

Temas Selectos de Biología II

Examen 1: Redes Booleanas

Profesores: Elisa Domínguez Huttinger y Adán Israel Espinosa de la Cruz

28 de febrero del 2024

Instrucciones:

- El examen es en parejas conforme se asignó al inicio de la aplicación.
- Pueden utilizar R para hacer el examen.
- Pueden consultar sus apuntes, internet, artículos, libros, etc.
- Deben escribir sus respuestas en un PDF y enviar el script de R que sustente sus respuestas y, enviar dichos documentos antes de las 18:01 al correo electrónico aiec@iibiomedicas.unam.mx

1. **Menciona los tipos de atractores que pueden haber en un modelo booleano y sus características.**

Considera la red sintética de regulación genética descrita en el artículo:

J. J. Collins, T. S. Gardner, and C. R. Cantor, "Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*," *Nature*, vol. 403, no. 6767, pp. 339-342, 2000.

y esquematizada en la figura 1.

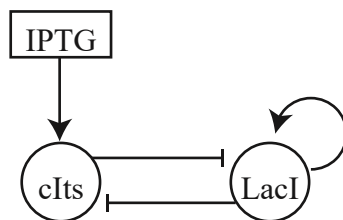


Figura 1: Red sintética de regulación genética (Collins et al, Nature 2000).

2. Explica la red con tus palabras. ¿Cuál es el input del sistema? (1 punto).
R= Se trata de una red booleana que constituye un modelo de regulación génica en *Escherichia coli*. Se tiene un INPUT (IPTG) que activa a cIts, el cual, inhibe a Lac1. Por otra parte, Lac1, se autoinduce (retroalimenta) e inhibe a cIts.
3. Escribe las reglas lógicas correspondientes. (1 punto)
cIts = IPTG &! Lac1
Lac1 = Lac1 &! cIts

4. ¿Cuántos atractores tiene esta red? ¿Cuál es el atractor más probable? ¿Por qué? (1 punto)
R= La red presenta cuatro atractores de punto fijo ($A1 = \{0,0,0\}$, $A2=\{0,1,0\}$, $A3=\{1,0,1\}$, $A4=\{0,1,1\}$). Dado que el atractor uno y el atractor tres poseen vasijas de atracción grandes (tres estados), es mucho más probable que estos sean los atractores a los que tiende la red.
5. La presencia de IPTG en el medio, ¿favorece o no la expresión de LacI? Argumenta. (1 punto)
R= Cuando IPTG está presente, Lac1 se inhibe dado que IPTG activa a clts el cual es un inhibidor de Lac1. Esto es posible verlo en la propia red o en R utilizando la función *getPathtoAttractor(net, c(0,0,1))*
6. ¿Qué le sucede a la expresión de LacI cuando clts está constitutivamente activo? (1 punto)
R= En condiciones donde clts está constitutivamente activo, la expresión de Lac1 es afectada negativamente, y esta se inhibe.
7. Supongamos ahora que clts, originalmente represor, actúa como un activador. ¿Qué repercusiones tiene sobre los niveles de expresión de LacI? (1 punto)
R= En el caso en el que clts actúe como un activador, el resultado final siempre será que Lac1 se va a expresar constitutivamente. Siguiendo el camino, clts se expresa, entonces va a activar a Lac1, Lac1 va a inhibir a clts y se va a autoinducir (retroalimentar).
8. En la pregunta anterior supusiste que LacI tiene dos activadores. ¿Qué compuerta lógica elegiste para representar la regulación combinada de LacI por clts y LacI? ¿qué sucede si eliges otra compuerta lógica para representar la activación conjunta de LacI por LacI y clts? (1 punto)
R= En un principio, se eligió la compuerta lógica OR (|) para representar la regulación combinada de ambos. Después, se cambió la compuerta lógica AND (&), lo que dio como resultado la expresión muy distinta de cada uno; por un lado tanto (0,1,0), (1,0,0) y (1,1,0) dan como resultado a todos en su estado apagado, por otro lado, si es que se enciende (x,x,1) siempre va a dar (1,0,1).
9. Regresemos a la red original (Figura 1), pero en su versión estocástica. Asumiendo que la matriz de probabilidades de transición entre atractores está dada por:

| | | | |
|------|------|------|------|
| 0.91 | 0.05 | 0.04 | 0.00 |
| 0.87 | 0.00 | 0.94 | 0.05 |
| 0.08 | 0.05 | 0.10 | 0.01 |
| 0.05 | | | |
| 0.00 | | | 0.85 |

Asumiendo además que inicialmente, la probabilidad de estar en el atractor 4 es 1 ($P(A = 4, t = 0) = 1$), calcula la probabilidad convergencia al atractor 1 después de $t = 100$ pasos. En otras palabras, buscamos $P(A = 1, t = 100)$ dada una condición inicial $P(A = 4, t = 0) = 1$ y una matriz de transición Π . (**Hint:** Hay tres maneras de resolver esta pregunta: (1) Construyendo la matriz en R y simular las cadenas correspondientes, (2) Con "fuerza bruta", simulando, varias veces las cadenas de Markov correspondientes a partir de cierto valor de p que aproxime a la matriz dada, o (3) Analíticamente, fijándose que, al ser un proceso de Markov, sin memoria, pueden encontrar una función F tal que $P(x(t)) = F(P(x(t-1)))$). (1 punto)

R= Podemos calcular la probabilidad después de 100 iteraciones siguiendo la siguiente solución analítica:

1. Se parte de la suposición de que $P(A=4,0) = 1$.
2. Dado que $P(A=4,0) = 1$, obtenemos la siguiente matriz:

$$P_0 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}$$

3. Luego, la probabilidad en el tiempo $t+1$ se puede calcular como $P_{t+1} = \Pi \cdot P_t$, donde Π es la matriz de transición entre atractores. Por lo tanto, la probabilidad en el tiempo t después de 100 pasos se puede calcular como $P_{100} = \Pi^{100} \cdot P_0$:

$$P_{100} = \begin{bmatrix} 0.91 & 0.05 & 0.04 & 0.00 \\ 0.08 & 0.87 & 0.00 & 0.05 \\ 0.05 & 0.00 & 0.94 & 0.01 \\ 0.00 & 0.05 & 0.10 & 0.85 \end{bmatrix}^{100} \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}$$

4. Si nosotros calculamos esto (utilizamos Python), nos da un valor de $P = 0.36$.

10. Propón una extensión a este modelo que permita representar la dinámica de poblaciones celulares. (1 punto)

R= Podemos implementar dos variables nuevas que representen crecimiento celular: *clts_cel* y *Lac1_cel*.

Al mismo tiempo, se pueden implementar nuevos parámetros:

- k1: Tasa de crecimiento de células clts.
- k2: Tasa de muerte de células clts.
- k3: Tasa de crecimiento de células Lac1.
- k4: Tasa de muerte de células Lac1.
- K: Capacidad de carga del sistema.

Si quisiéramos construir un modelo poblacional, podríamos usar las siguientes reglas:

targets,factors,rates

clts_pop, IPTG & !Lac1_pop, k1, k2

Lac1_pop, Lac1 & !clts_pop, k3, k4