Modelos de ruido intrínseco en circuitos genéticos

Luis Alberto Gutiérrez López

Universidad de los Andes
Departamento de Física
Seminario de Biofísica

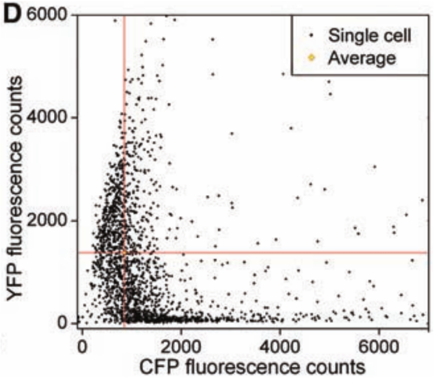
Septiembre 1 de 2015

Introducción

- Fluctuaciones aleatorias en expresión genética.
- En transcripción y traducción: Colisiones aleatorias entre moléculas que se encuentran en bajo número.
- Otros factores como la división celular, la disposición de los organelos, la variablidad del ambiente y el ciclo celular.

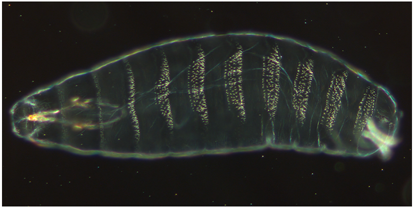
$$\eta_X = \frac{\sigma_X}{\langle X \rangle}.$$

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



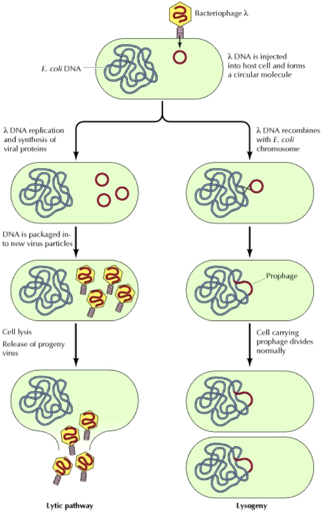
[Pedraza & van Oudenaarden, 2005].

Robustez



Tomado de: https://en.wikipedia.org/wiki/Drosophila_embryogenesis.

Variabilidad



[Cooper, 2000].

Intrinsic noise in gene regulatory networks

Mukund Thattai and Alexander van Oudenaarden*

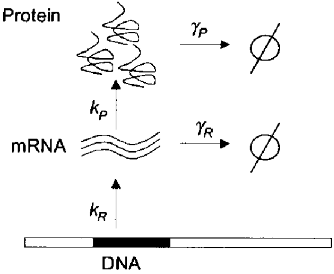
Department of Physics, Room 13-2010, Massachusetts Institute of Technology, 77 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139

Edited by Peter G. Wolynes, University of California at San Diego, La Jolla, CA, and approved May 18, 2001 (received for review December 12, 2000)

[Thattai & van Oudenaarden, 2001].

Suposiciones

- Las interacciones con factores de transcripción se consideran en equilibrio.
- La tasa de producción de ARN es cte., así como la de producción de proteínas por cada ARN.
- Los ribosomas se pueden unir al RNA casi inmediatamente inicia la transcripción.
- Tasas de decaimiento γ_R y γ_P.



[Thattai & van Oudenaarden, 2001].

Ecuaciones deterministas

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

$$f_{r,p} \xrightarrow{k_R} f_{r+1,p}$$

$$f_{r,p} \xrightarrow{rk_P} f_{r,p+1}$$

$$f_{r,p} \xrightarrow{r\gamma_R} f_{r-1,p}$$

$$f_{r,p} \xrightarrow{p\gamma_P} f_{r,p-1}$$

[Thattai & van Oudenaarden, 2001].

Ecuación maestra

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

Un sólo gen - Resultados

Promedio

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

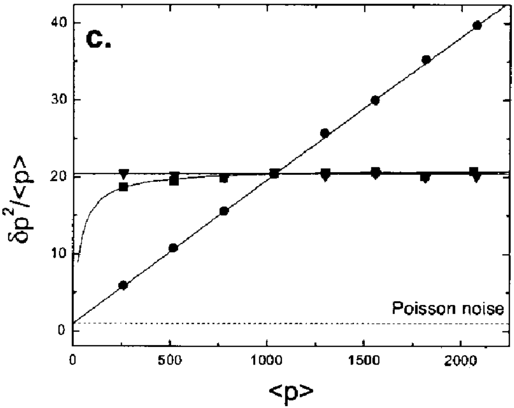
$$\langle p \rangle = \frac{k_R b}{\gamma_P}.$$

Ruido

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

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

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



[Thattai & van Oudenaarden, 2001].

Figure : Círculos: varía b. Triángulos: varía k_R. Cuadros: varía γ_R. Línea sólida: ecuaciones. Símbolos: simulaciones.

$$\nu_p = \frac{b}{1+\eta} + 1 \approx b + 1; \quad b = \frac{k_P}{\gamma_R}, \quad \eta = \frac{\gamma_P}{\gamma_R}.$$

Generalización

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

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

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

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

Se puede realizar en general. Si $\mathbf{x}^T := (q_1, q_2, \ldots, q_n)$,

$$f_{q_i} \xrightarrow{k_i^+(q_j)} f_{q_i+1}$$

$$f_{q_i} \xrightarrow{k_i^-(q_j)} f_{q_i-1}$$

$$k_i^+(q_j) = \Sigma_j A_{ij} q_j \qquad k_i^-(q_j) = \Sigma_j \Gamma_{ij} q_j$$

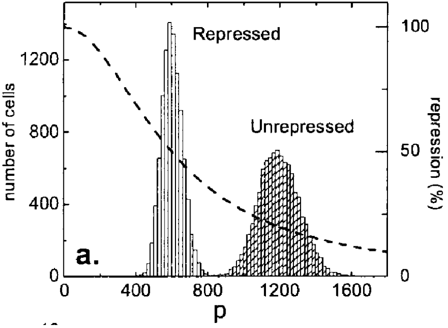
[Thattai & van Oudenaarden, 2001].

la ecuación maestra queda

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

Autorregulación - Modelo

[Thattai & van Oudenaarden, 2001].



[Thattai & van Oudenaarden, 2001].

- Ecuación de Hill.

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

- Linearizar alrededor del promedio en estado estacionario.

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

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

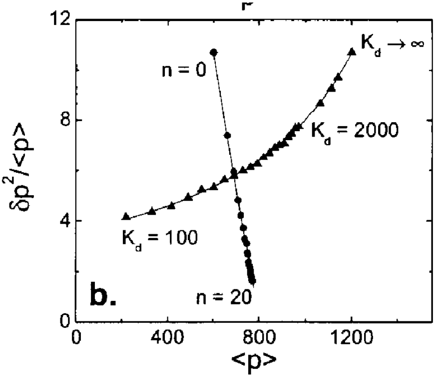
Promedio

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

Ruido

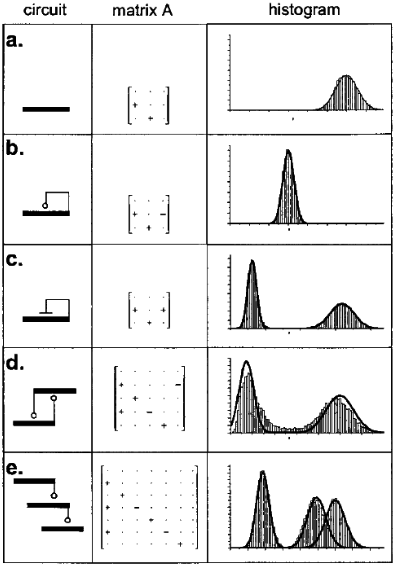
$$\nu_p = \frac{1-\phi}{1+b\phi} \cdot \frac{b}{1+\eta} + 1.$$

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



[Thattai & van Oudenaarden, 2001].

En general



[Thattai & van Oudenaarden, 2001].

- Posibilidad de biestabilidad.
- Linearizar alrededor de cada punto de equilibrio.

Problemas

- Hay muchas otras fuentes de ruido que no se consideran.
- Modelo linearizado.
- No sirve para explicar el comportamiento lejos de los puntos fijos si el sistema es no lineal.

Referencias

Thattai, M. & van Oudenaarden, A. (2001).
Intrinsic noise in gene regulatory networks.
PNAS 98(15), 8614 – 8619.

Kaern, M., Elston, T. C., Blake, W. J. & Collins, J. J. (2005).
Stochasticity in gene expression: from theories to phenothypes.
Nat Rev Genet 6(6), 451 – 464.

Pedraza, J. M. & van Oudenaarden, A. (2005).
Noise Propagation in Gene Networks.
Science 307, 1965 – 1969.

Cooper, G. M. (2000).
The Cell, A Molecular Approach. 2nd Edition.
Sunderland (MA): Sinauer Associates.