



Grafos, complejidad computacional y redes biológicas

Prof. Rodrigo Assar

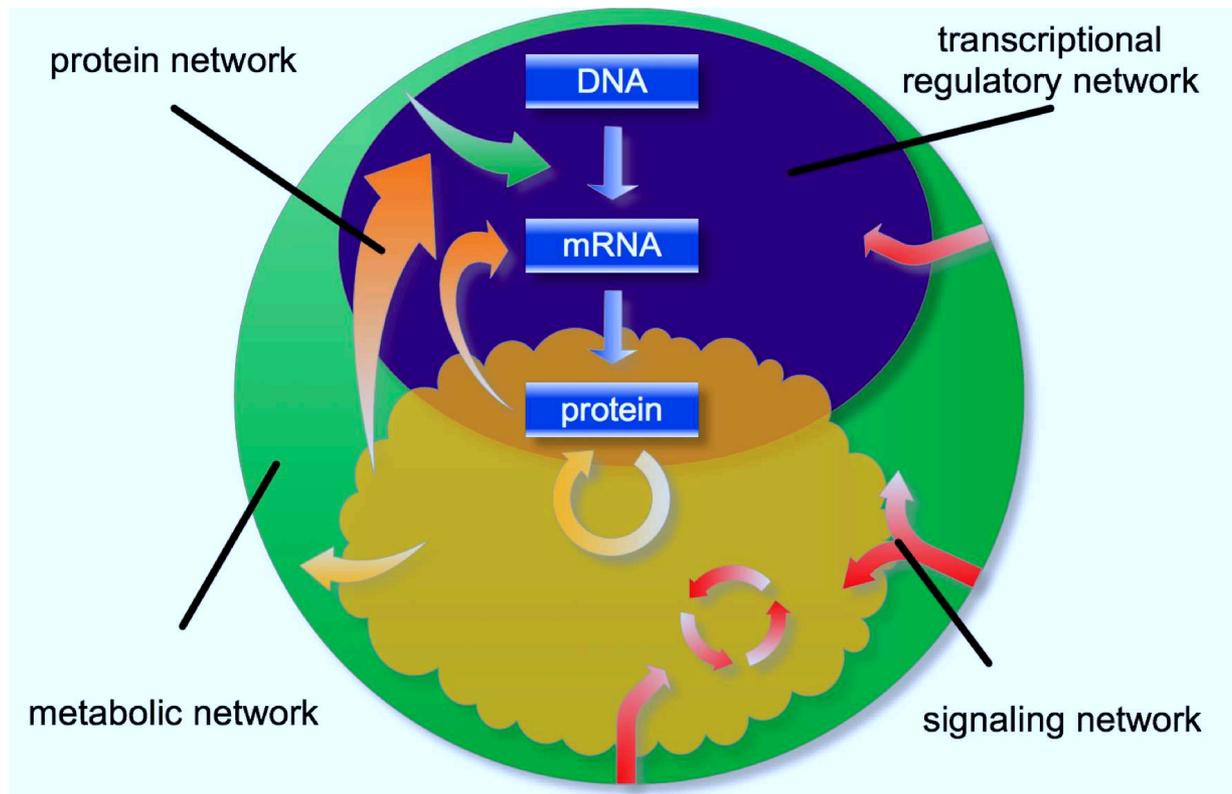


Temas

- Teoría básica de grafos:
 - Conceptos: nodos, aristas y arcos.
 - Utilidad: representando redes.
- Complejidad computacional:
 - P y NP.
 - Problemas biológicos: inferencia de redes.
- Modelamiento matemático y simulación de redes biológicas.



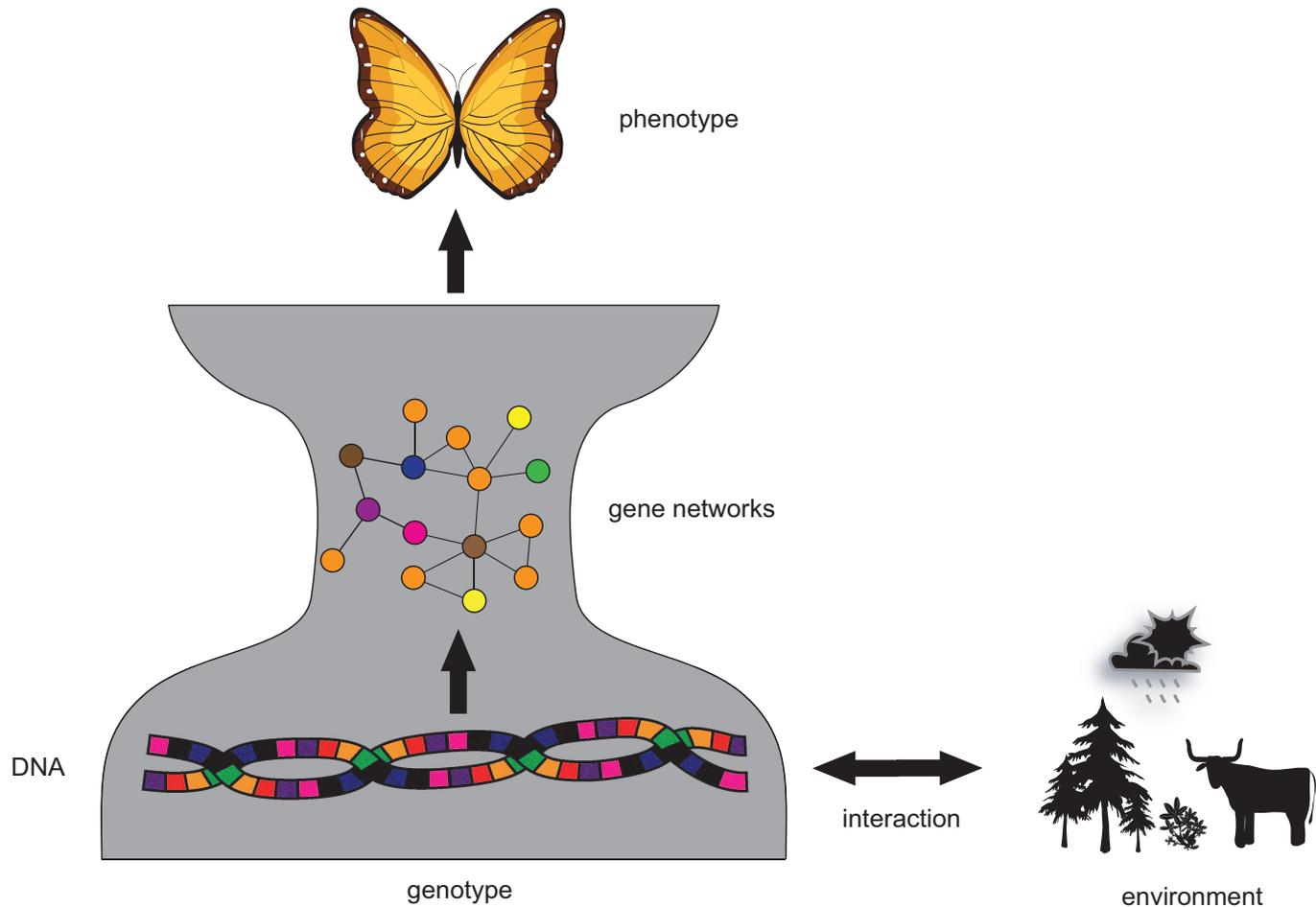
Donde hay redes?



Network biology: A direct approach to study biological function, Emmert-Streib and Glazko, WIREs Syst Biol Med (2011).

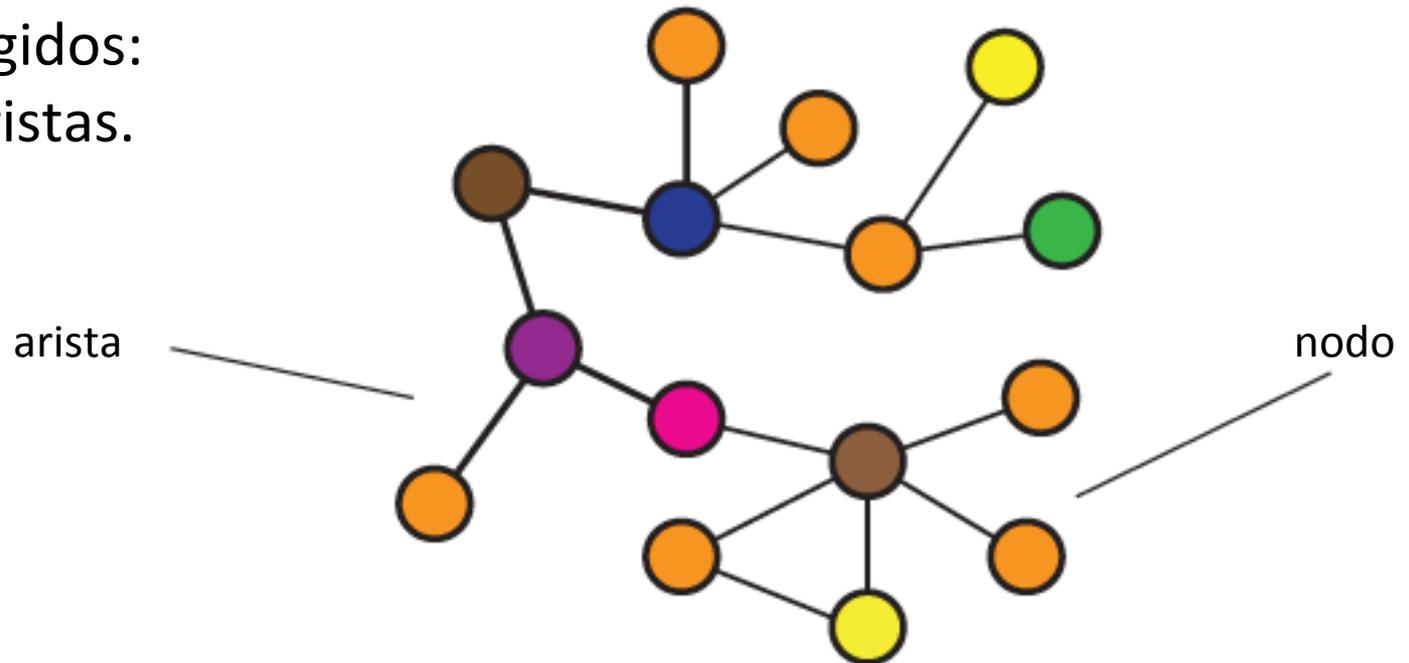


Para que?



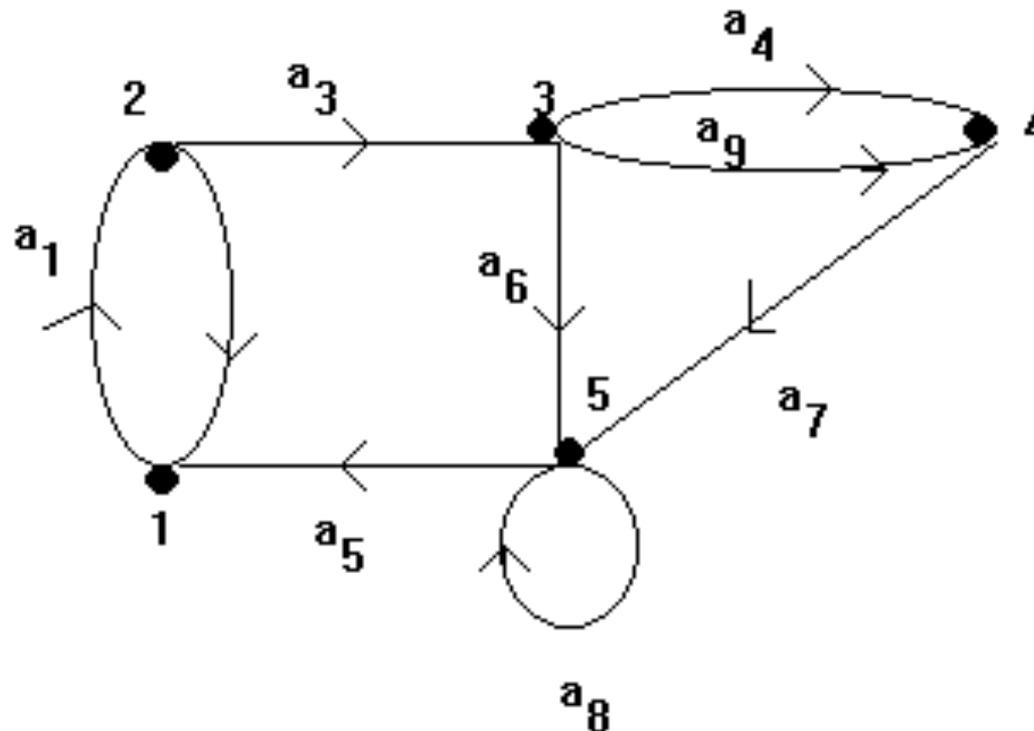
Teoría básica de grafos

- Un grafo G viene dado por su conjunto de vértices o nodos V y aristas o arcos E :
 - $G=(V,E)$.
- Grafos no dirigidos:
 - nodos y aristas.



Teoría básica de grafos (cont.)

- Dirigidos:
 - nodos y arcos



Representando redes por grafos

- **Utilidad:** describir (representar), primero visualmente, la **dinámica de una red biológica.**



Usando grafos no dirigidos

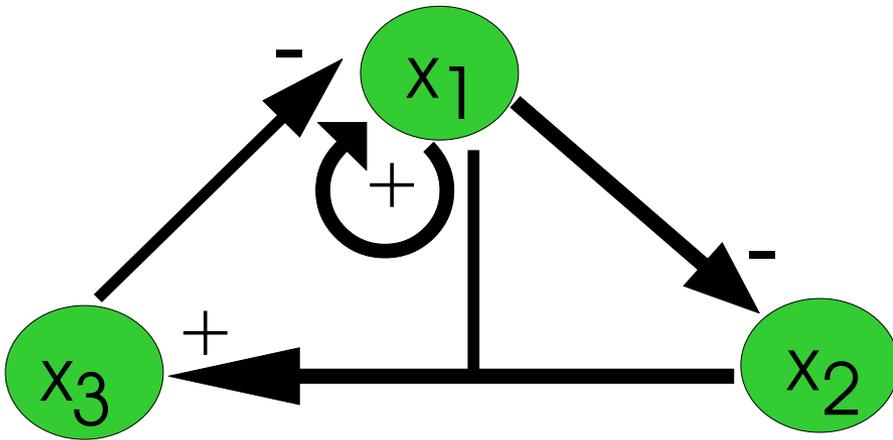
- Redes de regulación génica (Gene Regulatory Networks GRN).
- Redes de asociación microbiómica (Microbiome Networks).

Nodos	Aristas	Nombre
Genes	Regulaciones	Regulación génica
Microorganismos	Asociaciones	Asociación microbiómica



Redes de regulación génica

- Gene Regulatory Networks (GRN).

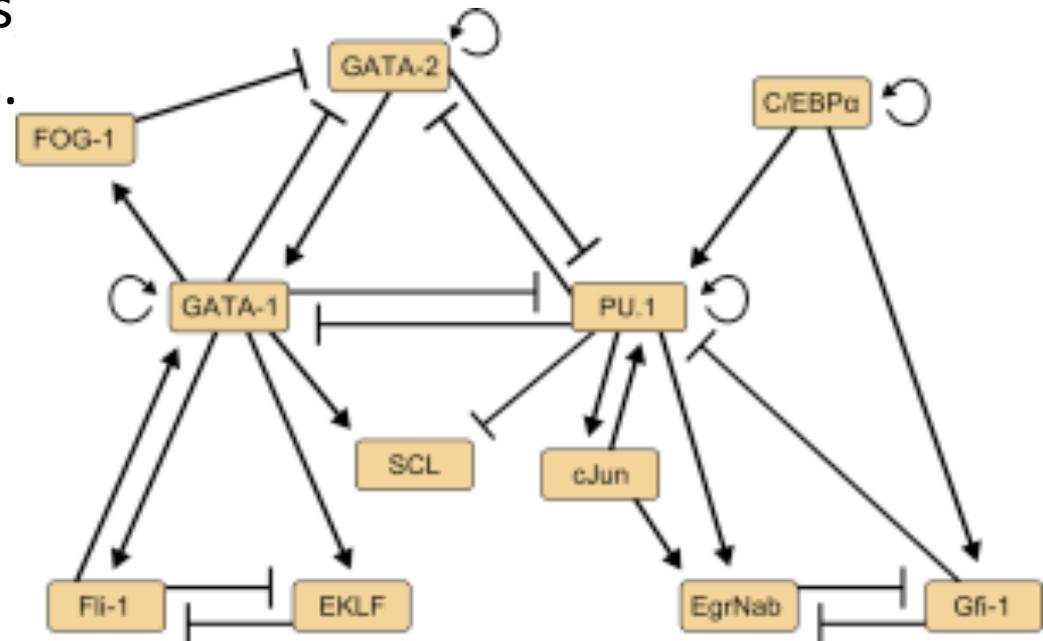


Dos tipos de regulación:
Estimulaciones e inhibiciones

Redes de regulación génica (ejemplo)

- Red para la diferenciación de células mieloides (Mielopoyesis):
 - Para producir componentes mieloides de la sangre, llevada a cabo en la médula ósea
 - Granulocitos, monocitos eritrocitos y megacariocitos.

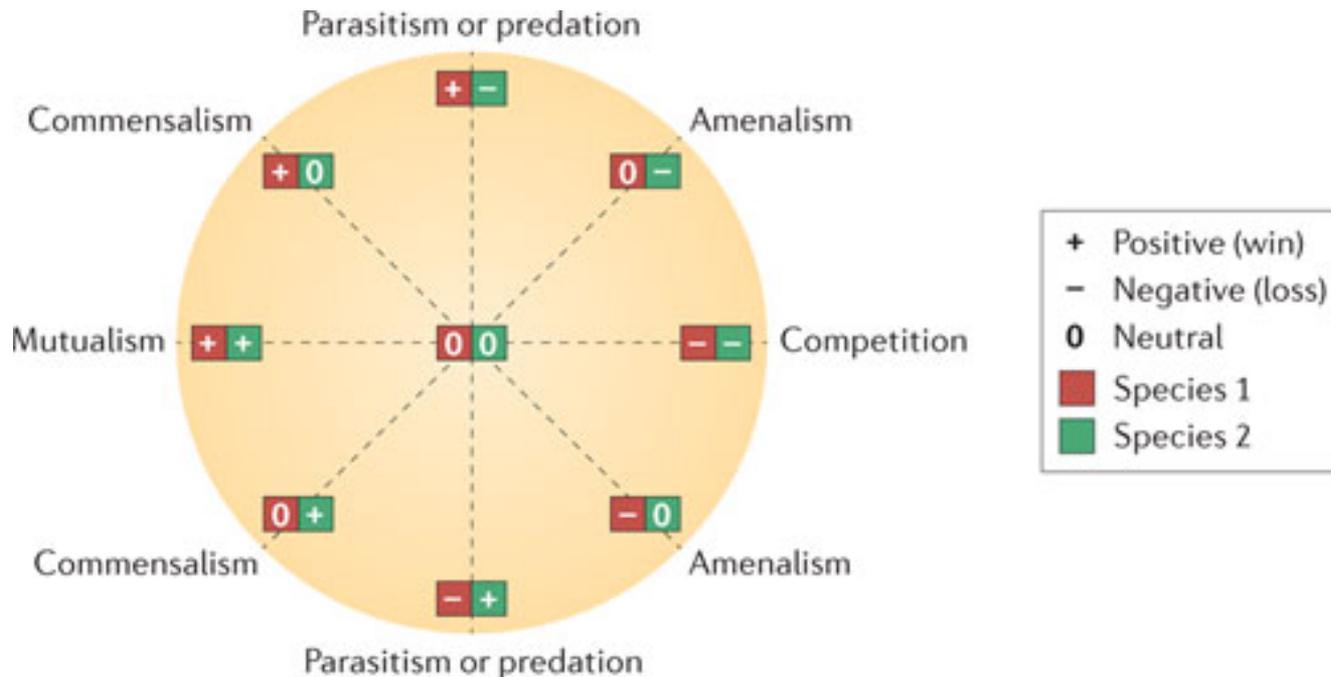
<http://www.helmholtz-muenchen.de/icb/research/groups/quantitative-single-cell-dynamics/projects/index.html>



Redes de asociación microbiómica

- Asociaciones positivas y negativas

<http://www.nature.com/nrmicro/journal/v10/n8/full/nrmicro2832.html>



Review

Nature Reviews Microbiology **10**, 538-550 (August 2012) | doi:10.1038/nrmicro2832

Microbial interactions: from networks to models

Karoline Faust^{1,2} & Jeroen Raes^{1,2} [About the authors](#)

top 

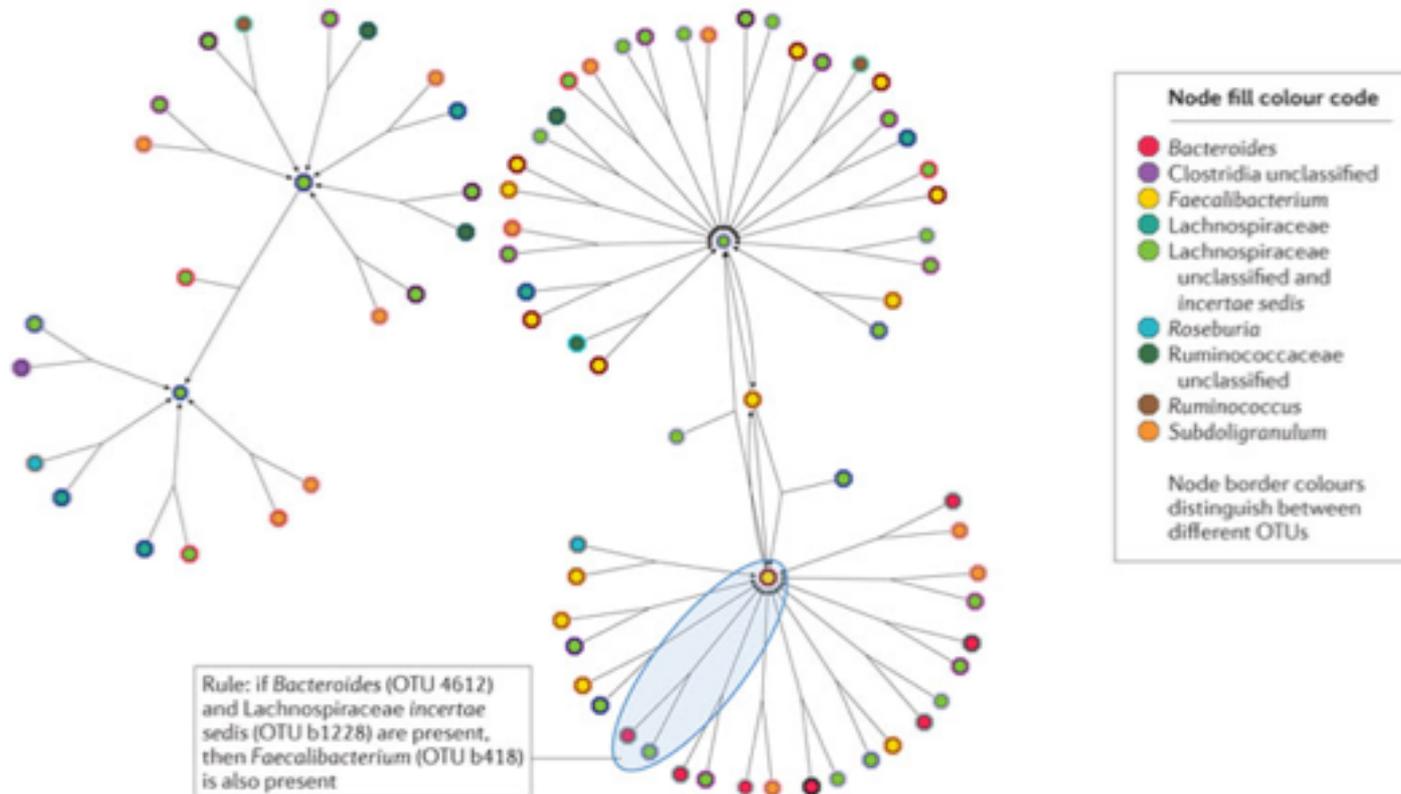
Metagenomics and 16S pyrosequencing have enabled the study of ecosystem structure and dynamics to great depth and accuracy. Co-occurrence and correlation patterns found in these data sets are increasingly used for the prediction of species interactions in environments ranging from the oceans to the human microbiome. In addition, parallelized co-culture assays and combinatorial labelling experiments allow high-throughput discovery of cooperative and competitive relationships between species. In this Review, we describe how these techniques are opening the way towards global ecosystem network prediction and the development of ecosystem-wide dynamic models.



Redes de asociación microbiómica (cont.)

- Resultados ejemplo

<http://www.nature.com/nrmicro/journal/v10/n8/full/nrmicro2832.html>



Usando grafos dirigidos

- Noción general: redes transicionales.
- Redes metabólicas (Metabolic Networks).

Nodos	Arcos	Nombre
Estados	Transiciones	Redes transicionales
Metabolitos	Reacciones	Redes metabólicas

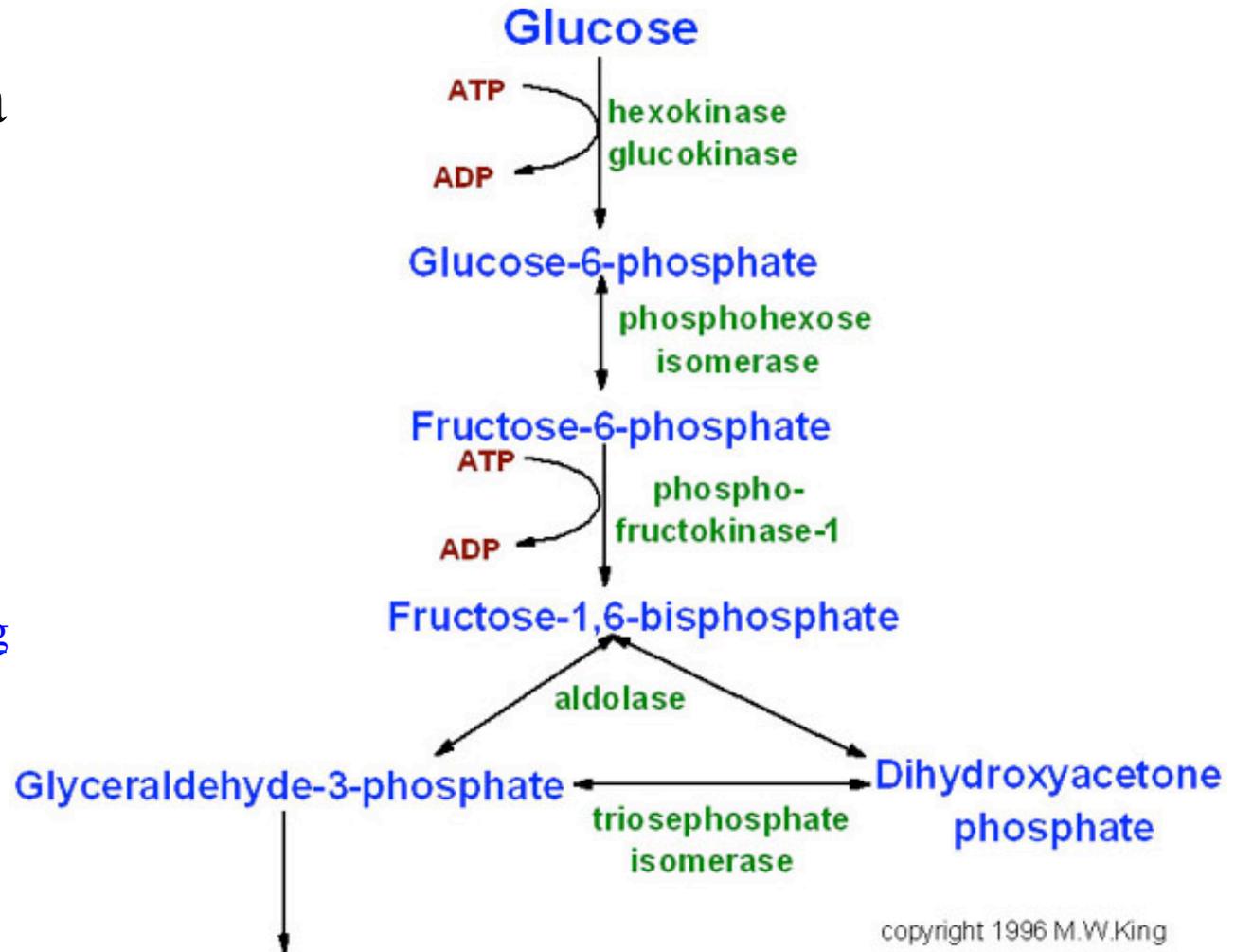


Redes metabólicas (ejemplo)

- Glicólisis: oxidación de la glucosa para producir energía (ATP)

- Primera parte

<http://themedicalbiochemistrypage.org/es/glycolysis-sp.php>



Resumen de grafos de redes biológicas

gene network	node	edge
transcription regulation net.	protein/gene	protein-DNA
protein network	protein	PPI
signaling network	protein/gene	PPI
metabolic networks	metabolite	reaction
regulatory network	protein/gene	multiple

Table: Different types of gene networks and their characteristics.

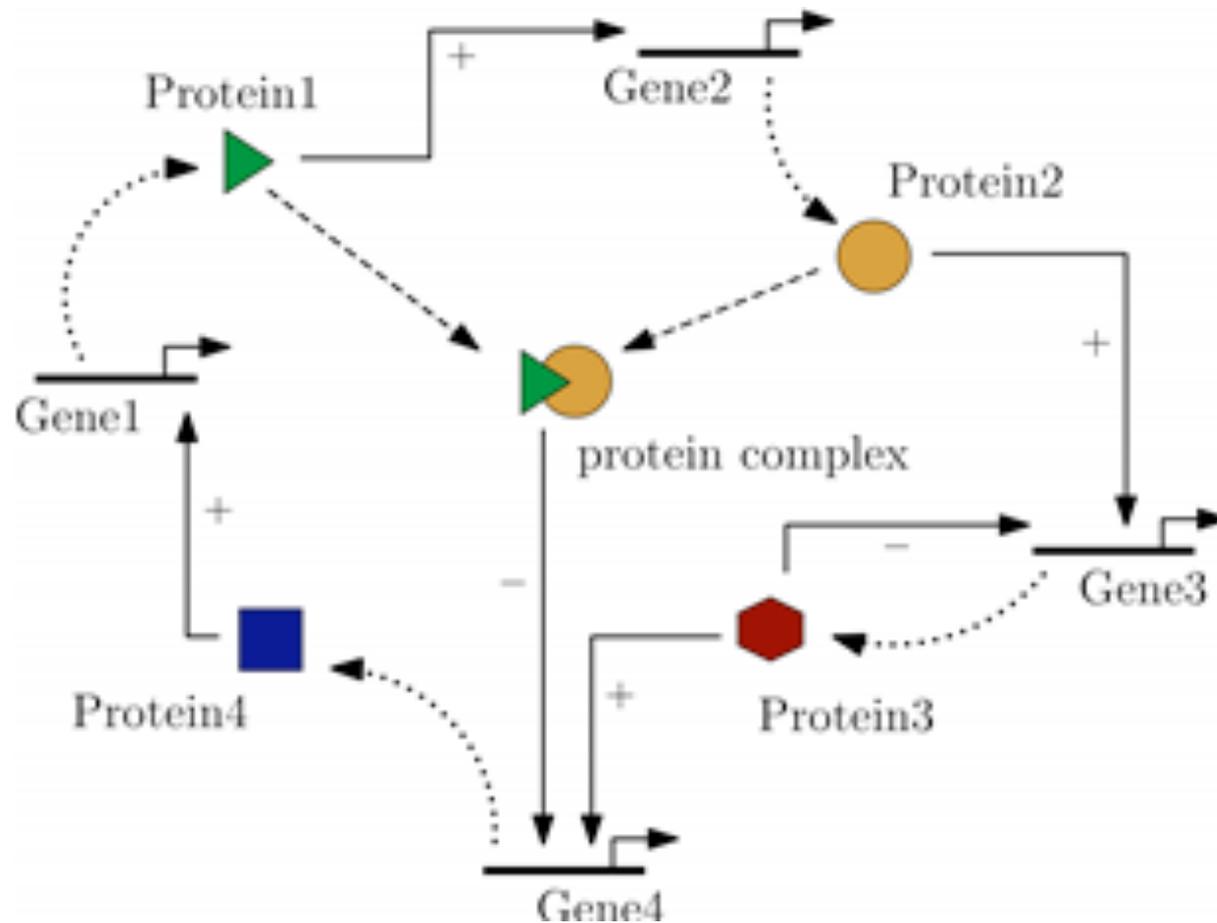
Regulatory networks are inferred from gene expression data.

Emmert-Streib and De Matos Simoes, ICSB 2011



Red de regulación

<http://www.mi.fu-berlin.de/en/math/groups/mathlife/research/genereg.html>

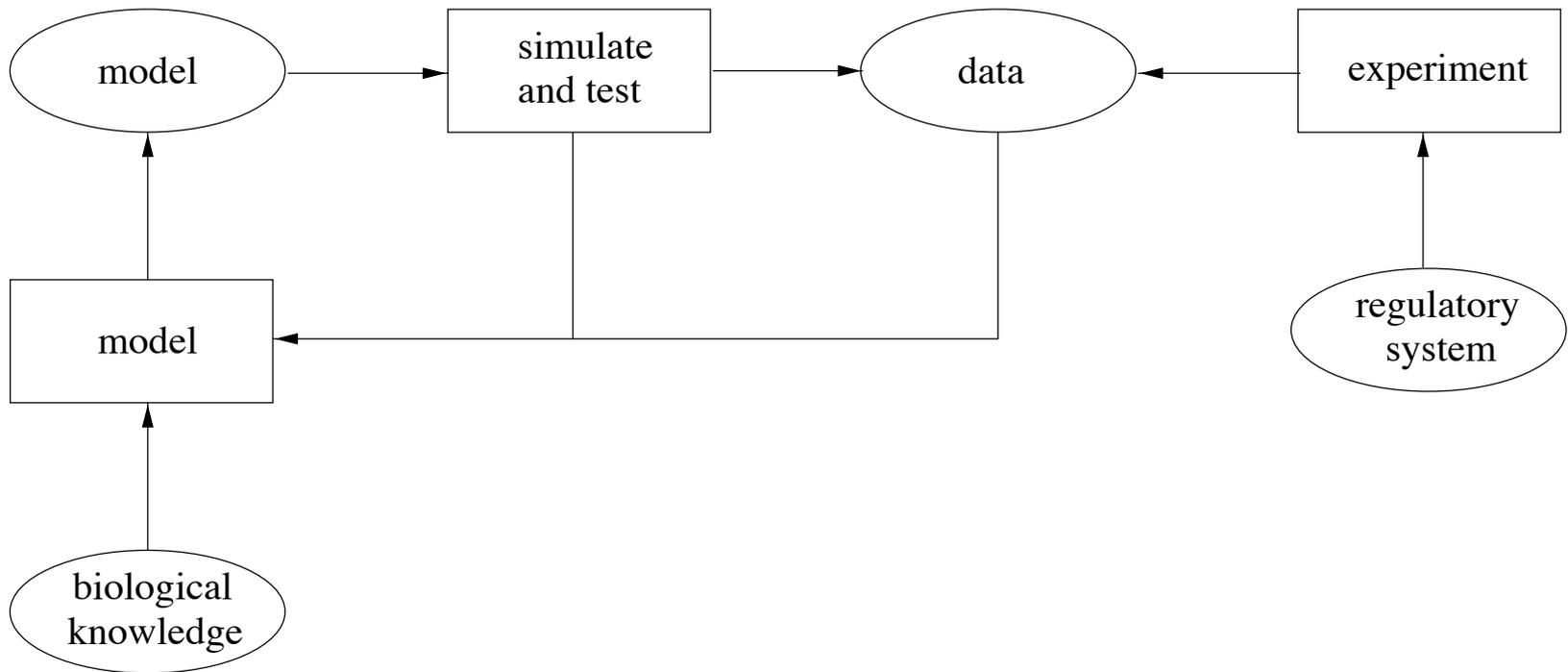


Inferencia y modelamiento de redes

- Inferencia usando información biológica:
 - Literatura.
 - Experimentos.
- Obtener la dinámica (como se comporta en el tiempo) de la red.
 - Modelo de grafo: foto estática
 - Pasamos a modelo dinámico: el tiempo avanza.
- Construido el modelo, simularlo y mejorarlo.



Aprendiendo de las simulaciones y la biología: el ciclo



De Jong, 2002



Inferencia de redes

- **Problema:** ¿Cómo construir una red biológica?
- **Datos:** Contenido (concentración) de “nodos” bajo diferentes condiciones
 - Regulación génica: expresión (microarrays, RNA-Seqs)
 - Asociación microbiómica: concentraciones de microorganismos (Metagenomics)
 - Redes metabólicas: concentración de metabolitos (espectrometría de masas)



Midiendo asociaciones

- **Idea:**

detectar “nodos” de comportamiento similar.



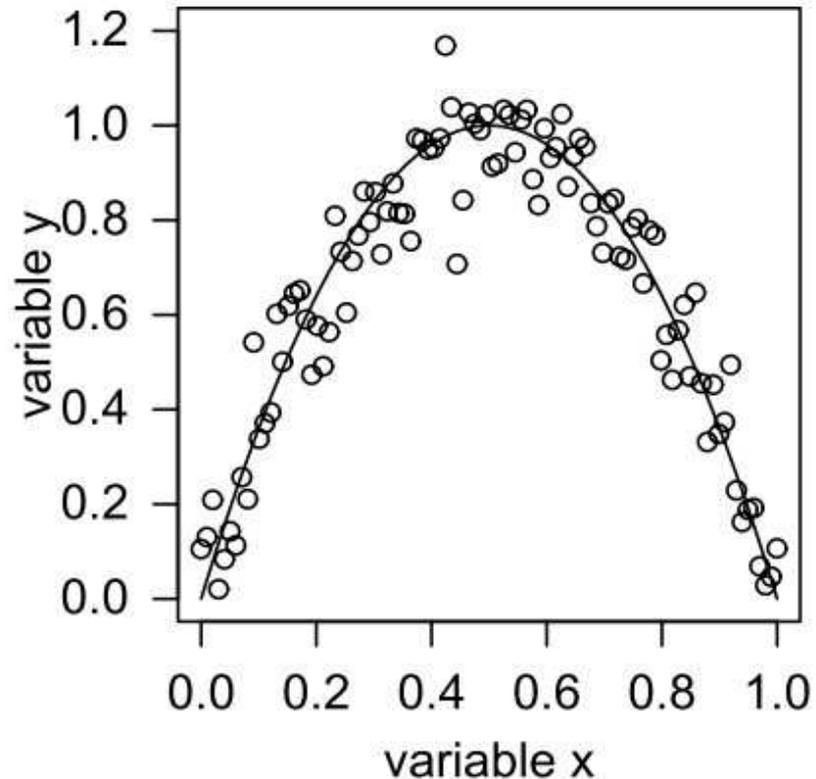
Inferencia de asociaciones

- Asociación:
 - Positiva: si un gen se expresa el otro también.
 - Negativa: si uno se expresa el otro no.
- Noción estadística de:
 - correlación,
 - Información mutua



Dificultad

- Muchos tipos posibles: relaciones lineales, cuadráticas, mixtas, etc.



Calculando correlación: notación

- X e Y dos variables en estudio.
- Pregunta: Hay asociación entre ellas?
- $\{(x_i, y_i) \mid i = 1, \dots, n\}$ muestra aleatoria bivariada (de a pares) del par (X, Y).
- medias empíricas (muestrales) respectivas de $x=(x_1, x_2, \dots, x_n)$ e $y=(y_1, y_2, \dots, y_n)$:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum x_i \quad y \quad \bar{y} = \frac{1}{n} \sum y_i$$

- Varianzas empíricas de x e y:

$$s_x^2 = \frac{1}{n} \sum (x_i - \bar{x})^2 \quad y \quad s_y^2 = \frac{1}{n} \sum (y_i - \bar{y})^2$$



Calculando: covarianza y correlación lineal

- Covarianza:

$$\text{cov}(x, y) = \frac{1}{n} \sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})$$

- Correlacion lineal:

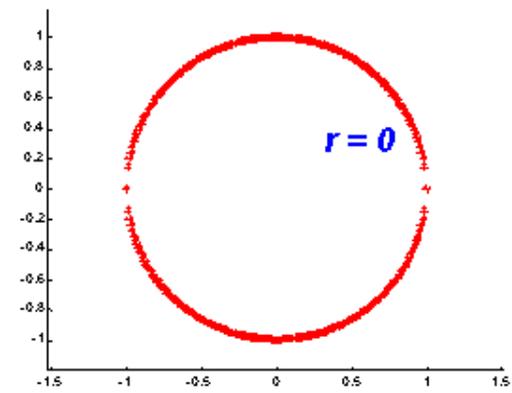
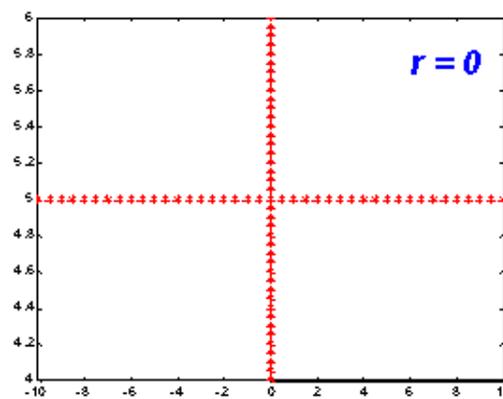
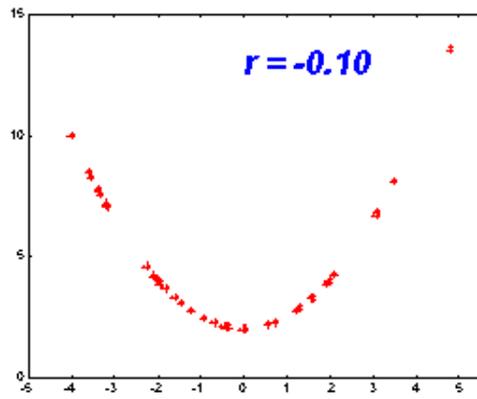
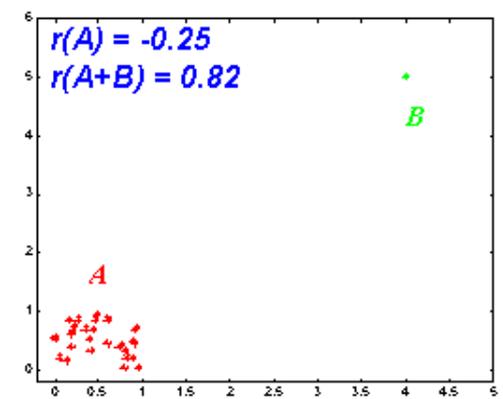
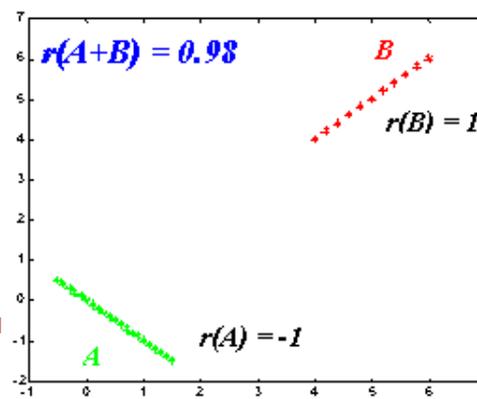
$$r_{x,y} = \frac{\text{cov}(x, y)}{s_x s_y} = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

- Interpretacion:

$r_{x,y} = -1$	relación estrictamente lineal de pendiente negativa
$-1 < r_{x,y} < 0$	tendencia lineal negativa
$r_{x,y} = 0$	ausencia de tendencia lineal
$0 < r_{x,y} < +1$	tendencia lineal positiva
$r_{x,y} = +1$	relación estrictamente lineal de pendiente positiva



Interpretación de correlación lineal: ojo!



Más general: razón de correlación

- Pregunta: es Y función (no aleatoria) de X?
- Método:
 - Transformar X en variable discreta (con rangos de valores).
 - Así X toma valores entre p categorías (modalidades).

– Tenemos entonces

$$s_y^2 = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{n_j} (y_{kj} - \bar{y})^2$$

- Sea \bar{y}_j la media de Y cuando X toma la modalidad j, la varianza de Y restringida a este grupo es

$$w_j^2 = \frac{1}{n_j} \sum_{k=1}^{n_j} (y_{kj} - \bar{y}_j)^2$$

- Variabilidad intra grupos:
- Variabilidad entre grupos:
- La razón de correlación:

$$\omega^2 = \sum_j \frac{n_j}{n} w_j^2$$
$$b^2 = \sum_j \frac{n_j}{n} (\bar{y}_j - \bar{y})^2$$
$$\eta_{Y|X}^2 = \frac{b^2}{s_y^2}$$





Interpretando razón de correlación

- Observación: la varianza de Y se descompone en la suma de ambas variabilidades!

$$s^2 = \beta^2 + \omega^2 = \sum_j \frac{n_j}{n} (\bar{y}_j - \bar{y})^2 + \sum_j \frac{n_j}{n} w_j^2$$

- Interpretando:

$\eta_{y x}^2 = 1$	relación funcional estricta
$0 < \eta_{y x}^2 < 1$	tendencia funcional
$\eta_{y x}^2 = 0$	ausencia de tendencia funcional



Haciendo test de hipótesis

- Para inferir asociaciones estadísticamente significativas:
 - Que sean válidas en general y no solamente para la muestra que tomamos.
 - ¿Qué tan grande debe ser el índice de correlación?
- Test de hipótesis sobre índices de correlación:
 - correlación lineal,
 - razón de correlación.



Test de hipótesis: corr. lineal

- Denotando ρ el verdadero valor de la correlación lineal.
- Hip. nula: “no hay relacion lineal entre X e Y”
$$\rho = 0$$
- Se deduce la distribución (probabilidad) de la corr. lineal si la hip. nula es cierta.
- Respuesta:
 - Si P-valor chico entonces rechazamos hip. nula, y “hay correlación lineal”.



Test: razón de correlación

- Sea γ^2 el valor real de la razón de correlación.
- Hip. nula: “X no influye sobre Y” $H_0 : \gamma^2 = 0$
- Se asume:
 - $Y \sim \mathcal{N}(\mu_j, \sigma_j^2)$ cuando X tiene la modalidad j.
 - Varianzas σ_j^2 son todas iguales (denotada σ^2)
- Entonces bajo H_0 :
 - $\frac{b^2/(p-1)}{w^2/(n-p)}$ sigue F de Fisher p-1, n-p g.l.
 - $Q = \sum_{ij} \frac{(n_{ij} - \frac{n_{i\bullet} \times n_{\bullet j}}{n})^2}{\frac{n_{i\bullet} \times n_{\bullet j}}{n}}$ sigue X^2 (p-1)(q-1) g.l.
 - Respuesta: si p-valor es chico rechazamos hip. nula, y “X influye sobre Y”.



Un ejemplo con R

- *Correlac.RData*

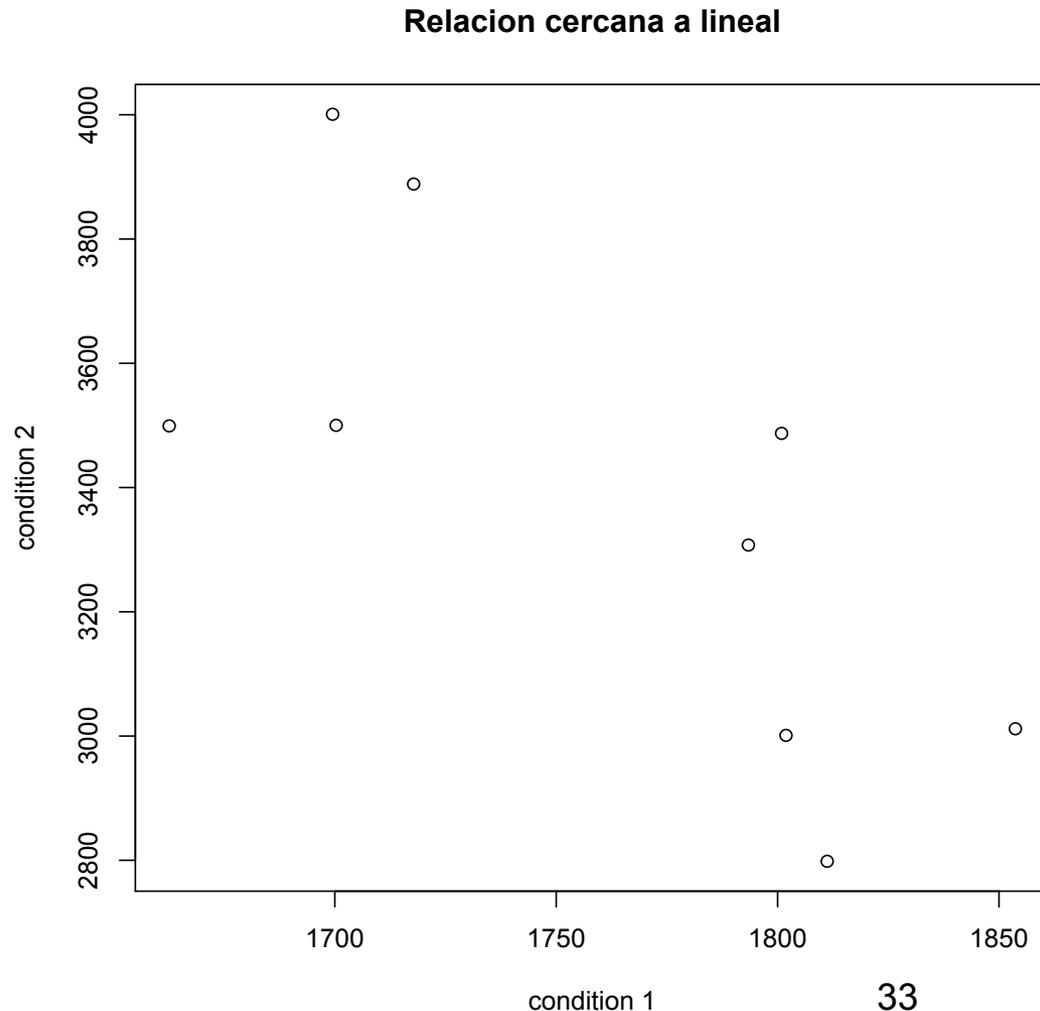
Condition 1	Condition 2	log-ratio
1700.3	3500.1	1.0416068
1800.9	3487.2	0.9533510
1811.2	2798.4	0.6276563
1793.4	3307.4	0.8830002
1662.6	3499.2	1.0735840
1801.9	3001.1	0.7359724
1699.5	4000.8	1.2351781
1717.8	3888.5	1.1786517
1853.7	3011.7	0.7001703



Un ejemplo en R (cont.)

- Grafiquemos

```
plot(datos[,1],datos[,  
2],xlab='condition  
1',ylab='condition  
2',main='Relacion cercana a  
lineal')
```

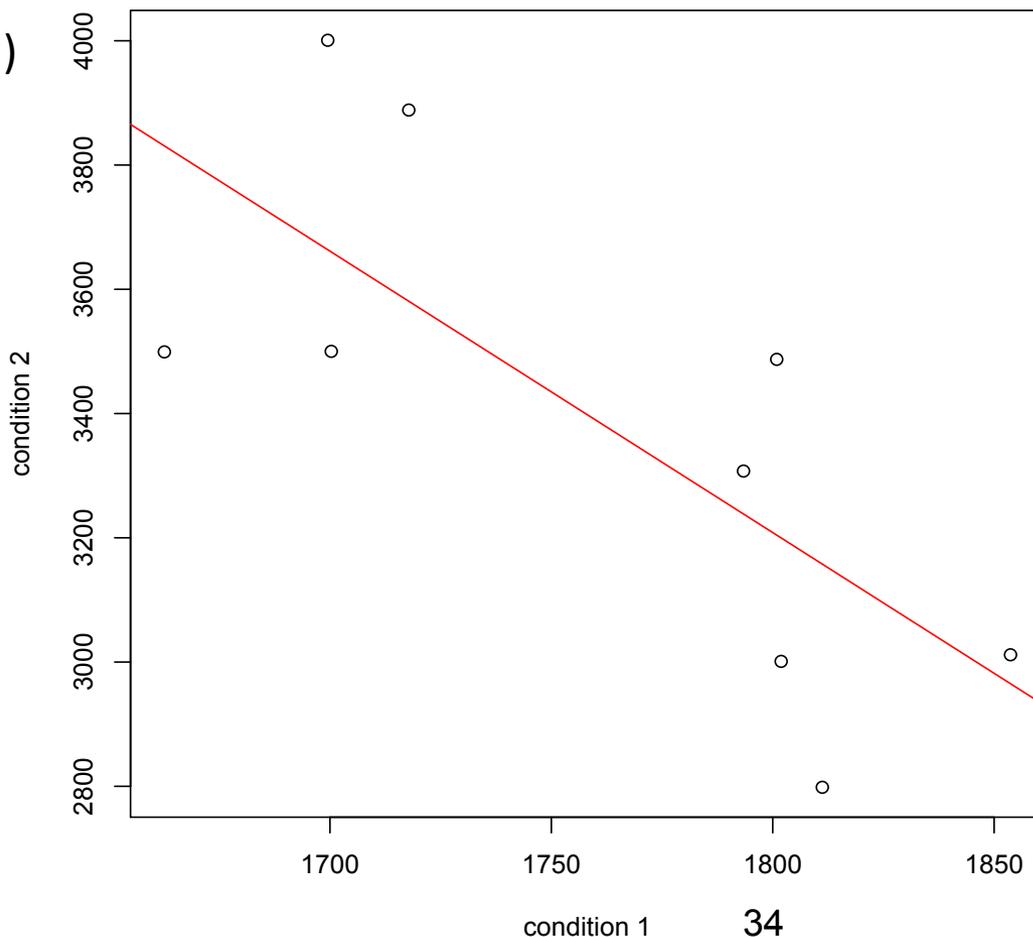


Un ejemplo en R (cont.)

- Sigamos:

```
abline(a=11362.38,b=-4.53,col='red')
```

Relacion cercana a lineal



Un ejemplo en R (cont.)

- Test sobre correlación lineal

- `cor.test(datos[,1],datos[,2])`

- Pearson's product-moment correlation

- data: `datos[, 1]` and `datos[, 2]`

- `t = -2.873, df = 7, p-value = 0.02389`

- alternative hypothesis: true correlation is not equal to 0

- 95 percent confidence interval:

- `-0.9403382 -0.1397386`

- sample estimates:

- cor

- `-0.7355946`

- Respuesta: si cortamos con 0.01, diremos que no hay relación lineal.

- Otras opciones:

- tests de Kendall, de Spearman. Otras hip. alternaticas.



Un ejemplo en R (cont.)

- Test sobre razón de correlación

- `chisq.test(datos)`

- Pearson's Chi-squared test

- data: datos

- X-squared = 206.4382, df = 16, p-value < 2.2e-16

- Respuesta:

- Con nivel de significación (p-valor) 0.01 (y menor) rechazamos la hip. nula.
 - Concluimos que hay relación funcional entre ambas condiciones!



Otro camino: usando información mutua

- Índice de información mutua:
 - ¿Cuánto de la información de cada variable (X e Y) es común a ambas?
 - Índice

$$I(X, Y) = \sum_i \sum_j P(X = x_i, Y = y_j) \cdot \log \frac{P(X = x_i, Y = y_j)}{P(X = x_i) \cdot P(Y = y_j)}$$

- Un paquete en R: c3net (en repositorio CRAN).



Estimando información mutua.

Se calcula por entropías:

$$I(X, Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y)$$

$$H(X) = \sum P(X = x_i) \cdot \log(P(X = x_i))$$

$$H(X, Y) = \sum_{i,j} P(X = x_i, Y = y_j) \cdot \log(P(X = x_i, Y = y_j))$$



Estimando información mutua (cont.)

Resultados:

Gene A	2	1	3	2	1	1	3	3	1	3
Gene B	1	2	2	3	1	3	3	1	1	3

$$H(G_A) = - \left(\left(\frac{2}{10} \cdot \log \frac{2}{10} \right) + \left(\frac{4}{10} \cdot \log \frac{4}{10} \right) \cdot 2 \right) = 1.52$$

$$H(G_B) = - \left(\left(\frac{2}{10} \cdot \log \frac{2}{10} \right) + \left(\frac{4}{10} \cdot \log \frac{4}{10} \right) \cdot 2 \right) = 1.52$$



Estimando información mutua.

Respuesta:

bins	B1	B2	B3
B1	2/10	1/10	1/10
B2	1/10	0	1/10
B3	1/10	1/10	2/10

$$H(G_A, G_B) = - \left(\left(\frac{1}{10} \cdot \log_2 \frac{1}{10} \right) \cdot 6 + \left(\frac{2}{10} \cdot \log_2 \frac{2}{10} \right) \cdot 2 \right) = 2.92$$

Mutual information is computed by:

$$I(G_A, G_B) = H(G_A) + H(G_B) - H(G_A, G_B) = 0.12$$

Es Baja?: distintas metodologías de decisión.



Información mutua con R

- Paquetes: infotheo, minet
- Datos: los ocupados para correlación
- `info.mutua.datos=build.mim(datos, estimator = "spearman", disc = "none", nbins = sqrt(NROW(datos)))`

	Condition 1	Condition 2	log-ratio
Condition 1	0.0000000	0.549723	0.7576956
Condition 2	0.5497230	0.000000	1.3624287
log-ratio	0.7576956	1.362429	0.0000000



Ejemplos de inferencia de redes

- Redes de regulación génica (ejemplo)

NATURE METHODS | ANALYSIS

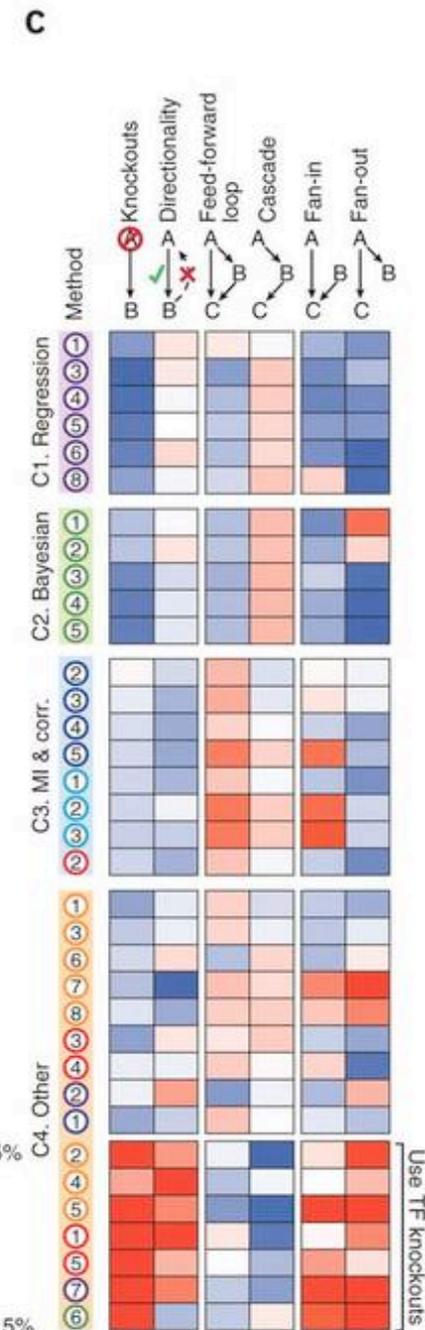
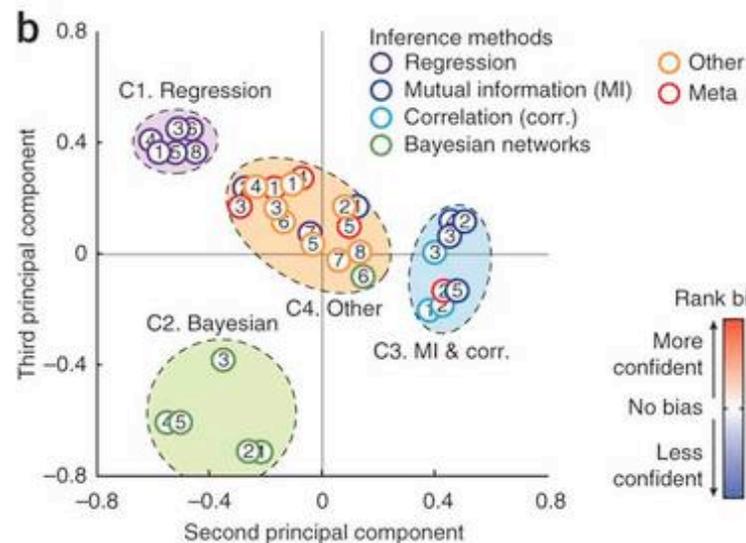
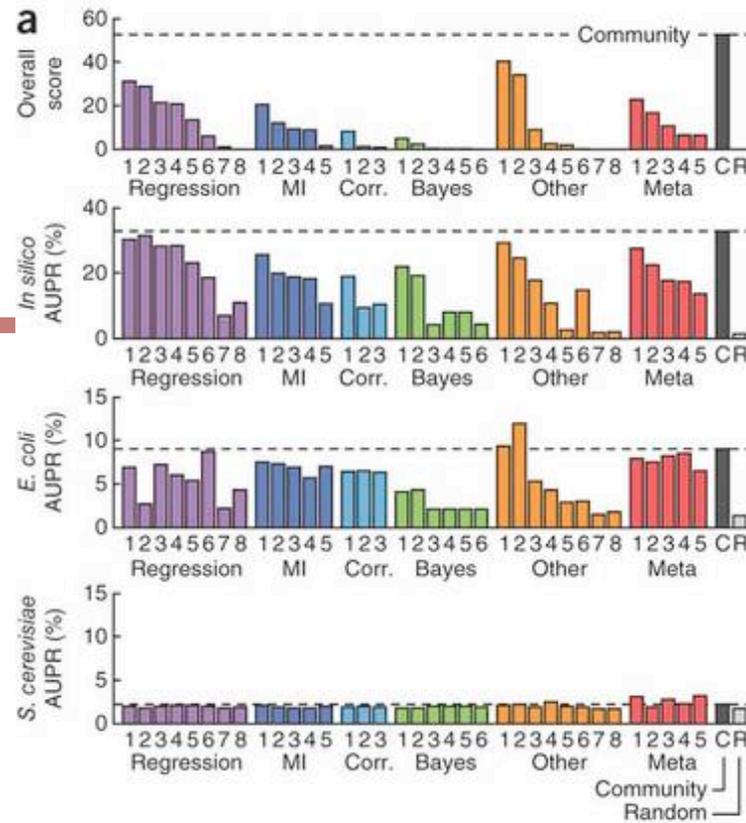


Wisdom of crowds for robust gene network inference

Daniel Marbach, James C Costello, Robert Küffner, Nicole M Vega, Robert J Prill, Diogo M Camacho, Kyle R Allison, The DREAM5 Consortium, Manolis Kellis, James J Collins & Gustavo Stolovitzky

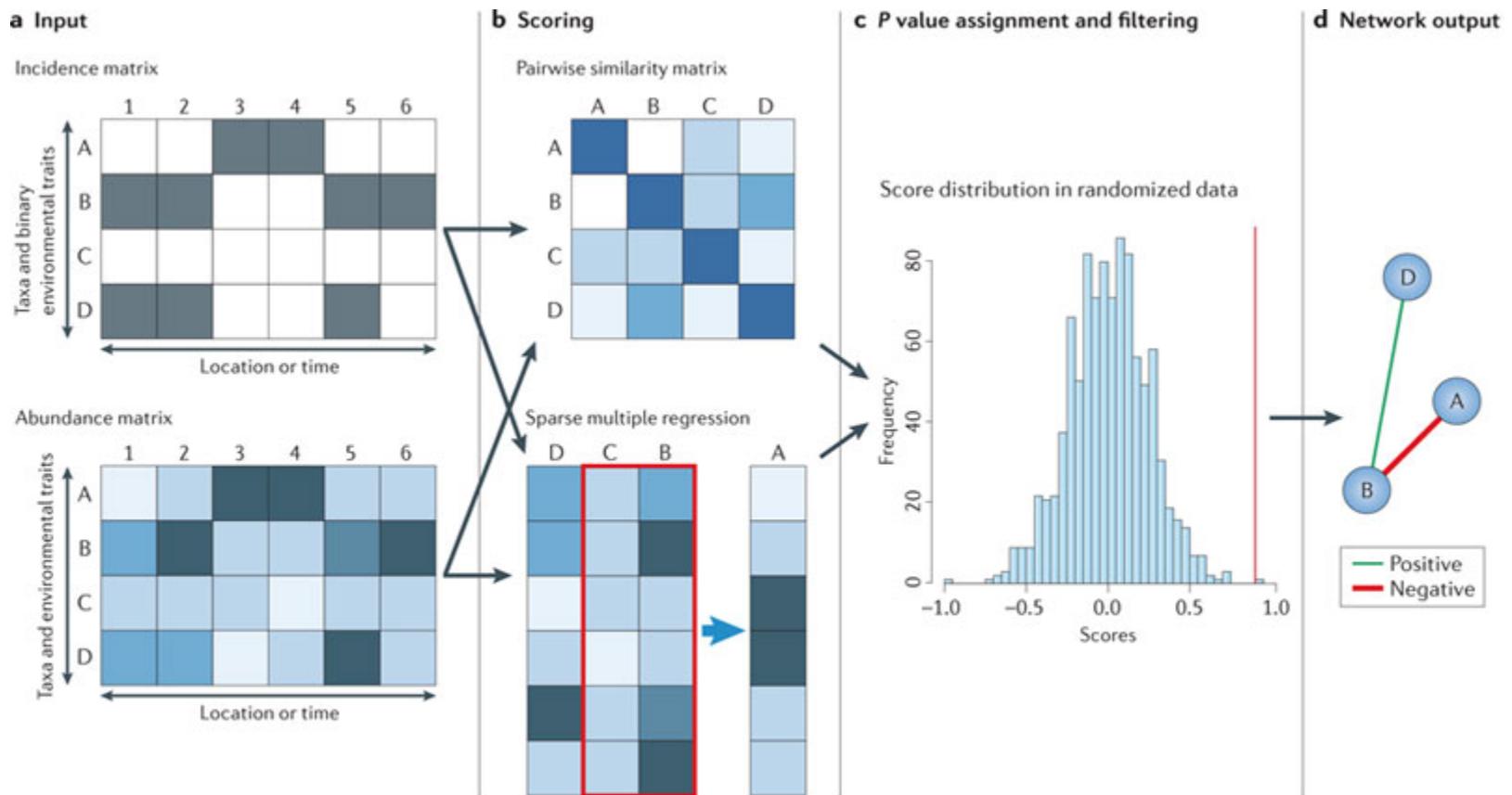


Inferencia de redes de regulación génica (cont.)

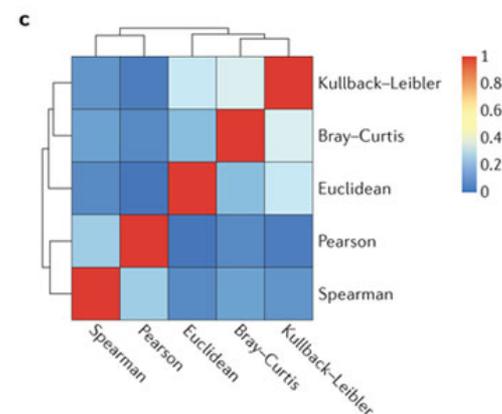
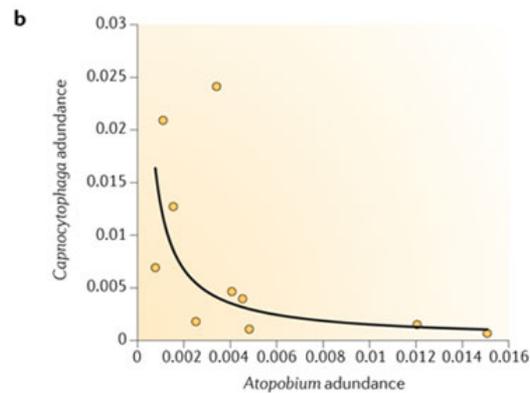
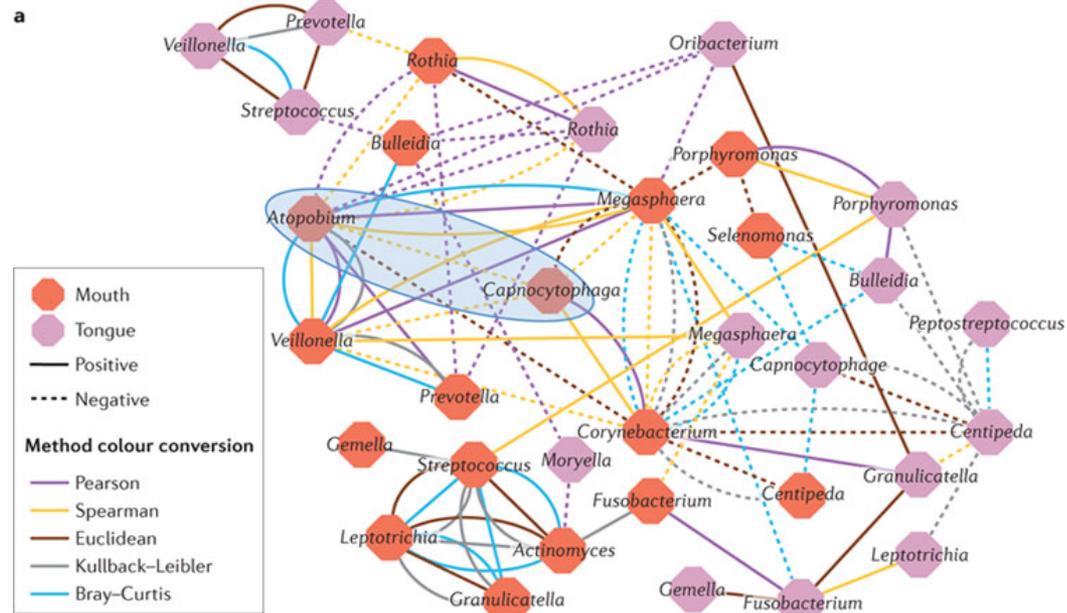


Ejemplos de inferencia de redes

- Redes de asociación microbiómica (ejemplo)



Redes de asociación microb. (cont)



¿Qué tan difícil es inferir una red?

Requetecontra
difícil !!!



Complejidad computacional

P vs. NP



Complejidad computacional

El Problema del vendedor viajero: The Travelling Salesman Problem (TSP)



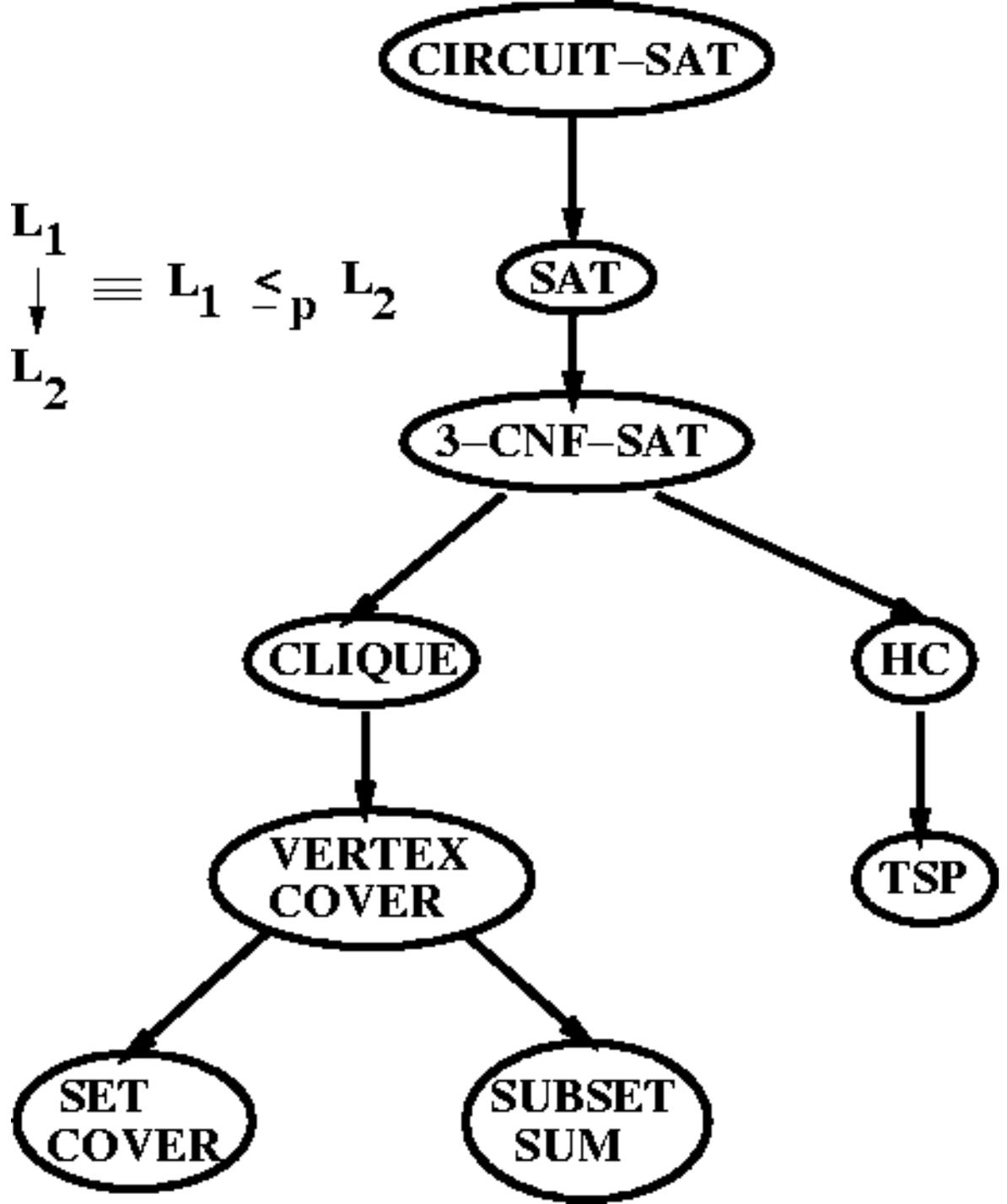
Complejidad computacional

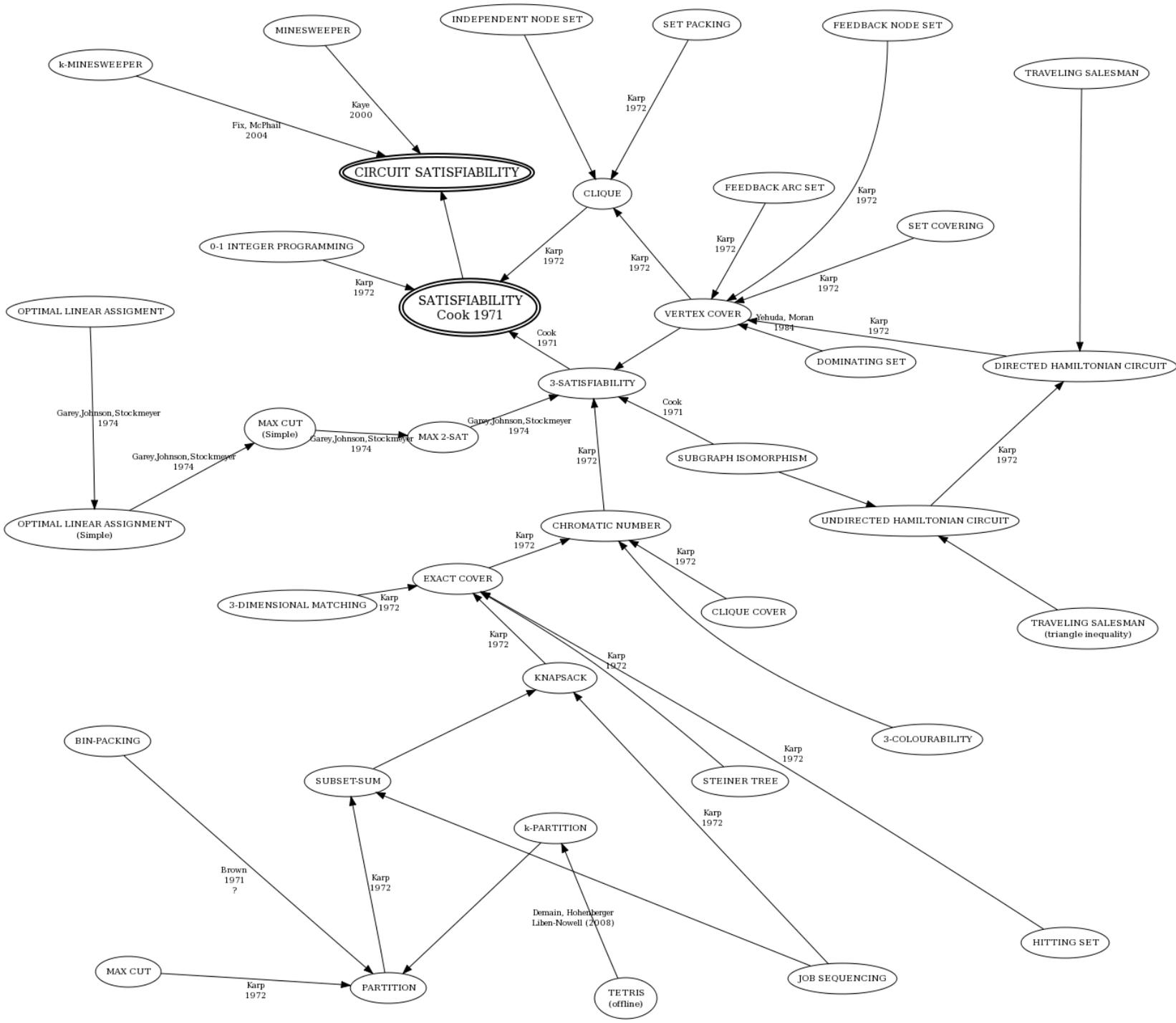
Reduciendo un problema a otro



Reduciendo
problemas

$$\begin{array}{l} L_1 \\ \downarrow \\ L_2 \end{array} \equiv L_1 \leq_p L_2$$



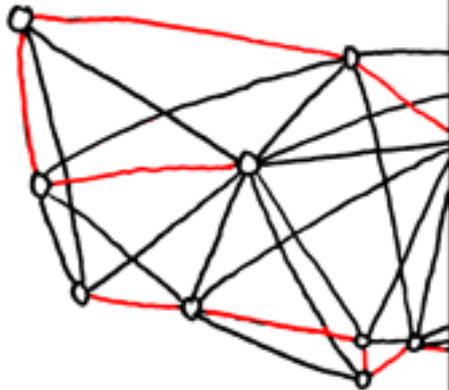


Complejidad computacional

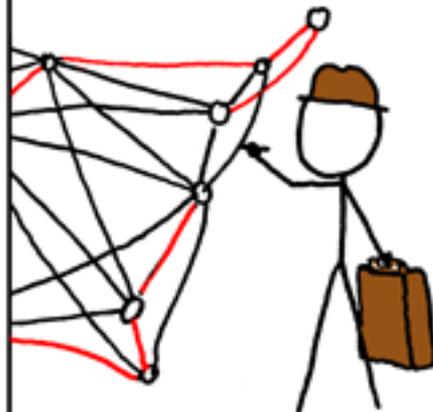
- P distinto de NP?
 - Se asume
- Hay problemas, NP-completos que:
 - Todos se reducen a ellos,
 - Asi si los puedo resolver en tiempo polinomial entonces



BRUTE-FORCE
SOLUTION:
 $O(n!)$



DYNAMIC
PROGRAMMING
ALGORITHMS:
 $O(n^2 2^n)$



SELLING ON EBAY:
 $O(1)$

STILL WORKING
ON YOUR ROUTE?

SHUT THE
HELL UP.



Complejidad computacional

Encontrar la red biológica
se reduce a resolver el
TSP !!!

Se necesitan heurísticas



Una heurística bio-inspirada

A New Bio-inspired Approach to the Traveling Salesman Problem

Xiang Feng¹, Francis C.M. Lau², and Daqi Gao¹

¹ East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

² The University of Hong Kong, Hong Kong

xfeng@ecust.edu.cn, fcmlau@cs.hku.hk, gaodaqi@ecust.edu.cn

Otros problemas piológicos NP-completos

- Acuña et al. 2010

Theorem 9.

Given a matrix S counting the number of elementary modes is $\#P$ -complete.



Biosystems

Volume 95, Issue 1, January 2009, Pages 51–60



Modes and cuts in metabolic networks: Complexity and algorithms

Vicente Acuña^{b, c}, Flavio Chierichetti^a, Vincent Lacroix^{b, c, f}, Alberto Marchetti-Spaccamela^a, Marie-France Sagot^{b, c}, Leen Stougie^{d, e}.  

Otros problemas piológicos NP-completos

Research

Highly accessed

Open Access

A traveling salesman approach for predicting protein functions

Olin Johnson and Jing Liu*

* Corresponding author: Jing Liu jliu6@cs.uh.edu

▼ Author Affiliations

Department of Computer Science, University of Houston, Houston, US

For all author emails, please [log on](#).

Source Code for Biology and Medicine 2006, **1**:3

doi:10.1186/1751-0473-1-3

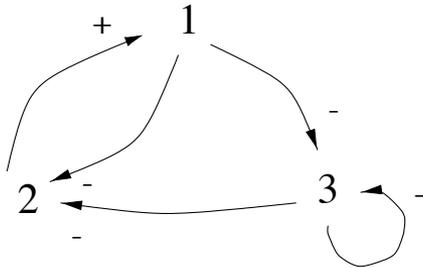
Como modelar redes de regulación?

- **Redes booleanas.**
- Modelos continuos:
 - **Ecuaciones diferenciales.**
 - Ecuaciones en derivadas parciales.
- Modelos estocásticos:
 - **Redes probabilistas.**
 - **Inclusión de factores estocásticos.**
- **Combinando diferentes tipos.**



Redes booleanas

- Nodos: (gen) prendido o apagado
- Aristas (arcos): como funcion booleana.
- Versión simple: influencia positiva o negativa.

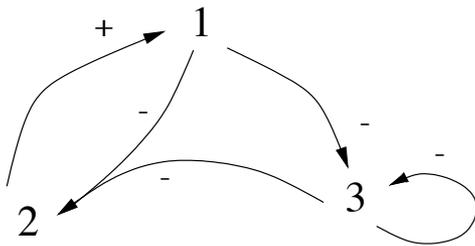


(a)

$$V = \{1, 2, 3\}$$

$$E = \{\langle 2, 1, - \rangle, \langle 3, 1, - \rangle, \langle 1, 2, + \rangle, \langle 2, 3, - \rangle, \langle 3, 3, - \rangle\}$$

(b)



(c)

$$V = \{1, 2, 3\}$$

$$E = \{\langle 2, [1, 3], [-, -] \rangle, \langle 3, [1], [-] \rangle, \langle 1, [2], [+] \rangle, \langle 3, [3], [-] \rangle\}$$

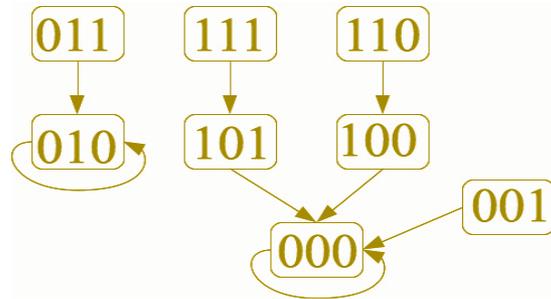
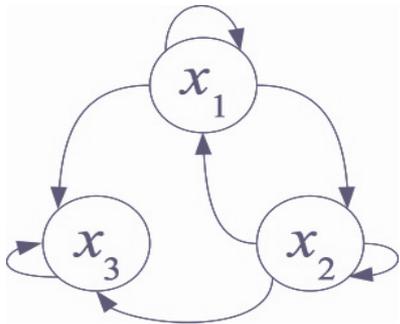
(d)



Redes booleanas: ejemplo

A Boolean network $G(V, F)$ is defined by a set of nodes (genes) $V = \{x_1, \dots, x_n\}$, and a list of Boolean functions $F = (f_1, \dots, f_n)$. Each $x_i \in \{0, 1\}$, $i = 1, \dots, n$ is a binary variable and its value at time $t + 1$ is determined by the values of some other genes at time t by means of a Boolean function $f_i \in F$.

$$x_i(t + 1) = f_i(x_{j_1(i)}(t), x_{j_2(i)}(t), \dots, x_{j_{k_i}(i)}(t)).$$



BOOLEAN NETWORK WITH THREE NODES AND STATE TRANSITION DIAGRAM

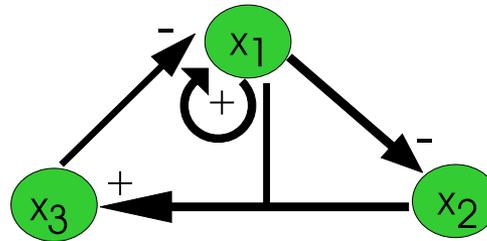
$$\begin{aligned} x_1(t+1) &= x_1(t) \wedge x_2(t) \\ x_2(t+1) &= \neg x_1(t) \wedge x_2(t) \\ x_3(t+1) &= x_1(t) \wedge x_2(t) \wedge x_3(t) \end{aligned}$$

Llubes et al., 2010



Usando ecuaciones diferenciales

- Se considera la expresión cuantitativa de cada gene (x_i).
- Influencias entre genes se transforman en coeficientes de la eq. diferencial: funciones de Hill.
- Tasas de autoactivación y degradación en niveles de expresión.



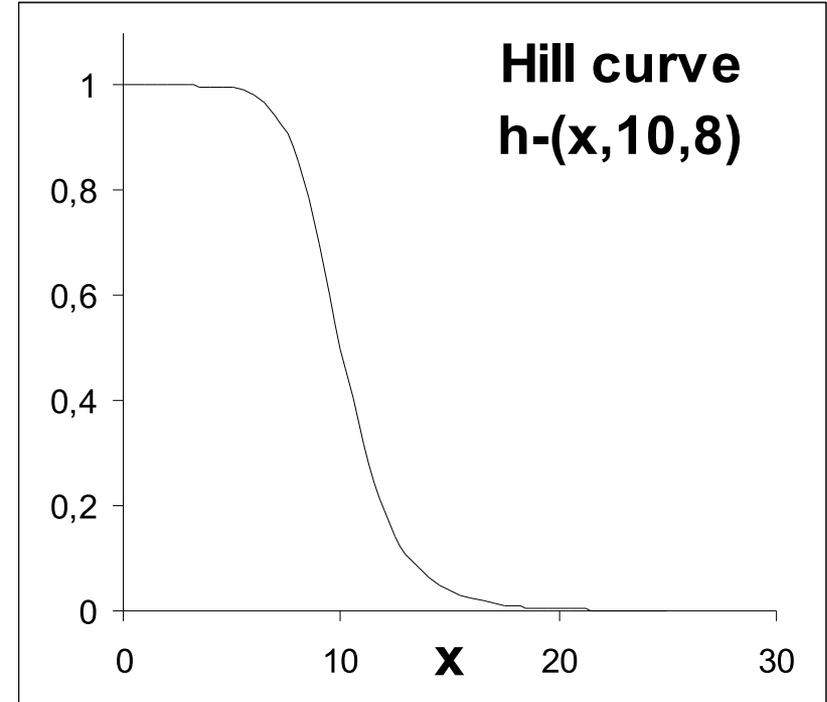
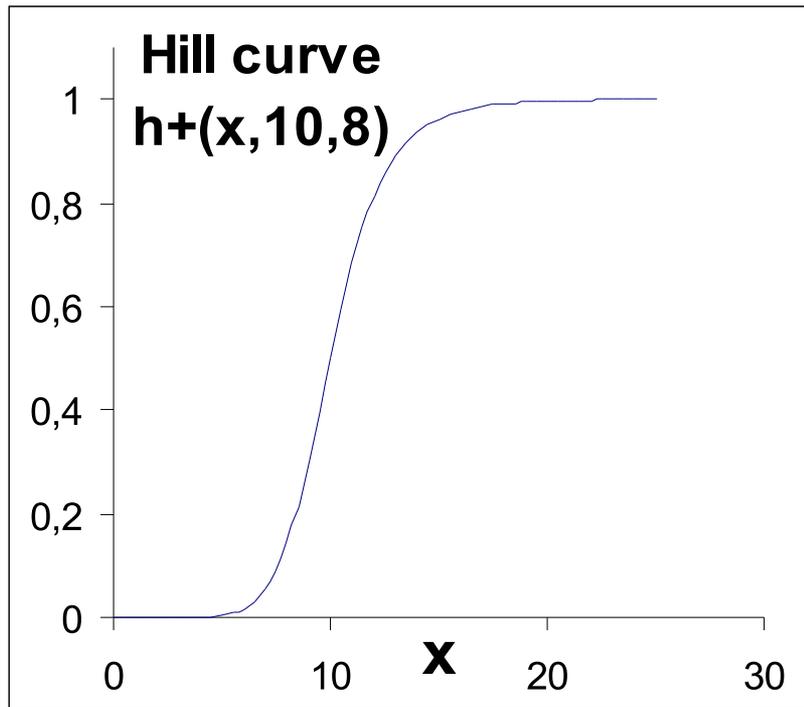
$$\dot{x}_1 = k_{1,1} \cdot h^+(x_1, \theta_{1,1}, m_{1,1}) + k_{1,3} \cdot h^-(x_3, \theta_{1,3}, m_{1,3}) - \gamma_1 x_1$$

$$\dot{x}_2 = k_{2,1} \cdot h^-(x_1, \theta_{2,1}, m_{2,1}) - \gamma_2 x_2$$

$$\dot{x}_3 = k_{3,1,2} \cdot h^+(x_1, \theta_{3,1}, m_{3,1}) \cdot h^+(x_2, \theta_{3,2}, m_{3,2}) - \gamma_3 x_3$$



Usando ecuaciones diferenciales (cont.)



Miden como responde la activación (inhibición) de un gen en función de la expresión del otro.



Simplificaciones de la función de Hill (Gebert et al., 2004)

Simplificación de orden cero.

$$h^+(x, \theta, m) \approx s^+(x, \theta) = \begin{cases} 0, & x \leq \theta \\ 1, & x > \theta \end{cases} \quad \text{and} \quad h^-(x, \theta, m) \approx s^-(x, \theta) = \begin{cases} 1, & x \leq \theta \\ 0, & x > \theta \end{cases}$$



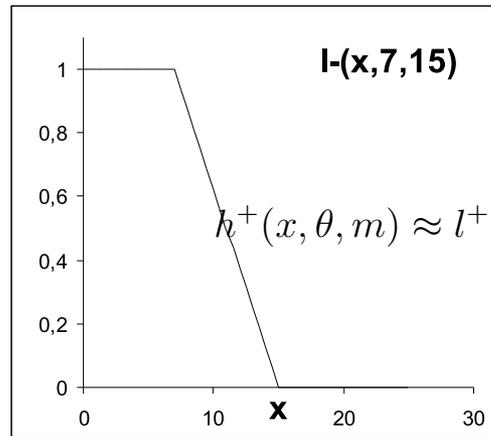
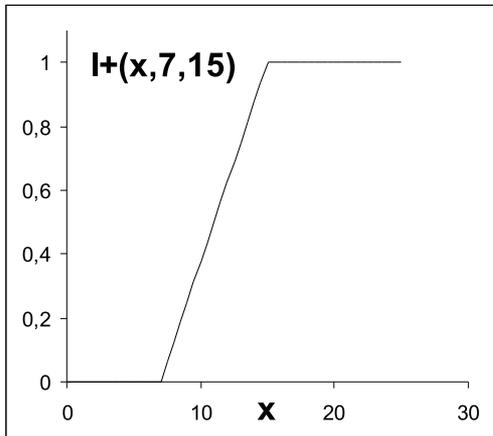
$$\dot{x}_1 = k_{1,1} - \gamma_1 x_1$$

$$\dot{x}_2 = -\gamma_2 x_2$$

$$\dot{x}_3 = -\gamma_3 x_3$$



Simplificaciones de la función de Hill: orden 1



$$k^+(x, \theta, m) \approx l^+(x, \theta_1, \theta_2) = \begin{cases} 0 & x < \theta_1 \\ ax + b & \theta_1 < x < \theta_2 \\ 1 & \theta_2 < x \end{cases} \text{ with } a > 0, b < 0$$



$$\dot{x}_1 = k_{1,1} \cdot l^+(x_1, \theta_{1,1,1}, \theta_{1,1,2}) + k_{1,3} \cdot l^-(x_3, \theta_{1,3,1}, \theta_{1,3,2}) - \gamma_1 x_1$$

$$\dot{x}_2 = k_{2,1} \cdot l^-(x_1, \theta_{2,1,1}, \theta_{2,1,2}) - \gamma_2 x_2$$

$$\dot{x}_3 = k_{3,1,2} \cdot l^+(x_1, \theta_{3,1,1}, \theta_{3,1,2}) \cdot l^+(x_2, \theta_{3,2,1}, \theta_{3,2,2}) - \gamma_3 x_3$$



Maneras de incluir aleatoriedad

- Redes booleanas probabilistas:
 - Función de cambio (al pasar de t a $t+1$) que lleva a distintos estados con diferente probabilidad.
- En modelos continuos:
 - Agregando expresiones de ruido.
 - En ecuaciones diferenciales: adición de ruido blanco “browniano”.



Combinando diferentes tipos de modelos

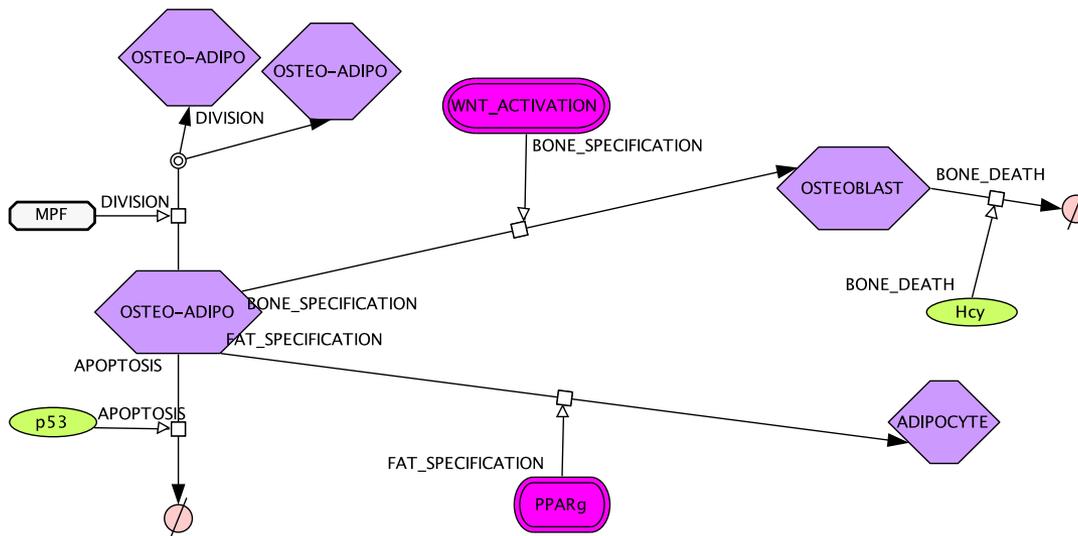
- Uso de modelos híbridos.
- Teoría de Sistemas híbridos (Assar, 2011).
- Idea de Systems Biology (Kitano, 2002).
- Repositorios de modelos:
 - Especificaciones en formato SBML
- Vamos a un ejemplo: diferenciación entre células de hueso y grasa.



Modelo de formación hueso/grasa a partir de células precursoras

Assar et al. 2012

Diferenciación osteo-adipo



- x_P Progenitores : *OCT4* o *SOX2*, .
- x_O Osteoblastos : *RUNX2*.
- x_A Adipocitos : gen *PPAR γ* .
- Coeficientes de modo : z_D , z_O , z_A .

Estímulos externos :

- Osteogénico : la vía Wnt (modelo en [Kim et al., 2007]),
- Adipogénico : activación de *PPAR γ* [modelo estocástico],
- Apoptótico : incremento de *homocysteine* [Kim et al., 2006].
- División : cinética de *MPF* [Tyson, 1991].

DIFFERENTIATION MODEL

State variables: x_P, x_O, x_A

Constants: $n, a_A, b_P, m_P, c_{PP}, a_O, b_O, m_O, c_{OO}, c_{OA}, c_{OP},$

$a_A, b_A, m_A, c_{AA}, c_{AO}, c_{AP}, k_A$

Input parameters: $z_D, z_O, z_A, k_P, k_O, k_A, a_P$

Dynamics:

$$\dot{x}_P(t) = \frac{a_P \cdot x_P^n + b_P}{m_P + z_D + c_{PP} \cdot x_P^n} - k_P \cdot x_P,$$

$$\dot{x}_O(t) = \frac{a_O \cdot x_O^n + b_O + z_O}{m_O + c_{OO} \cdot x_O^n + c_{OA} \cdot x_A^n + c_{OP} \cdot x_P^n} - k_O \cdot x_O,$$

$$\dot{x}_A(t) = \frac{a_A \cdot x_A^n + b_A + z_A}{m_A + c_{AA} \cdot x_A^n + c_{AO} \cdot x_O^n + c_{AP} \cdot x_P^n} - k_A \cdot x_A,$$

STIMULI MODEL

$normal_β/TCF=8.81$

Transitions:

DIFF. STIMULUS | - DIFFERENTIATE -> $z_D=1.0$

$β/TCF = 1.1 * normal_β/TCF$ | - ACTIVE WNT -> $z_O=0.8$

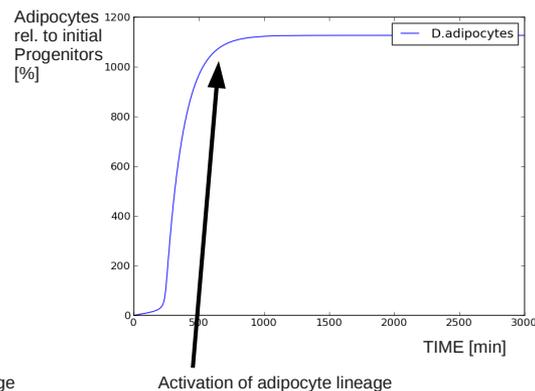
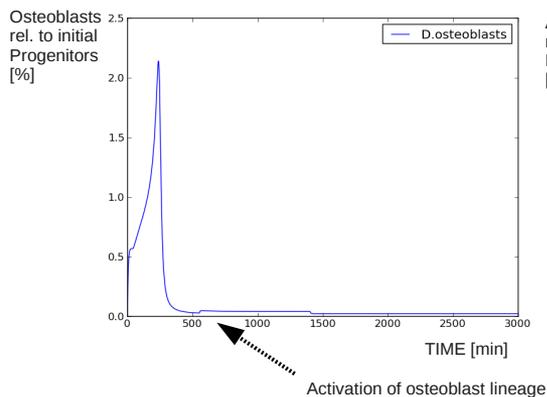
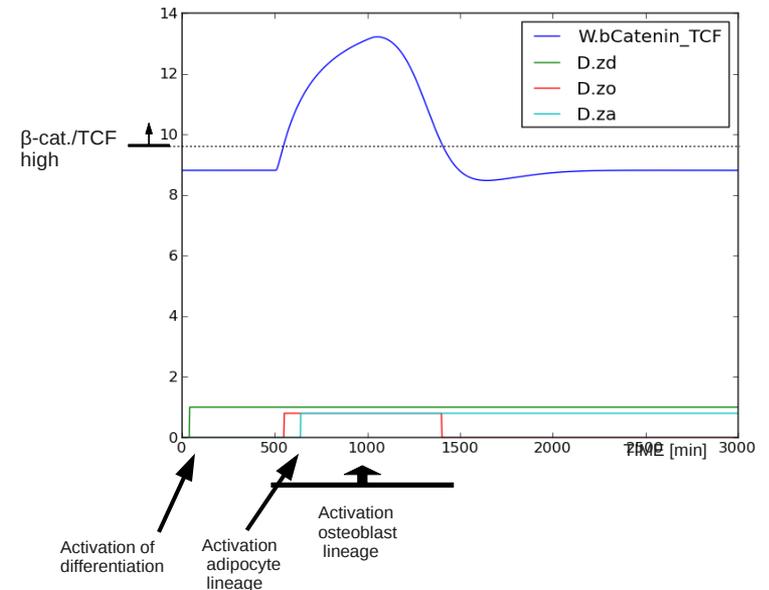
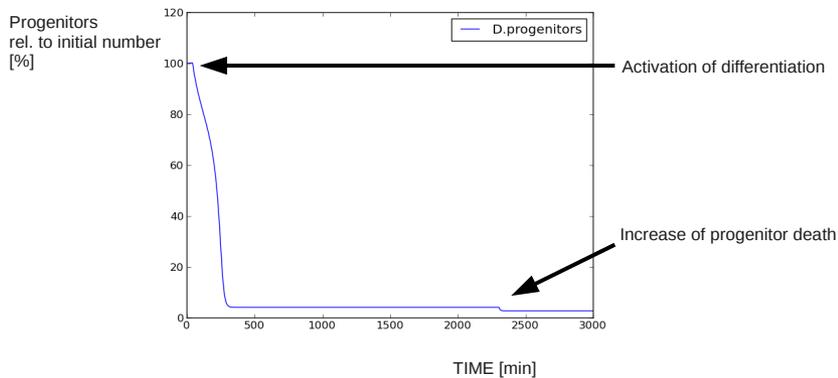
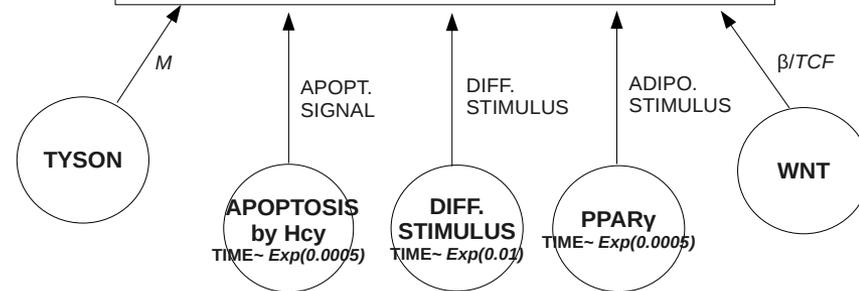
ADIPOCYTE STIMULUS | - ACTIVE PPAR $γ$ -> $z_A=0.8$

period(M) | - PROGENITOR DIVISION -> a_P

APOPTOSIS SIGNAL | - INC. PROG. DEATH -> $k_P=1.41 * k_P$

APOPTOSIS SIGNAL | - INC. OSTEO. DEATH -> $k_O=1.47 * k_O$

$z_D, z_O, z_A, k_P, k_O, k_A, a_P$



Inferencia y simulación de redes con información mutua (c3net)

- Vamos con R de nuevo
 - paquete c3net.
- Códigos en `testing_c3net.R`

