

## Herramientas algebraicas y combinatorias para el estudio de sistemas dinámicos polinomiales

por

Beatriz Pascual-Escudero\* y Angélica Torres†

RESUMEN. Al modelar la interacción entre especies en problemas de Bioquímica, Ecología, Epidemiología y algunos otros campos, aparecen, bajo ciertas hipótesis en sus cinéticas, sistemas dinámicos definidos por Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDO) autónomas y polinomiales. Cuando un sistema de este tipo depende de grandes cantidades de parámetros, un estudio cualitativo es fundamental para validar modelos respecto a datos experimentales o para crear sistemas con un comportamiento deseado.

Los puntos de equilibrio de estos sistemas describen una variedad algebraica real, o una familia paramétrica de ellas, y el uso de herramientas algebraicas ha demostrado ser útil para entender sus propiedades. En este artículo mostramos cómo herramientas algebraicas y combinatorias nos permiten explorar dos de estas propiedades: robustez y estabilidad. Los resultados presentados dependen de la estructura adicional dada por los modelos bioquímicos, pero son válidos para estudiar otros sistemas de EDO autónomas polinomiales que satisfagan las hipótesis.

### INTRODUCCIÓN

Las interacciones entre especies involucradas en procesos biológicos de comunicación entre células, activación y desactivación de procesos celulares, o procesos regulatorios, pueden ser modeladas a través de grafos dirigidos finitos que, en el contexto bioquímico, se conocen como *redes de reacciones* (CRN por las siglas de su nombre en inglés, *Chemical Reaction Networks*). Cada grafo se puede asociar con un sistema dinámico que modela la variación de la concentración de cada especie a través del tiempo.

Un ejemplo que aparece en el estudio de procesos metabólicos es el ciclo del glioxilato [17]. En células vegetales, hongos y organismos unicelulares, existe un mecanismo alternativo al ciclo de Krebs, un baipás llamado ciclo del glioxilato, que permite producir glucosa a partir de ácidos grasos para el crecimiento de la célula. La enzima isocitrato-deshidrogenasa (IDH) se encarga de dividir el flujo de carbono entre los dos ciclos, garantizando la síntesis de glucosa por medio del baipás y la

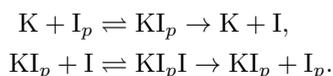
---

\*Financiada por el programa Horizonte 2020 de la Unión Europea a través del Marie Skłodowska-Curie IF Grant agreement 794627.

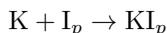
†Financiada por la Knut and Alice Wallenberg Foundation a través del programa WASP (Wallenberg AI, Autonomous Systems and Software Program) AI/Math.

producción de energía a través del ciclo de Krebs. Para realizar esta función, la enzima IDH libre está activa, pero al adherirse un grupo fosfato (al fosforilarse), se desactiva. Esta fosforilación, que desactiva la enzima IDH, y la desfosforilación que la reactiva, suceden gracias a la participación de otra enzima, llamada IDH kinasa-fosfatasa, que tiene esta doble función. El grafo del ejemplo 1 muestra cómo ocurre la fosforilación y desfosforilación de la enzima IDH, que denotamos por I, con ayuda de la kinasa-fosfatasa, que denotamos por K. Los nombres  $I_p$  y  $K_p$  corresponden a las respectivas enzimas con un grupo fosfato adherido.

*Ejemplo 1.* El siguiente modelo para la fosforilación y desfosforilación de la enzima IDH fue estudiado por Shinar y Feinberg en [16] para la bacteria *Escherichia coli*:



Cada flecha en el grafo representa una interacción de las cinco especies involucradas. Por ejemplo, la flecha



indica que cuando una unidad de K y una unidad de  $I_p$  se encuentran, el mecanismo produce una unidad de  $KI_p$ . Las especies  $KI_p$  y  $KI_p I$  se denominan *especies intermedias*, y el grafo completo es un ejemplo de una red de reacciones.

En general, dada una red de reacciones, un modelo determinista para la dinámica de los procesos representados es un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\frac{dx}{dt} = f(x), \quad \text{con } x = (x_1, \dots, x_n) \text{ y } f = (f_1, \dots, f_n),$$

donde las variables representan la prevalencia de cada especie, y las ecuaciones diferenciales indican su evolución en el tiempo. La prevalencia se mide típicamente como la concentración de la especie en el medio. Los valores de  $x$  para los que  $f(x) = 0$  corresponden a los estados en los que la concentración de las especies no varía: los *estados de equilibrio* o *steady states*.

La función  $f(x)$  se construye asignando una función continuamente diferenciable a cada reacción. Esta asignación se denomina *cinética de la red* e indica la velocidad de ocurrencia de cada reacción dentro del sistema. Una opción habitual es la cinética de la *ley de acción de masas*, que supone que la concentración de las especies es uniforme en el medio y asume que la probabilidad de que dos especies reaccionen es proporcional a la probabilidad de que se encuentren en él. Por definición, la ley de acción de masas depende de ciertas constantes de proporcionalidad, las llamadas *constantes de reacción*, que normalmente son desconocidas y por lo tanto trataremos como parámetros, y denotaremos por  $\kappa$ . Estas constantes de reacción afectan a la velocidad a la que cada reacción tiene lugar. En este caso, el sistema  $\frac{dx}{dt} = f_\kappa(x)$  es un sistema paramétrico.

En el estudio de sistemas dinámicos procedentes de reacciones se intenta responder a preguntas de los siguientes tipos:

- Fijadas una red, una cinética y unas constantes de reacción, ¿hay un estado de equilibrio en el sistema? Si la respuesta es afirmativa, ¿hay más de uno? Fijada una concentración inicial de las especies, ¿hay más de un estado de equilibrio posible alcanzable? (*Multiestacionariedad*).
- Fijadas una red, una cinética, unas constantes de reacción y una solución inicial, ¿existe un equilibrio en el sistema al que la trayectoria que comienza en esta solución inicial converja? (*Existencia de equilibrios estables*).
- Fijadas una red y una cinética, ¿para qué valores de los parámetros es posible garantizar que la red tiene un punto de equilibrio estable? Asumiendo que la red tiene más de un punto de equilibrio para ciertos valores de los parámetros, ¿es posible garantizar que dos de esos puntos de equilibrio son estables? (*Biestabilidad*).
- Fijadas una red y una cinética, ¿existe alguna especie cuya concentración en el/los punto/s de equilibrio no dependa de la solución inicial escogida? (*Robustez*).

Las respuestas a estas preguntas se usan para estimar parámetros, identificar modelos, y predecir el comportamiento de un sistema bajo cinética y constantes fijadas. Esto es de gran utilidad en biología de sistemas, que estudia el funcionamiento de distintos mecanismos, o en biología sintética, que estudia el diseño de sistemas con un comportamiento deseado. Cabe destacar que el alcance de este tipo de sistemas, procedentes de redes de reacciones, llega también a otras áreas de estudio como epidemiología y ecología. En este artículo nos enfocaremos en la segunda y cuarta preguntas.

En el centro de las preguntas mencionadas está el estudio de los puntos de equilibrio de un sistema dinámico, y esto es precisamente lo que vamos a explorar en este artículo. Es decir, estudiaremos las soluciones del sistema de ecuaciones  $f(x) = 0$ . Cuando el sistema es polinomial con coeficientes reales, los puntos de equilibrio son las raíces comunes de un conjunto finito de polinomios en tantas variables como especies haya en la red; es decir, estamos ante una variedad algebraica. Esto ocurre, por ejemplo, con la ley de acción de masas, aunque no es el único caso [3].

Las soluciones significativas desde el punto de vista biológico son las que corresponden a concentraciones positivas, así que en la práctica tratamos con conjuntos semialgebraicos, dados por la intersección del ortante positivo  $\mathbb{R}_{>0}^n$  con la variedad algebraica real definida por las ecuaciones  $f(x) = 0$ . Una primera aproximación al estudio de estos puntos de equilibrio consiste en analizar el sistema para un valor de parámetros específico  $\kappa$ , de manera que los coeficientes de los polinomios  $f_\kappa(x)$  sean reales. Estos parámetros, en la práctica, suelen proceder de mediciones experimentales y por lo tanto son susceptibles de errores de medición, que pueden acarrear grandes errores en las predicciones del comportamiento del sistema. Nuestro objetivo entonces es estudiar esos sistemas independientemente de los parámetros, es decir, queremos estudiar los conjuntos semialgebraicos definidos por la familia de polinomios paramétricos  $f_\kappa(x)$ , para cualquier valor real y positivo de los parámetros  $\kappa$ .

Herramientas computacionales, como las bases de Gröbner o la descomposición cilíndrica [1], se pueden utilizar teóricamente para estudiar las soluciones de  $f_\kappa(x) = 0$ ,

pero tienen limitaciones en la práctica: son computacionalmente costosas cuando el número de variables o el grado de los polinomios es muy alto, o la variedad de monomios presente es muy grande. Esta dificultad se acentúa cuando los coeficientes son paramétricos en lugar de pertenecer al cuerpo de los reales, por lo que estas herramientas no siempre son útiles en nuestro contexto. Sin embargo, los sistemas procedentes de redes presentan una ventaja importante frente a sistemas dinámicos polinomiales generales: los polinomios vienen determinados, en parte, por la estructura de la red. Esto implica que los sistemas correspondientes a distintos valores de los parámetros comparten algunas propiedades que son inherentes al grafo. Estas propiedades se traducen en propiedades del sistema polinomial y, por lo tanto, muchos de los resultados pueden generalizarse a sistemas dinámicos con unas ciertas hipótesis sobre  $f(x)$ , no necesariamente procedentes de redes.

En adelante trataremos, la mayor parte del tiempo, con sistemas dinámicos autónomos de EDO polinomiales y, en algunas ocasiones, les presupondremos una estructura similar a los que surgen en el estudio de redes de reacciones, siendo estas nuestro principal ejemplo. Presentaremos algunas herramientas algebraicas, geométricas y combinatorias (existencia de parametrizaciones, polítopo de Newton y positividad de polinomios) para detectar los puntos de equilibrio de un sistema y analizar su estabilidad. Los resultados presentados se pueden usar en sistemas de EDO en general, siempre y cuando se satisfagan las hipótesis que, en el caso de las redes, vienen dadas por el grafo que representa la red.

En la sección 1, presentaremos las definiciones básicas de los sistemas dinámicos considerados, las características que permiten modelar los procesos biológicos, y también las definiciones básicas de redes de reacciones y de estabilidad de los puntos de equilibrio. En la sección 2, estudiaremos los puntos de equilibrio, fijándonos en particular en decidir si dentro de una red hay alguna especie con robustez con respecto a la variación de condiciones iniciales. Finalmente, en la sección 3, presentaremos algunas herramientas algebraicas para estudiar la estabilidad de los puntos de equilibrio y para encontrar condiciones sobre los parámetros de forma que la estabilidad se pueda garantizar.

## 1. SISTEMAS DINÁMICOS POLINOMIALES

Consideramos un sistema de EDO autónomo de la forma

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(x), \quad x \in \Omega \subseteq \mathbb{R}_{>0}^n, \quad (1)$$

donde  $x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$  es una variable múltiple que depende del tiempo, y  $f(x) = (f_1(x), \dots, f_n(x))$  un vector de funciones polinomiales. Normalmente omitimos la variable  $t$  al escribir el sistema, es decir, denotamos  $x(t)$  por  $x$ .

Las soluciones  $\theta(t)$  de (1) corresponden a trayectorias del sistema dinámico, y están contenidas en la intersección del subespacio lineal  $S = \langle f(x) : x \in \Omega \rangle \subset \mathbb{R}^n$  con  $\mathbb{R}_{>0}^n$  (puede encontrarse la explicación a esto en el artículo [5] de esta misma publicación, donde ya se habló de algunos problemas en el área de CRN). La dimensión de este espacio lineal corresponde al número de funciones de entre las  $f_i$  que

son linealmente independientes: si la dimensión de  $S$  es  $d < n$ , entonces hay  $n - d$  relaciones de la forma

$$a_1 f_1(x) + \dots + a_n f_n(x) = 0, \quad a_i \in \mathbb{R}, \tag{2}$$

que restringen  $\theta(t)$  a  $S$ . Cada relación lineal de este tipo implica

$$a_1 \frac{dx_1}{dt} + \dots + a_n \frac{dx_n}{dt} = \frac{d(a_1 x_1 + \dots + a_n x_n)}{dt} = 0,$$

y por tanto la conservación de la cantidad  $L(x) = a_1 x_1 + \dots + a_n x_n$  a lo largo del tiempo. El valor conservado de  $L(x)$  dependerá de una condición inicial  $x^0 \in \mathbb{R}_{>0}^n$  tal que  $\theta(0) = x^0$ . Veamos un ejemplo.

*Ejemplo 2.* Consideremos el sistema con variables  $x = (x_1, x_2)$ ,

$$\frac{dx_1}{dt} = f_1(x) = x_1^3 x_2 - 2x_1^2 x_2 + x_1 x_2, \quad \frac{dx_2}{dt} = f_2(x) = -x_1^3 x_2 + 2x_1^2 x_2 - x_1 x_2.$$

El lado derecho de la segunda ecuación es igual que el lado derecho de la primera, salvo por el signo, es decir, hay una dependencia lineal entre los polinomios  $f_1$  y  $f_2$ :  $f_1 + f_2 = 0$ . Esto significa que

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

o dicho de otro modo, el valor  $x_1 + x_2$  se conserva constante a lo largo de las trayectorias.

### 1.1. PUNTOS DE EQUILIBRIO

Dado un conjunto finito de polinomios  $G = \{g_1(x), \dots, g_m(x)\} \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_n]$ , la *variedad algebraica* (compleja o real) definida por  $G$  es el conjunto de puntos en  $\mathbb{R}^n$  o en  $\mathbb{C}^n$  en el que todos estos polinomios se anulan simultáneamente. Escribimos  $\mathbb{V}_{\mathbb{R}}(\langle g_1, \dots, g_m \rangle)$  o  $\mathbb{V}_{\mathbb{C}}(\langle g_1, \dots, g_m \rangle)$  respectivamente, aunque omitimos el subíndice si el cuerpo es claro en el contexto. Entendemos por *conjunto semialgebraico* un conjunto cuya definición, además de ecuaciones polinomiales, incluye desigualdades polinomiales.

Los puntos de equilibrio del sistema (1) están dados por el conjunto

$$\mathcal{V} = \{x \in \Omega \subseteq \mathbb{R}_{>0}^n : f(x) = 0\}. \tag{3}$$

Como asumimos que las  $f_i(x)$  son polinomiales,  $\mathcal{V}$  es un conjunto contenido en una variedad algebraica y, en particular, es un conjunto semialgebraico. Llamamos al conjunto (3) la *variedad de estados de equilibrio positivos* del sistema, o simplemente la *variedad positiva*, aunque no sea exactamente una variedad algebraica sino un conjunto semialgebraico.

Hemos visto que algunas ecuaciones del sistema  $f(x) = 0$  pueden ser redundantes: si la dimensión del subespacio  $S$  es  $d < n$ , entonces para definir  $\mathcal{V}$  basta con tomar

$d$  ecuaciones linealmente independientes de entre las  $f_i$ . Supondremos a partir de ahora que podemos escoger las  $d$  primeras, de modo que el conjunto a estudiar sea  $\{x \in \Omega \subseteq \mathbb{R}_{>0}^n : f_1(x) = \cdots = f_d(x) = 0\}$ . En ocasiones escribiremos  $\hat{f} = (f_1, \dots, f_d)$  para abreviar.

A veces una combinación de las ecuaciones permite simplificar. En el ejemplo 2,

$$\begin{aligned} \mathcal{V} &= \{f_1(x) = f_2(x) = 0\} \cap \mathbb{R}_{>0}^2 \\ &= \{x_1^3 x_2 - 2x_1^2 x_2 + x_1 x_2 = 0\} \cap \mathbb{R}_{>0}^2 \\ &= (\{x_1 = 0\} \cup \{x_2 = 0\} \cup \{x_1^2 - 2x_1 + 1 = 0\}) \cap \mathbb{R}_{>0}^2 \\ &= \{x_1^2 - 2x_1 + 1 = 0\} \cap \mathbb{R}_{>0}^2. \end{aligned}$$

Para considerar por separado los estados de equilibrio que se pueden alcanzar a partir de cada posible condición inicial, introducimos las relaciones lineales (*cantidades conservadas*) que mencionamos en (2). Si la dimensión de  $S$  es  $d$ , podremos encontrar  $n - d$  relaciones lineales de la forma  $L_i(x)$ . La elección de estas relaciones no es única, pero el subespacio lineal que generan sí lo es. Podemos escoger entonces una base de este espacio lineal, y escribir las relaciones de forma vectorial, como  $L(x) = Wx$ , mediante una matriz  $W \in \mathbb{R}^{(n-d) \times n}$ . Los distintos co-conjuntos  $x^0 + S$  para distintas condiciones iniciales  $x^0 = (x_1^0, \dots, x_n^0) \in \mathbb{R}_{>0}^n$  son las *clases de estequiometría*, y podemos escribirlas como variedades algebraicas lineales de la forma  $\mathbb{V}(Wx - T)$ , parametrizadas por  $T = (T_1, \dots, T_{n-d}) \in \mathbb{R}^{n-d}$ .

Si nos interesan los estados de equilibrio que pueden alcanzarse a partir de una condición inicial  $x^0 = (x_1^0, \dots, x_n^0) \in \mathbb{R}_{>0}^n$ , necesitaremos especializar  $T$  para la condición inicial correspondiente,  $T = Wx^0$ , obteniendo  $n - d$  ecuaciones lineales  $Wx - Wx^0 = 0$ . Este nuevo conjunto de ecuaciones lineales, junto con  $f_1(x) = \cdots = f_d(x) = 0$  procedentes de (1), nos dan un sistema de  $n$  polinomios en  $n$  variables. Para los problemas que estudiaremos en las siguientes secciones, nos basta considerar este nuevo sistema:

$$F_T(x) = \begin{pmatrix} f_1(x) \\ \vdots \\ f_d(x) \\ Wx - T \end{pmatrix},$$

parametrizado por  $T$ .

En el ejemplo 2, los estados de equilibrio alcanzados a partir de una condición inicial  $(x_1^0, x_2^0) \in \mathbb{R}_{>0}^2$  serán las soluciones positivas al sistema

$$\begin{pmatrix} x_1^2 - 2x_1 + 1 \\ x_1 + x_2 - (x_1^0 + x_2^0) \end{pmatrix} = 0.$$

Es importante observar que cada punto de equilibrio pertenece a una única variedad algebraica lineal de la forma  $V_T = \mathbb{V}(Wx - T)$ , es decir, cumple la ecuación  $Wx = T$  para un único valor de  $T$ , dado por  $Wx^*$ . Un estado de equilibrio  $x^* = (x_1^*, \dots, x_n^*) \in \mathbb{R}_{>0}^n$  se dice *degenerado* si el determinante jacobiano de la función polinomial  $F_{T^*}$ , con  $T^* = Wx^*$  correspondiente a la clase de estequiometría

de  $x^*$ , se anula en este punto. Para futura referencia, esta matriz jacobiana es de la forma

$$J_{F_T} = \begin{pmatrix} J_{\hat{f}} \\ W \end{pmatrix}, \quad \text{donde} \quad J_{\hat{f}} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_d}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_d}{\partial x_n} \end{pmatrix}.$$

Un punto  $x^* \in \mathbb{R}_{>0}^n$  es un estado de equilibrio *no degenerado* si es una solución del sistema  $f(x) = 0$  de multiplicidad uno y si la variedad positiva  $\mathcal{V}$  interseca con la variedad lineal dada por el espacio estequiométrico correspondiente de manera transversal en este punto. Dicho de otra forma,  $x^*$  es un punto de equilibrio no degenerado del sistema dinámico si es una solución simple del sistema  $F_T(x^*) = 0$  para el valor de  $T$  correspondiente. Si partimos de un equilibrio positivo no degenerado  $x^*$ , una pequeña perturbación de la variedad lineal  $V_{T^*}$  a otra paralela (producida por una perturbación de  $T^*$ ) nos lleva a otro equilibrio dentro de  $\mathcal{V}$ , pero en otra clase de estequiometría.

### 1.2. ESTABILIDAD

La estabilidad de un punto de equilibrio se refiere al comportamiento de las trayectorias del sistema cuando la solución inicial está en una vecindad de los puntos de equilibrio.

DEFINICIÓN 1. Sea  $\theta_{x^0}(t)$  una trayectoria del sistema de ecuaciones diferenciales  $\frac{dx}{dt} = f(x)$ , con condición inicial  $x^0 \in \mathbb{R}^n$ . Un punto de equilibrio  $x^* \in \mathbb{R}^n$  es *estable* si para todo  $\epsilon > 0$  existe  $\delta > 0$  tal que, para todo  $x^0 \in \mathcal{B}_\delta(x^*)$  y  $t \geq 0$ , la trayectoria  $\theta_{x^0}(t) \in \mathcal{B}_\epsilon(x^*)$ . El punto de equilibrio  $x^*$  es *inestable* si no es estable. Si  $x^*$  es estable y además satisface que dado  $\epsilon > 0$  existe  $\delta > 0$  tal que, para todo  $x^0 \in \mathcal{B}_\delta(x^*)$ ,

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \theta_{x^0}(t) = x^*,$$

entonces se dice que  $x^*$  es *asintóticamente estable*.

Intuitivamente, un punto de equilibrio  $x^*$  es estable si todas las trayectorias que comienzan cerca de él se mantienen en un entorno de  $x^*$  suficientemente pequeño. Los puntos de equilibrio asintóticamente estables son especiales, pues las trayectorias no sólo se mantienen en una vecindad de ellos, sino que tienden al equilibrio cuando  $t$  tiende a infinito.

Detectar a partir de la definición si un punto de equilibrio es estable no es fácil. Sin embargo, hay un tipo especial de puntos de equilibrio estables que pueden detectarse utilizando herramientas algebraicas.

DEFINICIÓN 2. Dado un punto de equilibrio  $x^*$  de  $\frac{dx}{dt} = f(x)$ , se dice que  $x^*$  es un *sumidero* si todos los valores propios de  $J_f(x^*)$  tienen parte real negativa; y se dice que  $x^*$  es una *fuentes* si todos los valores propios de  $J_f(x^*)$  tienen parte real positiva.

Estos puntos de equilibrio son importantes en nuestro trabajo pues están definidos en términos de los valores propios de la matriz jacobiana  $J_f(x^*)$ , es decir, se pueden detectar analizando las raíces del polinomio característico  $p_J(\lambda)$ . Más relevante aún es que los sumideros son, de hecho, asintóticamente estables:

TEOREMA 1 ([15, cap. 2, sec. 9]). *Sea  $x^* \in \mathbb{R}^n$  un punto de equilibrio de  $\frac{dx}{dt} = f(x)$ . Si  $x^*$  es un sumidero, entonces es asintóticamente estable. Si  $x^*$  es una fuente, entonces es inestable.*

Cuando existen relaciones lineales de la forma (2) entre las componentes de  $f(x)$ , hemos visto que las trayectorias están contenidas en un co-conjunto de la forma  $x^0 + S$ , donde  $x^0$  es una condición inicial del sistema. En este caso, la estabilidad de un punto de equilibrio  $x^*$ , se debe estudiar restringida al co-conjunto  $x^* + S$ . Es decir, para detectar si  $x^*$  es un sumidero, debemos analizar los valores propios de  $J_f(x^*)$  restringido al espacio estequiométrico. Esto corresponde a estudiar las raíces de un factor del polinomio característico de  $J_f(x^*)$  [19].

### 1.3. SISTEMAS DINÁMICOS PROCEDENTES DE REDES DE REACCIONES

Una *red de reacciones* consiste en tres conjuntos: un conjunto  $\mathcal{X} = \{X_1, \dots, X_n\}$  de *especies*, un conjunto  $\mathcal{C}$  de *complejos*, cada uno de los cuales es una combinación lineal de las especies con coeficientes enteros no negativos, y un tercer conjunto  $\mathcal{R} = \{R_1, \dots, R_r\}$  de *reacciones* entre complejos. Suele representarse como un grafo finito dirigido

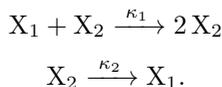
$$\mathcal{G} = \left( \mathcal{C}, \mathcal{R} = \{R_j\}_{j=1}^r \right) \quad (4)$$

con una arista para cada reacción de la red, que une los dos vértices correspondientes a los dos complejos involucrados en dicha reacción:

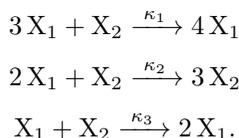
$$R_j : \sum_{i=1}^n \alpha_{ij} X_i \xrightarrow{\kappa_j} \sum_{i=1}^n \beta_{ij} X_i. \quad (5)$$

El complejo de origen se llama *reactante* o *fuentes*, y el complejo de llegada *reactivo* o *producto*. Como se ve en (5), las aristas muchas veces se etiquetan con la constante de reacción correspondiente a la reacción que representan: al añadirle etiquetas a las aristas estaremos dando información sobre la cinética asociada a la red. Mostramos a continuación algunos ejemplos de redes:

*Ejemplo 3.* El primer ejemplo es una red con dos especies y dos reacciones. El grafo que representa esta red es

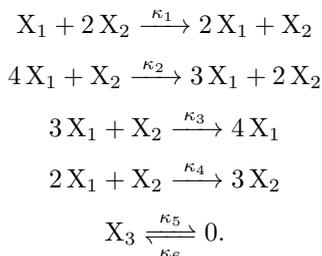


*Ejemplo 4.* El siguiente grafo representa una red con, de nuevo, dos especies, pero con tres reacciones:



Esta red nos servirá para ilustrar los resultados de la sección 2.

*Ejemplo 5.* El siguiente grafo corresponde a una red con tres especies. En esta red, las reacciones entre el complejo 0 y la especie  $X_3$  corresponden a la desaparición y el ingreso de la especie  $X_3$  en el sistema cuando cuando este interactúa con su entorno:



Nos centraremos aquí en el estudio de las redes desde un enfoque determinista, utilizado cuando es posible asumir que la concentración de las especies es suficientemente alta y homogénea en el medio, y está dada por el número de moléculas de la especie dividido por el volumen.

Una red como (4) da lugar a un sistema de EDO del tipo (1). Más concretamente, en este caso

$$\frac{dx}{dt} = Nu(x), \quad \text{con } x = (x_1, \dots, x_n), \quad u = (u_1, \dots, u_r), \quad u_i \in \mathcal{C}^1 \text{ para } i = 1, \dots, r$$

y donde  $N$  es la *matriz de estequiometría*, definida a partir de (4) y (5) como

$$N = \begin{pmatrix} \beta_{11} - \alpha_{11} & \cdots & \beta_{1r} - \alpha_{1r} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \beta_{n1} - \alpha_{n1} & \cdots & \beta_{nr} - \alpha_{nr} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{n \times r}.$$

Cada entrada  $n_{ij} = \beta_{ij} - \alpha_{ij}$  de la matriz  $N$  corresponde a la producción neta de la especie  $X_i$  en la reacción  $R_j$  (por ejemplo en número de moléculas). El vector  $u = (u_1, \dots, u_r)$ , con  $u_i \in \mathcal{C}^1$ , corresponde a la cinética de la red. Una cinética de tipo *acción de masas* da lugar a funciones de la forma

$$f(x) = N \text{diag}(\kappa)x^B, \quad x \in \mathbb{R}_{>0}^n, \tag{6}$$

donde  $\text{diag}(\kappa)$  es una matriz diagonal con las entradas del vector de constantes de reacción  $\kappa = (\kappa_1, \dots, \kappa_n)$ ,  $B \in \mathbb{Z}^{n \times r}$ , y  $x^B$  es el vector de monomios cuya  $j$ -ésima entrada se forma, a partir de la columna  $j$ -ésima de la matriz  $B$ , como

$$(x^B)_j = \prod_{i=1}^n x_i^{b_{ij}}.$$

En particular, la ley de acción de masas establece como matriz  $B$  la formada por los coeficientes de las especies en los reactantes de cada reacción, es decir,

$$B = \begin{pmatrix} \alpha_{11} & \cdots & \alpha_{1r} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \alpha_{n1} & \cdots & \alpha_{nr} \end{pmatrix} \in \mathbb{Z}^{n \times r},$$

y produce funciones  $f(x) = (f_1(x), \dots, f_n(x))$  polinomiales en el lado derecho de la ecuación (6). En este caso está claro que, para un conjunto de parámetros fijos  $\kappa^* = (\kappa_1^*, \dots, \kappa_r^*) \in \mathbb{R}_{>0}^r$ , la variedad positiva  $\mathcal{V}$  corresponde a la intersección de una variedad algebraica real con el ortante positivo:

$$\mathcal{V} = \{x \in \mathbb{R}_{>0}^n : N \operatorname{diag}(\kappa^*)x^B = 0\}.$$

Dada una red nos interesa estudiar una familia entera de sistemas de EDO, parametrizadas por  $\kappa$ ,

$$\frac{dx}{dt} = f_\kappa(x), \quad x = (x_1, \dots, x_n), \quad \kappa = (\kappa_1, \dots, \kappa_r), \quad f_\kappa(x) \in \mathbb{R}(\kappa)[x].$$

Tendremos entonces familias de conjuntos parametrizadas también por  $\kappa$ , del tipo

$$\mathcal{V}^\kappa = \{x \in \mathbb{R}_{>0} : f_\kappa(x) = 0\},$$

donde  $f_\kappa(x) = (f_{\kappa,1}(x), \dots, f_{\kappa,n}(x))$ . El estudio de estas familias permite detectar propiedades del sistema que sean inherentes a la estructura de la red y, por lo tanto, se mantengan para todos los valores de los parámetros.

Utilizando las relaciones lineales entre las  $f_i$ , si es que las hay, podemos reducir el sistema de polinomios a  $f_{k,1}(x) = \dots = f_{k,d}(x) = 0$ ,  $d \leq n$ . Bajo hipótesis relativamente relajadas [4], las relaciones lineales entre las  $f_i$  son independientes de los parámetros  $\kappa$ . En este caso podremos construir la matriz  $W$  como una matriz cuyas filas sean una base del núcleo de la matriz  $N^t$ .

Para el ejemplo 3, obtenemos el siguiente sistema de EDO:

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

La familia de variedades positivas a las que da lugar esta familia de sistemas polinomiales será de la forma

$$\mathcal{V}^\kappa = \{x_1 = \frac{\kappa_2}{\kappa_1}, x_2 > 0\}. \quad (7)$$

Para el ejemplo 4, el sistema correspondiente de EDO es

$$\frac{dx_1}{dt} = \kappa_1 x_1^3 x_2 - 2\kappa_2 x_1^2 x_2 + \kappa_3 x_1 x_2, \quad \frac{dx_2}{dt} = -\kappa_1 x_1^3 x_2 + 2\kappa_2 x_1^2 x_2 - \kappa_3 x_1 x_2,$$

del cual el ejemplo 2 es un caso particular, tomando  $\kappa = (1, 1, 1)$ . Si nos fijamos en el lado derecho de las ecuaciones, observamos que el segundo polinomio es un múltiplo del primero, de modo que sólo tendremos una ecuación linealmente independiente para definir la variedad positiva:

$$\mathcal{V}^\kappa = \mathbb{V}(x_1 x_2 (\kappa_1 x_1^2 - 2\kappa_2 x_1 + \kappa_3)) \cap \mathbb{R}_{>0}^2.$$

Dedicaremos el resto del artículo a estudiar algunas propiedades de los sistemas dinámicos con estructura similar a aquellos procedentes de las redes (es decir, bajo las hipótesis de esta sección) a través de la estructura algebraica y geométrica de sus variedades positivas. Nos centraremos en propiedades de robustez y estabilidad. Como veremos, la base de ambos estudios consiste en decidir bajo qué condiciones podemos garantizar que algunos polinomios son positivos, negativos o se anulan, y utilizaremos distintas herramientas para este fin.

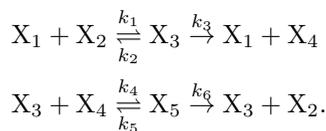
## 2. ROBUSTEZ EN LOS ESTADOS DE EQUILIBRIO: RESTRICCIÓN A HIPERPLANOS

El ejemplo del baipás del glioxilato que explicábamos en la introducción es interesante en biología porque tiene la particularidad de que, aunque las concentraciones de  $I_p$  o  $K$  en el medio varíen, la vuelta del sistema al equilibrio garantiza una concentración constante de  $I$ , que corresponde a la enzima IDH activada. Es decir, todos los estados de equilibrio del sistema, independientemente de la condición inicial, comparten un valor fijo de la concentración de isocitrato-deshidrogenasa activa, y por tanto la regulación del flujo del carbono entre la producción de energía y de glucosa para el crecimiento de las células no se ve alterada por perturbaciones en el medio. Esto hace que el sistema sea robusto frente a cambios en el entorno, protegiendo la consecución del objetivo del propio mecanismo y por tanto del organismo al que pertenece. En el caso de la bacteria *Escherichia coli*, por ejemplo, cuando crece en medios que contienen dos átomos de carbono, como acetato, es imprescindible que la regulación sea precisa. Si no, existe el riesgo de que todo el carbono sea consumido por el ciclo de Krebs, condicionando el crecimiento de la bacteria.

Motivados por este y algunos otros mecanismos, Shinar y Feinberg se preguntaron en [16] qué condiciones estructurales de la red permiten este fenómeno. Aunque ya se había observado experimentalmente, fue allí donde se formalizó esta propiedad con el nombre de ACR (siglas en inglés de *Absolute Concentration Robustness*) y se estudió el problema para redes bajo unas ciertas hipótesis:

DEFINICIÓN 3. Una red de reacciones con al menos un estado de equilibrio positivo presenta ACR para la especie  $X_i$  si la concentración de esta especie toma un valor constante  $C \in \mathbb{R}_{>0}$  en todos los estados de equilibrio positivos.

Volvamos al ejemplo 1. Denotando las especies como  $K = X_1$ ,  $I_p = X_2$ ,  $KI_p = X_3$ ,  $I = X_4$ ,  $KI_pI = X_5$ , la red que lo representa es



Suponiendo una cinética de acción de masas y añadiendo las leyes de conservación correspondientes, esta red da lugar al sistema paramétrico

$$F_{\kappa,T} = \begin{pmatrix} \kappa_1 x_1 x_2 - \kappa_2 x_3 - \kappa_3 x_3 \\ \kappa_4 x_3 x_4 - \kappa_3 x_3 - \kappa_5 x_5 \\ \kappa_4 x_3 x_4 - \kappa_5 x_5 - \kappa_6 x_5 \\ x_1 + x_3 + x_5 - T_1 \\ x_2 + x_3 + x_4 + 2x_5 - T_2 \end{pmatrix} = 0.$$

Es posible en este caso encontrar una parametrización de la variedad positiva, es decir, de las raíces de los tres primeros polinomios de  $F_{\kappa,T}$ , en función de los parámetros  $\kappa$ , que tiene dimensión 2:

$$\mathcal{V}^\kappa = \left\{ \left( x_1, x_2, \frac{\kappa_1}{\kappa_2 + \kappa_3} x_1 x_2, \frac{\kappa_3}{\kappa_4} \left( 1 + \frac{\kappa_5}{\kappa_6} \right), \frac{\kappa_1 \kappa_3}{\kappa_6 (\kappa_2 + \kappa_3)} x_1 x_2 \right) : x_1, x_2 \in \mathbb{R}_{>0} \right\}.$$

Resulta evidente que el valor de  $x_4$  es constante para cada conjunto de parámetros fijo, y por tanto que la concentración de  $x_4$  en equilibrio queda fijada al fijar  $\kappa$ , siendo independiente de la condición inicial. Además esto ocurre para cualquier valor de  $\kappa \in \mathbb{R}_{>0}^r$  para el que exista algún punto de equilibrio positivo. El sistema tiene ACR en la especie  $X_4$ , que corresponde a la enzima IDH activa, llamada I al comienzo de este artículo.

En el resto de esta sección describimos este fenómeno para sistemas dinámicos más generales que los de las redes, pero siempre bajo las hipótesis de la sección anterior: ecuaciones polinomiales, existencia de dependencias lineales entre las ecuaciones y existencia de al menos un equilibrio positivo. Las implicaciones geométricas y algebraicas de la propiedad de ACR en la variedad positiva de una red han permitido encontrar [13] condiciones necesarias para la existencia de ACR en alguna especie, que son relativamente sencillas de comprobar con cálculos simbólicos.

## 2.1. ACR: VALOR DE $x_i$ CONSERVADO EN TODA LA VARIEDAD

Partimos entonces de un sistema dinámico  $\frac{dx}{dt} = f(x)$ , donde  $f(x)$  es un vector de funciones polinomiales. Tomaremos  $\Omega = \mathbb{R}_{>0}^n$  para simplificar el análisis.

DEFINICIÓN 4. Fijada una variable  $x_i$ , diremos que el sistema dinámico  $\frac{dx}{dt} = f(x)$  tiene ACR en la variable  $x_i$  si  $f(x) = 0$  tiene alguna solución real positiva y, además, todas sus soluciones reales positivas tienen un valor fijo  $C \in \mathbb{R}_{>0}$  para la variable  $x_i$ .

La propiedad de ACR es difícil de encontrar en general, aunque existen algunos criterios para sistemas procedentes de ciertas clases de redes (véanse, por ejemplo, [16], [10], [11]).

Algebraicamente, el sistema dinámico tiene ACR en  $x_i$ , con valor  $C$ , si todos los puntos de la variedad positiva  $\mathcal{V}$  cumplen la ecuación polinomial  $x_i - C = 0$ . Geométricamente, esto ocurre si  $\mathcal{V}$  está contenida enteramente en un hiperplano paralelo a uno de los hiperplanos coordenados, es decir, de la forma  $\{x_i = C\}$ .

El sistema de polinomios del ejemplo 3 presenta ACR para la variable  $x_1$ , independientemente del valor que tomen  $\kappa_1, \kappa_2$ , puesto que  $\mathcal{V}^\kappa = \{x_1 = \frac{\kappa_2}{\kappa_1}, x_2 > 0\}$ . Sin embargo, la constante de ACR,  $C = \frac{\kappa_2}{\kappa_1}$ , sí que depende de los parámetros de reacción.

Para el ejemplo 4, la existencia de ACR depende de los valores de los parámetros  $\kappa_1, \kappa_2$ . Recordemos que la variedad positiva en este caso es

$$\mathcal{V}^\kappa = \mathbb{V}(\langle \kappa_1 x_1^2 - 2\kappa_2 x_1 + \kappa_3 \rangle) \cap \mathbb{R}_{>0}^2.$$

Dependiendo del discriminante del polinomio  $q(x_1) = \kappa_1 x_1^2 - 2\kappa_2 x_1 + \kappa_3$ , es decir, de  $D(\kappa) = 4(\kappa_2^2 - \kappa_1 \kappa_3)$ , la variedad positiva puede ser vacía, constar de dos semirrectas o solamente de una:

- Si  $D(\kappa) < 0$ ,  $q(x_1)$  sólo tiene raíces complejas, y por tanto la variedad positiva es vacía.
- Si  $D(\kappa) = 0$ , entonces  $q(x_1)$  tiene una sola raíz doble y  $\mathcal{V}^\kappa$  consiste en una recta de ecuación  $x_1 = \frac{\kappa_2}{\kappa_1} \in \mathbb{R}_{>0}$ . En este caso el sistema tiene ACR para la variable  $x_1$ .

- Si  $D(\kappa) > 0$ ,  $q(x_1)$  tiene dos raíces reales distintas y  $\mathcal{V}$  está formada por dos semirrectas,  $x_1 = \frac{\kappa_2}{\kappa_1} - \frac{\sqrt{\kappa_2^2 - \kappa_1 \kappa_3}}{\kappa_1}$  y  $x_1 = \frac{\kappa_2}{\kappa_1} + \frac{\sqrt{\kappa_2^2 - \kappa_1 \kappa_3}}{\kappa_1}$ , entonces el sistema no tiene ACR para  $x_1$ .

En general, dada una colección de polinomios  $f_1, \dots, f_d$ , el hecho de que exista una constante real positiva  $C \in \mathbb{R}_{>0}$  tal que el polinomio  $x_i - C$  se pueda escribir como  $x_i - C = g_1 f_1 + g_2 f_2 + \dots + g_d f_d$ , para algunos polinomios  $g_i \in \mathbb{R}[x]$ , garantiza que todos los puntos de  $\mathcal{V}$  cumplen la condición  $x_i = C$ , y por tanto que hay ACR en  $x_i$ . Esto es equivalente a decir que si  $x_i - C$  pertenece al ideal de  $\mathbb{R}[x]$  generado por  $f_1, \dots, f_d$ , entonces hay ACR en  $x_i$ . Notamos ahora que el recíproco no es cierto.

*Ejemplo 6.* El polinomio  $f(x) = x_1^2 x_2 + x_2^2 - 2x_1^2 - 2x_2$  se factoriza como  $(x_2 - 2) \times (x_1^2 + x_2)$ . Todas las raíces reales positivas de  $f$  cumplen  $x_2 = 2$  y por tanto hay ACR en  $x_2$ . Sin embargo, no todas las raíces reales lo cumplen, y como consecuencia la condición polinomial  $x_2 - C = 0$  no puede estar en el ideal generado por  $f(x) = 0$ .

*Ejemplo 7.* Todas las raíces reales del polinomio  $f(x) = (x_1^2 + x_2^2 - 1)^2 + (x_3 - 1)^2$  satisfacen la condición  $x_3 = 1$ , así que un sistema dinámico con  $d = 1$  y esta función tiene ACR para  $x_3$ . Sin embargo, no todas las raíces complejas lo cumplen, y de hecho  $x_3 - 1 \notin \langle f \rangle$ .

Si el ideal  $\langle f_1, \dots, f_d \rangle$  es primo y todas sus soluciones complejas tienen un valor constante  $C$  en la variable  $x_i$ , entonces el ideal contiene el polinomio  $x_i - C$ . Esto no es cierto si el ideal  $\langle f_1, \dots, f_d \rangle$  es primo pero sólo las soluciones reales tienen un valor constante  $C$ . Mucho menos es cierto cuando sólo las soluciones reales positivas tienen un valor constante en la variable  $x_i$ . Sin embargo, hay una condición sobre la geometría de la variedad que nos permite garantizar que, si hay ACR para  $x_i$ , entonces es posible obtener la ecuación  $x_i - C = 0$  para algún  $C$  a partir de las ecuaciones  $f_1(x) = \dots = f_d(x) = 0$ . Esta condición pasa por tener suficientes puntos de equilibrio no degenerados, y por tener una variedad de estados de equilibrio irreducible. Sin embargo, sin esta última condición aún se puede decir algo sobre la robustez en sentido algo más local, lo que llamaremos *ACR local* y exploraremos brevemente en la sección 2.3. Llegaremos a esta versión de ACR a través de una versión aún más local de la robustez: para comprobar que el valor de  $x_i$  se conserva en un entorno de un punto de equilibrio utilizamos el cálculo de sensibilidades.

## 2.2. SENSIBILIDAD CERO: VALOR DE $x_i$ CONSERVADO EN UN ENTORNO

Supongamos que  $f \in C^1$ ,  $\dim(S) = d < n$  y que  $W \in \mathbb{R}^{(n-d) \times n}$  es una matriz que define las clases de estequiometría como en la sección 1.1, de modo que  $S = \ker(W)$ . Sea  $x^* \in \mathcal{V}$  un punto de equilibrio positivo y no degenerado del sistema dinámico  $\frac{dx(t)}{dt} = f(x)$ . Este equilibrio pertenece a una única clase de estequiometría, dada por  $T^* = Wx^*$ . Consideramos una perturbación de esta clase o, equivalentemente, de  $T^*$ , de la forma

$$\begin{aligned} \gamma : (-\epsilon, \epsilon) &\longrightarrow \mathbb{R}^{n-d} \\ 0 &\longmapsto T^*. \end{aligned}$$

Como  $x^*$  es no degenerado, entonces el rango de la matriz jacobiana de la función polinomial  $F_T : \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}^n$  es  $n$ , y el teorema de la función implícita nos garantiza

que existe una curva diferenciable

$$c : (-\delta, \delta) \longrightarrow \mathbb{R}_{>0}^n$$

en un entorno de  $x^*$  que cumple  $c(0) = x^*$  y  $F_{\gamma(0)}(c(0)) = 0$ . La derivada de esta curva en 0 es un vector en  $\mathbb{R}^n$ , al que llamamos *sensibilidad* del sistema a la perturbación  $\gamma$ . De hecho,  $c'(0)$  es un vector de sensibilidades, donde para cada  $i = 1, \dots, n$  la entrada  $i$  corresponde al efecto que la perturbación  $T$  tiene en el valor de  $x_i$  cuando el sistema retorne a un estado de equilibrio (véase [6] para más detalles sobre el cálculo de sensibilidades en redes de reacciones).

**DEFINICIÓN 5.** Decimos que un sistema tiene *sensibilidad cero* en la variable  $x_i$ , en un punto de equilibrio  $x^* \in \mathcal{V}$  no degenerado, si, para cualquier perturbación  $\gamma$  de  $T$ , el vector de sensibilidades  $c'(0)$  tiene un 0 en su entrada  $i$ -ésima.

Si esperamos que un sistema tenga ACR en  $x_i$ , es decir, si requerimos al sistema que el valor de  $x_i$  sea constante en todos los estados de equilibrio positivos, entonces necesariamente tendremos que exigirle que, ante cualquier perturbación, el valor de  $x_i$  no se vea afectado al volver a alcanzar un nuevo estado de equilibrio. Es decir, esperamos que tenga sensibilidad cero en  $x_i$ . Dicho de otro modo, para que un sistema tenga ACR en  $x_i$ , es condición necesaria que tenga sensibilidad cero en la variable  $x_i$  en cualquier estado de equilibrio, ante cualquier perturbación de  $T$ . El recíproco no es cierto, pero sí lo es en una versión local, como veremos al final de esta sección.

Definimos la matriz  $M_i(x) \in \mathbb{R}^{d \times (n-1)}$  que resulta de quitarle la  $i$ -ésima columna a la matriz jacobiana de  $(f_1, \dots, f_d)$ ,  $J_{\hat{f}}(x) \in \mathbb{R}^{d \times n}$ . Recordemos que  $J_{\hat{f}}(x^*)$  tiene rango máximo  $d$  si  $x^*$  es un punto de equilibrio no degenerado. Para un punto de equilibrio positivo no degenerado concreto, es muy sencillo comprobar si el sistema tiene sensibilidad cero en la variable  $x_i$ .

**PROPOSICIÓN 2.** Dado un sistema dinámico  $\frac{dx}{dt} = f(x)$  con  $f \in \mathcal{C}^1$  y un estado de equilibrio positivo  $x^* \in \mathcal{V}$  no degenerado, el sistema tiene sensibilidad cero en la variable  $x_i$  en  $x^*$  si y sólo si  $M_i(x^*)$  tiene rango estrictamente menor que  $d$ .

Veamos por qué ocurre esto: Dada una perturbación  $\gamma$ , la sensibilidad correspondiente se puede calcular como la solución  $c'(0)$  al sistema

$$\frac{\partial F_T(c(0))}{\partial x} c'(0) + \frac{\partial F_T(c(0))}{\partial T} \gamma'(0) = 0.$$

Si nos fijamos en  $\frac{\partial F_T(c(0))}{\partial T}$ , observamos que las primeras  $d$  entradas de  $F_T$  no dependen de  $T$ , y de hecho

$$\frac{\partial F_T(c(0))}{\partial T} = \begin{pmatrix} 0 \\ \text{Id}_{(n-d)} \end{pmatrix},$$

de modo que la sensibilidad a una perturbación es la solución a un sistema de la forma

$$\frac{\partial F_T(c(0))}{\partial x} c'(0) = \begin{pmatrix} 0 \\ v \end{pmatrix}, \quad v \in \mathbb{R}^{n-d}. \quad (8)$$

Entonces, el sistema tendrá sensibilidad cero para la variable  $x_i$  en  $x^*$  si y sólo si la  $i$ -ésima entrada de la solución  $c'(0)$  del sistema (8) para cualquier vector  $v \in \mathbb{R}^{n-d}$

es 0. Haciendo uso del hecho de que  $\frac{\partial F_T(c(0))}{\partial x}$  tiene rango  $n$  por ser no degenerado, la fórmula de Cramer nos permite calcular la  $i$ -ésima entrada de  $c'(0)$  como un cociente de determinantes, y para que esta entrada sea 0 necesitaremos que el determinante del numerador lo sea. Considerando este numerador para todos los sistemas (8) con distintos  $v$ , concluimos que el sistema tendrá sensibilidad cero en la variable  $x_i$  si y sólo si la matriz que resulta de intercambiar la  $i$ -ésima columna de  $\frac{\partial F_T(c(0))}{\partial x}$  por cualquier vector  $\begin{pmatrix} 0 \\ v \end{pmatrix}$ ,  $v \in \mathbb{R}^{n-d}$ , tiene rango estrictamente menor que  $n$ . Sin embargo, la parte inferior de la matriz  $\frac{\partial F_T(c(0))}{\partial x}$  es la matriz  $W$ , que tiene rango  $n - d$ . Si tomamos como  $v$  la columna  $i$ -ésima de  $W$ , la parte inferior de la matriz  $\frac{\partial F_T(c(0))}{\partial x}$  modificada conservará su rango, y por tanto, que la matriz entera baje de rango para cualquier  $v \in \mathbb{R}^{n-d}$  exige que la matriz jacobiana de  $f$  baje de rango al sustituir su  $i$ -ésima columna por ceros, o lo que es lo mismo, al eliminarla.

Que el sistema dinámico tenga ACR en  $x_i$  requiere que esto ocurra para todos los equilibrios positivos no degenerados, y hacer esta comprobación ya no es tan sencillo. En primer lugar, porque si no nos restringimos a una clase de estequiometría, es fácil que haya infinitos equilibrios positivos. En segundo lugar, porque, incluso aunque sean finitos, habría que conseguir calcularlos, o al menos parametrizarlos. Sin embargo, en el caso de sistemas dinámicos dados por funciones de la forma (6), como por ejemplo los que provienen de redes de reacciones con cinética de acción de masas, es fácil reducir este criterio a un cálculo de álgebra lineal, utilizando las siguientes propiedades:

- (P1)  $J_{f_\kappa}(x^*) = N \text{diag}(\kappa)(x^*)^B B^t \text{diag}\left(\frac{1}{x^*}\right)$ , donde  $\frac{1}{x^*} = \left(\frac{1}{x_1^*}, \dots, \frac{1}{x_n^*}\right)^t$ , y el rango de  $\frac{\partial f_\kappa}{\partial x}(x^*)$  coincide con el de  $N \text{diag}(\kappa)(x^*)^B B^t$ , puesto que  $x^* \in \mathbb{R}_{>0}^n$ .
- (P2) Es posible identificar los conjuntos de vectores

$$\{\text{diag}(\kappa)(x^*)^B : \kappa \in \mathbb{R}_{>0}^r, x^* \in \mathcal{V}^\kappa\} \quad \text{y} \quad \{v \in \ker(N) \cap \mathbb{R}_{>0}^n\}.$$

La propiedad (P1), que se prueba con un cálculo rutinario, nos permite estudiar el rango de  $J_{f_\kappa}(x^*)$  al observar que, cuando  $f_\kappa(x) = N \text{diag}(\kappa)(x^*)^B$ , se puede obtener  $\hat{f}_\kappa$  eliminando  $n - d$  filas de  $N$ , de manera que la matriz resultante  $\hat{N} \in \mathbb{R}^{d \times n}$  tenga rango  $d$ . Entonces

$$J_{\hat{f}_\kappa}(x^*) = \hat{N} \text{diag}(\kappa)(x^*)^B B^t \text{diag}\left(\frac{1}{x^*}\right).$$

Además, los únicos menores  $d \times d$  de  $N \text{diag}(\kappa)(x^*)^B B^t \text{diag}\left(\frac{1}{x^*}\right)$  que tienen rango  $d$  son los que son también menores de  $\hat{N} \text{diag}(\kappa)(x^*)^B B^t \text{diag}\left(\frac{1}{x^*}\right) \in \mathbb{R}^{d \times n}$ . Por tanto, comprobar el rango de  $M_i(x^*)$  como en la proposición 2 se reduce en este caso a eliminar la columna  $i$ -ésima de  $N \text{diag}(\kappa)(x^*)^B B^t$  y calcular el rango de la matriz resultante.

Para probar la propiedad (P2), vemos primero que, por definición, cualquier vector de la forma  $\text{diag}(\kappa)(x^*)^B$  está en el núcleo de la matriz  $N$  si  $x^*$  es un punto de equilibrio. Además si tanto  $\kappa$  como  $x^*$  son positivos, este vector es positivo. Por otro lado, cualquier  $v \in \ker(N)$  con todas las entradas positivas da lugar a un vector

del tipo  $\text{diag}(\kappa)(x^*)^B$ , sin más que elegir  $\kappa = v$  y  $x^* = (1, \dots, 1)$ , de modo que  $x^* \in \mathcal{V}^\kappa$  porque  $f(x^*) = N \text{diag}(\kappa)(x^*)^B = N \text{diag}(v) = 0$ .

**TEOREMA 3.** *Un sistema del tipo (6) tiene sensibilidad cero en  $x_i$  en todos sus puntos de equilibrio positivos no degenerados (esto es, para cualquier  $\kappa$  para el que  $\mathcal{V}^\kappa$  tenga algún punto de equilibrio no degenerado, el sistema  $\frac{dx}{dt} = f_\kappa(x)$  también lo tiene) si y sólo si para cualquier  $v \in \ker(N) \cap \mathbb{R}_{>0}^r$ , cualquier menor  $d \times d$  de la matriz*

$$N \text{diag}(v)B^t \tag{9}$$

que no contenga a la columna  $i$  es cero.

El teorema se sigue de la proposición 2 y las dos propiedades citadas (P1) y (P2) para los sistemas del tipo (6). De hecho, comprobar si todos los menores del teorema anterior son cero para cualquier  $v \in \ker(N) \cap \mathbb{R}_{>0}^r$  es equivalente a comprobarlo para un conjunto de generadores del subespacio  $\ker(N) \subset \mathbb{R}^r$ , puesto que esto corresponde a un conjunto de condiciones polinomiales lineales, que se anularán en la parte positiva de un subespacio lineal si y sólo si lo hacen en todo el subespacio.

Este teorema nos permite, en particular, comprobar la propiedad de sensibilidad cero en una especie para una red, de forma independiente de los parámetros de reacción. Además este criterio pasa a ser un cálculo de álgebra lineal: en lugar de tener que calcular la jacobiana de  $f(x)$  y evaluar en todos los puntos de equilibrio no degenerados, basta calcular un conjunto de generadores del núcleo de la matriz de estequiometría, evaluar en ellos la matriz (9) y mirar el rango de unos cuantos menores, lo cual es visiblemente menos costoso. De hecho, una condición necesaria para que el rango de la matriz  $M_i(x)$  sea menor que  $d$  en todos los puntos de equilibrio positivos, más rápida de comprobar, es la siguiente.

Para cada generador  $v$  de  $\ker(N)$ , multiplicamos la matriz  $\hat{N} \text{diag}(v)B^t$  por una nueva matriz  $n \times n$  con variables  $h_1, \dots, h_n$  nuevas en la diagonal y ceros fuera de ella, y consideramos su determinante

$$q_v(h) = \det \begin{pmatrix} \hat{N} \text{diag}(v)B^t \text{diag}(h) \\ W \end{pmatrix},$$

obteniendo un polinomio  $q_v(h) \in \mathbb{R}[h_1, \dots, h_n]$ . Para que todos los menores de  $\hat{N} \text{diag}(v)B^t$  que no incluyen la columna  $i$ -ésima sean 0 es necesario que este polinomio sea un múltiplo de la variable  $h_i$ . Esta condición se reduce a calcular  $n - d$  determinantes, uno para cada generador de  $\ker(v)$ , y comprobar si podemos factorizar  $h_i$  en todos ellos. Si no es así, podemos descartar que el sistema tenga sensibilidad cero en  $x_i$  en todos los puntos de equilibrio positivos. Si todos los  $q_v(h)$  son múltiplos de  $h_i$ , entonces tendremos que recurrir al criterio dado por el teorema 3 para determinar si hay sensibilidad cero en  $x_i$ .

Veamos que el sistema del ejemplo 1 tiene efectivamente sensibilidad cero para  $x_4$ . Para ello, calculamos una base del núcleo de  $N$ , por ejemplo

$$\{v_1 = (1, 0, 1, 1, 0, 1), v_2 = (0, 0, 0, 1, 1, 0), v_3 = (1, 1, 0, 0, 0, 0)\},$$

y escribimos cualquier vector  $v \in \ker(N)$  como  $v = \lambda_1 v_1 + \lambda_2 v_2 + \lambda_3 v_3$ . Calculamos la matriz

$$\hat{N} \operatorname{diag}(v) B^t \operatorname{diag}(h) = \begin{pmatrix} -\lambda_1 - \lambda_3 & -\lambda_1 - \lambda_3 & \lambda_1 + \lambda_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda_2 & -\lambda_1 - \lambda_2 & \lambda_2 \\ 0 & 0 & \lambda_1 + \lambda_2 & \lambda_1 + \lambda_2 & -\lambda_1 - \lambda_2 \end{pmatrix}.$$

Al eliminar la cuarta columna de la matriz, todos los menores maximales son 0, independientemente de  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ . Podemos calcular también

$$\begin{pmatrix} \hat{N} \operatorname{diag}(v) B^t \operatorname{diag}(h) \\ W \end{pmatrix},$$

que resulta ser

$$\begin{pmatrix} (-\lambda_1 - \lambda_3)h_1 & (-\lambda_1 - \lambda_3)h_2 & (\lambda_1 + \lambda_3)h_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda_2 h_3 & (-\lambda_1 - \lambda_2)h_4 & \lambda_2 h_5 \\ 0 & 0 & (\lambda_1 + \lambda_2)h_3 & (\lambda_1 + \lambda_2)h_4 & (-\lambda_1 - \lambda_2)h_5 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 2 \end{pmatrix},$$

y observar que su determinante

$$q_v(h) = h_4 \lambda_1 (\lambda_1 + \lambda_3) (\lambda_1 + \lambda_2) (h_1 h_3 + h_1 h_5 + 2h_2 h_3 + h_2 h_5 + h_3 h_5)$$

es, como esperábamos, un múltiplo de  $h_4$ .

### 2.3. CRITERIOS PARA ACR Y ACR LOCAL

Hemos encontrado entonces un criterio para sensibilidad cero en una variable  $x_i$  pero, como ya avanzábamos, esta es una condición necesaria pero no suficiente para tener ACR en  $x_i$ . Sin embargo, la estructura de las variedades algebraicas nos permite afirmar que, en el caso en que la variedad algebraica definida por  $f(x)$  sea irreducible, es decir, no se pueda escribir como unión no trivial de variedades algebraicas, entonces la implicación es en ambos sentidos. Para entender esto, basta imaginar qué significa tener sensibilidad cero en una variable  $x_i$  en todos los puntos de equilibrio positivos: significa que el vector canónico  $e_i$  de  $\mathbb{R}^n$  siempre es perpendicular a la variedad, en todos los puntos. Si la variedad es conexa, necesariamente esto significa que está contenida en un hiperplano perpendicular a este vector. Una variedad irreducible no es necesariamente conexa en su versión real, pero bajo ciertas condiciones de no degeneración esto deja de ser un problema: esto ocurre si la variedad de estados positivos es irreducible y contiene algún punto de equilibrio positivo no degenerado.

El fenómeno anterior se debe a que si una variedad algebraica compleja es irreducible y tiene un punto real que no sea singular (por ejemplo, un punto no degenerado), entonces cualquier polinomio que se anule en todos los puntos reales de la variedad se anula también en todos los puntos complejos. Esto no es necesariamente cierto

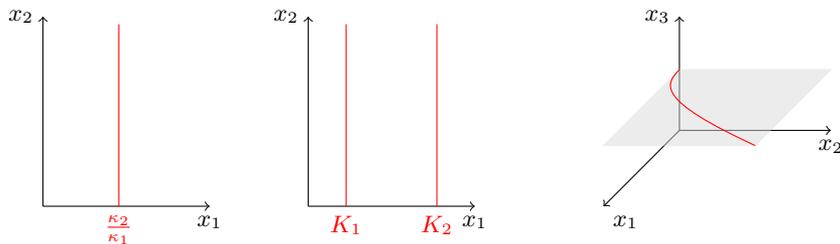


Figura 1: Representación gráfica de las variedades positivas de los ejemplos 3 (una semirrecta vertical), 4 (se representa el caso en el que el polinomio  $q(x_1)$  tiene dos raíces reales distintas,  $K_1 = \frac{\kappa_2}{\kappa_1} - \frac{\sqrt{\kappa_2^2 - \kappa_1 \kappa_3}}{\kappa_1}$  y  $K_2 = \frac{\kappa_2}{\kappa_1} + \frac{\sqrt{\kappa_2^2 - \kappa_1 \kappa_3}}{\kappa_1}$ , y por tanto la variedad positiva son dos semirrectas) y 5 (un arco de cúbica).

si todos los puntos reales de la variedad son puntos singulares (véase [18] para más detalles).

En el caso de sistemas cuyas variedades no sean irreducibles, la propiedad de sensibilidad cero en  $x_i$  en todos los puntos de equilibrio positivos implica que cada componente está contenida en un hiperplano de la forma  $\{x_i - C = 0\}$ , donde la  $C$  puede ser distinta para cada componente. Llamamos a esta propiedad *ACR local* en  $x_i$ . La propiedad de ACR local se puede detectar de una forma equivalente a la sensibilidad cero, bajo las hipótesis adecuadas de existencia de puntos no degenerados positivos, lo que da lugar al siguiente teorema para familias de sistemas:

**TEOREMA 4.** *Sea  $g_k(x) = N \text{diag}(k)x^B$  con  $N \in \mathbb{R}^{s \times n}$  de rango  $n - d$ ,  $B \in \mathbb{Q}^{n \times r}$ , y  $k \in \mathbb{R}_{>0}^r$ . Supongamos que la matriz  $N \text{diag}(v)B^t$  tiene rango  $n - d$  para cualquier  $v \in \ker(N) \cap \mathbb{R}_{>0}^r$ . Entonces el sistema  $g_k(x) = 0$  tiene ACR con respecto a  $x_i$  para cualquier  $k \in \mathbb{R}_{>0}^r$  si y sólo si todos los menores  $(n - d) \times (n - d)$  de la matriz  $N \text{diag}(v)B^t$  que no involucran a la columna  $i$  se anulan para todo  $v \in \ker(N)$ .*

Una versión más general de este teorema, así como su demostración y los detalles de la relación entre ACR, ACR local y sensibilidad cero, se pueden encontrar en [13].

Tanto el ejemplo 3 como el ejemplo 5 tienen ACR. El ejemplo 4 no tiene ACR para todos los valores de  $\kappa$ , pero sí ACR local. La figura 1 muestra las variedades positivas de estos ejemplos, para unos ciertos valores de  $\kappa$ .

Detectar ACR local también es interesante: si un sistema tiene ACR local en  $x_i$ , entonces existe un conjunto finito de valores que  $x_i$  puede tomar en equilibrio. Esto se debe a que el valor que tome depende únicamente de la componente irreducible en que esté el punto de equilibrio, no del punto concreto, y el número de componentes irreducibles de una variedad es finito.

Por otro lado, muchos casos biológicamente interesantes de redes dan lugar a variedades positivas con una sola componente, y en todos esos casos ACR local es equivalente a ACR. Este es el caso, por ejemplo, de las redes cuyas variedades resultan ser tóricas [2], [14]. En todos los demás, ACR local es una condición necesaria para ACR. En consecuencia, el teorema 4 nos proporciona un criterio para, como mínimo, descartar ACR en una variable al descartar ACR local.

### 3. ESTABILIDAD

En esta sección nos enfocamos en la propiedad de estabilidad de los puntos de equilibrio en un sistema dinámico procedente de un sistema de redes de reacciones químicas, es decir, un sistema dinámico de EDO polinomiales con coeficientes paramétricos, y en el que las ecuaciones pueden satisfacer relaciones lineales. Nuestro objetivo principal es presentar un procedimiento combinatorio para decidir si un punto de equilibrio es estable y explorar cómo esta estabilidad depende de los parámetros del sistema. Los puntos de equilibrio estables son significativos en el contexto biológico pues son observables experimentalmente.

#### 3.1. ESTABILIDAD DE UN PUNTO DE EQUILIBRIO

Dado un sistema dinámico general como en (1), el teorema 1 y la definición de sumidero presentada en la sección 1.3 proveen un procedimiento para decidir si un punto de equilibrio  $x^*$  de (1) es un sumidero. Dicho procedimiento tiene tres partes:

1. Calcular la matriz jacobiana de  $f$ ,  $J_f$ , y evaluarla en  $x^*$ .
2. Calcular  $p_{J_f}(\lambda)$  y sus raíces.
3. Analizar el signo de la parte real de las raíces de  $p_{J_f}(\lambda)$ , es decir, el signo de la parte real de los valores propios de  $J_f$ .

*Ejemplo 8.* Para ilustrar el procedimiento consideramos el sistema dinámico

$$\begin{aligned}\frac{dx_1(t)}{dt} &= -x_2 + x_1(-1 - x_1^2 - x_2^2), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= x_1 + x_2(-1 - x_1^2 - x_2^2),\end{aligned}$$

cuyo único punto de equilibrio es  $x^* = (0, 0)$ . Para determinar si  $x^*$  es un sumidero vamos a calcular la jacobiana del lado derecho de las ecuaciones diferenciales que definen el sistema y la evaluamos en  $(0, 0)$ . Tenemos

$$J_f(0, 0) = \begin{pmatrix} -1 & -1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix}.$$

El polinomio característico de  $J_f$  es

$$p_{J_f}(\lambda) = \lambda^2 + 2\lambda + 2,$$

cuyas raíces son  $-1 + i$  y  $-1 - i$ . En este caso, la parte real de las dos raíces es negativa, y esta es precisamente la definición de sumidero. Concluimos que  $(0, 0)$  es un sumidero del sistema dinámico y por lo tanto un punto de equilibrio asintóticamente estable.

Si las entradas de  $J_f(x^*)$  son numéricas, como en el ejemplo anterior, sus valores propios se pueden calcular usando un software con comandos básicos de álgebra lineal. Sin embargo, cuando  $f$  depende de uno o varios parámetros, las entradas de

$J_f(x^*)$  son simbólicas y el signo de la parte real de los valores propios puede depender del valor de los parámetros; en estos casos el análisis de la estabilidad requiere herramientas más fuertes. A continuación veremos cómo abordar el problema en los sistemas que hemos tratado durante este artículo, es decir, sistemas de ecuaciones diferenciales polinomiales. Además asumiremos que los coeficientes son paramétricos.

### 3.2. ESTABILIDAD EN REDES DE REACCIONES QUÍMICAS

Dadas una red de reacciones como en la sección 1.3 y una cinética para nuestra red, en algunos casos es posible dar una parametrización algebraica  $\varphi$  para los puntos de equilibrio positivos, es decir, la variedad positiva  $\mathcal{V}$  es parametrizable. En estos casos los puntos de equilibrio  $x^*$  positivos del sistema son de la forma  $\phi(\psi)$  para  $\psi \in \mathbb{R}^s$  para algún  $s \leq n$ . Esto implica que la matriz  $J_f(x^*) = J_f(\varphi)$  es simbólica, y el signo de la parte real de los valores propios depende de los parámetros y variables en las entradas de  $J_f(\varphi)$ . Es aquí donde el criterio de Hurwitz, que veremos más adelante en la sección, es de gran utilidad, pues podemos calcular los determinantes de Hurwitz asociados al polinomio característico de  $p_{J_f}(\lambda)$  y dar condiciones sobre los parámetros para que estos determinantes alcancen un signo. Específicamente, el procedimiento que usaremos para analizar la dinámica de las redes de reacciones es como sigue:

1. Encontrar la variedad positiva y, en caso de ser posible, una parametrización  $\varphi$ .
2. Calcular la matriz jacobiana de  $f_\kappa$ ,  $J_f$ , y evaluarla en la parametrización  $\varphi$ .
3. Calcular el polinomio característico  $p_{J_f}(\lambda)$  de  $J_f(\varphi)$ , en términos de  $\varphi$ .
4. Analizar, el signo de la parte real de las raíces de  $p_{J_f}(\lambda)$ , es decir, el signo de la parte real de los valores propios de  $J_f(\varphi)$ .

Veamos cómo el procedimiento nos permite analizar la dinámica de la red en el ejemplo 3, con cinética de acción de masas:

1. En (7) vimos que los puntos de equilibrio positivos se pueden parametrizar de la forma  $\varphi(x_2) = \left(\frac{\kappa_2}{\kappa_1}, x_2\right)$  con  $x_2 > 0$ , lo cual corresponde al primer paso del procedimiento.
2. Para esta red tenemos

$$J_f(x_1, x_2) = \begin{pmatrix} -\kappa_1 x_2 & -\kappa_1 x_1 + \kappa_2 \\ \kappa_1 x_2 & \kappa_1 x_1 - \kappa_2 \end{pmatrix} \quad \text{y} \quad J_f(\varphi(x_2)) = \begin{pmatrix} -\kappa_1 x_2 & 0 \\ \kappa_1 x_2 & 0 \end{pmatrix}.$$

3. Ahora calculamos  $p_{J_f}(\lambda)$ :

$$p_{J_f}(\lambda) = \lambda(\kappa_1 x_2 + \lambda).$$

4. Para completar el paso 4 debemos analizar el signo de la parte real de las raíces de  $(\kappa_1 x_2 + \lambda)$ . En este ejemplo en particular es fácil ver que la única raíz de este factor es  $-\kappa_1 x_2$ , que es real y negativa para cualesquiera  $\kappa_1 \in \mathbb{R}_{>0}$  y  $x_2 \in \mathbb{R}_{>0}$ . Esto nos permite concluir que, para todo conjunto de parámetros  $(\kappa_1, \kappa_2) \in \mathbb{R}_{>0}^2$ , cada punto de equilibrio en las clases de estequiometría es un sumidero y, por lo tanto, asintóticamente estable.

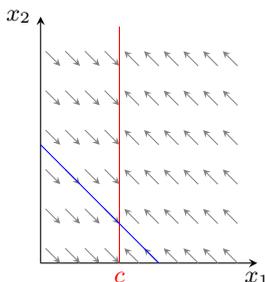


Figura 2: Representación gráfica del sistema dinámico que modela el comportamiento de la red del ejemplo 3 con la ley de acción de masas. La línea roja vertical corresponde a la variedad positiva de la red con  $c = \frac{\kappa_2}{\kappa_1}$ , la línea azul diagonal corresponde a un ejemplo de una clase de estequiometría y las flechas grises representan el campo vectorial del sistema de EDO.

En la figura 2 podemos observar que el campo vectorial converge hacia los puntos en la variedad positiva para toda clase de estequiometría. Esto es precisamente lo que concluimos al analizar los valores propios de la jacobiana.

En el ejemplo anterior, la variedad positiva podía parametrizarse algebraicamente, pero este no siempre es el caso. Cuando no existe una parametrización positiva, la forma en que consideramos el punto de equilibrio en el primer paso del procedimiento depende de cada red. Por ejemplo, la variedad positiva de la red en el ejemplo 4 tiene dos componentes conexas cuando  $D(\kappa) = 4(\kappa_2^2 - \kappa_1\kappa_3) > 0$ , esto significa que no existe una parametrización algebraica que podamos utilizar en el procedimiento. Sin embargo, podemos analizar cada componente conexas por separado, como vemos a continuación:

1. Cuando  $D(\kappa) = 4(\kappa_2^2 - \kappa_1\kappa_3) > 0$ , los equilibrios positivos tienen la forma

$$\varphi_1 = \left( \frac{\kappa_2}{\kappa_1} - \frac{\sqrt{\kappa_2^2 - \kappa_1\kappa_3}}{\kappa_1}, x_2 \right) \quad \text{o} \quad \varphi_2 = \left( \frac{\kappa_2}{\kappa_1} + \frac{\sqrt{\kappa_2^2 - \kappa_1\kappa_3}}{\kappa_1}, x_2 \right).$$

2. Para esta red, la jacobiana de  $f$  está dada por

$$J_f(x_1, x_2) = \begin{pmatrix} 3\kappa_1 x_1^2 x_2 - 4\kappa_2 x_1 x_2 + \kappa_3 x_2 & \kappa_1 x_1^3 - 2\kappa_2 x_1^2 + \kappa_3 x_1 \\ -3\kappa_1 x_1^2 x_2 + 4\kappa_2 x_1 x_2 - \kappa_3 x_2 & -\kappa_1 x_1^3 + 2\kappa_2 x_1^2 - \kappa_3 x_1 \end{pmatrix}.$$

Para la componente parametrizada por  $\varphi_1(x_2)$ , la jacobiana que debemos analizar es

$$J_f(\varphi_1) = \begin{pmatrix} \frac{2x_2 \left( \kappa_2 \sqrt{-\kappa_1\kappa_3 + \kappa_2^2} + \kappa_1\kappa_3 - \kappa_2^2 \right)}{\kappa_1} & 0 \\ \frac{2x_2 \left( \kappa_2 \sqrt{-\kappa_1\kappa_3 + \kappa_2^2} + \kappa_1\kappa_3 - \kappa_2^2 \right)}{\kappa_1} & 0 \end{pmatrix},$$

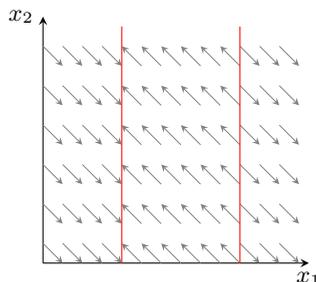


Figura 3: Sistema dinámico asociado a la red en el ejemplo 4 cuando  $D(\kappa) > 0$ . Las dos líneas verticales representan las dos componentes conexas de la variedad positiva.

y para la componente parametrizada por  $\varphi_2(x_2)$ , la jacobiana es

$$J_f(\varphi_2) = \begin{pmatrix} -\frac{2x_2 \left( \kappa_2 \sqrt{-\kappa_1 \kappa_3 + \kappa_2^2} - \kappa_1 \kappa_3 + \kappa_2^2 \right)}{\kappa_1} & 0 \\ \frac{2x_2 \left( \kappa_2 \sqrt{-\kappa_1 \kappa_3 + \kappa_2^2} - \kappa_1 \kappa_3 + \kappa_2^2 \right)}{\kappa_1} & 0 \end{pmatrix}.$$

3. Calculamos ahora el polinomio característico de ambas matrices:

$$p_{J_f(\varphi_1)}(\lambda) = \lambda^2 + \frac{2x_2 \left( \kappa_2 \sqrt{-\kappa_1 \kappa_3 + \kappa_2^2} + \kappa_1 \kappa_3 - \kappa_2^2 \right)}{\kappa_1} \lambda,$$

$$p_{J_f(\varphi_2)}(\lambda) = \lambda^2 - \frac{2x_2 \left( \kappa_2 \sqrt{-\kappa_1 \kappa_3 + \kappa_2^2} - \kappa_1 \kappa_3 + \kappa_2^2 \right)}{\kappa_1} \lambda.$$

4. Como asumimos que  $D(\kappa) = 4(\kappa_2^2 - \kappa_1 \kappa_3) > 0$ , las raíces cuadradas en los coeficientes de los polinomios característicos son reales. Además, bajo esta hipótesis, la raíz no nula de  $p_{J_f(\varphi_2)}(\lambda)$  es positiva para todo equilibrio positivo, por lo tanto los puntos de equilibrio parametrizados por  $\varphi_2$  son inestables. Por otra parte, si analizamos la raíz no nula de  $p_{J_f(\varphi_1)}(\lambda)$ , es sencillo probar que para cualquier conjunto de constantes de reacción positivas dicha raíz es negativa; por lo tanto los puntos de equilibrio parametrizados por  $\varphi_1$  son asintóticamente estables.

En la figura 3 ilustramos la dinámica de esta red, y vemos que la componente conexa de la derecha está formada por puntos inestables, y la componente conexa de la izquierda está formada por puntos asintóticamente estables.

Está claro que para redes con mayor número de reacciones y de especies no es posible analizar las raíces de  $p_{J_f}(\lambda)$  a mano. En estos casos, utilizaremos el criterio de Hurwitz.

Sea  $P(x) = a_s x^s + a_{s-1} x^{s-1} + \dots + a_1 x + a_0$  un polinomio con  $a_i \in \mathbb{R}$ ,  $a_s > 0$  y  $a_0 \neq 0$ . Se define la *matriz de Hurwitz* de  $P$ , como la matriz  $H$  cuyas entradas son  $h_{i,j} = a_{s-2i+j}$  para  $i, j = 1, \dots, s$  y  $a_k = 0$  si  $k < 0$  o  $k > s$ , es decir,

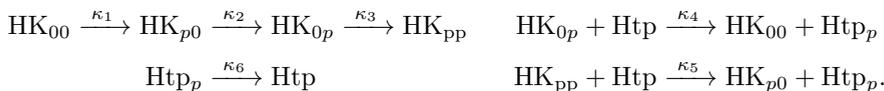
$$H = \begin{pmatrix} a_{s-1} & a_s & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_{s-3} & a_{s-2} & a_{s-1} & a_s & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & a_{6-s} & \dots & a_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & a_0 \end{pmatrix}.$$

El  $i$ -ésimo *determinante de Hurwitz*, denotado  $H_i$ , se define como  $H_i = \det(H_{I,I})$ , donde  $I = \{1, \dots, i\}$  y  $H_{I,I}$  es la submatriz de  $H$  formada por las filas y columnas indexadas por  $I$ .

**PROPOSICIÓN 5 (Criterio de Hurwitz).** *Sea  $P(x) = a_s x^s + a_{s-1} x^{s-1} + \dots + a_1 x + a_0$  un polinomio con  $a_i \in \mathbb{R}$ ,  $a_s > 0$  y  $a_0 \neq 0$ . Todas las raíces de  $P$  tienen parte real negativa si, y sólo si,  $H_i > 0$  para todo  $i = 1, \dots, s$ . Adicionalmente, si  $H_i < 0$  para algún  $i$ , entonces existe una raíz de  $p$  con parte real positiva.*

Este criterio es válido para cualquier polinomio pero, al aplicarlo al polinomio característico de la jacobiana de un sistema dinámico, podemos analizar el signo de la parte real de sus valores propios, y por tanto la estabilidad de un punto de equilibrio.

*Ejemplo 9.* Consideremos la red que modela una histidina kinasa híbrida, HK (una histidina kinasa es un receptor en la membrana de la célula que controla diferentes respuestas celulares a estímulos exteriores [8]):



Vamos a denotar las especies de la forma  $X_1 = \text{HK}_{00}$ ,  $X_2 = \text{HK}_{p0}$ ,  $X_3 = \text{HK}_{0p}$ ,  $X_4 = \text{HK}_{pp}$ ,  $X_5 = \text{Htp}$  y  $X_6 = \text{Htp}_p$ . El sistema de EDO es

$$\begin{array}{ll} \frac{dx_1}{dt} = -\kappa_1 x_1 + \kappa_4 x_3 x_5, & \frac{dx_4}{dt} = \kappa_3 x_3 - \kappa_5 x_4 x_5, \\ \frac{dx_2}{dt} = \kappa_1 x_1 - \kappa_2 x_2 + \kappa_5 x_4 x_5, & \frac{dx_5}{dt} = -\kappa_4 x_3 x_5 - \kappa_5 x_4 x_5 + \kappa_6 x_6, \\ \frac{dx_3}{dt} = -\kappa_3 x_3 + \kappa_2 x_2 - \kappa_4 x_3 x_5, & \frac{dx_6}{dt} = \kappa_4 x_3 x_5 - \kappa_6 x_6 + \kappa_5 x_4 x_5. \end{array}$$

La variedad positiva se puede parametrizar por

$$\varphi(x_4, x_5) = \left( \frac{\kappa_4 \kappa_5 x_4 x_5^2}{\kappa_3 \kappa_1}, \frac{\kappa_5 x_4 x_5 (\kappa_4 x_5 + \kappa_3)}{\kappa_3 \kappa_2}, \frac{\kappa_5 x_4 x_5}{\kappa_3}, x_4, x_5, \frac{\kappa_5 x_4 x_5 (\kappa_4 x_5 + \kappa_3)}{\kappa_3 \kappa_6} \right).$$

El polinomio característico de  $J_f(\varphi)$  tiene la forma

$$p_{J_f(\varphi)}(\lambda) = \lambda^6 + a_5 \lambda^5 + a_4 \lambda^4 + a_3 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 = \lambda^2 (\lambda^4 + a_5 \lambda^3 + a_4 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_2),$$

donde  $a_i$ ,  $i = 2, 3, 4, 5$ , son funciones racionales en  $\kappa, x_4$  y  $x_5$ . Para analizar el signo de la parte real de las raíces calculamos los 4 determinantes de Hurwitz asociados al factor de grado 4 de  $p_{J_f(\varphi)}$ , en particular,

$$H_1 = \frac{\kappa_3^2 + ((x_4 + x_5)\kappa_5 + \kappa_4 x_5 + \kappa_1 + \kappa_2 + \kappa_6)\kappa_3 + \kappa_4 \kappa_5 x_4 x_5}{k_3}.$$

En este caso el numerador de  $H_1$  es un polinomio cuyos términos son positivos, es decir,  $H_1$  es positivo para todo conjunto de parámetros positivos y para todo punto de equilibrio positivo. Esto también ocurre con  $H_2$  y  $H_3$ , que no escribiremos aquí debido al tamaño de estas funciones racionales. Tenemos una situación diferente con  $H_4$ ,

$$\begin{aligned} H_4 = & \kappa_3 \kappa_1 \kappa_2 \kappa_6 + (\kappa_1 \kappa_2 \kappa_5 \kappa_6 + \kappa_1 \kappa_3 \kappa_5 \kappa_6) x_5 \\ & + \kappa_3 \kappa_1 \kappa_2 \kappa_5 x_4 + (\kappa_1 \kappa_4 \kappa_5 \kappa_6 + \kappa_2 \kappa_4 \kappa_5 \kappa_6) x_5^2 \\ & + \kappa_4 \kappa_5^2 \kappa_2 \left( \frac{\kappa_1}{\kappa_3} - 1 \right) x_5^2 x_4 + 2x_5 \kappa_5 \kappa_2 \kappa_1 \kappa_4 x_4. \end{aligned} \quad (10)$$

El signo del coeficiente de  $x_5^2 x_4$  depende del valor de los parámetros. Específicamente, si  $\kappa_1 \geq \kappa_3$ , entonces el coeficiente es no negativo; en caso contrario el coeficiente es negativo. Sólo con estas condiciones ya tenemos información acerca de la estabilidad de los puntos de equilibrio, pues podemos concluir que, si  $\kappa_1 \geq \kappa_3$ , todos los puntos de equilibrio positivos son asintóticamente estables para cualquier valor positivo de  $\kappa_2, \kappa_4, \kappa_5, \kappa_6$ . Nos queda entonces analizar qué pasa con el signo de  $H_4$  cuando  $\kappa_1 < \kappa_3$ , ¿es posible que  $H_4 < 0$  en este caso? La respuesta es afirmativa, pero para probar esto necesitamos herramientas más fuertes. La próxima sección ofrece un ejemplo de cómo afrontar este problema.

### 3.3. POSITIVIDAD DE POLINOMIOS Y POLÍTOPO DE NEWTON

Un polinomio  $P(x)$  en  $n$  variables es *no negativo* si para todo  $x^* \in \mathbb{R}^n$  se satisface que  $P(x^*) \geq 0$ . Determinar si un polinomio es no negativo no es sencillo, y es un campo de investigación muy activo en el que existen diversas técnicas. Una de las principales consiste en intentar expresar  $P(x)$  como una suma de cuadrados; en caso de ser posible, se dice que  $P$  es SOS (*Sums Of Squares* por sus siglas en inglés) y por definición se tiene que  $P$  es no negativo. En el contexto de redes de reacciones químicas este método no es muy utilizado, debido principalmente al tamaño de los polinomios y a los coeficientes paramétricos. También es importante resaltar que, en nuestro contexto, estamos interesados en la no negatividad de los polinomios sólo en el ortante positivo  $\mathbb{R}_{>0}^n$ , y las técnicas de SOS certifican no negatividad en todo  $\mathbb{R}^n$ , de modo que, incluso si un polinomio no es SOS, puede que alcance valores no negativos en el ortante positivo.

Otras técnicas se basan en herramientas combinatorias como el polítopo de Newton de un polinomio. Estas técnicas han demostrado ser útiles en el análisis de polinomios asociados a redes de reacciones químicas, pues estudian principalmente los exponentes de los términos del polinomio, lo que las hace computacionalmente

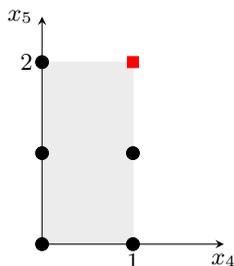


Figura 4: Polígono de Newton de  $H_4$  considerado como polinomio en  $x_4$  y  $x_5$ . El vértice superior derecho, señalado con un cuadrado rojo, corresponde al monomio  $x_4x_5^2$  de  $H_4$ .

eficientes. Esta será nuestra herramienta principal para estudiar la estabilidad del ejemplo 9.

Antes de definir el polígono de Newton cabe resaltar que estas técnicas han sido utilizadas en redes de reacciones químicas para estudiar multiestacionariedad [7], y para encontrar cotas en el número de puntos de equilibrio en una clase de estequiometría [12, 9].

El *polígono de Newton* de un polinomio se define como la envolvente convexa de los exponentes de sus términos. Por ejemplo, podemos considerar la función  $H_4$  en (10) como un polinomio en  $x_4$  y  $x_5$ . Los exponentes de sus términos pueden ser representados como elementos de  $\mathbb{Z}^2$ , específicamente por los puntos

$$Q := \{(0, 0), (0, 1), (1, 0), (0, 2), (1, 2), (1, 1)\},$$

donde la primera entrada de cada par corresponde a los exponentes de  $x_4$  y la segunda a los exponentes de  $x_5$ . El polígono de Newton asociado a  $H_4$  corresponde entonces a la envolvente convexa de  $Q$ , representada en la figura 4. La relación del polígono de Newton con el signo de  $H_4$  está dada por el siguiente resultado.

**TEOREMA 6.** *Sea  $P(x) = a_{\alpha_1}x^{\alpha_1} + a_{\alpha_2}x^{\alpha_2} + \dots + a_{\alpha_\ell}x^{\alpha_\ell}$  un polinomio en  $\mathbb{R}^n$ , con  $\alpha_i \in \mathbb{Z}^n$  y  $a_{\alpha_i} \in \mathbb{R}$  para todo  $i = 1, \dots, \ell$ , y donde  $x^{\alpha_i} = x_1^{\alpha_{i,1}}x_2^{\alpha_{i,2}} \dots x_n^{\alpha_{i,n}}$ . Si  $\alpha_j$  es un vértice del polígono de Newton de  $P$ , entonces existe  $x^* \in \mathbb{R}_{>0}^n$  tal que el signo de  $P(x^*)$  coincide con el signo de  $a_{\alpha_j}$ .*

Este resultado nos da un subconjunto de términos de  $P(x)$  que son dominantes en alguna región de  $\mathbb{R}^n$ . Cuando lo aplicamos al análisis del signo de  $H_4$ , vemos que el punto  $(1, 2)$  es un vértice del polígono de Newton, y por lo tanto existe un punto  $(x_4^*, x_5^*) \in \mathbb{R}^2$  tal que  $H_4(x_4^*, x_5^*) < 0$ . En términos de la estabilidad de los puntos de equilibrio, esto significa que cada vez que  $\kappa_1 < \kappa_3$  es posible encontrar una clase de estequiometría que contiene un punto de equilibrio inestable.

En este caso, el polígono de Newton nos ha permitido entender la estabilidad de la red del ejemplo 9 en el espacio de parámetros. Específicamente, si  $\kappa_1 \geq \kappa_3$ , los puntos de equilibrio son estables en todas las clases de estequiometría, y si  $\kappa_1 < \kappa_3$  es posible encontrar al menos una clase de estequiometría que tiene un punto de equilibrio inestable.

## REFERENCIAS

- [1] D. A. COX, J. LITTLE Y D. O'SHEA, *Ideals, Varieties and Algorithms*, 4.<sup>a</sup> ed., Springer, 2015.
- [2] G. CRACIUN, A. DICKENSTEIN, A. SHIU Y B. STURMFELS, Toric dynamical systems, *J. Symbolic Comput.* **44** (2009), no. 11, 1551–1565.
- [3] M. FEINBERG, *Foundations of Chemical Reaction Network Theory*, Springer, 2019.
- [4] M. FEINBERG Y F. J. M. HORN, Chemical mechanism structure and the coincidence of the stoichiometric and kinetic subspaces, *Arch. Rational. Mech. Anal.* **66** (1977), 83–97.
- [5] E. FELIU, Sobre las soluciones positivas de sistemas de polinomios parametrizados en biología, *Gac. R. Soc. Mat. Esp.* **19** (2016), no. 1, 113–132.
- [6] E. FELIU, Sign-sensitivities for reaction networks: an algebraic approach, *Math. Biosci. Eng.* **16** (2019), no. 6, 8195–8213.
- [7] E. FELIU, N. KAIHNSA, T. DE WOLFF Y O. YÜRÜK, The kinetic space of multistationarity in dual phosphorylation, *J. Dynam. Differential Equations* **34** (2022), 825–852.
- [8] M. Y. GALPERIN, Sensory Transduction in Bacteria, *Encyclopedia of Microbiology*, 3.<sup>a</sup> ed., Academic Press, 2009.
- [9] E. GROSS Y C. HILL, The steady-state degree and mixed volume of a chemical reaction network, *Adv. in Appl. Math.* **131** (2021), Paper No. 102254, 27 pp.
- [10] R. L. KARP, M. PÉREZ MILLÁN, T. DASGUPTA, A. DICKENSTEIN Y J. GUNAWARDENA, Complex-linear invariants of biochemical networks, *J. Theoret. Biol.* **311** (2012), 130–138.
- [11] N. MESHKAT, A. SHIU Y A. TORRES, Absolute concentration robustness in networks with low-dimensional stoichiometric subspace, *Vietnam J. Math.*, online (2021), <https://doi.org/10.1007/s10013-021-00524-5>
- [12] N. OBATAKE, A. SHIU, X. TANG Y A. TORRES, Oscillations and bistability in a model of ERK regulation, *J. Math. Biol.* **79** (2019), no. 4, 1515–1549.
- [13] B. PASCUAL-ESCUADERO Y E. FELIU, Local and global robustness at steady state, *Math. Methods Appl. Sci.* **45** (2021), no. 1, 359–382.
- [14] M. PÉREZ MILLÁN, A. DICKENSTEIN, A. SHIU Y C. CONRADI, Chemical reaction systems with toric steady states, *Bull. Math. Biol.* **74** (2012), no. 5, 1027–1065.
- [15] L. PERKO, *Differential Equations and Dynamical Systems*, 3.<sup>a</sup> ed., Springer-Verlag, 2001.
- [16] G. SHINAR Y M. FEINBERG, Structural sources of robustness in biochemical reaction networks, *Science* **327** (2010), no. 5971, 1389–1391.
- [17] G. SHINAR, J. D. RABINOWITZ Y U. ALON, Robustness in glyoxylate bypass regulation, *PLOS Comput. Biol.* **3** (2009), no. 5, 1–8.

- [18] F. SOTTILE, Real algebraic geometry for geometric constraints, *Handbook of geometric constraint systems principles*, Discrete Math. Appl. (Boca Raton), 273–285, CRC Press, Boca Raton, FL, 2019.
- [19] A. TORRES Y E. FELIU, Symbolic proof of bistability in reaction networks, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* **20** (2021), no. 1, 1–37.

BEATRIZ PASCUAL-ESCUADERO, DPTO. DE MATEMÁTICAS, UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID  
Correo electrónico: [bepascua@math.uc3m.es](mailto:bepascua@math.uc3m.es)  
Página web: <https://sites.google.com/view/beatrizpascualescudero/home>

ANGÉLICA TORRES, SCHOOL OF ENGINEERING SCIENCES, KTH STOCKHOLM, SUECIA  
Correo electrónico: [amtb@kth.se](mailto:amtb@kth.se)  
Página web: <https://sites.google.com/view/angelica-torres/home>