2 en [8] es un caso particular del Teorema 5.1.5, tomando una matriz dual de Gale D con la matriz identidad I_{k+1} en la parte superior (en cuyo caso la condición de que $(1, 0, \dots, 0) \in \bar{\mathcal{C}}_P$ se satisface trivialmente).

5.2. Existencia de soluciones positivas vía dualidad de Gale y teoría de grado

En esta sección, presentamos el Teorema 5.2.7, el cual nos da condiciones en las matrices duales de Gale B y D que garantizan la existencia de al menos una solución positiva del sistema (5.0.1). Como mencionamos antes, nuestros resultados están basados en teoría de grado. Supongamos de ahora en adelante que la matriz C es *uniforme*, es decir, que ningún menor maximal de C es nulo, y que la condición necesaria (5.1.3) se satisface.

Dado un abierto $U \subset \mathbb{R}^k$, una función $h \in \mathcal{C}^0(\bar{U}, \mathbb{R}^k)$ e $y \in \mathbb{R}^k \setminus h(\partial U)$, el símbolo $\deg(h, U, y)$ denota el grado de Brouwer (que es un número en \mathbb{Z}) de h con respecto a (U, y) . Un resultado fundamental de la teoría de grado es que si $\deg(h, U, y) \neq 0$, entonces existe al menos un $x \in U$ tal que $y = h(x)$. Para más detalles y propiedades sobre el grado de Brouwer, referimos a la Sección 2 de la información suplementaria de [12] y la Sección 14.2 de [99].

Ahora presentaremos la versión del Teorema de Brouwer que usaremos. Esta versión es un caso particular del Teorema 2.3 de la Información Suplementaria de [12] (aquí tomamos W vacía), y también aparece en la demostración del Lema 2 de [23]. Recordemos que si $U \subset \mathbb{R}^k$ es convexo, un vector $v \in \mathbb{R}^k$ *apunta hacia adentro* de U en un punto de la frontera $x \in \partial U$, si para un $\varepsilon > 0$ pequeño vale que $x + \varepsilon v \in \bar{U}$.

Teorema 5.2.1 ([12, 23]). *Sea $h: \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}^k$ una función \mathcal{C}^1 . Sea U un conjunto abierto no vacío, convexo y acotado de \mathbb{R}^k tal que*

- i) $h(x) \neq 0$ para todo $x \in \partial U$.*
- ii) para todo $x \in \partial U$, el vector $h(x)$ apunta hacia adentro de U en x .*

Entonces,

$$\deg(h, U, 0) = (-1)^k.$$

En particular, existe un punto x en U tal que $h(x) = 0$. Más aún, si asumimos que los ceros son no degenerados, si existe un cero $x^* \in U$ donde el signo del jacobiano en x^* es $(-1)^{k+1}$, entonces hay al menos tres ceros y siempre un número impar.

Definimos el signo de un número real como $\text{sign}(r) = +1, -1, 0$ de acuerdo a si $r > 0, r < 0$ or $r = 0$ respectivamente. El signo de cualquier vector $r = (r_1, \dots, r_k) \in \mathbb{R}^k$ se define entonces como $\text{sign}(r) = (\text{sign}(r_1), \dots, \text{sign}(r_k))$.

En vista del Teorema 5.1.5, buscamos soluciones de (5.1.8) en Δ_P . Fijando $y_0 = 1$ en (5.1.8) y limpiando denominadores, obtenemos un sistema polinomial generalizado en Δ_P en las variables $y = (y_1, \dots, y_k)$:

$$g_j(y) = 0, \quad j = 1, \dots, k, \quad \text{con } g_j(y) = \prod_{b_{ij} > 0} p_i(y)^{b_{ij}} - \prod_{b_{ij} < 0} p_i(y)^{-b_{ij}}, \quad (5.2.1)$$

donde

$$p_i(y) = \langle P_i, (1, y) \rangle. \quad (5.2.2)$$

Denotamos por g a la aplicación de Gale:

$$g = (g_1, \dots, g_k): \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}^k. \quad (5.2.3)$$

Definición 5.2.2. Dada $C \in \mathbb{R}^{d \times n}$ uniforme, denotamos por $I_C \subset \{1, \dots, n\}$ al conjunto de índices correspondientes al conjunto minimal de generadores $\{P_i, i \in I_C\}$ del cono poliedral \mathcal{C}_P .

Notemos que el conjunto I_C es único ya que C es uniforme y satisface la Condición (5.1.3), que implica que P_1, \dots, P_n pertenecen a un semiespacio abierto que pasa por el origen. Las facetas de \mathcal{C}_P^y están soportadas en los hiperplanos ortogonales P_i^\perp para $i \in I_C$. Observemos que para todo $i \in I_C$ el vector P_i es un vector normal de \mathcal{C}_P^y que apunta hacia adentro en cualquier punto del interior relativo de la faceta soportada en P_i^\perp . Se sigue que las facetas del polítopo Δ_P están soportadas en los hiperplanos $p_i(y) = 0$ para $i \in I_C$, y que (d_{i1}, \dots, d_{ik}) es un vector normal que apunta hacia adentro de Δ_P en cualquier punto del interior relativo de la faceta soportada en $p_i(y) = 0$. Notemos además que I_C depende sólo de C y que es independiente de la elección de la matriz dual de Gale D . De hecho, se puede caracterizar por la siguiente propiedad: para cualquier (z_1, \dots, z_n) en el núcleo de C , tenemos que $z_i > 0$ para todo $i = 1, \dots, n$ si y sólo si $z_i > 0$ para todo $i \in I_C$.

Definición 5.2.3. Para $i \in I_C$ denotemos por F_i a la faceta de Δ_P soportada en $p_i(y) = 0$, y notemos

$$F_L = \bigcap_{i \in L} F_i, \quad \text{para } L \subset I_C.$$

Cuando hablamos de una cara de Δ_P nos referimos a una cara de la clausura de Δ_P . Denotamos por F_L° al interior relativo de F_L . Notamos

$$\mathcal{F}(\Delta_P) = \{L \subset I_C : F_L \text{ es una cara de } \Delta_P\}.$$

Queremos calcular el número de ceros de la aplicación de Gale g en (5.2.3) dentro de Δ_P . El signo de g a lo largo de la frontera de Δ_P puede ser a veces determinado como mostramos en el siguiente lema, de demostración directa.

Lema 5.2.4. Sean $A \in \mathbb{R}^{(d+1) \times n}$ como en (5.1.1), $C \in \mathbb{R}^{d \times n}$, y $B \in \mathbb{R}^{n \times k}$ y $D \in \mathbb{R}^{n \times (k+1)}$ matrices duales de Gale de A y C respectivamente. Sea $g = (g_1, \dots, g_k)$ la aplicación de Gale como en (5.2.3). Sea $j \in \{1, \dots, k\}$.

- (1) Sea F_i cualquier faceta de Δ_P y sea $x \in F_i^\circ$. Si $b_{ij} \neq 0$, entonces $\text{sign}(g_j(x)) = -\text{sign}(b_{ij})$.
- (2) Sea $L \in \mathcal{F}(\Delta_P)$ y $x \in F_L$. Supongamos que $\{b_{\ell j} : \ell \in L\} \neq \{0\}$.
 - (I) Si existen $\ell_0, \ell_1 \in L$ tal que $b_{\ell_0 j} \cdot b_{\ell_1 j} < 0$, entonces $g_j(x) = 0$.
 - (II) Si $b_{\ell j} \geq 0$ para todo $\ell \in L$ entonces $\text{sign}(g_j(x)) = -1$, y si $b_{\ell j} \leq 0$ para todo $\ell \in L$ entonces $\text{sign}(g_j(x)) = +1$.

Corolario 5.2.5. Sean $A \in \mathbb{R}^{(d+1) \times n}$ como en (5.1.1), $C \in \mathbb{R}^{d \times n}$, y $B \in \mathbb{R}^{n \times k}$ y $D \in \mathbb{R}^{n \times (k+1)}$ matrices duales de Gale de A y C respectivamente. Sea g la aplicación de Gale (5.2.3) asociada a B y a D . Si $g(x) = 0$ y $x \in F_L$ (con lo que $L \in \mathcal{F}(\Delta_P)$), entonces para $j = 1, \dots, k$, $\{b_{\ell j} : \ell \in L\} = \{0\}$, o $\{b_{\ell j} : \ell \in L\}$ contiene un elemento (estrictamente) positivo y un elemento (estrictamente) negativo.

En particular, si g se anula en el interior relativo de una faceta F_ℓ entonces la ℓ -ésima fila de B sólo consiste de entradas nulas.

Definición 5.2.6. Decimos que una matriz M es débilmente mixta si toda columna de M contiene solamente coeficientes cero, o si contiene un elemento positivo y un elemento negativo.

Dicho de otra manera, una matriz M no es débilmente mixta si y sólo si tiene una columna no nula cuyas entradas son todas no negativas o todas no positivas.

Dada $B \in \mathbb{R}^{n \times k}$ y $L \subset \{1, \dots, n\}$, denotamos por $B_L \in \mathbb{R}^{|L| \times k}$ a la submatriz de B dada por las filas con índices en L . Ahora presentamos el resultado principal de esta sección.

Teorema 5.2.7. Sean $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_n\} \subset \mathbb{R}^d$ y $C \in \mathbb{R}^{d \times n}$ uniforme. Sea $A \in \mathbb{R}^{(d+1) \times n}$ como en (5.1.1), y sean $B \in \mathbb{R}^{n \times k}$ y $D \in \mathbb{R}^{n \times (k+1)}$ matrices duales de Gale de A y C respectivamente. Supongamos que $\mathbf{0} \in C^\circ$ y que Δ_P es un polígono acotado de dimensión máxima.

Supongamos además que se cumplen las siguientes condiciones:

- (1) Para todo $L \in \mathcal{F}(\Delta_P)$ la submatriz $B_L \in \mathbb{R}^{|L| \times k}$ no es débilmente mixta.
- (2) Para todo $i \in I_C$ se cumple lo siguiente:
 - $b_{ij} \cdot d_{ij} \geq 0$ para $j = 1, \dots, k$,
 - existe $j \in \{1, \dots, k\}$ tal que $b_{ij} \cdot d_{ij} > 0$,

- para todo $j \in \{1, \dots, k\}$, si $b_{ij} = 0$ entonces $d_{ij} = 0$.

Entonces, $n_{\mathcal{A}}(C) > 0$.

Demostración. Como Δ_P es un polígono acotado y de dimensión máxima, entonces $(1, 0, \dots, 0) \in \mathcal{C}_P$. Por el Teorema 5.1.5, es suficiente mostrar que el sistema de Gale (5.2.1) tiene al menos una solución en Δ_P . Primero notemos que un vector $v \in \mathbb{R}^k$ apunta hacia adentro de Δ_P en un punto y contenido en el interior relativo de una faceta F_i ($i \in I_C$) si y sólo si $\langle (d_{i1}, \dots, d_{ik}), v \rangle \geq 0$. Más generalmente, $v \in \mathbb{R}^k$ apunta hacia adentro de Δ_P en un punto y contenido en el interior relativo de una cara F_L ($L \in \mathcal{F}(\Delta_P)$) si y sólo si $\langle (d_{\ell 1}, \dots, d_{\ell k}), v \rangle \geq 0$ para todo $\ell \in L$, por un resultado clásico de geometría convexa. La hipótesis (1) asegura que g no se anula en $\partial\Delta_P$, por el Corolario 5.2.5. La condición (2) asegura que $-g$ apunta hacia adentro de Δ_P en cada punto x en el interior relativo para toda faceta F_i . Luego $-g$ también apunta hacia adentro de Δ_P en cada punto x del interior relativo de una cara F_L . El resultado sigue entonces del Teorema 5.2.1, tomando $U = \Delta_P$ y $h = -g$. \square

Ejemplo 5.2.8. Consideremos el caso de codimensión $k = 1$ (que es estudiado en detalle en [5]). En este caso $B \in \mathbb{R}^{(d+2) \times 1}$ es una matriz columna y sus entradas son los coeficientes $\lambda_1, \dots, \lambda_{d+2}$ de cualquier relación afín no trivial en \mathcal{A} . Supongamos que A es uniforme (equivalentemente, asumamos que \mathcal{A} es un circuito ¹). Luego, B no tiene coeficientes nulos. Supongamos además que C es uniforme y que vale $\mathbf{0} \in \mathcal{C}^\circ$. Entonces, existe una matriz dual de Gale D tal que Δ_P es un intervalo acotado de \mathbb{R} . Más aún, existe un vector $\delta \in \mathbb{R}^2$ tal que $\langle P_i, \delta \rangle > 0$ para $i = 1, \dots, d+2$, donde $P_1, \dots, P_{d+2} \in \mathbb{R}^2$ son los vectores fila de D . Sea $\alpha : \{1, \dots, d+2\} \rightarrow \{1, \dots, d+2\}$ la biyección tal que todos los determinantes $\det(P_{\alpha_i}, P_{\alpha_{i+1}})$ para $i = 1, \dots, d+1$ son positivos. Entonces, por el Teorema 2.9 en [5], tenemos $n_{\mathcal{A}}(C) \leq \text{signvar}(\lambda_{\alpha_1}, \lambda_{\alpha_2}, \dots, \lambda_{\alpha_{d+2}})$ y más aún, la diferencia es un número par (ver Proposición 2.12 en [5]). Los extremos del intervalo Δ_P son las raíces de los dos polinomios extremos p_{α_1} y $p_{\alpha_{d+2}}$, equivalentemente, $I_C = \{\alpha_1, \alpha_{d+2}\}$. Ahora, el polinomio de Gale $g = g_1 : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ apunta hacia adentro de Δ_P en sus extremos si y sólo si $\lambda_{\alpha_1} \cdot \lambda_{\alpha_{d+2}} < 0$, que es equivalente a $\text{signvar}(\lambda_{\alpha_1}, \lambda_{\alpha_{d+2}}) = 1$. Pero, $\text{signvar}(\lambda_{\alpha_1}, \lambda_{\alpha_2}, \dots, \lambda_{\alpha_{d+2}})$ y $\text{signvar}(\lambda_{\alpha_1}, \lambda_{\alpha_{d+2}})$ tienen la misma paridad. Luego $g : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ apunta hacia adentro de Δ_P en sus extremos si y sólo si $n_{\mathcal{A}}(C)$ es impar por la Proposición 2.12 en [5]. Por lo tanto, en el caso de un circuito, la condición suficiente para obtener $n_{\mathcal{A}}(C) > 0$ dada por el Teorema 5.2.7, es equivalente a pedir que $n_{\mathcal{A}}(C)$ sea impar. Ahora, para cualquier entero $d \geq 2$, no es difícil encontrar ejemplos de circuitos $\mathcal{A} \subset \mathbb{R}^d$ y matrices C tal que $n_{\mathcal{A}}(C)$ sea impar y diferente de 1. Esto muestra que nuestra condición suficiente no implica en general que $n_{\mathcal{A}}(C) = 1$, y por lo tanto no es equivalente a la condición dada en [80] que asegura que $n_{\mathcal{A}}(C) = 1$.

Ahora presentamos un ejemplo con $k = d = 2$ para ilustrar el Teorema 5.2.7.

¹Recordemos que una configuración de puntos \mathcal{A} de $d+2$ puntos es un *circuito* si cualquier subconjunto de $d+1$ puntos de \mathcal{A} es afinmente independiente.

Ejemplo 5.2.9. Sea $\mathcal{A} \subset \mathbb{Z}^2$ el conjunto de puntos $a_1 = (0, 4)$, $a_2 = (5, 4)$, $a_3 = (2, 8)$, $a_4 = (3, 0)$ y $a_5 = (3, 5)$. Consideremos la matriz de coeficientes

$$C = \begin{pmatrix} -1 & -1 & 1 & 1 & 0 \\ -(3c+8) & -c & 2c+8 & 0 & 2 \end{pmatrix},$$

donde $c \in \mathbb{R}$ es un parámetro. El sistema polinomial de dos ecuaciones y dos variables x, y :

$$\begin{aligned} -y^4 - x^5y^4 + x^2y^8 + x^3 &= 0, \\ -(3c+8)y^4 - cx^5y^4 + (2c+8)x^2y^8 + 2x^3y^5 &= 0, \end{aligned}$$

tiene soporte \mathcal{A} y matriz de coeficientes C . Sea A como en (5.1.1). Elijamos las siguientes matrices duales de Gale de A y C :

$$B = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 2 & 1 \\ 1 & 2 \\ 0 & 1 \\ -4 & -4 \end{pmatrix} \quad D = \left(\begin{array}{c|ccc} 1 & 1 & 0 \\ 1 & 1 & 2 \\ 1 & 2 & 1 \\ 1 & 0 & 1 \\ c & -4 & -4 \end{array} \right)$$

Entonces $p_1(y) = 1 + y_1$, $p_2(y) = 1 + y_1 + 2y_2$, $p_3(y) = 1 + 2y_1 + y_2$, $p_4(y) = 1 + y_2$ y $p_5(y) = c - 4y_1 - 4y_2$. Si $c > 0$, el polígono convexo Δ_P es no vacío, acotado y tiene cinco facetas soportadas en las rectas $p_i = 0$ para $i = 1, \dots, 5$. Más aún, si $c > 0$, las hipótesis del Teorema 5.2.7 se satisfacen y por lo tanto $n_{\mathcal{A}}(C) > 0$.

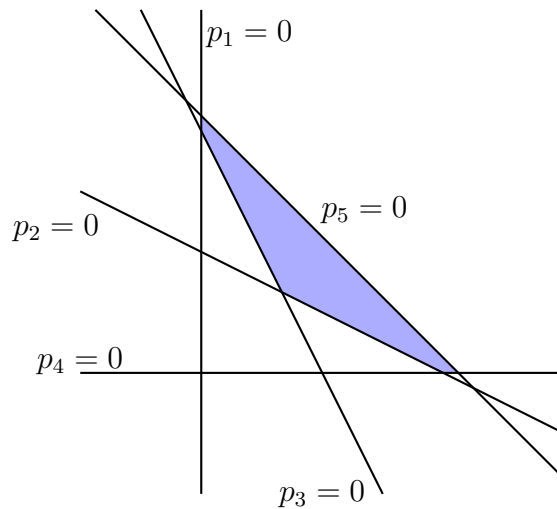


Figura 5.1: El polígono Δ_P del Ejemplo 5.2.9, con $c > 0$.

Usamos Singular [25] para chequear qué pasa cuando movemos el valor del parámetro $c > 0$.

```
LIB "signcond.lib";
ring r=0, (c,x,y,t), dp;
```

```

poly f1=-y^4-x^5*y^4+x^2*y^8+x^3;
poly f2=-(3*c+8)*y^4-c*x^5*y^4+(2*c+8)*x^2*y^8+2*x^3*y^5;
ideal i=f1,f2, diff(f1,x)*diff(f2,y)-diff(f1,y)*diff(f2,x),x*y*t-1;
ideal j=std(i);
ideal k =eliminate(j, x*y*t);
k;
k[1]=48c12+1280c11+12288c10+49152c9+65467c8-2560c7-24576c6-
98304c5-131078c4+1280c3+12288c2+49152c+65563

```

Las raíces de este último polinomio en c corresponden a sistemas con una solución degenerada, y se puede chequear que la única raíz positiva de f_1, f_2 y su jacobiano es 1. Podemos chequear, de nuevo usando Singular [25], con la librería “signcond.lib” (implementada por E. Tobis, y basada en los algoritmos descritos en [4]) que si tomamos por ejemplo $c = \frac{1}{2}$ ($c < 1$), el sistema tiene tres soluciones positivas, y si tomamos $c = \frac{8}{7}$ ($c > 1$), el sistema tiene sólo una solución positiva. Usamos el comando `firstoct`, que calcula el número de raíces en el octante positivo, esto es, las raíces positivas.

```

LIB "signcond.lib";
ring r=0, (x,y), dp;
poly f1=-y^4-x^5*y^4+x^2*y^8+x^3;
poly f2=-(3*(1/2)+8)*y^4-(1/2)*x^5*y^4+(2*(1/2)+8)*x^2*y^8+2*x^3*y^5;
poly f3=-(3*(8/7)+8)*y^4-(8/7)*x^5*y^4+(2*(8/7)+8)*x^2*y^8+2*x^3*y^5;
ideal i2 = f1,f2;
ideal j2 = std(i2);
firstoct(j2);
3
ideal i3 = f1,f3;
ideal j3 = std(i3);
firstoct(j3);
1

```

Para $c = \frac{1}{2}$, la condición en [80] para asegurar exactamente una solución positiva no se satisface trivialmente (como esperábamos ya que el sistema tiene tres soluciones positivas).

Este cálculo del número de soluciones positivas con el comando `firstoct` funciona para sistemas polinomiales de tamaño moderado con coeficientes en \mathbb{Q} o en una extensión algebraica de \mathbb{Q} . Nuestros resultados son particularmente útiles para estudiar familias de polinomios.

5.3. Matrices dominantes

En esta sección, presentaremos algunas condiciones en A y C que garanticen que las hipótesis del Teorema 5.2.7 se satisfagan. Nuestro resultado principal es el Teorema 5.3.6.

Primero presentaremos condiciones que garanticen que una matriz A admita una elección de una matriz dual de Gale B , que satisfaga la condición (1) del Teorema 5.2.7, para *cualquier* matriz uniforme de coeficientes C que cumpla (5.1.3) (lo que significa que no depende de I_C). Cuando $A \in \mathbb{Z}^{(d+1) \times n}$ relacionaremos estas condiciones con ideales de lattice de intersección completa en la Sección 5.5.

Recordamos algunas definiciones de [46], con la diferencia de que reemplazamos filas por columnas y permitimos matrices con coeficientes reales.

Definición 5.3.1. *Un vector se dice mixto si contiene una coordenada estrictamente positiva y una coordenada estrictamente negativa. Más generalmente, una matriz con coeficientes reales se dice mixta si toda columna contiene una entrada estrictamente positiva y una entrada estrictamente negativa. Una matriz con coeficientes reales se dice dominante si no contiene ninguna submatriz cuadrada mixta. Una matriz vacía es mixta y también dominante.*

Observamos que como la matriz A como en (5.1.1) tiene una fila de unos, las columnas de cualquier matriz dual de Gale B suman cero, y por lo tanto B siempre es mixta. También notamos que una matriz mixta es débilmente mixta (ver Definición 5.2.6), pero lo opuesto no es cierto en general, ya que una matriz débilmente mixta puede tener una columna con todas las entradas nulas.

Lema 5.3.2. *Supongamos que $A \in \mathbb{R}^{(d+1) \times n}$ es una matriz uniforme. Si $B \in \mathbb{R}^{n \times k}$ es una matriz dual de Gale de A que es dominante, entonces la condición (1) del Teorema 5.2.7 se satisface para toda $C \in \mathbb{R}^{d \times n}$ uniforme que satisfaga $\mathbf{0} \in \mathcal{C}^\circ$.*

Demostración. Sea $C \in \mathbb{R}^{d \times n}$ uniforme, y tomemos cualquier matriz dual de Gale $D \in \mathbb{R}^{n \times (k+1)}$ de C tal que Δ_P es no vacío y acotado (que existe por el Lema 5.1.3 y Corolario 5.1.2).

Si $L = \{\ell\} \in \mathcal{F}(\Delta_P)$, entonces B_L débilmente mixta significa que sólo tiene coeficientes cero, lo que fuerza a que la matriz A menos la ℓ -ésima columna tenga rango $< d + 1$, contradicción. Consideremos $L \in \mathcal{F}(\Delta_P)$ tal que $|L| \geq 2$. Notemos que $|L| \leq k$ ya que C es uniforme. Si B_L es débilmente mixta entonces al menos $k - |L| + 1$ columnas de B_L tienen que contener sólo coeficientes cero, porque de otra manera tendríamos una submatriz cuadrada de tamaño $|L| \times |L|$ que contiene un coeficiente positivo y uno negativo en cada columna. Pero si $k - |L| + 1$ columnas de B_L contienen sólo coeficientes cero, entonces tenemos $k - |L| + 1$ vectores linealmente independientes en el núcleo de la matriz $A_{\setminus L}$ obtenida de A removiendo las columnas indexadas por L . Esto forzaría a que la matriz $(A_{\setminus L})$ tenga rango menor que $d + 1$, lo que es una contradicción, ya que A es uniforme. \square

Los siguientes resultados nos serán útiles. Las siguientes proposiciones están enunciadas para matrices con coeficientes enteros en [46], pero claramente las pruebas dadas en ese artículo también funcionan para matrices con coeficientes reales.

Proposición 5.3.3 ([46], Corolarios 2.7 y 2.8). *Si una matriz con coeficientes reales es dominante mixta, entonces cualquier combinación lineal no nula de sus columnas es un vector mixto. En particular, sus columnas son linealmente independientes.*

Proposición 5.3.4 ([45], Proposición 4.1). *El núcleo a izquierda de cualquier matriz con coeficientes reales dominante mixta contiene un vector positivo.*

También necesitaremos el siguiente Lema.

Lema 5.3.5. *Supongamos que $C \in \mathbb{R}^{d \times n}$ tiene rango máximo d y que $\mathbf{0} \in \mathcal{C}^\circ$. Sea $\tilde{D} \in \mathbb{R}^{n \times k}$ cualquier matriz de rango máximo k tal que $C\tilde{D} = 0$. Supongamos que*

$$\mathbf{0} \in \mathbb{R}_{>0}\tilde{P}_1 + \cdots + \mathbb{R}_{>0}\tilde{P}_n, \quad (5.3.1)$$

donde $\tilde{P}_1, \dots, \tilde{P}_n$ son los vectores fila de \tilde{D} . Entonces, existe un vector positivo D_0 en el núcleo de C que no pertenece al subespacio lineal generado por los vectores columnas de \tilde{D} , y la matriz $D \in \mathbb{R}^{n \times (k+1)}$ obtenida de \tilde{D} agregando a D_0 como primera columna es una matriz dual de Gale de C y satisface $(1, 0, \dots, 0) \in \mathcal{C}_P$.

Demostración. Por (5.3.1) existe un vector positivo en el núcleo a izquierda de \tilde{D} , en otras palabras, existe un vector fila λ con coordenadas positivas tal que $\lambda \cdot \tilde{D} = (0, \dots, 0)$. Como $\mathbf{0} \in \mathcal{C}^\circ$ tenemos que $\ker(C) \cap \mathbb{R}_{>0}^n \neq \emptyset$. Luego, como $\ker(C)$ tiene dimensión $k+1$ y \tilde{D} tiene rango máximo k , existe un vector $D_0 \in \ker(C) \cap \mathbb{R}_{>0}^n$ que no pertenece al subespacio lineal generado por los vectores columna de \tilde{D} . La matriz $D \in \mathbb{R}^{n \times k}$ obtenida de \tilde{D} agregando D_0 como primera columna es una matriz dual de Gale de C . Más aún, tenemos que $\lambda \cdot D = (\lambda \cdot D_0, 0, \dots, 0)$ y por lo tanto $(1, 0, \dots, 0) \in \mathcal{C}_P$ ya que $\lambda \cdot D_0 > 0$ (aquí λ es un vector fila y D_0 es un vector columna, luego $\lambda \cdot D_0$ es un número real, que es positivo ya que λ y D_0 son vectores positivos). \square

Si $S \subset \mathbb{R}^n$ es un subespacio lineal, denotaremos $\text{sign}(S) = \{\text{sign}(v) : v \in S\}$. Recordemos que denotamos a los vectores columna de una matriz B como B_1, \dots, B_k .

Teorema 5.3.6. *Sea $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_n\} \subset \mathbb{R}^d$. Supongamos que $A \in \mathbb{R}^{(d+1) \times n}$ como en (5.1.1), y $C \in \mathbb{R}^{d \times n}$ son matrices uniformes. Supongamos que existe una matriz dual de Gale $B \in \mathbb{R}^{n \times k}$ de A que es dominante. Asumamos que $\mathbf{0} \in \mathcal{C}^\circ$ y que $\text{sign}(B_j) \in \text{sign}(\ker(C))$ para cada $j = 1, \dots, k$. Entonces, $n_{\mathcal{A}}(C) > 0$.*

Demostración. Como B es dominante, y A, C son uniformes, la condición (1) del Teorema 5.2.7 se satisface por el Lema 5.3.2. Como $\text{sign}(B_j) \in \text{sign}(\ker(C))$ para $j = 1, \dots, k$, existen vectores D_1, \dots, D_k en $\ker(C)$ tal que $\text{sign}(D_j) = \text{sign}(B_j)$ para cada $j = 1, \dots, k$. Consideremos la matriz \tilde{D} con vectores columna D_1, \dots, D_k . Como B es dominante mixta (es mixta ya que A contiene una fila de unos) la matriz \tilde{D} también es dominante mixta y \tilde{D} tiene rango k por la Proposición 5.3.3. Más aún, por la Proposición 5.3.4, existe un vector positivo en el núcleo a izquierda de \tilde{D} . Luego, la condición (5.3.1) se satisface, y por lo tanto, por el Lema 5.3.5 y el Corolario 5.1.2, existe un vector positivo D_0 tal que la matriz D con vectores columna D_0, \dots, D_k es dual de Gale de C y el polígono asociado Δ_P es no vacío y acotado. Por construcción, la condición (2) del Teorema 5.2.7 también se satisface, y por lo tanto $n_{\mathcal{A}}(C) > 0$. \square

Recordemos que el soporte de un vector $v \in \mathbb{R}^n$ se define como el conjunto de índices de sus coordenadas no nulas, y lo denotamos por $\text{supp}(v)$. Dado un subespacio $S \subset \mathbb{R}^n$, un circuito de S es un elemento no nulo $s \in S$ con soporte minimal (con respecto a la inclusión). Dado un vector v , un circuito $s = (s_1, \dots, s_n)$ se dice conforme a $v = (v_1, \dots, v_n)$ si para todo índice i en $\text{supp}(s)$, $\text{sign}(s_i) = \text{sign}(v_i)$. El siguiente lema, muestra que si A admite una matriz dual de Gale que sea dominante mixta, entonces existe una elección de una matriz dual de Gale de A dominante mixta cuyas columnas sean circuitos de $\ker(A)$. Notemos que todos los circuitos de $\ker(A)$ pueden ser descriptos en términos de menores maximales de A , y por lo tanto sólo dependen del *matroide orientado asociado* a A .

Lema 5.3.7. *Supongamos $A \in \mathbb{R}^{(d+1) \times n}$ como en (5.1.1). Supongamos que existe una matriz dual de Gale $B \in \mathbb{R}^{n \times k}$ de A dominante mixta. Entonces, existe una matriz dual de Gale $B' \in \mathbb{R}^{n \times k}$ de A dominante mixta tal que toda columna de B' es un circuito de $\ker(A)$.*

Demostración. Es un resultado conocido que todo vector en $\ker(A)$ puede ser escrito como suma no negativa de circuitos conformes a él (ver [89]). En particular, para todo vector en $\ker(A)$, existe un circuito conforme a él. Para cada columna B_i de B , $i = 1, \dots, k$, tomemos un circuito B'_i de $\ker(A)$ tal que B'_i es conforme a B_i . Ahora, tomemos B' la matriz con columnas B'_1, \dots, B'_k . Cada columna de B' es un circuito de $\ker(A)$, B' es mixta ya que A tiene una fila de unos, y es dominante, ya que B'_i es conforme a B_i para cada $i = 1, \dots, k$ y la matriz B es dominante. Como B' es dominante mixta, las columnas de B' son linealmente independientes por la Proposición 5.3.3, y entonces B' es una matriz dual de Gale de A . \square

5.4. Condiciones geométricas en A y C

El resultado principal de esta sección es el Teorema 5.4.8, donde damos condiciones geométricas en A y C que garantizan que las hipótesis del Teorema 5.2.7 se satisfacen.

Una caracterización de las matrices A que admiten una matriz dual de Gale B que sea dominante mixta, se encuentra en [45]. Recordemos que nuestra definición de dominante mixta difiere de la definición en [45] reemplazando filas por columnas. Presentamos este resultado con nuestra notación. Denotamos a la cápsula convexa de \mathcal{A} por $\text{chull}(\mathcal{A})$. Recordemos además que estamos asumiendo que $n \geq d+2$, luego \mathcal{A} no puede ser el conjunto de vértices de un símplice de dimensión d .

Teorema 5.4.1 ([45], Teorema 5.6). *Sean $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_n\} \subset \mathbb{R}^d$, con $n \geq d+2$, y $A \in \mathbb{R}^{(d+1) \times n}$ como en (5.1.1). Entonces A admite una matriz dual de Gale B dominante mixta si y sólo si \mathcal{A} puede ser escrito como una unión disjunta $\mathcal{A} = \mathcal{A}_1 \sqcup \mathcal{A}_2$ tal que*

- (1) *los polítopos $\text{chull}(\mathcal{A}_1)$ y $\text{chull}(\mathcal{A}_2)$ se intersecan exactamente en un punto,*

- (2) las matrices correspondientes A_1 y A_2 como en (5.1.1) de \mathcal{A}_1 y \mathcal{A}_2 respectivamente, admiten matrices duales de Gale dominantes mixtas, y
- (3) $\dim \text{chull}(\mathcal{A}) = \dim \text{chull}(\mathcal{A}_1) + \dim \text{chull}(\mathcal{A}_2)$.

Más aún, tenemos que:

Lema 5.4.2 ([45], Corolario 5.7). *Si A admite una matriz dual de Gale B dominante mixta, entonces $\text{chull}(\mathcal{A})$ tiene a lo sumo $2d$ vértices.*

En particular, por el Lema 5.3.2, tenemos:

Corolario 5.4.3. *Sea $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_n\} \subset \mathbb{R}^d$. Supongamos que A como en (5.1.1) es uniforme y que $\mathcal{A} \subset \mathbb{R}^d$ se puede descomponer como la unión disjunta $\mathcal{A} = \mathcal{A}_1 \sqcup \mathcal{A}_2$ tal que se cumplen las condiciones (1), (2) y (3) del Teorema 5.4.1. Entonces, existe una matriz dual de Gale $B \in \mathbb{Z}^{n \times k}$ de A tal que se satisface la condición (1) del Teorema 5.2.7.*

La siguiente observación dice que si tenemos una configuración de puntos $\mathcal{A}_v \subset \mathbb{R}^d$ tal que la matriz correspondiente A_v admite una matriz dual de Gale dominante mixta, entonces, para toda otra configuración de puntos $\mathcal{A} \subset \mathbb{R}^d$ que contenga a \mathcal{A}_v y tal que sus cápsulas convexas $\text{chull}(\mathcal{A}), \text{chull}(\mathcal{A}_v)$ sean las mismas (es decir, \mathcal{A} puede ser obtenida de \mathcal{A}_v agregando puntos adentro de su cápsula convexa), la matriz correspondiente A también admite una matriz dual de Gale dominante mixta.

Lema 5.4.4. *Sea $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_n\}$, $\mathcal{A}_v \subset \mathbb{R}^d$ dos configuraciones de puntos tal que $\mathcal{A}_v \subset \mathcal{A}$. Supongamos que la matriz correspondiente $A \in \mathbb{R}^{(d+1) \times n}$ es uniforme y que valen las siguientes condiciones:*

- (1) $\text{chull}(\mathcal{A}) = \text{chull}(\mathcal{A}_v)$,
- (2) la matriz correspondiente $A_v \in \mathbb{R}^{(d+1) \times |\mathcal{A}_v|}$ tiene una matriz dual de Gale B_v dominante.

Entonces, existe una matriz dual de Gale $B \in \mathbb{Z}^{n \times k}$ de A dominante mixta, y por lo tanto la condición (1) del Teorema 5.2.7 se satisface.

Notemos que el Lema 5.4.4 se obtiene aplicando varias veces el Teorema 5.4.1 (tomando cada vez un punto de $\mathcal{A} \setminus \mathcal{A}_v$ como \mathcal{A}_2), pero presentamos una demostración constructiva.

Demostración del Lema 5.4.4. Sin pérdida de generalidad, supongamos que $\mathcal{A}_v = \{a_1, \dots, a_s\}$, con $s \geq d$. Para $i = s+1, \dots, n$, existe un subconjunto \mathcal{A}_i de \mathcal{A}_v tal que \mathcal{A}_i es el conjunto de vértices de un d -símplice y a_i está contenido en el interior de $\text{chull}(\mathcal{A}_i)$. Entonces existe una relación afín en $\mathcal{A}_i \cup \{a_i\}$ donde el coeficiente de a_i es igual a uno y los coeficientes de los puntos de \mathcal{A}_i son todos negativos. Usando las relaciones afines en \mathcal{A}_v dadas por los vectores columnas de B_v , obtenemos k vectores

linealmente independientes en el núcleo de A que son los vectores columna de una matriz de bloques B que es una matriz dual de Gale de A de la siguiente forma:

$$B = \begin{pmatrix} B_v & R \\ 0 & I_{n-s} \end{pmatrix},$$

donde R sólo tiene coeficientes no positivos (y al menos dos entradas negativas en cada columna) y I_{n-s} es la matriz identidad de tamaño $n - s$. Claramente, si B_v es dominante, entonces B es dominante y por el Lema 5.3.2 la condición (1) del Teorema 5.2.7 se cumple. \square

Tenemos el siguiente corolario.

Corolario 5.4.5. *Sean $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_n\}$, $\mathcal{A}_v \subset \mathbb{R}^d$ dos configuraciones de puntos tal que $\mathcal{A}_v \subset \mathcal{A}$ y $\text{chull}(\mathcal{A}) = \text{chull}(\mathcal{A}_v)$. Supongamos que la matriz correspondiente A es uniforme y que \mathcal{A}_v es el conjunto de vértices de un d -símplice, o un circuito en \mathbb{R}^d . Entonces, existe una matriz dual de Gale $B \in \mathbb{Z}^{n \times k}$ de A tal que la condición (1) del Teorema 5.2.7 se cumple.*

Consideremos \mathcal{A} y la configuración de puntos $\mathcal{C} = \{C_1, \dots, C_n\}$ dada por las columnas de la matriz de coeficientes C . Consideremos a la matriz de tamaño $(d + 1) \times n$

$$\bar{C} = \begin{pmatrix} 1 & \cdots & 1 \\ & C & \end{pmatrix}$$

y supongamos que A y \bar{C} son uniformes. Dado un subconjunto $J \subset \{1, \dots, n\}$, denotamos $\mathcal{A}_J = \{a_j : j \in J\}$.

Definición 5.4.6. *Dado un subconjunto $I \subset \{1, \dots, n\}$, decimos que A y C son I -compatibles si se cumplen las siguientes condiciones:*

- (1) *Las matrices correspondientes A_I y \bar{C}_I admiten matrices duales de Gale dominantes mixtas que tienen el mismo patrón de signos,*
- (2) *$\text{chull}(\mathcal{A}_I) = \text{chull}(\mathcal{A})$ y $\text{chull}(\mathcal{C}_I) = \text{chull}(\mathcal{C})$,*
- (3) *para cada $j \notin I$, existe $J \subset I$, con $|J| = d + 1$, tal que $a_j \in \text{chull}(\mathcal{A}_J)$ y $C_j \in \text{chull}(\mathcal{C}_J)$.*

Las condiciones para que A y C sean I -compatibles pueden ser traducidas a condiciones en términos de signos de menores maximales de A y \bar{C} . Además notemos que las configuraciones \mathcal{A} y \mathcal{C} podrían tener diferentes matroides. El siguiente Ejemplo 5.4.7 muestra dos configuraciones I -compatibles con diferentes matroides.

Ejemplo 5.4.7. *Mostramos en la Figura 5.4 un ejemplo de dos configuraciones de puntos, $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_6\}$ y $\mathcal{C} = \{C_1, \dots, C_6\}$ con $d = 2$ y $k = 3$, que son I -compatibles, para $I = \{1, 2, 3, 4\}$. En este caso $a_5 \in \text{ch}(\mathcal{A}_{I_5})$, $C_5 \in \text{ch}(\mathcal{C}_{I_5})$ para $I_5 = \{1, 3, 4\}$ y $a_6 \in \text{ch}(\mathcal{A}_{I_6})$, $C_6 \in \text{ch}(\mathcal{C}_{I_6})$ para $I_6 = \{1, 2, 3\}$.*

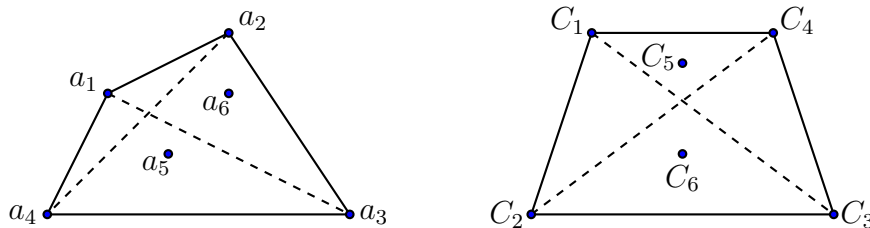


Figura 5.2: A y C son I -compatibles para $I = \{1, 2, 3, 4\}$.

Tenemos el siguiente resultado:

Teorema 5.4.8. *Supongamos que A , C y \bar{C} son uniformes. Supongamos que $\mathbf{0} \in C^\circ$, y que existe $I \subset \{1, \dots, n\}$ tal que A y C son I -compatibles. Entonces, $n_{\mathcal{A}}(C) > 0$.*

Demostración. Sea B_I una matriz dual de Gale de A_I como en la condición (1) de la Definición 5.4.6. Como $a_j \in \text{chull}(\mathcal{A}_I)$ para cada $j \notin I$, podemos usar el Lema 5.4.4. Construimos una matriz dual de Gale B de A dominante mixta, usando la matriz B_I y usando para cada a_j , $j \notin I$, la relación afín no trivial dada por el circuito $a_j \cup \mathcal{A}_J$, con J como en la condición (3) de la Definición 5.4.6, para obtener un vector en el núcleo de A como en la prueba del Lema 5.4.4. Las condiciones (1) y (3) de la Definición 5.4.6 implican que existen k vectores en el núcleo de \bar{C} con el mismo patrón de signos que las columnas de la matriz B que construimos. Tenemos que $\ker(\bar{C}) \subset \ker(C)$, por lo que $\text{sign}(B_1), \dots, \text{sign}(B_k) \in \text{sign}(\ker(C))$. Podemos aplicar el Teorema 5.3.6 y entonces $n_{\mathcal{A}}(C) > 0$. \square

Observación 5.4.9. Cuando $|I| = d+2$, la condición (1) de la Definición 5.4.6 puede ser traducida en términos de signaturas de circuitos. Dado $\mathcal{U} = \{u_1, \dots, u_{d+2}\} \subset \mathbb{R}^d$, y una relación afín no nula $\lambda \in \mathbb{R}^{d+2}$ entre los u_i , llamamos $\Lambda_+ = \{i \in \{1, \dots, d+2\} : \lambda_i > 0\}$ y $\Lambda_- = \{i \in \{1, \dots, d+2\} : \lambda_i < 0\}$. El par (Λ_+, Λ_-) usualmente se dice que es una *signatura* de \mathcal{U} . Cuando \mathcal{U} es un circuito, los pares (Λ_+, Λ_-) y (Λ_-, Λ_+) son las únicas signaturas posibles. Entonces, podemos considerar la signatura sin orden $\mathcal{S}(\mathcal{U}) = \{\Lambda_+, \Lambda_-\}$. Dado un subconjunto $I \subset \{1, \dots, n\}$, con $|I| = d+2$, y A y C uniformes, la condición (1) de la Definición 5.4.6 es equivalente a la siguiente condición:

$$(1') \quad \mathcal{S}(\mathcal{A}_I) = \mathcal{S}(\mathcal{C}_I)$$

En este caso, la condición (3) de la Definición 5.4.6 implica que $\{a_j\} \cup \mathcal{A}_J$ y $\{C_j\} \cup \mathcal{C}_J$ tiene la misma signatura (sin orden).

5.4.1. El caso $k = 2$

Las configuraciones de puntos tal que la matriz correspondiente admite una matriz dual de Gale que sea dominante son limitadas. Si no estamos en este caso, chequear la condición (1) del Teorema 5.2.7 involucra conocer las incidencias de las caras del polígono Δ_P . Sin embargo, ahora mostraremos que en el caso en el que A

tiene codimensión $k = 2$, siempre existe una elección de una matriz dual de Gale B tal que podamos concluir $n_{\mathcal{A}}(C) > 0$ usando el Teorema 5.2.7 sin tener que chequear la condición (1) ya que será consecuencia de las otras condiciones.

Lema 5.4.10. *Supongamos que A y C son matrices uniformes y que $k = 2$. Supongamos que $\mathbf{0} \in C^\circ$. Entonces existe una matriz dual de Gale B de A tal que para toda matriz dual de Gale D de C para el cual Δ_P es no vacío, acotado, y la condición (2) del Teorema 5.2.7 se satisfaga, la condición (1) del Teorema 5.2.7 se satisface y entonces $n_{\mathcal{A}}(C) > 0$.*

Demostración. Sea B cualquier matriz dual de Gale de A con vectores fila b_1, \dots, b_n . Elijamos cualquier $i_2 \in I_C$. Entonces existe $i_1 \in I_C$ tal que el cono $\mathbb{R}_{>0}b_{i_1} + \mathbb{R}_{<0}b_{i_2}$ no contiene a los vectores b_i con $i \in I_C$. Notemos que este cono tiene dimensión dos ya que A es uniforme (lo que implica que B es también uniforme) Existe una matriz R de rango dos tal que $B_{\{i_1, i_2\}} \cdot R = I_2$ (si A y B tienen coeficientes enteros, entonces existe una matriz con coeficientes enteros R de rango dos tal que $B_{\{i_1, i_2\}} \cdot R = a \cdot I_2$ donde $a = |\det(B_{\{i, j\}})|$). Consideremos la matriz $B' = B \cdot R$, con vectores fila b'_1, \dots, b'_n . Entonces B' es una matriz dual de Gale de A tal que $b'_{i_1} = (1, 0)$, $b'_{i_2} = (0, 1)$ y el cuadrante abierto $\mathbb{R}_{>0} \times \mathbb{R}_{<0}$ no contiene ningún vector b'_i con $i \in I_C$. Notemos que si $i \in I_C$ y $i \neq i_1, i_2$ entonces ambas coordenadas de b'_i son no nulas porque de otra forma nos daría un menor maximal de B' nulo. En particular, tenemos que $b'_i \neq 0$, y luego b'_i no es débilmente mixta, para todo $i \in I_C$. Supongamos ahora que hay dos vectores distintos b'_i y b'_j con $i, j \in I_C$ tal que la submatriz $B_{\{i, j\}}$ es débilmente mixta. Entonces estos vectores fila están en cuadrantes opuestos de \mathbb{R}^2 y estos cuadrantes deben ser $\mathbb{R}_{>0}^2$ y $\mathbb{R}_{<0}^2$. Pero entonces el cono $\mathbb{R}_{>0}b'_i + \mathbb{R}_{>0}b'_j$ contiene a $b'_{i_1} = (1, 0)$ o a $b'_{i_2} = (0, 1)$, y luego $\{i, j\} \notin F_L$. \square

Dado un vector $v \in \mathbb{R}^n$ y $I \subset \{1, \dots, n\}$ denotamos por $v_I \in \mathbb{R}^{|I|}$ al vector que se obtiene de v luego de remover las coordenadas con índices que no pertenecen a I . Dado un conjunto $S \subset \mathbb{R}^n$, denotamos $S_I = \{v_I : v \in S\}$.

Consideremos los cuatro cuadrantes abiertos de \mathbb{R}^2 numerados de 1 a 4, donde los signos de las dos coordenadas son $(+, +)$, $(-, +)$, $(-, -)$ y $(+, -)$ para el primero, el segundo, el tercero y el cuarto respectivamente. En el caso en el que exista una matriz dual de Gale B con filas en cada uno de los cuadrantes, tenemos el siguiente resultado

Lema 5.4.11. *Dada $A \in \mathbb{R}^{(d+1) \times (d+3)}$ uniforme, sea $B \in \mathbb{R}^{(d+3) \times 2}$ una matriz dual de Gale de A . Supongamos que existen filas de B , b_{i_j} , con $1 \leq j \leq 4$, tal que b_{i_j} pertenece al j -ésimo cuadrante abierto de \mathbb{R}^2 . Sea $C \in \mathbb{R}^{d \times n}$ uniforme. Supongamos que $\mathbf{0} \in C^\circ$. Supongamos además que dada una matriz dual de Gale de C , los vectores fila P_{i_1}, \dots, P_{i_4} definen normales a las facetas de la clausura del cono \mathcal{C}_P^v en (5.1.5). Si $\text{sign}((B_j)_{I_C}) \in \text{sign}((\ker(C))_{I_C})$ para $j = 1, 2$, entonces $n_{\mathcal{A}}(C) > 0$.*

Notemos que la condición de que P_{i_1}, \dots, P_{i_4} definen normales a las facetas de la clausura del cono \mathcal{C}_P^v en (5.1.5) es independiente de la elección de la matriz de dual de Gale de C .

Demostración. Como $\text{sign}((B_j)_{I_C}) \in \text{sign}((\ker(C))_{I_C})$ para $j = 1, 2$, existen vectores $D_1, D_2 \in \ker(C)$ tal que $\text{sign}((D_j)_{I_C}) = \text{sign}((B_j)_{I_C})$ para cada $j = 1, 2$. Podemos asumir además que D_1 y D_2 son linealmente independientes. Si no, las coordenadas iguales a cero de D_1 y D_2 (que son a lo sumo dos, ya que C es uniforme) tienen que ser las mismas. Es decir, $(D_1)_j = 0$ si y sólo si $(D_2)_j = 0$ (de otra manera no serían linealmente dependientes). Supongamos que $(D_1)_j = (D_2)_j = 0$ para cierto j . Si $j \in I_C$, entonces $(B_1)_j = (B_2)_j = 0$, pero como A es uniforme B_1 y B_2 tienen a lo sumo una coordenada cero, y entonces B_1 y B_2 serían múltiplos, una contradicción. Entonces, si $(D_1)_j = (D_2)_j = 0$, $j \notin I_C$. Tomamos un vector v en $\ker(C)$ tal que D_1 y v sean linealmente independientes. Entonces podemos tomar $D'_2 = D_2 + \lambda v$, con λ suficientemente chico para que $\text{sign}((D_2)_{I_C}) = \text{sign}((B_2)_{I_C})$.

Luego, podemos suponer que D_1 y D_2 son linealmente independientes. Consideremos la matriz \tilde{D} con vectores columna D_1 y D_2 . Tenemos que $\mathbf{0}$ pertenece al cono abierto generado por las columnas de \tilde{D} , porque la i_j -ésima fila de \tilde{D} pertenece al j -ésimo cuadrante abierto, entonces la Condición 5.3.1 del Lema 5.3.5 se satisface. Como $\mathbf{0} \in C^\circ$, por el Lema 5.3.5 y el Corolario 5.1.1, existe un vector positivo D_0 tal que la matriz obtenida de \tilde{D} agregando D_0 como el primer vector columna es una matriz dual de Gale de C y el polítopo asociado Δ_P es no vacío y acotado. Además notemos que Δ_P tiene una faceta para cada vector fila i_j de \tilde{D} , cada uno en el j -ésimo cuadrante de \mathbb{R}^2 , para $j = 1, \dots, 4$. Entonces, si tenemos una submatriz de 2×2 de B que sea mixta, no puede corresponder a una matriz B_L , con $L \in \mathcal{F}(\Delta_P)$ (y cualquier fila de \tilde{D} correspondiente a $i \in I_C$ no es cero). Luego, todas las condiciones del Teorema 5.2.7 se cumplen y entonces $n_A(C) > 0$. □

5.5. Condiciones algebraicas y soluciones reales para configuraciones enteras

En esta sección consideraremos configuraciones enteras \mathcal{A} y por lo tanto, matrices con coeficientes enteros A . Curiosamente, en el Corolario 5.5.2 relacionaremos el Lema 5.3.2 con resultados algebraicos conocidos en el estudio de ideales tóricos [97, Ch.4]. En efecto, resumimos en § 5.5.1 algunos resultados algebraicos conocidos que muestran que la existencia de una matriz dual de Gale dominante mixta es equivalente al hecho de que existe un subretículo de dimensión máxima del núcleo entero $\ker_{\mathbb{Z}}(A)$ cuyo ideal de retículo asociado (5.5.1) es una intersección completa. Esto significa que puede ser generado por tantos polinomios como la codimensión de su conjunto de ceros. En el espectro opuesto, un ideal no es Cohen-Macaulay cuando tiene un comportamiento homológico complicado (ver por ejemplo [27]). Cuando $k = 2$, también consideramos ideales de retículo que no sean Cohen-Macaulay. La Proposición 5.5.4 nos muestra como lidiar en este caso algebraico malo. Además, en § 5.5.2 extendemos naturalmente la búsqueda de soluciones positivas a la búsqueda de soluciones reales con coordenadas no nulas.

5.5.1. Condiciones algebraicas

Un ideal polinomial es llamado *binomial* si puede ser generado por polinomios con a lo sumo dos términos. Un subgrupo $\mathcal{L} \subset \mathbb{Z}^n$ es llamado retículo (lattice en inglés). Al retículo \mathcal{L} le asociamos el siguiente ideal binomial:

$$I_{\mathcal{L}} = \langle x^{u^+} - x^{u^-} : u \in \mathcal{L} \rangle \subset \mathbb{R}[x_1, \dots, x_n], \quad (5.5.1)$$

donde $u = u^+ - u^-$ es la descomposición en las componentes positiva y negativa. Por ejemplo, si $u = (1, -2, 1, 0) \in \mathbb{Z}^4$, entonces $x^{u^+} - x^{u^-} = x_1x_3 - x_2^2$.

Dadas una configuración $\mathcal{A} = \{a_1, \dots, a_n\} \subset \mathbb{Z}^d$ de puntos enteros y su matriz asociada $A \in \mathbb{Z}^{(d+1) \times n}$, sea $B \in \mathbb{Z}^{n \times k}$ una matriz dual de Gale de A , y denotemos B_1, \dots, B_k a los vectores columna de B . Notemos que $\{B_1, \dots, B_k\}$ es una base sobre \mathbb{Q} de $\ker_{\mathbb{Z}}(A)$, pero no es necesariamente una base sobre \mathbb{Z} salvo que el máximo común divisor de los menores maximales de B sea igual a 1. Cuando estemos en este último caso, diremos que B es una matriz \mathbb{Z} -dual de Gale de A . A cualquier B que sea una matriz entera dual de Gale de A le asociamos el retículo:

$$\mathcal{L}_B = \mathbb{Z}B = \mathbb{Z}B_1 \oplus \dots \oplus \mathbb{Z}B_k \subset \mathbb{Z}^n,$$

y su correspondiente ideal de retículo (lattice ideal) $I_{\mathcal{L}_B}$. En particular, cuando $\mathcal{L}_B = \ker_{\mathbb{Z}}(A)$, entonces el ideal de retículo $I_{\mathcal{L}_B}$ es el llamado ideal *tórico* I_A . Tenemos el siguiente resultado de [46]. Ver también el Teorema 2.1 de [77], donde la notación es similar a la notación en este capítulo.

Teorema 5.5.1 ([46], Teorema 2.9). *El ideal de retículo $I_{\mathcal{L}_B}$ es una intersección completa si y sólo si $\mathcal{L}_B = \mathcal{L}_{B'}$ para alguna matriz dominante $B' \in \mathbb{Z}^{n \times k}$. En este caso, $I_{\mathcal{L}_B} = \langle x^{u^+} - x^{u^-} : u \text{ es una columna de } B' \rangle$.*

El siguiente resultado es una consecuencia directa del Lema 5.3.2 y el Teorema 5.5.1.

Corolario 5.5.2. *Si $A \in \mathbb{Z}^{(d+1) \times n}$ y $C \in \mathbb{R}^{d \times n}$ son matrices uniformes y $B \in \mathbb{Z}^{n \times k}$ es una matriz dual de Gale de A tal que el ideal de retículo $I_{\mathcal{L}_B}$ es una intersección completa, entonces existe una matriz dual de Gale $B' \in \mathbb{Z}^{n \times k}$ de A que satisface la condición (1) del Teorema 5.2.7.*

Dada A , sea $B \in \mathbb{Z}^{n \times k}$ una matriz dual de Gale de A , y consideremos el retículo $\mathcal{L}_B = \mathbb{Z}B$. El conjunto de filas de B , $\{b_1, \dots, b_n\} \subset \mathbb{Z}^k$ es llamado un diagrama de Gale de \mathcal{L}_B . Cualquier otra base sobre \mathbb{Z} de \mathcal{L}_B produce un diagrama de Gale, lo que implica que los diagramas de Gale son únicos salvo por la multiplicación por una matriz inversible con coeficientes enteros. La siguiente Proposición de [85], relaciona diagramas de Gale con propiedades algebraicas del ideal de retículo \mathcal{L}_B cuando $k = 2$:

Proposición 5.5.3 ([85], Proposición 4.1). *Dada $A \in \mathbb{Z}^{(d+1) \times (d+3)}$, sea $B \in \mathbb{Z}^{n \times 2}$ una matriz dual de Gale de A . El ideal de retículo $I_{\mathcal{L}_B}$ no es Cohen-Macaulay si y sólo si tiene un diagrama de Gale que interseca a los cuatro cuadrantes abiertos de \mathbb{R}^2 .*

El siguiente resultado sigue de la Proposición 5.5.3 y el Lema 5.4.11.

Proposición 5.5.4. *Dada $A \in \mathbb{Z}^{(d+1) \times (d+3)}$ uniforme, sea $B \in \mathbb{Z}^{n \times 2}$ una matriz dual de Gale de A . Supongamos que el ideal de retículo $I_{\mathcal{L}_B}$ no es Cohen-Macaulay y sea B' cualquier otra matriz dual de Gale de A tal que las columnas de B'_1, B'_2 de B' forman una base sobre \mathbb{Z} de \mathcal{L}_B y tal que el correspondiente digrama de Gale $\{b'_1, \dots, b'_n\}$ interseca a los cuatro cuadrantes abiertos de \mathbb{R}^2 . Sea b'_{ij} , con $1 \leq j \leq 4$, las filas de B' cada una perteneciente al interior de un cuadrante diferente de \mathbb{R}^2 . Sea $C \in \mathbb{R}^{d \times n}$ uniforme tal que $\mathbf{0} \in C^\circ$. Supongamos además que los vectores fila P_{i1}, \dots, P_{i4} definen normales a las facetas de la clausura del cono \mathcal{C}_P^\vee en (5.1.5) Entonces, si $\text{sign}((B'_j)_{I_C}) \in \text{sign}((\ker(C))_{I_C})$ para $j = 1, 2$, $n_A(C) > 0$.*

5.5.2. Soluciones reales

Cuando A tiene coeficientes enteros, (5.0.1) es un sistema de polinomios de Laurent con coeficientes reales, que están definidos en $(\mathbb{R}^*)^d$. En esta subsección, nos interesamos en la existencia de soluciones reales del sistema (5.0.1) con coordenadas no nulas para matrices de exponentes A con coeficientes enteros. Nuestro resultado principal es el Teorema 5.5.10. Sólo consideraremos matrices B que sean \mathbb{Z} -dual de Gale de A , cuyas columnas generan $\ker_{\mathbb{Z}}(A)$ sobre \mathbb{Z} .

Dado $s = (s_1, \dots, s_d) \in \mathbb{Z}^d$, denotemos por \mathbb{R}_s^d al octante

$$\mathbb{R}_s^d = \{x \in \mathbb{R}^d : (-1)^{s_i} x_i > 0, i = 1, \dots, d\}.$$

En particular, $\mathbb{R}_s^d = \mathbb{R}_{>0}^d$ si $s \in 2\mathbb{Z}^d$. Sea $x \in (\mathbb{R}^*)^d$ una solución de (5.0.1). Entonces $x \in \mathbb{R}_s^d$ para algún $s \in \mathbb{Z}^d$ (que es único salvo por agregar un vector en $2\mathbb{Z}^d$). Notando $z_i = (-1)^{s_i} x_i$, tenemos que $z = (z_1, \dots, z_d)$ es una solución positiva del sistema con matriz de exponentes A y matriz de coeficientes C_s definida por $(C_s)_{ij} = (-1)^{\langle s, a_j \rangle} c_{ij}$. Más aún, si D es una matriz dual de Gale de C , entonces la matriz D_s definida por $(D_s)_{ij} = (-1)^{\langle s, a_i \rangle} d_{ij}$ es una matriz dual de Gale de C_s . Denotemos por $P_{i,s}$ al i -ésimo vector fila de D_s . Luego $P_{i,0} = P_i$ (i -ésima fila de D) y $P_{i,s} = (-1)^{\langle s, a_i \rangle} P_i$, $i = 1, \dots, n$. Denotemos por \mathcal{C}_{P_s} al cono positivo generado por $P_{i,s}$ para $i = 1, \dots, n$.

Sea \mathcal{M}_P el complemento en \mathbb{R}^{k+1} del arreglo de hiperplanos dado por los hiperplanos $\{y \in \mathbb{R}^{k+1} : \langle P_i, y \rangle = 0\}$, $i = 1, \dots, n$. Para $\varepsilon \in \mathbb{Z}^n$ denotemos por $\mathcal{C}_\varepsilon^\vee$ a la componente conexa de \mathcal{M}_P definida por

$$\mathcal{C}_\varepsilon^\vee = \{y \in \mathbb{R}^{k+1} : (-1)^{\varepsilon_i} \langle P_i, y \rangle > 0, i = 1, \dots, n\}.$$

Observemos que $\mathcal{C}_0^\vee = \mathcal{C}_P^\vee$.

Sea A' la matriz con vectores columna a_1, \dots, a_n (A' se obtiene removiendo la primera fila de A). Es conveniente introducir la aplicación $\psi : \mathbb{Z}^d \rightarrow \mathbb{Z}^{1 \times n}$ definida por $\psi(s) = s \cdot A'$ (vemos a $s \in \mathbb{Z}^d$ como un vector fila, es decir, como un elemento de $\mathbb{Z}^{1 \times d}$). Entonces, para cualquier vector entero $b \in \ker(A)$ tenemos:

$$\prod_{i=1}^n \langle P_{i,s}, y \rangle^{b_i} = (-1)^{\langle s, A'b \rangle} \prod_{i=1}^n \langle P_i, y \rangle^{b_i} = \prod_{i=1}^n \langle P_i, y \rangle^{b_i}.$$

Luego, aplicando el Teorema 5.1.5 al sistema con matriz de coeficientes C_s y matriz de exponentes A , obtenemos que las soluciones reales de (5.0.1) contenidas en el octante \mathbb{R}_s^d están en biyección con las soluciones de (5.1.8) en el cociente $\mathbb{P}\mathcal{C}_{\psi(s)}^\nu$ del cono abierto $\mathcal{C}_{\psi(s)}^\nu$ por la relación de equivalencia $\sim (y \sim y'$ si y sólo si existe $\alpha > 0$ tal que $y = \alpha y')$, definida en la Sección 5.1.

Hemos probado el siguiente resultado:

Proposición 5.5.5. *Para todo $s \in \mathbb{Z}^d$, hay una biyección entre las soluciones reales de (5.0.1) contenidas en \mathbb{R}_s^d y las soluciones de (5.1.8) en $\mathbb{P}\mathcal{C}_{\psi(s)}^\nu$, que induce una biyección entre las soluciones de (5.0.1) en \mathbb{R}_s^d y las soluciones de (5.1.8) en $\Delta_{P_s} = \mathcal{C}_{\psi(s)}^\nu \cap \{y_0 = 1\}$ cuando $(1, 0, \dots, 0)$ pertenece a la clausura del cono \mathcal{C}_{P_s} .*

Si M es una matriz o un vector con coeficientes enteros, denotaremos por $[M]_2$ a la matriz o al vector con coeficientes en el cuerpo $\mathbb{Z}/2\mathbb{Z}$, tomando la imagen de cada entrada por la aplicación cociente $\mathbb{Z} \rightarrow \mathbb{Z}/2\mathbb{Z}$. Notemos que vale la siguiente relación entre los rangos: $\text{rk}([A]_2) = \text{rk}([A']_2)$ si $[(1, 1, \dots, 1)]_2$ pertenece al subespacio generado por las filas de $[A']_2$ y $\text{rk}([A]_2) = \text{rk}([A']_2) + 1$ si no. El siguiente resultado se prueba de manera directa.

Lema 5.5.6. *Para $s, s' \in \mathbb{Z}^d$, tenemos $\mathcal{C}_{\psi(s)}^\nu = \mathcal{C}_{\psi(s')}^\nu$ si y sólo si $[s' - s]_2$ pertenece al núcleo a izquierda de $[A']_2$. Para cada $s \in \mathbb{Z}^d$, hay $2^{d - \text{rk}([A']_2)}$ octantes distintos \mathbb{R}_s^d , tal que $\mathcal{C}_{\psi(s)}^\nu = \mathcal{C}_{\psi(s')}^\nu$. Finalmente, la imagen de \mathbb{Z}^d vía la aplicación $s \mapsto \mathcal{C}_{\psi(s)}^\nu$ consiste de $2^{\text{rk}([A']_2)}$ componentes conexas de \mathcal{M}_P .*

Recordemos que como A contiene una fila de unos, cada polinomio en (5.1.8) es homogéneo de grado 0, que implica el siguiente hecho.

Lema 5.5.7. *Para todo $\varepsilon \in \mathbb{Z}^n$, la aplicación $y \mapsto -y$ induce una biyección entre las soluciones de (5.1.8) en $\mathcal{C}_\varepsilon^\nu$ y las soluciones de (5.1.8) en $\mathcal{C}_{\varepsilon + (1, 1, \dots, 1)}^\nu$.*

Elijamos una matriz \mathbb{Z} -dual de Gale $B \in \mathbb{Z}^{n \times k}$ de A y consideremos el sistema dual de Gale (5.1.8) que define para una matriz dual de Gale D dada de una matriz de rango máximo C .

Proposición 5.5.8. *1. Supongamos que $\text{rk}([A]_2) = \text{rk}([A']_2)$ y sea $\varepsilon \in \mathbb{Z}^n$. Si (5.1.8) tiene una solución en $\mathcal{C}_\varepsilon^\nu$ entonces existe $s \in \mathbb{Z}^d$ tal que $[\varepsilon]_2 = [\psi(s)]_2$.*

2. Supongamos ahora que $\text{rk}([A]_2) > \text{rk}([A']_2)$ y sea $\varepsilon \in \mathbb{Z}^n$. Si (5.1.8) tiene una solución en $\mathcal{C}_\varepsilon^\nu$ entonces existe $s \in \mathbb{Z}^d$ tal que $[\varepsilon]_2 = [\psi(s)]_2$, o existe $s \in \mathbb{Z}^d$ tal que $[\varepsilon]_2 + [(1, 1, \dots, 1)]_2 = [\psi(s)]_2$. Más aún, no existen $s, s' \in \mathbb{Z}^d$ tal que $[\psi(s')]_2 = [(1, 1, \dots, 1)]_2 + [\psi(s)]_2$, por lo sólo puede ocurrir uno de los dos casos anteriores.

Demostración. Sea y una solución de (5.1.8) en $\mathcal{C}_\varepsilon^\nu$ y sea b cualquier elemento de $\ker(A) \cap \mathbb{Z}^n$. Escribiendo a b como una combinación lineal entera de las columnas de B y usando (5.1.8), obtenemos que $\prod_{i=1}^n \langle P_i, y \rangle^{b_i} = 1$. Luego, usando que

$y \in \mathcal{C}_\varepsilon^\nu$ nos queda que $\sum_{i=1}^n \varepsilon_i b_i$ es un número par. El hecho de que las columnas de B formen una base de $\ker(A) \cap \mathbb{Z}^n$ implica que los vectores columna de $[B]_2$ forman una base de $\ker([A]_2)$ (en otras palabras $[B]_2$ es una matriz dual de Gale a $[A]_2$). Entonces, $\sum_{i=1}^n \varepsilon_i b_i \in 2\mathbb{Z}$ para todo $b \in \ker(A) \cap \mathbb{Z}^n$ es equivalente al hecho de que $[\varepsilon]_2$ pertenezca al núcleo a izquierda de $[B]$. Este núcleo a izquierda es la imagen de la aplicación $\mathbb{Z}^{d+1} \rightarrow \mathbb{Z}^{1 \times n}$ que manda (s_0, s_1, \dots, s_d) en $[(s_0, s_1, \dots, s_d)]_2 \cdot [A]_2 = [s_0(1, 1, \dots, 1)]_2 + [\psi(s)]_2$, donde $s = (s_1, \dots, s_d)$. La imagen de esta aplicación coincide con la imagen de la aplicación $s \mapsto [\psi(s)]_2$ precisamente cuando $\text{rk}([A]_2) = \text{rk}([A']_2)$, lo que prueba el ítem 1). Para finalizar nos resta ver que si $\text{rk}([A]_2) > \text{rk}([A']_2)$ no existen $s, s' \in \mathbb{Z}^{1 \times (d)}$ distintos tal que $[\psi(s')]_2 = [(1, 1, \dots, 1) + \psi(s)]_2$, y esto pasa porque de otra manera $[(1, \dots, 1)]_2$ pertenecería al subespacio generado por las filas de $[A']_2$. \square

Ejemplo 5.5.9. Si $a_1, \dots, a_n \in 2\mathbb{Z}^d$, entonces $\text{rk}([A']_2) = 0$ y $\text{rk}([A]_2) = 1$. Más aún, el número de soluciones reales de (5.0.1) es 2^d veces el número de soluciones positivas, y este último número es igual al número de soluciones de (5.1.8) en $\mathbb{P}\mathcal{C}_0^\nu = \mathbb{P}\mathcal{C}_P^\nu$ por el Teorema 5.1.5.

Como consecuencia directa de la Proposición 5.5.5, Proposición 5.5.8, y Lema 5.5.6, tenemos el siguiente resultado.

Teorema 5.5.10. *Existe una solución de (5.0.1) en $(\mathbb{R}^*)^d$ si y sólo si existe una solución de (5.1.8) en el complemento \mathcal{M}_P del arreglo de hiperplanos definido por P_1, \dots, P_n . Más aún,*

- (1) *Para todo $s \in \mathbb{Z}^d$ existe una biyección entre las soluciones de (5.0.1) en \mathbb{R}_s^d y las soluciones de (5.1.8) en $\mathbb{P}\mathcal{C}_\varepsilon^\nu$, con $[\varepsilon]_2 = [\psi(s)]_2$.*
- (2) *Hay a lo sumo $2^{\text{rk}[A]_2}$ componentes conexas $\mathcal{C}_\varepsilon^\nu$ de \mathcal{M}_P donde (5.1.8) tiene una solución.*

Dadas A y C y una elección de matrices duales de Gale B, D , vimos en la prueba del Teorema 5.2.7, que bajo las hipótesis del teorema, se sigue del Teorema 5.1.5 que $n_{\mathcal{A}}(C) > 0$ es de hecho equivalente a la existencia de una solución de (5.2.1) en Δ_P . En las secciones previas, dimos diferentes condiciones suficientes en D y B tal que el sistema (5.2.1) tiene a lo sumo una solución en Δ_P . Cuando A tiene coeficientes enteros, es entonces suficiente chequear que estas condiciones suficientes valen para B y para cualquier matriz D_ε obtenida al multiplicar la fila i -ésima de D por $(-1)^{\varepsilon_i}$ para algún $\varepsilon \in \mathbb{Z}^n$. En este caso, (5.0.1) tiene al menos una solución en $(\mathbb{R}^*)^d$ por el Teorema 5.5.10.

Bibliografía

- [1] M. Banaji and C. Pantea. Some results on injectivity and multistationarity in chemical reaction networks. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 15(2):807–869, 2016.
- [2] M. Banaji and C. Pantea. The inheritance of nondegenerate multistationarity in chemical reaction networks. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 78(2):1105–1130, 2018.
- [3] A. Barabanshikov and J. Gunawardena. Monostationarity and multistationarity in tree networks of Goldbeter-Koshland loops. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2019.
- [4] S. Basu, R. Pollack, and M.-F. Coste-Roy. *Algorithms in real algebraic geometry*, volume 10. Springer Science & Business Media, 2007.
- [5] F. Bihan and A. Dickenstein. Descartes’ rule of signs for polynomial systems supported on circuits. *International Mathematics Research Notices*, 2017(22):6867–6893, 2016.
- [6] F. Bihan, A. Dickenstein, and M. Giaroli. Lower bounds for positive roots and regions of multistationarity in chemical reaction networks. *arXiv preprint arXiv:1807.05157*, 2018.
- [7] F. Bihan, F. Santos, and P. Spaenlehauer. A polyhedral method for sparse systems with many positive solutions. *SIAM Journal on Applied Algebra and Geometry*, 2(4):620–645, 2018.
- [8] F. Bihan and F. Sottile. New fewnomial upper bounds from Gale dual polynomial systems. *Moscow Mathematical Journal*, 7(3):387–407, 2007.
- [9] F. Bihan and F. Sottile. Gale duality for complete intersections. In *Annales de l’institut Fourier*, volume 58, pages 877–891, 2008.
- [10] R. Bradford, J. H. Davenport, M. England, H. Errami, V. Gerdt, D. Grigoriev, C. Hoyt, M. Košta, O. Radulescu, T. Sturm, et al. A case study on the parametric occurrence of multiple steady states. In *Proceedings of the 2017 ACM on International Symposium on Symbolic and Algebraic Computation*, pages 45–52. ACM, 2017.

- [11] S. Catozzi, J. P. Di-Bella, A. C. Ventura, and J.-A. Sepulchre. Signaling cascades transmit information downstream and upstream but unlikely simultaneously. *BMC systems biology*, 10(1):84, 2016.
- [12] C. Conradi, E. Feliu, M. Mincheva, and C. Wiuf. Identifying parameter regions for multistationarity. *PLoS computational biology*, 13(10):e1005751, 2017.
- [13] C. Conradi, D. Flockerzi, and J. Raisch. Multistationarity in the activation of a MAPK: parametrizing the relevant region in parameter space. *Mathematical biosciences*, 211(1):105–131, 2008.
- [14] C. Conradi, D. Flockerzi, J. Raisch, and J. Stelling. Subnetwork analysis reveals dynamic features of complex (bio) chemical networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(49):19175–19180, 2007.
- [15] C. Conradi, A. Iosif, and T. Kahle. Multistationarity in the space of total concentrations for systems that admit a monomial parametrization. *arXiv preprint arXiv:1810.08152*, 2018.
- [16] C. Conradi and M. Mincheva. Catalytic constants enable the emergence of bistability in dual phosphorylation. *Journal of The Royal Society Interface*, 11(95):20140158, 2014.
- [17] C. Conradi and A. Shiu. A global convergence result for processive multisite phosphorylation systems. *Bulletin of mathematical biology*, 77(1):126–155, 2015.
- [18] G. Craciun, A. Dickenstein, A. Shiu, and B. Sturmfels. Toric dynamical systems. *Journal of Symbolic Computation*, 44(11):1551–1565, 2009.
- [19] G. Craciun and M. Feinberg. Multiple equilibria in complex chemical reaction networks: I. The injectivity property. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 65(5):1526–1546, 2005.
- [20] G. Craciun and M. Feinberg. Multiple equilibria in complex chemical reaction networks: extensions to entrapped species models. *IEE Proceedings-Systems Biology*, 153(4):179–186, 2006.
- [21] G. Craciun and M. Feinberg. Multiple equilibria in complex chemical reaction networks: II. The species-reaction graph. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 66(4):1321–1338, 2006.
- [22] G. Craciun, F. Nazarov, and C. Pantea. Persistence and permanence of mass-action and power-law dynamical systems. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 73(1):305–329, 2013.
- [23] P. De Leenheer, D. Angeli, and E. D. Sontag. Monotone chemical reaction networks. *Journal of mathematical chemistry*, 41(3):295–314, 2007.

- [24] J. A. De Loera, J. Rambau, and F. Santos. *Triangulations: Structures for algorithms and applications*. Springer, 2010.
- [25] W. Decker, G.-M. Greuel, G. Pfister, and H. Schönemann. SINGULAR 4-1-1 — A computer algebra system for polynomial computations. <http://www.singular.uni-kl.de>, 2019.
- [26] A. Dickenstein and M. P. Millán. How far is complex balancing from detailed balancing? *Bulletin of mathematical biology*, 73(4):811–828, 2011.
- [27] D. Eisenbud. *Commutative Algebra: With a View Toward Algebraic Geometry*. Springer Science & Business Media, 1995.
- [28] P. Ellison, M. Feinberg, H. Ji, and D. Knight. Chemical reaction network toolbox. Available online at <http://www.crnt.osu.edu/CRNTWin>, 2011.
- [29] P. R. Ellison. *The advanced deficiency algorithm and its applications to mechanism discrimination*. PhD thesis, 1998.
- [30] M. Feinberg. Complex balancing in general kinetic systems. *Archive for rational mechanics and analysis*, 49(3):187–194, 1972.
- [31] M. Feinberg. Mathematical aspects of mass action kinetics. *Chemical Reactor Theory: A Review*, pages 1–78, 1977.
- [32] M. Feinberg. Lectures on chemical reaction networks. *Notes of lectures given at the Mathematics Research Center, University of Wisconsin*, page 49, 1979.
- [33] M. Feinberg. Chemical reaction network structure and the stability of complex isothermal reactors I. The deficiency zero and deficiency one theorems. *Chemical Engineering Science*, 42(10):2229–2268, 1987.
- [34] M. Feinberg. Necessary and sufficient conditions for detailed balancing in mass action systems of arbitrary complexity. *Chemical Engineering Science*, 44(9):1819–1827, 1989.
- [35] M. Feinberg. The existence and uniqueness of steady states for a class of chemical reaction networks. *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, 132(4):311–370, 1995.
- [36] M. Feinberg. Multiple steady states for chemical reaction networks of deficiency one. *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, 132(4):371–406, 1995.
- [37] E. Feliu. Injectivity, multiple zeros and multistationarity in reaction networks. *Proceedings of the Royal Society A*, 471(2173):20140530, 2015.
- [38] E. Feliu, M. Knudsen, L. N. Andersen, and C. Wiuf. An algebraic approach to signaling cascades with n layers. *Bulletin of mathematical biology*, 74(1):45–72, 2012.

- [39] E. Feliu, A. D. Rendall, and C. Wiuf. A proof of unlimited multistability for phosphorylation cycles. *arXiv preprint arXiv:1904.02983*, 2019.
- [40] E. Feliu and C. Wiuf. Enzyme-sharing as a cause of multi-stationarity in signalling systems. *Journal of The Royal Society Interface*, 9(71):1224–1232, 2012.
- [41] E. Feliu and C. Wiuf. Variable elimination in chemical reaction networks with mass-action kinetics. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 72(4):959–981, 2012.
- [42] E. Feliu and C. Wiuf. Simplifying biochemical models with intermediate species. *Journal of The Royal Society Interface*, 10(87):20130484, 2013.
- [43] E. Feliu and C. Wiuf. Variable elimination in post-translational modification reaction networks with mass-action kinetics. *Journal of mathematical biology*, 66(1-2):281–310, 2013.
- [44] J. E. Ferrell Jr. Bistability, bifurcations, and Waddington’s epigenetic landscape. *Current biology*, 22(11):R458–R466, 2012.
- [45] K. G. Fischer, W. Morris, and J. Shapiro. Mixed dominating matrices. *Linear algebra and its applications*, 270(1-3):191–214, 1998.
- [46] K. G. Fischer and J. Shapiro. Mixed matrices and binomial ideals. *Journal of Pure and Applied Algebra*, 113(1):39–54, 1996.
- [47] D. Flockerzi and C. Conradi. Subnetwork analysis for multistationarity in mass action kinetics. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 138, page 012006. IOP Publishing, 2008.
- [48] D. Flockerzi, K. Holstein, and C. Conradi. N-site phosphorylation systems with $2N-1$ steady states. *Bulletin of mathematical biology*, 76(8):1892–1916, 2014.
- [49] K. Gatermann. Counting stable solutions of sparse polynomial systems in chemistry. *Contemporary Mathematics*, 286:53–70, 2001.
- [50] K. Gatermann and B. Huber. A family of sparse polynomial systems arising in chemical reaction systems. *Journal of Symbolic Computation*, 33(3):275–305, 2002.
- [51] K. Gatermann and M. Wolfrum. Bernstein’s second theorem and Viro’s method for sparse polynomial systems in chemistry. *Advances in Applied Mathematics*, 34(2):252–294, 2005.
- [52] E. Gawrilow and M. Joswig. Polymake: a framework for analyzing convex polytopes. In *Polytopes, combinatorics and computation*, pages 43–73. Springer, 2000.

- [53] I. M. Gelfand, M. M. Kapranov, and A. V. Zelevinsky. *Discriminants, resultants, and multidimensional determinants*. Mathematics: Theory & Applications. Birkhäuser Boston, Inc., Boston, MA, 1994.
- [54] M. Giaroli, F. Bihan, and A. Dickenstein. Regions of multistationarity in cascades of Goldbeter–Koshland loops. *Journal of mathematical biology*, 78(4):1115–1145, 2019.
- [55] M. Giaroli, R. Rischter, M. Pérez Millán, and A. Dickenstein. Parameter regions that give rise to $2\lfloor n/2 \rfloor + 1$ positive steady states in the n -site phosphorylation system. *arXiv preprint arXiv:1904.11633*, 2019.
- [56] A. Goldbeter and D. E. Koshland. An amplified sensitivity arising from covalent modification in biological systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(11):6840–6844, 1981.
- [57] Y. Goyal, G. A. Jindal, J. L. Pelliccia, K. Yamaya, E. Yeung, A. S. Futran, R. D. Burdine, T. Schüpbach, and S. Y. Shvartsman. Divergent effects of intrinsically active MEK variants on developmental Ras signaling. *Nature genetics*, 49(3):465, 2017.
- [58] J. Gunawardena. Chemical reaction network theory for in-silico biologists. *Notes available for download at <http://vcp.med.harvard.edu/papers/crnt.pdf>*, 2003.
- [59] J. Gunawardena. Distributivity and processivity in multisite phosphorylation can be distinguished through steady-state invariants. *Biophysical journal*, 93(11):3828–3834, 2007.
- [60] J. Gunawardena. A linear framework for time-scale separation in nonlinear biochemical systems. *PloS one*, 7(5):e36321, 2012.
- [61] H. A. Harrington, E. Feliu, C. Wiuf, and M. P. Stumpf. Cellular compartments cause multistability and allow cells to process more information. *Biophysical journal*, 104(8):1824–1831, 2013.
- [62] J. Hell and A. D. Rendall. A proof of bistability for the dual futile cycle. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 24:175–189, 2015.
- [63] K. Holstein, D. Flockerzi, and C. Conradi. Multistationarity in sequential distributed multisite phosphorylation networks. *Bulletin of mathematical biology*, 75(11):2028–2058, 2013.
- [64] F. Horn. Necessary and sufficient conditions for complex balancing in chemical kinetics. *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, 49(3):172–186, 1972.
- [65] F. Horn. Stability and complex balancing in mass-action systems with three short complexes. *Proceedings of the Royal Society of London. A. Mathematical and Physical Sciences*, 334(1598):331–342, 1973.

- [66] F. Horn and R. Jackson. General mass action kinetics. *Archive for rational mechanics and analysis*, 47(2):81–116, 1972.
- [67] B. Joshi and A. Shiu. Atoms of multistationarity in chemical reaction networks. *Journal of Mathematical Chemistry*, 51(1):153–178, 2013.
- [68] B. Joshi and A. Shiu. A survey of methods for deciding whether a reaction network is multistationary. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 10(5):47–67, 2015.
- [69] R. L. Karp, M. Pérez Millán, T. Dasgupta, A. Dickenstein, and J. Gunawardena. Complex-linear invariants of biochemical networks. *Journal of theoretical biology*, 311:130–138, 2012.
- [70] V. B. Kothamachu, E. Feliu, L. Cardelli, and O. S. Soyer. Unlimited multistability and boolean logic in microbial signalling. *Journal of the Royal Society interface*, 12(108):20150234, 2015.
- [71] A. Kušnirenko. Newton polyhedra and Bezout’s theorem. *Funkcional. Anal. i Priložen*, 10(3):82–83, 1976.
- [72] M. Laurent and N. Kellershohn. Multistability: a major means of differentiation and evolution in biological systems. *Trends in biochemical sciences*, 24(11):418–422, 1999.
- [73] L. Li, G.-D. Zhao, Z. Shi, L.-L. Qi, L.-Y. Zhou, and Z.-X. Fu. The Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway and its role in the occurrence and development of HCC. *Oncology letters*, 12(5):3045–3050, 2016.
- [74] A. K. Manrai and J. Gunawardena. The geometry of multisite phosphorylation. *Biophysical journal*, 95(12):5533–5543, 2008.
- [75] Maplesoft, a division of Waterloo Maple Inc. *Maple 18*, 2014.
- [76] N. I. Markevich, J. B. Hoek, and B. N. Kholodenko. Signaling switches and bistability arising from multisite phosphorylation in protein kinase cascades. *The Journal of cell biology*, 164(3):353–359, 2004.
- [77] L. F. Matusevich and A. Sobieska. Counterexamples for Cohen - Macaulayness of lattice ideals. *Communications in Algebra*, 2019.
- [78] T. W. McKeithan. Kinetic proofreading in T-cell receptor signal transduction. *Proceedings of the national academy of sciences*, 92(11):5042–5046, 1995.
- [79] I. Mirzaev and J. Gunawardena. Laplacian dynamics on general graphs. *Bulletin of mathematical biology*, 75(11):2118–2149, 2013.

- [80] S. Müller, E. Feliu, G. Regensburger, C. Conradi, A. Shiu, and A. Dickenstein. Sign conditions for injectivity of generalized polynomial maps with applications to chemical reaction networks and real algebraic geometry. *Foundations of Computational Mathematics*, 16(1):69–97, 2016.
- [81] S. Müller, J. Hofbauer, and G. Regensburger. On the bijectivity of families of exponential/generalized polynomial maps. *arXiv preprint arXiv:1804.01851*, 2018.
- [82] S. Müller and G. Regensburger. Generalized mass action systems: Complex balancing equilibria and sign vectors of the stoichiometric and kinetic-order subspaces. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 72(6):1926–1947, 2012.
- [83] E. M. Ozbudak, M. Thattai, H. N. Lim, B. I. Shraiman, and A. Van Oudenaarden. Multistability in the lactose utilization network of escherichia coli. *Nature*, 427(6976):737, 2004.
- [84] C. Pantea, A. Gupta, J. B. Rawlings, and G. Craciun. The QSSA in chemical kinetics: as taught and as practiced. In *Discrete and Topological Models in Molecular Biology*, pages 419–442. Springer, 2014.
- [85] I. Peeva and B. Sturmfels. Syzygies of codimension 2 lattice ideals. *Mathematische Zeitschrift*, 229(1):163–194, 1998.
- [86] M. Pérez Millán and A. Dickenstein. The structure of MESSI biological systems. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 17(2):1650–1682, 2018.
- [87] M. Pérez Millán, A. Dickenstein, A. Shiu, and C. Conradi. Chemical reaction systems with toric steady states. *Bulletin of mathematical biology*, 74(5):1027–1065, 2012.
- [88] M. Pérez Millán and A. G. Turjanski. MAPK’s networks and their capacity for multistationarity due to toric steady states. *Mathematical biosciences*, 262:125–137, 2015.
- [89] R. T. Rockafellar. The elementary vectors of a subspace of \mathbb{R}^n . Combinatorial mathematics and its applications. In *Proc. of the Chapel Hill Conf.*, pages 104–127. University of North Carolina Press, 1969.
- [90] A. Sadeghimanesh and E. Feliu. The multistationarity structure of networks with intermediates and a binomial core network. *arXiv preprint arXiv:1808.07548*, 2018.
- [91] A. Shiu and B. Sturmfels. Siphons in chemical reaction networks. *Bulletin of mathematical biology*, 72(6):1448–1463, 2010.
- [92] E. D. Sontag. Structure and stability of certain chemical networks and applications to the kinetic proofreading model of T-cell receptor signal transduction. *IEEE transactions on automatic control*, 46(7):1028–1047, 2001.

- [93] E. Soprunova and F. Sottile. Lower bounds for real solutions to sparse polynomial systems. *Advances in Mathematics*, 204(1):116–151, 2006.
- [94] F. Sottile. *Real solutions to equations from geometry*, volume 57. American Mathematical Soc., 2011.
- [95] A. M. Stock, V. L. Robinson, and P. N. Goudreau. Two-component signal transduction. *Annual review of biochemistry*, 69(1):183–215, 2000.
- [96] B. Sturmfels. On the number of real roots of a sparse polynomial system. *Hamiltonian and gradient flows, algorithms and control*, 3:137–143, 1994.
- [97] B. Sturmfels. *Gröbner bases and convex polytopes*, volume 8. American Mathematical Soc., 1996.
- [98] T. Suwanmajo and J. Krishnan. Mixed mechanisms of multi-site phosphorylation. *Journal of The Royal Society Interface*, 12(107):20141405, 2015.
- [99] G. Teschl. *Topics in real and functional analysis*. 2004. Available online at <http://www.mat.univie.ac.at/gerald/ftp/book-fa/>.
- [100] The Sage Developers. *SageMath, the Sage Mathematics Software System (Version 8.4)*, 2018. <https://www.sagemath.org>.
- [101] R. Thomas and M. Kaufman. Multistationarity, the basis of cell differentiation and memory. I. Structural conditions of multistationarity and other non-trivial behavior. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 11(1):170–179, 2001.
- [102] M. Thomson and J. Gunawardena. The rational parameterisation theorem for multisite post-translational modification systems. *Journal of theoretical biology*, 261(4):626–636, 2009.
- [103] M. Thomson and J. Gunawardena. Unlimited multistability in multisite phosphorylation systems. *Nature*, 460(7252):274, 2009.
- [104] W. Tutte. The dissection of equilateral triangles into equilateral triangles. In *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, volume 44, pages 463–482. Cambridge University Press, 1948.
- [105] O. Viro. Gluing of algebraic hypersurfaces, smoothing of singularities and construction of curves. In *Proc. Leningrad Int. Topological Conf., Nauka, Leningrad.*, pages 149–197, 1983.
- [106] A. I. Volpert and S. I. Khudiaevev. Analysis in classes of discontinuous functions and the equations of mathematical physics. *Moscow Izdatel Nauka*, 1975.
- [107] J. Wang. On systems of polynomials with at least one positive real zero. *arXiv preprint arXiv:1809.10825*, 2018.

- [108] L. Wang and E. D. Sontag. On the number of steady states in a multiple futile cycle. *Journal of mathematical biology*, 57(1):29–52, 2008.
- [109] W. Xiong and J. E. Ferrell Jr. A positive-feedback-based bistable “memory module” that governs a cell fate decision. *Nature*, 426(6965):460, 2003.