

Modelos estocásticos: Algoritmo de Gillespie y señales de alerta temprana de un modelo bifurcante

Elisa Domínguez Hüttinger

September 18, 2020

En su artículo de 2002 [1], Elowitz *et al* reportan, quizás por vez primera, mediciones de los niveles de expresión de la proteína verde fluorescente (GFP, por sus siglas en inglés, *Green Fluorescent Protein*) de cada una de las células bacterianas en un cultivo celular. Estos datos les permiten constuir empíricamente las distribuciones poblacionales de los niveles de expresión de la GFP. Desde entonces, se han acentuado los esfuerzos y aportaciones teóricos dirigidos a entender *de dónde surgen / emergen estas distribuciones poblacionales*. Una de las posibles fuentes de ruido / generador de variabilidad en este tipo de sistemas celulares es el **ruido intrínseco**. Éste se debe a que las interacciones bioquímicas que regulan los niveles de expresión genética son procesos estocásticos. En esta práctica, vamos a simular este proceso estocástico de producción y decaimiento de la GFP. Para ello, utilizaremos el algoritmo de Gillespie [2].

1. El sistema bioquímico de formación y degradación de la GFP a considerar en esta práctica está dado por las reacciones representadas por:
 $\emptyset \xrightarrow{k_1} \text{GFP} \xrightarrow{k_2} \emptyset$. Describe con tus palabras estas reacciones.
2. Ignoremos por un momento la cuestión estocástica. Describe este sistema con una Ecuación Diferencial Ordinaria. Esta ecuación, ¿tiene solución analítica? Si sí, ¿cuál es?
3. Ahora, elije una condición inicial y valores para los parámetros. Utilizando R o Matlab, simula estocásticamente el sistema (una iteración).
4. Simula ahora la ecuación determinista, y compara con su contraparte estocástica. ¿se parecen? Argumenta, basándote en la gráfica que obtengas.
5. Vuelve a simular estocásticamente el sistema, utilizando las mismas condiciones iniciales y los mismos parámetros. Esta realización, ¿se parece a tu primer simulación? En comparación, ¿qué sucede si simulas nuevamente tu ecuación diferencial determinista? Argumenta, basándote en la gráfica que obtengas.
6. Simula varias veces más (mínimo 50) tu sistema estocástico, guardando cada vez el vector dinámico que obtengas. Saca el promedio poblacional. ¿Se parece a la dinámica de GFP determinista? ¿qué pasa si aumentas/ disminuyes el número de iteraciones? Argumenta, basándote en la gráfica que obtengas. **[Hint:** Recuerda que, si utilizas el algoritmo de Gillespie para simular dinámicamente el sistema, comparar las diferentes trayectorias de GFP(t) va a requerir regularizar tus vectores GFP(t) en una gradilla uniforme. Si usas Matlab, puedes usar `interp` para ello (aunque no es la solución más elegante). Si utilizas R, puedes utilizar la función (adaptada de: [3]):

```
discretize <- function(out){  
  events=length(out$t)  
  start=0; end=out$t[events]; dt=0.01
```

```

len=(end-start)/%dt
x=vector("numeric", len)
target=0; t=0; j=1;
for(i in 1:events){
  while (out$t[i]>=target){
    x[j]=out$x[i]
    j=j+1; target=target+dt
    t[j]=target
  } } return(list(tdisc=t, xdisc=x)) }

```

7. Finalmente, obtén la distribución poblacional para el tiempo final de tu simulación estocástica. Compara la media poblacional que obtengas con el estado estacionario del sistema determinista. Argumenta, basándote en la gráfica que obtengas. (Nota: simula tu modelo estocástico por *suficiente* tiempo - y argumenta a qué nos referimos con "suficiente tiempo").

1 Pregunta adicional: señales de alerta temprana en un modelo biestable

Considera el modelo de Angeli [4] estudiado anteriormente. Investiga si las bifurcaciones de este modelo presentan señales de alerta temprana.

References

- [1] M. B. Elowitz, a. J. Levine, E. D. Siggia, and P. S. Swain, "Stochastic gene expression in a single cell," *Science* (80-.), vol. 297, no. 5584, pp. 1183–1186, 2002.
- [2] D. T. Gillespie, "Exact Stochastic Simulation of Coupled Chemical Reactions Daniel," *J. Phys. Chem.*, vol. 93555, no. 1, pp. 2340–2361, 1977.
- [3] D. J. Wilkinson, *Stochastic Modelling for Systems Biology*. Chapman and Hall, 2006.
- [4] D. Angeli, J. E. Ferrell, and E. D. Sontag, "Detection of multistability, bifurcations, and hysteresis in a large class of biological positive-feedback systems.," *PNAS*, vol. 101, pp. 1822–7, feb 2004.