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 electr´onico aiec@iibiomedicas.unam.mx |

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

**R=** **Los hay de punto fijo (estado en el que todas las variables de la red tienen un valor constante y no cambian en iteraciones sucesivas.) y cíclicos (conjunto de estados en los que las variables de la red siguen un patrón periódico en sus valores).**

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.

IPTG

cIts

LacI

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

1. 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.**

1. Escribe las reglas lógicas correspondientes. **(1 punto)**

**cIts = IPTG &! Lac1**

**Lac1 = Lac1 &! cIts**

1

1. ¿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.**

1. 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 cIts 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))***

1. ¿Qué le sucede a la expresión de LacI cuando cIts está constitutivamente activo? **(1 punto)**

**R= En condiciones donde cIts está constitutivamente activo, la expresión de Lac1 es afectada negativamente, y esta se inhibe.**

1. Supongamos ahora que cIts, 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 cIts actúe como un activador, el resultado final siempre será que Lac1 se va a expresar constitutivamente. Siguiendo el camino, cIts se expresa, entonces va a activar a Lac1, Lac1 va a inhibir a cIts y se va a autoinducir (retroalimentar).**

1. En la pregunta anterior supusiste que LacI tiene dos activadores. ¿Qué compuerta lógica elegiste para representar la regulación combinada de LacI por cIts y LacI? ¿qué sucede si eliges otra compuerta lógica para representar la activación conjunta de LacI por LacI y cIts? **(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).**

1. 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*.*08  ⎢ ⎢0*.*05  ⎢ ⎢0*.*00  ⎣ | 0*.*05 0*.*87 0*.*00  0*.*05 | 0*.*04 0*.*00 0*.*94  0*.*10 | 0*.*00⎤⎥  0*.*05⎥⎥  ⎥ 0*.*01⎥  ⎥  0*.*85⎥⎦ |

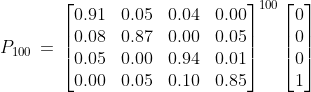
Asumiendo además que inicialmente, la probabilidad de estar en el atractor 4 es 1 (*P*(*A* = 4*,t* = 0) = 1), calcula la probabilidad convergencia al atractor 1 después de *t* = 100 pasos. En otras palabras, buscamos *P*(*A* = 1*,t* = 100) dada una condición inicial *P*(*A* = 4*,t* = 0) = 1 y una matriz 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:**

****

1. **Luego, la probabilidad en el tiempo t+1 se puede calcular como 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 :**

****

1. **Si nosotros calculamos esto (utilizamos Python), nos da un valor de P = 0.36.**
2. 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: *cIts\_cel* y *Lac1\_cel*.**

**Al mismo tiempo, se pueden implementar nuevos parámetros:**

k1: Tasa de crecimiento de células cIts.

k2: Tasa de muerte de células cIts.

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*

*cIts\_pop, IPTG & !Lac1\_pop, k1, k2*

*Lac1\_pop, Lac1 & !cIts\_pop, k3, k4*