

Modelos estocásticos de circuitos genéticos

Luis Alberto Gutiérrez López

Código: 201213715

Director: Juan Manuel Pedraza Leal

3 de noviembre de 2015

1. Introducción

La estocasticidad o ruido en circuitos genéticos se da debido a las fluctuaciones durante la transcripción, traducción [1] y otros procesos que afectan la expresión genética. Debido a ella, células genéticamente idénticas y expuestas al mismo ambiente presentan variaciones fenotípicas notables [1] [2] [3]. Este ruido ha sido clasificado en dos grupos: intrínseco y extrínseco [2] [4]. El primero hace referencia a la variabilidad inherente a sistemas con componentes discretos y en bajos números, como lo son en este caso el ARN y las proteínas. El segundo hace referencia a factores externos como la variabilidad del ambiente, el crecimiento y la división celular.

Recientes investigaciones han mostrado la enorme importancia que tiene el ruido para los seres vivos, los cuales han adaptado sus circuitos genéticos ya sea para cumplir su función adecuadamente a pesar de la presencia de ruido (robustez) [5], o para aprovecharlo para generar variabilidad [6]. De igual manera, en el desarrollo de circuitos genéticos sintéticos es importante considerar la estocasticidad que dicho circuito podría presentar.

Lo anterior ha motivado al desarrollo de modelos estocásticos de expresión genética en los últimos años. En el trabajo pionero de Thattai y van Oudenaarden, [7] se realizó un modelo linealizado para el ruido intrínseco en la cantidad de ARN y proteínas que puede aplicarse a varios circuitos básicos. También, Pedraza y van Oudenaarden [3] desarrollaron un modelo que incluye el ruido global y mostraron cómo el ruido total se propaga a través de una cascada de regulación.

Los modelos más recientes se han centrado en considerar otros aspectos que podrían modificar las características del ruido. Entre ellos se encuentran el *bursting* en la producción de las moléculas involucradas en la expresión, su senescencia [8] y su repartición

durante la división celular [9] [10]. Una de las conclusiones más importantes que se han obtenido a partir de estos modelos es que al considerar distintos factores, el comportamiento del ruido es similar y por lo tanto lo son también los ajustes de los modelos numéricos y los experimentos. Por lo tanto a partir de las características de las fluctuaciones no se puede saber precisamente cuáles son los mecanismos que las producen.

A pesar de que se han obtenido resultados importantes, la alta no linealidad de las ecuaciones utilizadas para representar la cinética molecular ha obligado a que los modelos realizados sean en su mayoría linealizados alrededor de los puntos fijos, perdiendo así información acerca de la dinámica completa de las fluctuaciones. Sería útil entonces desarrollar modelos estocásticos que no ignoren las no-linealidades, que incluyan la dinámica temporal completa y que integren más factores como el crecimiento y la división celular.

2. Objetivo General

Estudiar detalladamente los principales modelos estocásticos de expresión genética.

3. Objetivos Específicos

- Entender la ecuación maestra, la ecuación de Langevin y el teorema de fluctuación disipación.
- Comprender los modelos linealizados de ruido intrínseco.
- Entender cómo realizar simulaciones estocásticas.
- Analizar cómo se propaga el ruido a través de una cascada de regulación genética.
- Estudiar de qué manera la partición aleatoria de moléculas durante la división celular contribuye al ruido.
- Realizar simulaciones que permitan comparar los resultados exactos con los resultados según los modelos para evaluar la calidad de las aproximaciones realizadas.
- Analizar las distintas maneras mediante las cuales los seres vivos podrían controlar o aprovechar el ruido según los resultados obtenidos.
- Analizar la posibilidad de desarrollar un modelo que considere las no-linealidades y la dinámica temporal de la expresión genética.

4. Metodología

En primer lugar se realizará la revisión bibliográfica de los tópicos necesarios para la comprensión y el desarrollo de los modelos analíticos. Las principales herramientas que se utilizarán son conceptos de probabilidad básica [11], ecuación maestra, ecuación de Langevin y teorema de fluctuación-disipación [12] [13]. También se hará una revisión sobre simulaciones estocásticas, principalmente sobre el algoritmo de Gillespie [14].

Posteriormente se realizarán en detalle los cálculos correspondientes a los modelos, así como las simulaciones pertinentes para corroborar los resultados analíticos y las aproximaciones. Las simulaciones se realizarán utilizando C, Python y Mathematica. Finalmente se analizará la posibilidad de realizar un modelo no linealizado y dinámico.

Se realizarán reuniones semanales con el director para resolver dudas y fijar metas, a medida que se vayan realizando los cálculos se irán incluyendo en el documento.

5. Cronograma

Tareas \ Semanas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	X	X	X													
2		X	X													
3				X	X											
4					X	X										
5					X	X										
6						X	X									
7						X	X									
8								X								
9									X	X						
10									X	X	X					
11												X	X			
12													X	X		
13														X	X	X

- Tarea 1: Estudiar los temas básicos de procesos estocásticos.
- Tarea 2: Calcular el ruido intrínseco para un gen constitutivo en estado estacionario.
- Tarea 3: Hallar el ruido intrínseco para sistemas genéticos básicos en estado estacionario.

- Tarea 4: Estudiar la manera de realizar simulaciones estocásticas.
- Tarea 5: Realizar simulaciones para corroborar el modelo anterior.
- Tarea 6: Calcular el ruido total en los distintos genes pertenecientes a una cascada de regulación.
- Tarea 7: Redactar la fracción del documento necesaria para la entrega del avance.
- Tarea 8: Analizar las maneras en las que los seres vivos pueden controlar el ruido según los resultados obtenidos.
- Tarea 9: Estudiar cómo es afectado el ruido por fenómenos de *bursting* y senescencia en las moléculas involucradas.
- Tarea 10: Analizar las distintas maneras en las que surge ruido debido a la división celular.
- Tarea 11: Estudiar la posibilidad de incluir no-linealidades en los modelos.
- Tarea 12: Estudiar las posibles herramientas que permitan incluir la dinámica temporal del ruido
- Tarea 13: Redactar el documento final.

6. Personas Conocedoras del Tema

- Juan Manuel Pedraza Leal (Departamento de Física, Universidad de los Andes).
- Manu Forero Shelton (Departamento de Física, Universidad de los Andes).
- Alonso Botero Mejía (Departamento de Física, Universidad de los Andes).

Referencias

- [1] Kaern, M., Elston, T. C., Blake, W. J. & Collins, J. J. Stochasticity in gene expression: from theories to phenotypes. *Nat. Rev. Genet.* **6**, 451–464 (2005).
- [2] Elowitz, M. B., Levine, A. J., Siggia, E. D. & Swain, P. S. Stochastic gene expression in a single cell. *Science* **297**, 183–186 (2002).
- [3] Pedraza, J. M. & van Oudenaarden, A. Noise Propagation in Gene Networks. *Science* **307**, 1965–1969 (2005).

- [4] Paulsson, J. Models of stochastic gene expression. *Phys. Life Rev.* **2**, 157–175 (2005).
- [5] Alon, U., Surette, M. G., Barkai, N. & Leibler, S. Robustness in bacterial chemotaxis. *Nature* **397**, 168–171 (1999).
- [6] Arkin, A., Ross, J. & McAdams H. H. Stochastic Kinetic Analysis of Developmental Pathway Bifurcation in Phage λ -Infected Escherichia coli Cells. *Genetics* **149**, 1633–1648 (1998).
- [7] Thattai, M. & van Oudenaarden, A. Intrinsic noise in gene regulatory networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **98**, 8614–8619 (2001).
- [8] Pedraza, J. M. & Paulsson, J. Effects of Molecular Memory and Bursting on Fluctuations in Gene Expression. *Science* **319**, 339–343 (2008).
- [9] Huh, D. & Paulsson, J. Non-genetic heterogeneity from stochastic partitioning at cell division. *Nat. Genet.* **43**, 95–100 (2011).
- [10] Huh, D. & Paulsson, J. Random partitioning of molecules at cell division. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **108**, 15004–15009. (2011).
- [11] Bertsekas, D. P. & Tsitsiklis, J. N. *Introduction to Probability* (Athena Scientific, Belmont, 2008).
- [12] van Kampen, N. G. *Stochastic Processes in Physics and Chemistry* (North-Holland, Amsterdam, 1992).
- [13] Gardiner, C. W. *Handbook of Stochastic Methods for Physics, Chemistry and the Natural Sciences* (Springer, Berlin, 2003).
- [14] Gillespie, D. T. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *J. Phys. Chem.* **81**, 2340–2361 (1977).

Firma del Director