

# Modelos estocásticos de circuitos genéticos

Luis Alberto Gutiérrez López

Director: Juan Manuel Pedraza Leal

Universidad de los Andes  
Departamento de Física

Mayo 24, 2016

## Introducción

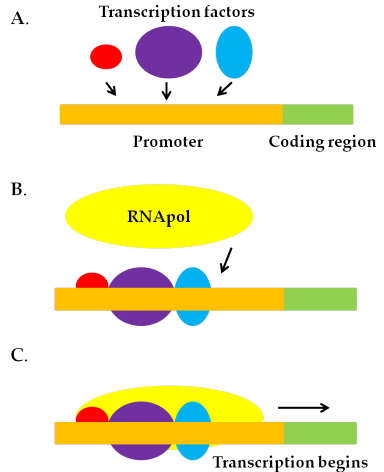
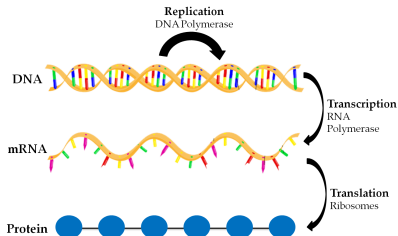
Ecuación maestra  
Ecuación de Langevin  
Gestación y senescencia  
División celular  
Referencias

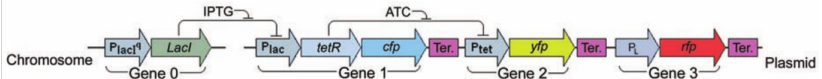
## Expresión genética

Circuitos genéticos

Ruido en circuitos genéticos

Motivaciones para el estudio del ruido

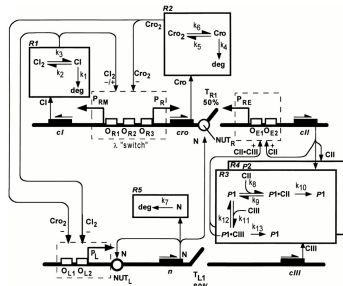




[14].



Tomado de phages.org.



[3].

- Fluctuaciones aleatorias en expresión genética.
- En transcripción y traducción: Colisiones aleatorias entre moléculas que se encuentran en bajo número (Intrínseco). Para *E. coli* en promedio

$$\langle r \rangle_s \approx 5 \text{ ARNs}$$

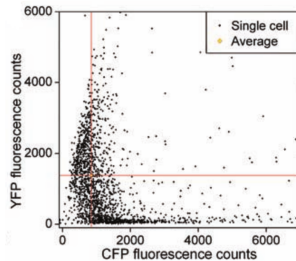
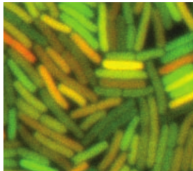
$$\langle p \rangle_s \approx 3000 \text{ proteínas}$$

- Otros factores como la división celular y la variabilidad del ambiente (Extrínseco).

$$\eta_X = \frac{\sigma_X}{\langle X \rangle}.$$

$$\nu_X = \frac{\sigma_X^2}{\langle X \rangle}.$$

- Los efectos del ruido son muy notorios.



[7], [14].

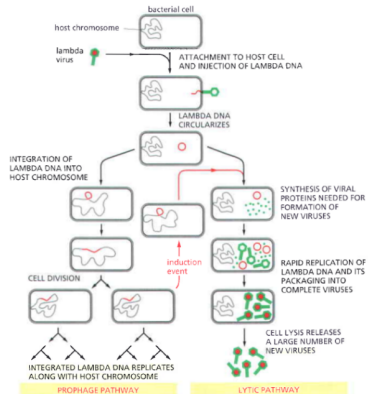
► Estrategias ante el ruido

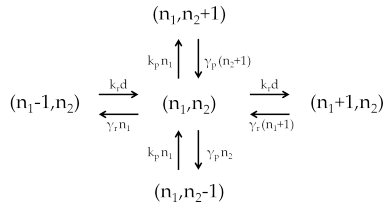
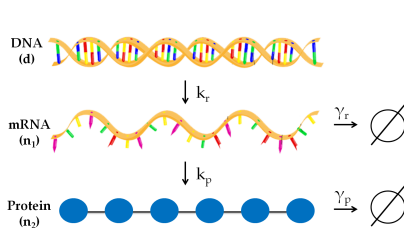
## Robustez



Tomado de: [https://en.wikipedia.org/wiki/Drosophila\\_embryogenesis](https://en.wikipedia.org/wiki/Drosophila_embryogenesis).

## Variabilidad





$$\dot{r}(t) = k_R - \gamma_R r(t).$$

$$\dot{p}(t) = k_P r(t) - \gamma_P p(t).$$

$$\begin{aligned} \frac{df_{r,p}}{dt} = & k_R f_{r-1,p} - k_R f_{r,p} \\ & + k_P r f_{r,p-1} - k_P r f_{r,p} + \gamma_R (r+1) f_{r+1,p} \\ & - \gamma_R r f_{r,p} + \gamma_P (p+1) f_{r,p+1} - \gamma_P p f_{r,p}. \end{aligned}$$

## Promedio

$$\langle r \rangle = \frac{k_R}{\gamma_R}.$$

$$\langle p \rangle = \frac{k_R b}{\gamma_P}.$$

$$b := \frac{k_P}{\gamma_R}, \quad \eta := \frac{\gamma_P}{\gamma_R}.$$

## Ruido

$$\nu_r = \frac{\sigma_r^2}{\langle r \rangle} = 1.$$

$$\nu_p = \frac{\sigma_p^2}{\langle p \rangle} = \frac{b}{1 + \eta} + 1 \approx b + 1.$$



## Las ecuaciones

$$\begin{aligned}\dot{r}(t) &= k_r - \gamma_r r(t), \\ \dot{p}(t) &= k_p r(t) - \gamma_p p(t),\end{aligned}$$

pueden ser escritas como

$$\dot{\mathbf{q}} = (A - \Gamma)\mathbf{q}.$$

Donde  $\mathbf{q}^T := (d, r, p)$  y

$$A := \begin{matrix} & \begin{matrix} (d) & (r) & (p) \end{matrix} \\ \begin{matrix} (d) \\ (r) \\ (p) \end{matrix} & \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ k_R & 0 & 0 \\ 0 & k_P & 0 \end{pmatrix} \end{matrix}, \quad \Gamma := \begin{matrix} & \begin{matrix} (d) & (r) & (p) \end{matrix} \\ \begin{matrix} (d) \\ (r) \\ (p) \end{matrix} & \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_R & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_P \end{pmatrix} \end{matrix}.$$

Se puede realizar en general. Si  $\mathbf{q}^T := (q_1, q_2, \dots, q_n)$ , la ecuación maestra queda

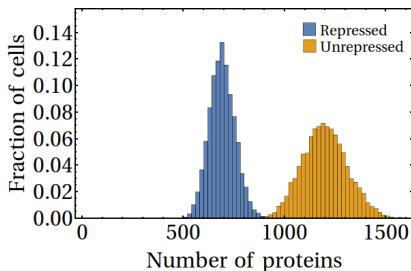
$$\dot{f}_{q_i} = \sum_j [(A_{ij} q_j) (f_{q_{i-1}} - f_{q_i})] + \Gamma_{ii}(q_i + 1) f_{q_{i+1}} - \Gamma_{ii} q_i f_{q_i}.$$

Al realizar todo el procedimiento obtenemos en estado estacionario

$$(\mathbf{A} - \mathbf{\Gamma}) \langle \mathbf{q} \rangle = 0.$$

$$0 = \left( (\mathbf{\Gamma} - \mathbf{A}) \nabla \nabla^T F|_1 - \mathbf{A} \Theta F|_1 \right) + \left( (\mathbf{\Gamma} - \mathbf{A}) \nabla \nabla^T F|_1 - \mathbf{A} \Theta F|_1 \right)^T,$$

$$\Theta_{ij} := \delta_{ij} \frac{\partial}{\partial z_i}.$$



► Ecuación de Hill.

$$k_R = \frac{k_R^{\max}}{1 + (p/K_d)^n}.$$

► Linearizar alrededor del promedio en estado estacionario.

$$k_R \approx k_0 - k_1 p.$$

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ k_0 & 0 & -k_1 \\ 0 & k_P & 0 \end{pmatrix}.$$

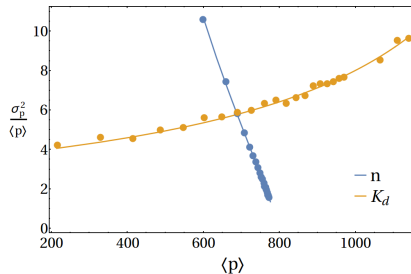
## Promedio

$$\langle p \rangle = \frac{1}{1 + b\phi} \cdot \frac{k_0 b}{\gamma_P}.$$

$$b := \frac{k_P}{\gamma_R}, \quad \eta := \frac{\gamma_P}{\gamma_R}, \quad \phi := \frac{k_1}{\gamma_P}.$$

## Ruido

$$\nu_P = \frac{1 - \phi}{1 + b\phi} \cdot \frac{b}{1 + \eta} + 1.$$



## Ecuación de Langevin - Gen 0

Ecuación determinista con términos de ruido. Para el gen 0

$$\dot{p}_0 = k - \gamma p_0 + \mu_0 + \xi_0.$$

Los términos de ruido cumplen:

$$\langle \mu_0 \rangle = \langle \xi_0 \rangle = 0,$$

$$\langle \mu_0(t) \mu_0(t + \tau) \rangle = 2\gamma(b_0 + 1)\bar{p}_0 \delta(\tau),$$

$$\langle \xi_0(t) \xi_0(t + \tau) \rangle = 2\gamma\eta_G^2 \bar{p}_0^2 \delta(\tau),$$

$$\langle \mu_0(t) \xi_0(t + \tau) \rangle = 0.$$

Luego de hacer el proceso:

$$\eta_0^2 = \frac{b_0 + 1}{\bar{p}_0} + \eta_{0G}^2 := \eta_{0\text{int}}^2 + \eta_{0G}^2$$

## Ec. de Langevin - Gen 1

Ahora para el gen 1

$$\dot{p}_1 = Nf_1(p_0) - \gamma p_1 + \mu_1 + \xi_1$$

Además de las anteriores autocorrelaciones, hay que incluir:

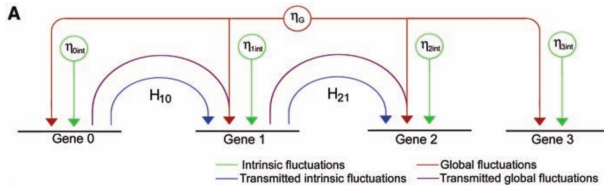
$$\langle \xi_0(t) \xi_1(t + \tau) \rangle = 2\gamma \eta_G^2 \bar{p}_0 \bar{p}_1 \delta(\tau),$$

$$\langle \mu_0(t) \mu_1(t + \tau) \rangle = 0.$$

Se obtiene al final

$$\eta_1^2 = \eta_{1\text{int}}^2 + \frac{1}{2} H_{10}^2 \eta_{0\text{int}}^2 + \eta_G^2 \left( 1 + \frac{1}{2} H_{10}^2 - H_{10} \right) + \frac{1}{2} \eta_N^2$$

# Distintas fuentes de ruido y su propagación



[14].

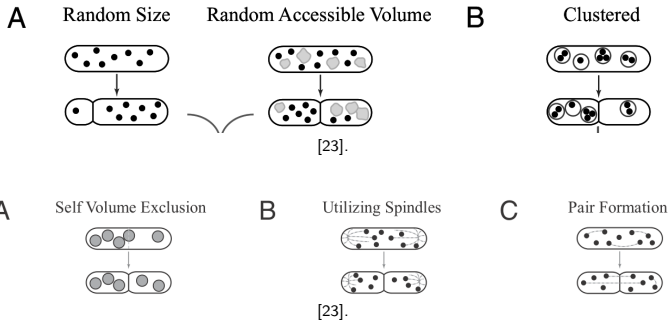
# Ruido por partición

## Random partitioning of molecules at cell division

Dann Huh<sup>a,b</sup> and Johan Paulsson<sup>a,1</sup>

<sup>a</sup>Department of Systems Biology, Harvard University, Boston, MA 02115; and <sup>b</sup>Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University, Cambridge, MA 02138

[23].





## Segregación ordenada y desordenada

Para un componente  $X$ , donde  $L$  y  $R$  copias se segregan a cada hija:

$$Q_X^2 = \frac{\langle (L - R)^2 \rangle}{\langle X \rangle^2}$$

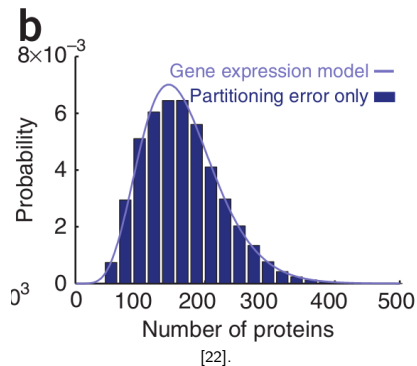
Para segregación independiente:

$$Q_X = \frac{1}{\sqrt{X}}$$

Para los mecanismos considerados

$$Q_X^2 = \frac{A}{X}, \quad \text{donde} \quad \begin{cases} A = 1 & \text{para segregación independiente,} \\ A < 1 & \text{para segregación ordenada,} \end{cases}$$

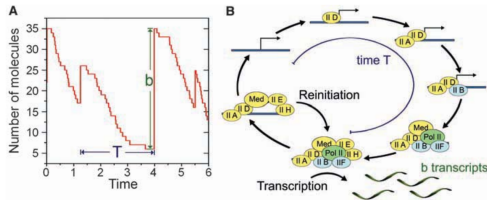
## Consecuencias de errores de partición



# Effects of Molecular Memory and Bursting on Fluctuations in Gene Expression

Juan M. Pedraza<sup>1</sup> and Johan Paulsson<sup>1,2\*</sup>

[19].



[19].

$$\frac{\sigma_p^2}{\langle p \rangle^2} = \frac{1}{\langle p \rangle} + \frac{1}{\langle r \rangle} \cdot \frac{\tau_r}{\tau_r + \tau_p} \cdot \frac{\langle b \rangle (\sigma_T^2 / \langle T \rangle^2 + \sigma_b^2 / \langle b \rangle^2) + 1}{2}$$

## Futuras investigaciones

- ▶ Considerar las no-linealidades.
- ▶ Considerar la dinámica temporal del ruido.
- ▶ Posibilidad de usar herramientas teóricas adicionales.









Pedraza, J. M. *Signal and noise propagation in genetic circuits* Tesis doct. (Massachusetts Institute of Technology, 2006).



Alberts, B. y col. *Molecular Biology of the Cell* (Garland Science, New York, 2008).



Bertsekas, D. P. y Tsitsiklis, J. N. *Introduction to Probability* (Athena Scientific, Belmont, 2008).



Pedraza, J. M. y Paulsson, J. Effects of Molecular Memory and Bursting on Fluctuations in Gene Expression. *Science* **319**, 339-343 (2008).



Raj, A. y van Oudenaarden, A. Nature, Nurture, or Chance: Stochastic Gene Expression and Its Consequences. *Cell* **135**, 216-226 (2008).



Wang, P. y col. Robust Growth of *Escherichia coli*. *Curr. Biol* **20**, 1099-1103 (2010).

Huh, D. y Paulsson, J. Non-genetic heterogeneity from stochastic partitioning at cell division. *Nat. Genet.* **43**, 95-100 (2011).

Huh, D. y Paulsson, J. Random partitioning of molecules at cell division. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **108**, 15004-15009 (2011).

Alberts, B. y col. *Essential Cell Biology* (Garland Science, New York, 2013).

Okumus, B., Fernandez-Lopez, R., Landgraf, D., Huh, D. y Paulsson, J. Microfluidic Assisted Cell Screening. *Biophys. J* **104**, 502a-503a (2013).

