Introducción Ecuación maestra Ecuación de Langevin Gestación y senescencia División celular Referencias

## Modelos estocásticos de circuitos genéticos

Luis Alberto Gutiérrez López

Director: Juan Manuel Pedraza Leal

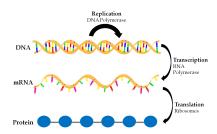
Universidad de los Andes Departamento de Física

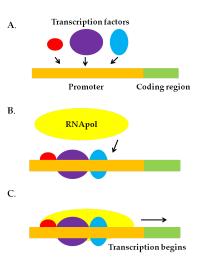
Mayo 24, 2016



#### Introducción

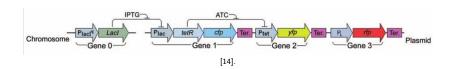
Ecuación maestra Ecuación de Langevin Gestación y senescencia División celular Referencias Expresión genética Circuitos genéticos Ruido en circuitos genéticos Motivaciones para el estudio del ruido





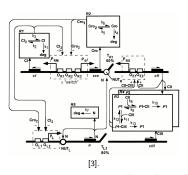
#### Introducción

Ecuación maestra Ecuación de Langevin Gestación y senescencia División celular Referencias Expresión genética Circuitos genéticos Ruido en circuitos genéticos Motivaciones para el estudio del ruid





Tomado de phages.org.



- 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

$$\langle r 
angle_s pprox 5$$
 ARNs  $\langle p 
angle_s pprox 3000$  proteínas

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

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

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

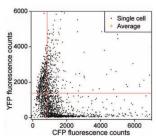


Ecuación maestra Ecuación de Langevin Gestación y senescencia División celular Referencias

Expresión genética Circuitos genéticos Ruido en circuitos genéticos Motivaciones para el estudio del ruido

▶ Los efectos del ruido son muy notorios.





[7], [14].

#### 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

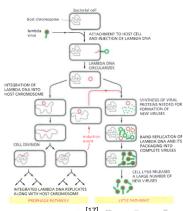
► Estrategias ante el ruido

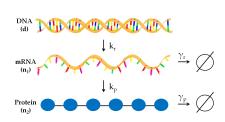
## Robustez



Tomado de: https://en.wikipedia.org/ wiki/Drosophila\_embryogenesis.

### Variabilidad





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

$$(n_{1}-1,n_{2}) \xrightarrow{k_{1}d} (n_{1},n_{2}) \xrightarrow{k_{2}n_{1}} (n_{1},n_{2}) \xrightarrow{k_{3}d} (n_{1}+1,n_{2})$$

$$k_{2}n_{1} \downarrow \gamma_{2}n_{2} \downarrow (n_{1},n_{2}-1)$$

$$(n_{1}-1,n_{2}) \downarrow \gamma_{2}n_{2}$$

 $(n_1, n_2 + 1)$ 

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

Gestación v senescencia División celular

## **Promedio**

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

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

$$b \coloneqq \frac{k_P}{\gamma_R}$$

## Ruido

$$u_r = rac{\sigma_r^2}{\langle r 
angle} = 1.$$

$$u_p = rac{\sigma_p^2}{\langle p \rangle} = rac{b}{1+\eta} + 1 pprox b + 1.$$

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

#### Las ecuaciones

$$\dot{r}(t) = k_r - \gamma_r r(t),$$
  

$$\dot{p}(t) = k_p r(t) - \gamma_p p(t),$$

pueden ser escritas como

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

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

$$A := \begin{array}{cccc} (d) & (r) & (p) & & & (d) & (r) & (p) \\ (d) & 0 & 0 & 0 \\ k_R & 0 & 0 \\ (p) & 0 & k_P & 0 \end{array} \right), \qquad \Gamma := \begin{array}{cccc} (d) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_P \end{array} \right).$$

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

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

Al realizar todo el procedimiento obtenemos en estado estacionario

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

$$\begin{split} \mathbf{0} &= \left( \left( \mathbf{\Gamma} - \mathbf{A} \right) \nabla \nabla^T F|_1 - \mathbf{A} \Theta F|_1 \right) + \left( \left( \mathbf{\Gamma} - \mathbf{A} \right) \nabla \nabla^T F|_1 - \mathbf{A} \Theta F|_1 \right)^T, \\ \Theta_{ij} &:= \delta_{ij} \frac{\partial}{\partial z_i}. \end{split}$$

Ecuación de Langevin Gestación y senescencia División celular Referencias

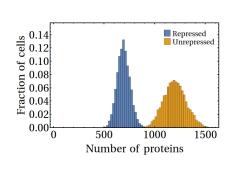
► Ecuación de Hill.

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

► 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

## Ruido

$$\langle p \rangle = rac{1}{1+b\phi} \cdot rac{k_0 b}{\gamma_p}.$$
  $u_p = rac{1-\phi}{1+b\phi} \cdot rac{b}{1+\eta} + 1.$   $b \coloneqq rac{k_P}{\gamma_R}, \quad \eta \coloneqq rac{\gamma_P}{\gamma_R}, \quad \phi \coloneqq rac{k_1}{\gamma_P}.$ 

$$\frac{\sigma_{\rm p}^2}{(p)} = 6$$

$$\frac{\sigma_{\rm p}^2}{4} = 6$$

$$\frac{-n}{-K_d}$$

600

**(p)** 

800

400

200

1000

## 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

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

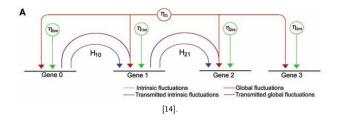
Además de las anteriores autocorrelaciones, hay que incluir:

$$\langle \xi_0(t)\xi_1(t+\tau)\rangle = 2\gamma \eta_G^2 \bar{p}_0 \bar{p}_1 \delta(\tau),$$
$$\langle \mu_0(t)\mu_1(t+\tau)\rangle = 0.$$

Se obtiene al final

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

# Distintas fuentes de ruido y su propagación



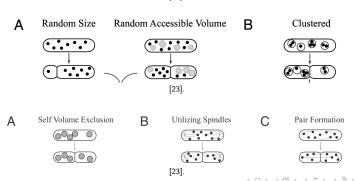
# Ruido por partición

## Random partitioning of molecules at cell division

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

\*Department of Systems Biology, Harvard University, Boston, MA 02115; and bDepartment 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:

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

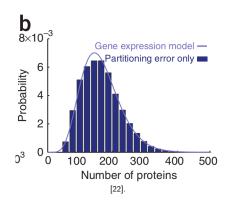
Para segregación independiente:

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

Para los mecanismos considerados

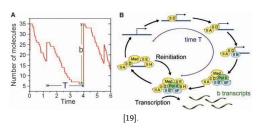
$$Q_X^2 = \frac{A}{X}, \quad \text{donde} \quad \begin{cases} A = 1 & \text{para segregación independiente,} \\ A < 1 & \text{para segregación ordenada,} \end{cases}$$

# Consecuencias de errores de partición



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

Juan M. Pedraza $^1$  and Johan Paulsson $^{1,2\star}$  [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.

- Gillespie, D. T. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *J. Phys. Chem.* **81**, 2340-2361 (1977).
- Van Kampen, N. G. Stochastic Processes in Physics and Chemistry (North-Holland, Amsterdam, 1992).
- Arkin, A., Ross, J. y McAdams, H. H. Stochastic Kinetic Analysis of Developmental Pathway Bifurcation in Phage λ-Infected Escherichia coli Cells. *Genetics* **149**, 1633-1648 (1998).
- Alon, U., Surette, M. G., Barkai, N. y Leibler, S. Robustness in bacterial chemotaxis. *Nature* **397**, 168-171 (1999).
- McAdams, H. H. y Arkin, A. It's a noisy business! Genetic regulation at the nanomolar scale. *Trends Genet.* **15**, 65-69 (1999).



Thattai, M. y van Oudenaarden, A. Intrinsic noise in gene regulatory networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **98**, 8614-8619 (2001).



Elowitz, M. B., Levine, A. J., Siggia, E. D. y Swain, P. S. Stochastic gene expression in a single cell. *Science* **297**, 183-186 (2002).



Gardiner, C. W. Handbook of Stochastic Methods for Physics, Chemistry and the Natural Sciences (Springer, Berlin, 2003).



Paulsson, J. Summing up the noise in gene networks. *Nature* **427**, 415-418 (2004).



Golding, I., Paulsson, J., Zawilski, S. M. y Cox, E. C. Real time Kinetics of Gene Activity in Individual Bacteria. *Cell* **123**, 1025-1036 (2005).



- Kussell, E. y Leibler, S. Phenotypic Diversity, Population Growth, and Information in Fluctuationg Environments. *Science* **309**, 2075-2078 (2005).
- Paulsson, J. Models of stochastic gene expression. *Phys. Life Rev.* **2**, 157-175 (2005).
- Pedraza, J. M. y van Oudenaarden, A. Noise Propagation in Gene Networks. *Science* **307**, 1965-1969 (2005).
- Alon, U. An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits (Chapman y Hall/CRC, Boca Raton, 2006).



- 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).



- 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).

Introducción Ecuación maestra Ecuación de Langevin Gestación y senescencia División celular Referencias



Tanouchi, Y. y col. A noisy linear map underlies oscillations in cell size and gene expression in bacteria. *Nature* **523**, 357-360 (2015).