

LVIII Szkoła Matematyki Poglądowej

Analogie w modelach ekspresji genów

Marta Tyran-Kamińska
Instytut Matematyczny PAN
Uniwersytet Śląski

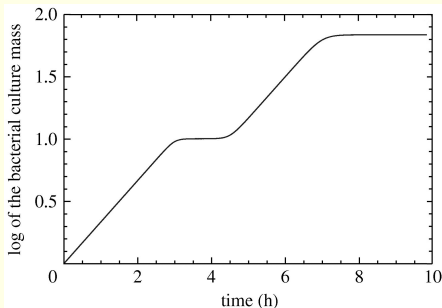
24-28 sierpnia 2018, Wola Ducka

Plan

- ◇ Wzrost bakterii
- ◇ Ekspresja genów
- ◇ Regulacja transkrypcji
- ◇ Proste modele matematyczne

Wzrost bakterii

- ◇ Bakterie *E. coli* wykorzystują **glukozę** jako źródło węgla i energii.
- ◇ Gdy brakuje glukozy - mogą wykorzystywać **laktozę**.



diauxic growth - Monod (1940)

Regulacja ekspresji genów u bakterii

- ◇ Gdy w pożywce jest obecna laktoza bakterie wytwarzają znaczne ilości enzymu β -galaktozydazy.
- ◇ Obserwuje się wtedy też zwiększoną syntezę dwóch innych białek: permeazy i transacetylazy.
- ◇ β -galaktozydaza hydrolizuje laktozę do galaktozy i glukozy; permeaza reguluje transport laktozy przez błonę komórkową.
- ◇ Gdy brak laktozy powstaje tylko kilka molekuł każdego z enzymów.

Nagroda Nobla z Fizjologii lub Medycyny 1965

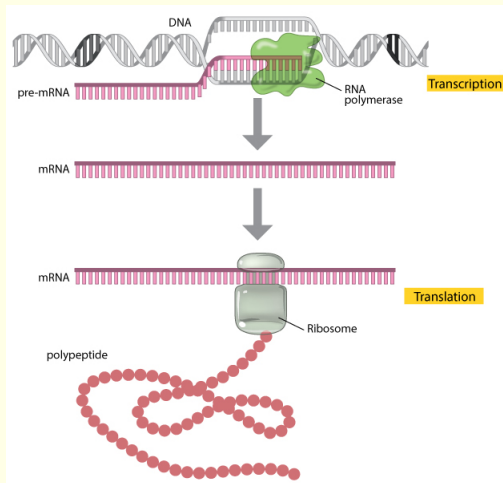
François Jacob, André Lwoff oraz Jacques Monod



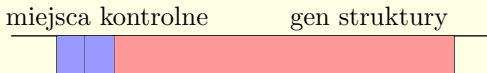
„za odkrycia dotyczące genetycznej kontroli enzymów i syntezy wirusów”

Copyright © The Nobel Foundation

Od DNA poprzez mRNA do białka



Regulacja transkrypcji



- ◇ **gen struktury** - fragment DNA kodujący białko;
- ◇ **miejsca kontrolne** - miejsca wiążące polimerazę RNA (**promotory**) czy białka regulatorowe (**operatory**);
- ◇ białka regulatorowe rozpoznające miejsca kontrolne: **aktywator** stymuluje transkrypcję genu struktury, **represor** blokuje inicjację transkrypcji genu struktury.

Ekspresja konstytutywna (bez regulacji)

Gen kodujący białko podlega ekspresji cały czas



Najprostszy model:

transkrypcja jest reakcją zerowego rzędu,

translacja - reakcją pierwszego rzędu,

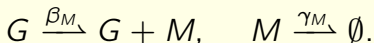
mRNA oraz białko podlegają degradacji (rozpadowi) zgodnie z reakcją pierwszego rzędu.

Reakcje chemiczne - równania kinetyczne

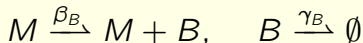
Prawo działania mas:

szybkość reakcji jest wprost proporcjonalna do iloczynu stężeń substancji reagujących.

Powstawanie i degradacja mRNA (M):

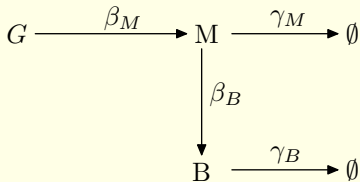


Powstawanie i degradacja białka (B):

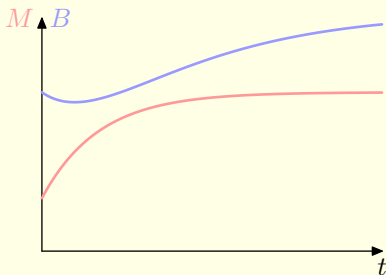
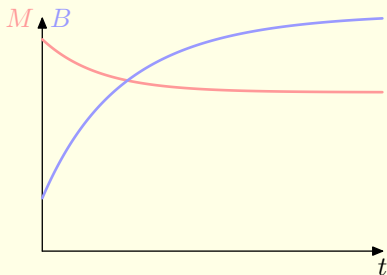


$$\frac{d[M]}{dt} = \beta_M - \gamma_M[M], \quad \frac{d[B]}{dt} = \beta_B[B] - \gamma_B[B].$$

Ekspresja konstytutywna



$$\begin{aligned} \frac{d[M]}{dt} &= \beta_M - \gamma_M[M], \\ \frac{d[B]}{dt} &= \beta_B[M] - \gamma_B[B], \end{aligned}$$



Ekspresja konstytutywna

Szukamy rozwiązań stacjonarnych

$$\frac{d[M]}{dt} = \beta_M - \gamma_M[M],$$

$$\frac{d[B]}{dt} = \beta_B M - \gamma_B[B],$$

rozwiązując

$$\frac{d[M]}{dt} = 0, \quad \frac{d[B]}{dt} = 0.$$

Wszystkie rozwiązania nieujemne są zbieżne do rozwiązań stacjonarnych

$$M^* = \frac{\beta_M}{\gamma_M}, \quad B^* = \frac{\beta_B}{\gamma_B} M^*.$$

Reakcje chemiczne - łańcuchy Markowa

$M(t)$ - ilość cząsteczek mRNA w chwili t

$$\Pr(M(t + \Delta t) = m + 1 | M(t) = m) = \beta_M \Delta t + o(\Delta t)$$

$$\Pr(M(t + \Delta t) = m - 1 | M(t) = m) = \gamma_M m \Delta t + o(\Delta t)$$

$$\Pr(M(t + \Delta t) = m | M(t) = m) = 1 - (\gamma_M m + \beta_M) \Delta t + o(\Delta t)$$

$$\Pr(M(t + \Delta t) = m + k | M(t) = m) = o(\Delta t), \quad |k| > 1.$$

Jak wygląda rozkład $M(t)$?

Wyznaczamy równanie na $P_1(m, t) = \Pr(M(t) = m)$.

Reakcje chemiczne - łańcuchy Markowa

$$\Pr(M(t + \Delta t) = m)$$

$$= \sum_k \Pr(M(t + \Delta t) = m | M(t) = k) \Pr(M(t) = k)$$

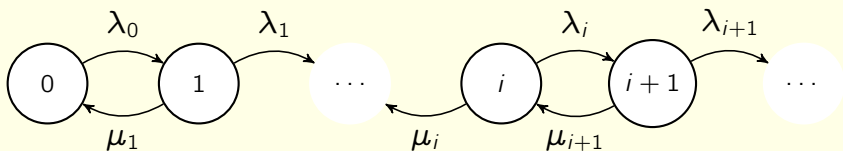
$$m \xrightarrow{\beta_M} m + 1, \quad m \xrightarrow{\gamma_M m} m - 1,$$

$$P_1(m, t + \Delta t) = (1 - (\gamma_M m + \beta_M)\Delta t)P_1(m, t)$$

$$+ \gamma_M(m + 1)\Delta t P_1(m + 1, t) + \beta_M\Delta t P_1(m - 1, t) + o(\Delta t)$$

Procesy urodzin i śmierci

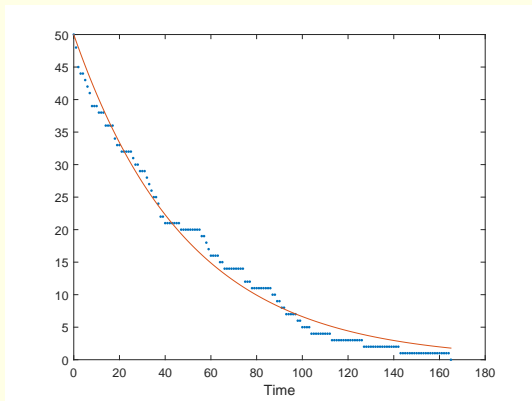
$$\frac{d}{dt}P_1(m, t) = \gamma_M(m+1)P_1(m+1, t) - \gamma_M m P_1(m, t) + \beta_M P_1(m-1, t) - \beta_M P_1(m, t)$$



Powstawanie i degradacja mRNA ($M(t)$): proces urodzin i śmierci z intensywnościami $\lambda_m = \beta_M$, $\mu_m = \gamma_M m$.

Degradacja mRNA

$$\beta_M = 0 \quad t \mapsto M(t) \quad \text{i} \quad t \mapsto [M](t), \quad \frac{d[M]}{dt} = -\gamma_M[M]$$



Degradacja mRNA

$$\mathbb{E}(M(t)) = \sum_{m=0}^{\infty} m \Pr(M(t) = m)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \Pr(M(t) = m) &= \gamma_M(m+1) \Pr(M(t) = m+1) \\ &\quad - \gamma_M m \Pr(M(t) = m) \end{aligned}$$

$$\frac{d}{dt} \mathbb{E}(M(t)) = \sum_{m=0}^{\infty} \gamma_M(m+1)^2 \Pr(M(t) = m+1)$$

$$- \sum_{m=0}^{\infty} \gamma_M(m+1) \Pr(M(t) = m+1) - \sum_{m=0}^{\infty} \gamma_M m^2 \Pr(M(t) = m)$$

Ekspresja konstytutywna - łańcuch Markowa

$$\begin{aligned} m &\xrightarrow{\beta_M} m+1, & m &\xrightarrow{\gamma_M m} m-1, \\ n &\xrightarrow{\beta_B n} n+1, & n &\xrightarrow{\gamma_B n} n-1. \end{aligned}$$

Wtedy $P(m, n, t) = \Pr(M(t) = m, B(t) = n)$ spełnia

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} P(m, n, t) = & \gamma_M(m+1)P(m+1, n, t) - \gamma_M m P(m, n, t) \\ & + \beta_M P(m-1, n, t) - \beta_M P(m, n, t) \\ & + \gamma_B(n+1)P(m, n+1, t) - \gamma_B n P(m, n, t) \\ & + \beta_B m P(m, n-1, t) - \beta_B m P(m, n, t) \end{aligned}$$

Ekspresja konstytutywna - łańcuch Markowa

Istnieje jedyny rozkład stacjonarny $P^*(m, n)$

$$\Pr(M(t) = m, B(t) = n) \longrightarrow P^*(m, n), \quad t \rightarrow \infty.$$

Rozkład stacjonarny mRNA jest rozkładem Poissona z parametrem $\rho = \beta_M/\gamma_M$:

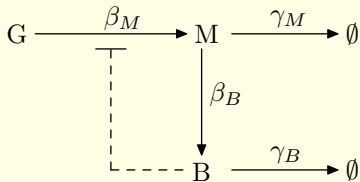
$$\Pr(M(t) = m) \longrightarrow \frac{\rho^m}{m!} e^{-\rho}.$$

Wartości oczekiwane spełniają równania kinetyczne

$$\mathbb{E}(M(t)) = [M](t) \quad \text{oraz} \quad \mathbb{E}(B(t)) = [B](t).$$

Ekspresja regulowana (autorepresja)

Ekspresja genu regulowana przez kodowane białko



$$\frac{d[M]}{dt} = \beta_M[G] - \gamma_M[M],$$
$$\frac{d[B]}{dt} = \beta_B[M] - \gamma_B[B],$$

gdzie

$$[G] = \varphi([B]) = \beta \frac{[O]}{[O]_{tot}}, \quad [O]_{tot} = [O] + [OB],$$

O - operator, OB - do operatora przyłączone białko.

Ekspresja regulowana

Zmieniamy zmienne ($[M], [B]$) na (x_1, x_2) tak aby

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= \gamma_{x_1} (\kappa_d f(x_2) - x_1), \\ \frac{dx_2}{dt} &= \gamma_{x_2} (x_1 - x_2),\end{aligned}$$

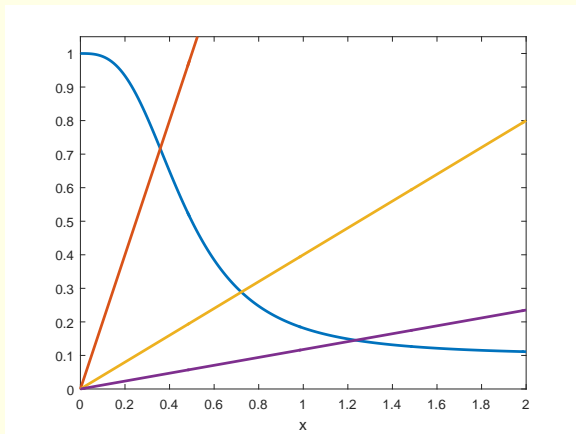
gdzie $\gamma_{x_1}, \gamma_{x_2}, \kappa_d > 0$ oraz

$$f(x) = \frac{1 + x^n}{\Lambda + \Delta x^n}, \quad (\Lambda < \Delta \text{ autorepresja})$$

Rozwiązanie stacjonarne jest rozwiązaniem równania

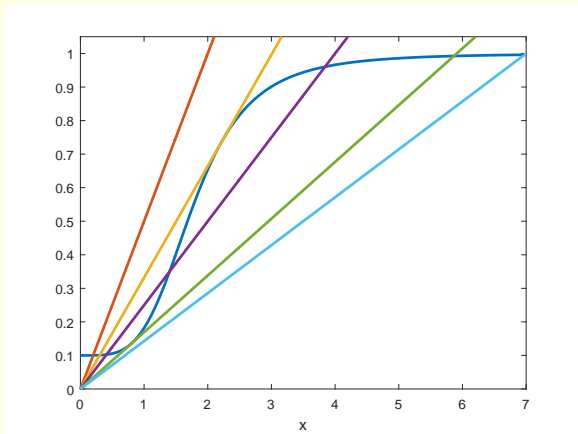
$$x_2 = x_1, \quad x_1 = \kappa_d f(x_2).$$

Istnienie rozwiązań stacjonarnych



wykresy $x \mapsto \frac{x}{\kappa_d}$ oraz $x \mapsto f(x)$, autorperesja

Istnienie rozwiązań stacjonarnych

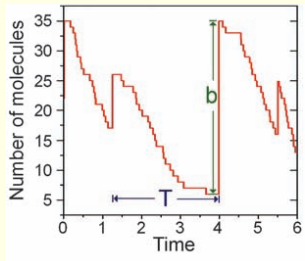
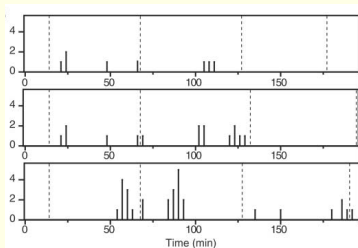


wykresy $x \mapsto \frac{x}{K_d}$ oraz $x \mapsto f(x)$, autoaktywacja

Transkrypcyjny/translacyjny bursting

Eksperymentalnie zaobserwowano, że

- ◇ DNA/mRNA podlega transkrypcji/translacji w sposób nieciągły,



Yu, Xiao, Ren, Lao, Xie (2006) Science;

Cai, Friedman, Xie: (2006) Nature;

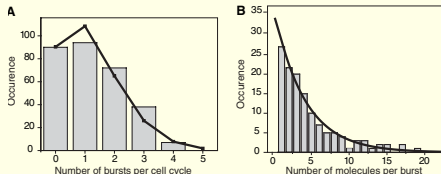
Golding, Paulsson, Zawilski, Cox: (2005) Cell;

Transkrypcyjny/translacyjny bursting

- ◇ częstotliwość burstingu zależy od stężenia molekuł
- ◇ amplituda produkcji molekuł poprzez bursting ma rozkład wykładniczy z gęstością

$$h(y) = \frac{1}{b} e^{-y/b},$$

gdzie b jest średnią wielkością 'burstów'



Yu, Xiao, Ren, Lao, Xie (2006) Science

Dynamika z burstingiem

- ◇ Zastępujemy układ równań różniczkowych

$$\frac{dx_1}{dt} = \gamma_{x_1} (\kappa_d f(x_2) - x_1), \quad \frac{dx_2}{dt} = \gamma_{x_2} (x_1 - x_2),$$

układem stochastycznym

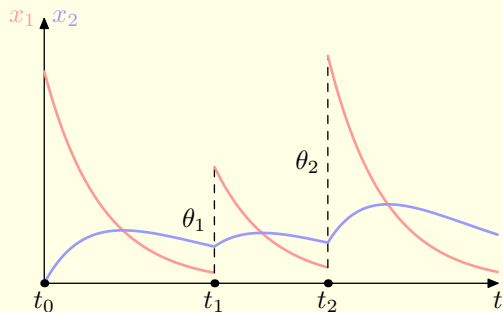
$$\frac{dx_1}{dt} = -\gamma_{x_1} x_1 + \Xi(h, \varphi(x_2)), \quad \frac{dx_2}{dt} = \gamma_{x_2} (x_1 - x_2),$$

- ◇ $\Xi(h, \varphi)$ jest skokowym procesem Markowa, w którym skoki pojawiają się z intensywnością $\varphi = \gamma_{x_1} \kappa_b f$, ich wielkość ma rozkład zgodny z gęstością h .

Dynamika z burstingiem

Transkrypcja następuje w losowych momentach $t_0 < t_1 < t_2 < \dots$, a pomiędzy nimi proces przebiega zgodnie z

$$\frac{dx_1}{dt} = -\gamma_{x_1} x_1, \quad \frac{dx_2}{dt} = \gamma_{x_2} (x_1 - x_2).$$



$$\Pr(\theta_1 > x_1) = e^{-x_1/b}$$

$$\Pr(t_1 - t_0 > t) = e^{-\int_0^t \varphi(x_2(s)) ds}$$

Model zredukowany - model Friedmana

- ◇ Tempo degradacji mRNA jest dużo większe niż białka.
- ◇ Wtedy $x_1 \approx \kappa_d f(x_2)$ i dwa równania

$$\frac{dx_1}{dt} = \gamma_{x_1} (\kappa_d f(x_2) - x_1), \quad \frac{dx_2}{dt} = \gamma_{x_2} (x_1 - x_2),$$

redukujemy do jednego

$$\frac{dx}{dt} = \gamma (\kappa_d f(x) - x),$$

- ◇ W obecności burstingu otrzymujemy

$$\frac{dx}{dt} = -\gamma x + \Xi(h, \varphi(x)), \quad \varphi(x) = \gamma \kappa_b f(x).$$

Model Friedmana

Białko podlega degradacji: $x'(t) = -\gamma x(t)$;
powstaje w losowych momentach $0 < t_1 < t_2 < \dots$;
częstotliwość powstawania białka $\varphi(x) = \gamma \kappa_b f(x)$.

Gęstość $P(x, t)$ zmiennej losowej $x(t)$ spełnia

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = \gamma \frac{\partial (xP(x, t))}{\partial x} - \varphi(x)P(x, t) + \int_0^x \varphi(y)P(y, t)h(x-y)dy.$$

Model Friedmana - rozkład stacjonarny

Rozwiązanie stacjonarne $P^*(x)$ spełnia

$$\frac{d(\gamma x P^*(x))}{dx} = \varphi(x) P^*(x) - \int_0^x \varphi(y) P^*(y) \frac{1}{b} e^{-(x-y)/b} dy.$$

Po odcałkowaniu dostajemy

$$\frac{d(\gamma x P^*(x))}{dx} = \varphi(x) P^*(x) - \frac{1}{b} \gamma x P^*(x).$$

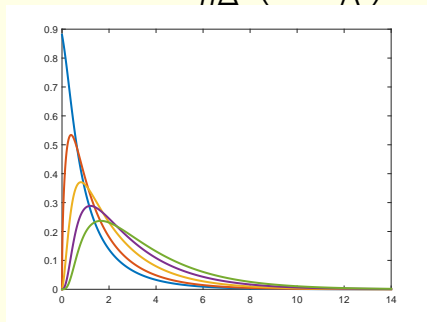
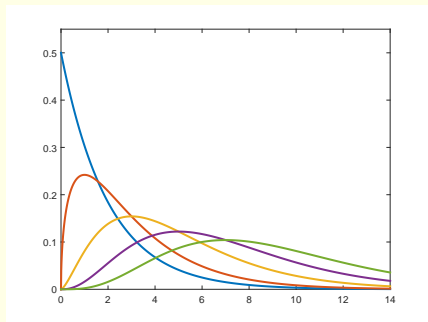
Rozwiązaniem jest

$$P^*(x) = \frac{1}{\gamma x} \exp \int^x \left(\frac{\varphi(y)}{\gamma y} - \frac{1}{b} \right) dy.$$

Model Friedmana - rozkłady stacjonarne

Rozkład stacjonarny ma gęstość postaci

$$P_*(x) = C e^{-x/b} x^{\kappa_b \Lambda^{-1} - 1} (\Lambda + \Delta x^n)^\theta, \quad \theta = \frac{\kappa_b}{n\Delta} \left(1 - \frac{\Delta}{\Lambda} \right),$$

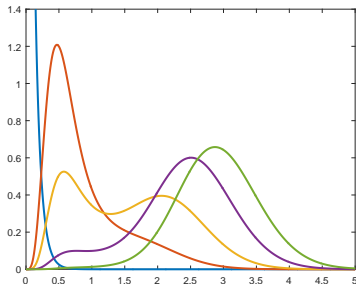
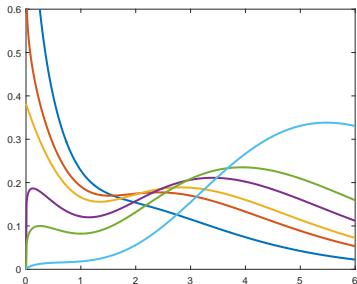


rozkłady stacjonarne ilości białka: $b = 2$, $\Lambda = 1$, $\Delta = 1$ i $\Delta = 3$

Model Friedmana - rozkłady stacjonarne

Rozkład stacjonarny ma gęstość postaci

$$P_*(x) = \mathcal{C} e^{-x/b} x^{\kappa_b \Lambda^{-1} - 1} (\Lambda + \Delta x^n)^\theta, \quad \theta = \frac{\kappa_b}{n\Delta} \left(1 - \frac{\Delta}{\Lambda} \right),$$



rozkłady stacjonarne ilości białka, gdy $\Delta < \Lambda$

Model dyskretny

- ◇ Dla $x \in \{0, 1, \dots\}$ możliwe zmiany ilości molekuł są postaci

$$x \xrightarrow{\varphi(x)} x + k, \quad x \xrightarrow{\gamma(x)} x - 1,$$

- ◇ k jest wybrane losowo, niezależnie od aktualnej ilości molekuł, zgodnie z rozkładem $h = (h(k))_{k \geq 0}$, gdzie $\sum_{k=0}^{+\infty} h(k) = 1$, $h(k) \geq 0$, $k \geq 0$, $h(0) = 0$;
- ◇ $\gamma(x)$, $\varphi(x)$ są intensywnościami spełniającymi

$$\varphi(0) > 0, \quad \gamma(0) = 0, \quad \gamma(x) > 0, \quad \varphi(x) \geq 0, \quad x = 1, 2, \dots$$

Model dyskretny

Niech $P(x, t)$ będzie prawdopodobieństwem, że w chwili t jest x cząsteczek białka. Wtedy

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = \gamma(x+1)P(x+1, t) - \gamma(x)P(x, t) - \varphi(x)P(x, t) + \sum_{y=0}^x \varphi(y)P(y, t)h(x-y), \quad x = 0, 1, \dots$$

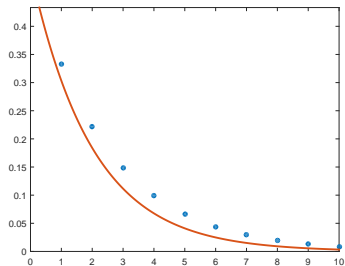
Degradacja białka opisywana jest procesem śmierci z intensywnościami $\gamma(x)$, $x = 0, 1, 2, \dots$

Model dyskretny

Założmy, że h jest rozkładem geometrycznym

$$h(k) = (1 - q)q^{k-1}, \quad k = 1, 2, \dots, \quad q \in (0, 1),$$

dyskretny odpowiednik rozkładu wykładniczego



$$\Pr(\theta > x) = q^x$$

$$\Pr(\theta > x + y | \theta > y) = \Pr(\theta > x)$$

Model dyskretny - rozkłady stacjonarne

Rozkład stacjonarny $P_* = (P_*(x))_{x \geq 0}$ jest postaci

$$P_*(x) = \frac{P_*(0)\varphi(0)}{\gamma(x)} \prod_{k=1}^{x-1} \frac{\varphi(k) + q\gamma(k)}{\gamma(k)}, \quad x = 1, 2, \dots$$

Niech $\gamma(x) = \gamma x$, $x \geq 1$, z $\gamma > 0$ oraz

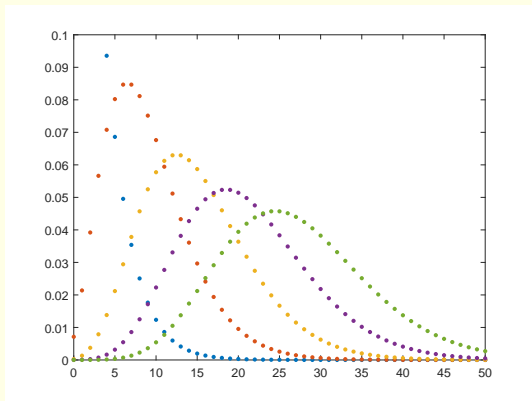
$$\varphi(x) = \lambda \frac{1 + \Theta x^n}{\Lambda + \Delta x^n},$$

gdzie $\lambda, \Theta, \Lambda, \Delta, n$ są stałymi.

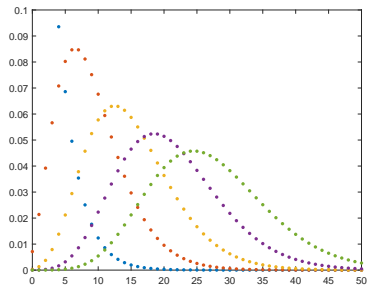
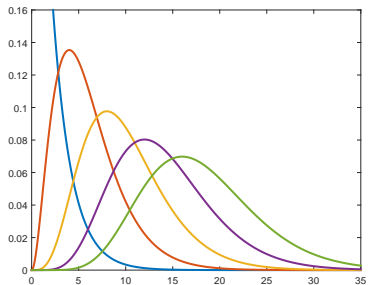
Ujemny rozkład dwumianowy

$$P^*(x) = \frac{(r)_x}{x!} q^x (1-q)^r, \quad x = 0, 1, \dots \text{ gdzie } r = \frac{\lambda}{q\gamma}$$

$$(r)_x = r(r+1) \dots (r+x-1), \quad (r)_0 = 1, \quad \varphi(x) = \lambda.$$



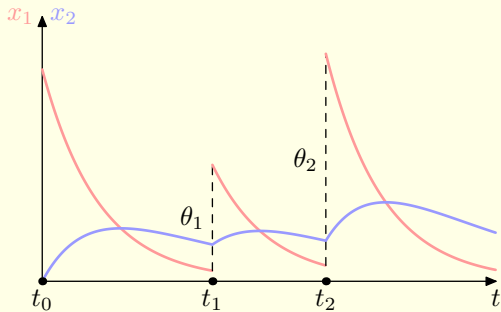
Rozkład gamma - ujemny rozkład dwumianowy



Jakie rozkłady stacjonarne dla

Transkrypcja następuje w losowych momentach $t_0 < t_1 < t_2 < \dots$, a pomiędzy nimi proces przebiega zgodnie z

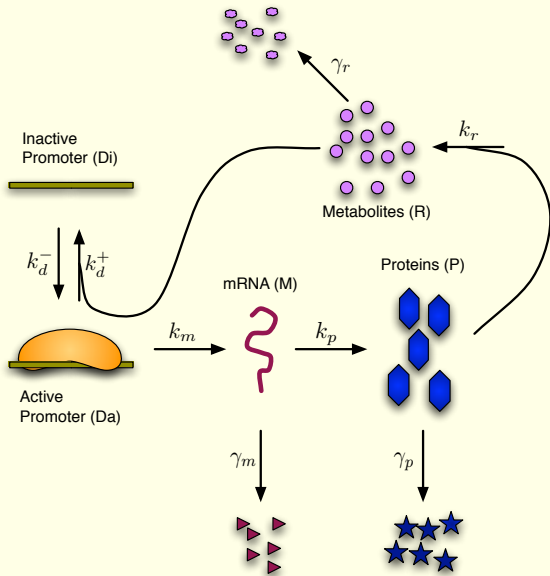
$$\frac{dx_1}{dt} = -\gamma_{x_1} x_1, \quad \frac{dx_2}{dt} = \gamma_{x_2} (x_1 - x_2).$$



$$\Pr(\theta_1 > x_1) = e^{-x_1/b}$$

$$\Pr(t_1 - t_0 > t) = e^{-\int_0^t \varphi(x_2(s)) ds}$$

Jakie rozkłady stacjonarne dla



$$n_D \in \{0, 1\}$$

$$0 \xrightarrow{k_d^-(1-n_D)} 1$$

$$1 \xrightarrow{k_d^+n_D n_R} 0$$

$$n_M \xrightarrow{k_m n_D} n_M + 1$$

$$n_M \xrightarrow{\gamma_m n_M} n_M - 1$$

$$n_P \xrightarrow{k_p n_M} n_P + 1$$

$$n_P \xrightarrow{\gamma_p n_P} n_P - 1$$


$$n_R \xrightarrow{k_r n_P} n_R + 1$$

$$n_R \xrightarrow{\gamma_r n_R} n_R - 1$$

Lecture Notes on Mathematical Modelling
in the Life Sciences

Michael C. Mackey
Moisés Santillán
Marta Tyran-Kamińska
Eduardo S. Zeron

Simple Mathematical Models of Gene Regulatory Dynamics

 Springer