

BioFizMat 5

Bistabilny przełącznik genetyczny

Marta Tyran-Kamińska

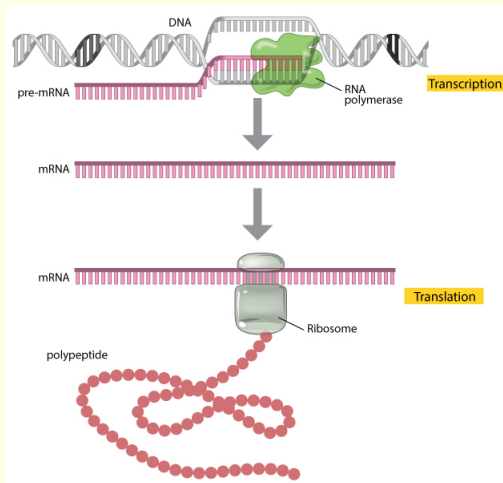
Instytut Matematyki

Uniwersytet Śląski

Warszawa, 9 grudnia 2016

Badania finansowane przez NCN grant 2014/13/B/ST1/00224

Od DNA poprzez mRNA do białka

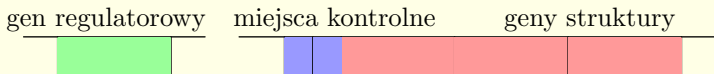


Plan

- ◇ Teoria operonu
- ◇ Regulacja transkrypcji
- ◇ Prosty model matematyczny operonu
- ◇ Bursting transkrypcyjny
- ◇ Przełącznik genetyczny

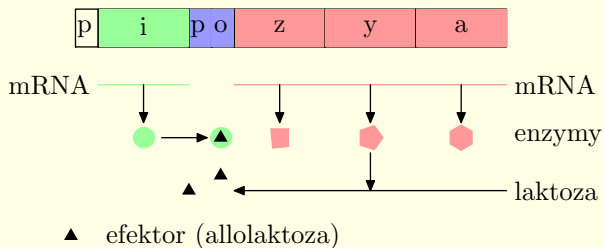
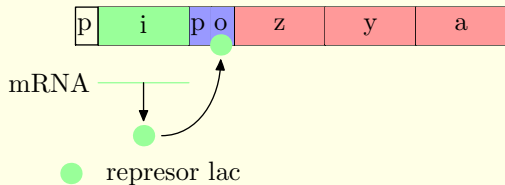
- [1] M.C. Mackey, M. Tyran-Kamińska, *The limiting dynamics of a bistable molecular switch with and without noise*, J. Math. Biol. (2016) 73:367–395.
- [2] M.C.Mackey, M. Santilán, M. Tyran-Kamińska, E. Zeron, *Simple Mathematical Models of Gene Regulatory Dynamics*, Springer, 2016.

Operon: Jacob & Monod (1960)

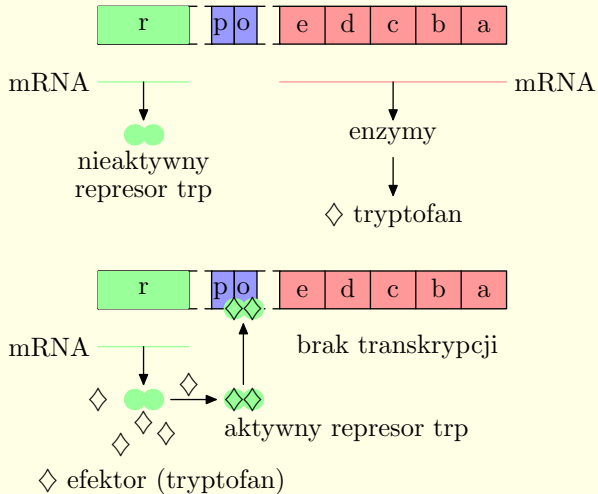


- ◇ *geny struktury* - geny kodujące białka, których ekspresja ma podlegać regulacji
- ◇ *białka regulatorowe* (kodowane przez *geny regulatorowe*) - białka rozpoznające sekwencje kontrolne; *aktywatory* stymulują transkrypcję genów, a *represory* blokują zapoczątkowanie transkrypcji genów;
- ◇ *sekwencje kontrolne* - miejsca wiążące polimerazę RNA (*promotory*) czy represory (*operatory*)

Operon laktozowy (*lac*)



Operon tryptofanowy (*trp*)



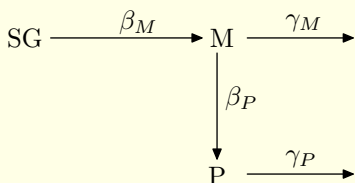
Regulacja transkrypcji

- ◇ *negatywna* - białko regulatorowe jest represorem, łączy się z DNA i blokuje transkrypcję;
- ◇ *pozytywna* - białko regulatorowe działa jako aktywator, łącząc się z DNA stymuluje transkrypcję;
- ◇ *operon indukowany* - transkrypcja jest wyłączona i musi zostać włączona;
- ◇ *operon hamowany* - transkrypcja jest włączona i musi zostać wyłączona.

Operon *lac* jest przykładem operonu indukowanego z negatywną regulacją, a operon *trp* przykładem operonu hamowanego z negatywną regulacją.

Bez regulacji

Najprostszy operon składa się z jednego genu struktury i z jednego promotora; gen podlega ekspresji cały czas



$$\frac{dM}{dt} = \beta_M SG - \gamma_M M,$$
$$\frac{dP}{dt} = \beta_P M - \gamma_P P,$$

gdzie M oraz P oznaczają stężenie mRNA oraz białka. Wszystkie rozwiązania nieujemne są zbieżne do rozwiązań stacjonarnych

$$M^* = \frac{\beta_M}{\gamma_M} SG, \quad P^* = \frac{\beta_P}{\gamma_P} M^*.$$

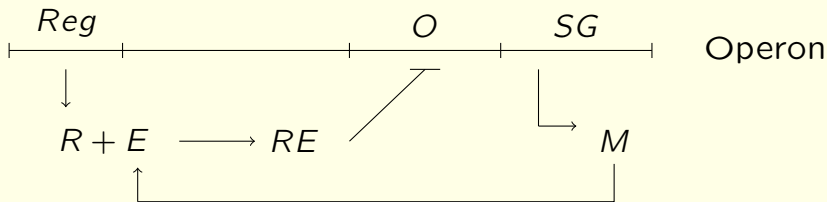
Równania kinetyczne

- ◇ Goodwin: (1965) Adv. Enz. Regul. 3, 425
- ◇ Griffith: (1968) J Theor. Biol. 20, 202
- ◇ Tyson & Othmer: (1978) Prog. Biophy. 5, 1

$$\begin{aligned}\frac{dM}{dt} &= b_{\max}\varphi(E) - \gamma_M M, \\ \frac{dE}{dt} &= \beta_E M - \gamma_E E,\end{aligned}$$

b_{\max} - maksymalny poziom transkrypcji, $\varphi(E)$ - tempo transkrypcji DNA, przy wartości efektora E

Negatywna regulacja



R - represor, O - operator, E - efektor, M - mRNA

$$\varphi(E) = \bar{\varphi}_m \frac{1 + K_1 E^n}{1 + K E^n}, \quad R + nE \xrightleftharpoons{K_1} RE_n, \quad O + RE_n \xrightleftharpoons{K_2} ORE_n$$

n - liczba cząsteczek efektora, $K = K_1(1 + K_2 R_{tot})$,

$R_{tot} = R + K_1 R \cdot E^n + K_2 O \cdot RE_n \approx R(1 + K_1 E^n)$,

$\bar{\varphi}_m$ - maksymalne tempo transkrypcji DNA

Równania

Zmieniamy zmienne (M, E) na (x_1, x_2) tak aby

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

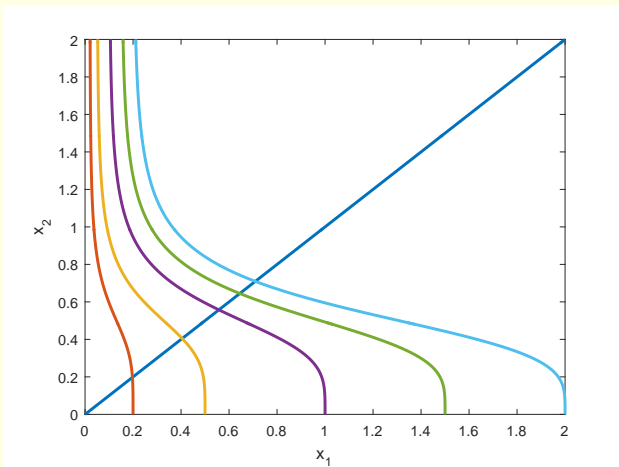
gdzie $\gamma_{x_1}, \gamma_{x_2}, \kappa_d > 0$ oraz

$$f(x) = \frac{1 + x^n}{1 + \Delta x^n}, \quad \Delta \geq 1.$$

Istnieje tylko jedno rozwiązanie stacjonarne, jest globalnie stabilne i jest dodatnim rozwiązaniem układu

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

Graficzne badanie rozwiązań stacjonarnych



wykresy $x_1 = \kappa_d f(x_2)$ przy rosnącym κ_d

Transkrypcyjny/translacyjny bursting

Eksperymentalnie zaobserwowano, że

- ◇ w pewnych organizmach DNA/mRNA jest transkrybowane w sposób nieciągły,
Golding, Paulsson, Zawilski, Cox: (2005) Cell;
Cai, Friedman, Xie: (2006) Nature;

- ◇ *amplituda* produkcji molekuł poprzez bursting ma rozkład wykładniczy z gęstością

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

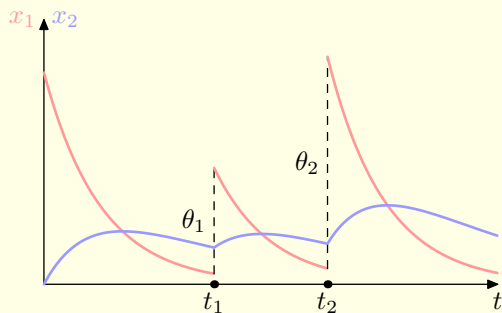
gdzie b jest średnią wielkością 'burstów';

- ◇ *częstotliwość* burstingu φ zależy od stężenia molekuł.

Dynamika z burstingiem

Transkrypcja odbywa się w losowych czasach $0 < t_1 < t_2 < \dots$, a pomiędzy, proces przebiega zgodnie z równaniami

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



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

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

Dynamika z burstingiem

- ◇ Gdy obecny jest bursting, zastępujemy układ

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

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 w tempie $\varphi = \gamma_{x_1} \kappa_b f$ i ich wielkość ma rozkład zgodny z gęstością h .
- ◇ Istnieje jedyny rozkład stacjonarny (x_1, x_2) , ale nie potrafimy znaleźć wzoru na ten rozkład.

Model zredukowany

Na ogół tempo degradacji mRNA jest dużo większe niż efektora $x_1 \approx \kappa_d f(x_2)$. Wtedy dwa równania deterministyczne redukujemy do jednego

$$\frac{dx}{dt} = \gamma(\kappa_d f(x) - x), \quad f(x) = \frac{1 + x^n}{1 + \Delta x^n}.$$

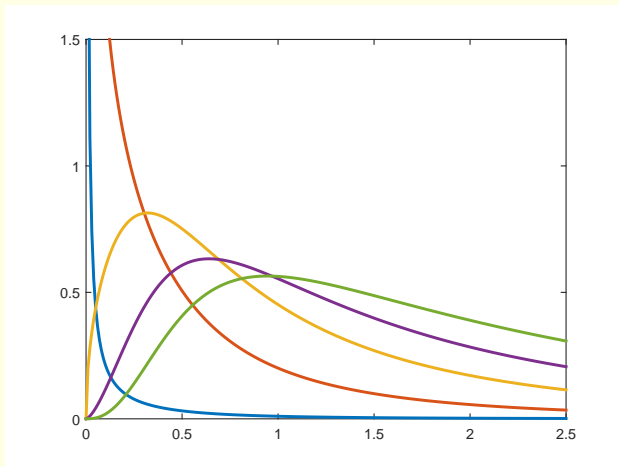
W obecności burstingu otrzymujemy

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

Rozkład stacjonarny ma gęstość postaci

$$P_*(x) = \mathcal{C} e^{-x/b} x^{\kappa_b - 1} (1 + \Delta x^n)^\theta, \quad \theta = \frac{\kappa_b}{n\Delta} (1 - \Delta) < 0.$$

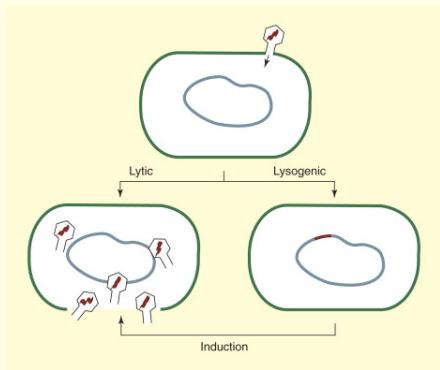
Rozkład stacjonarny



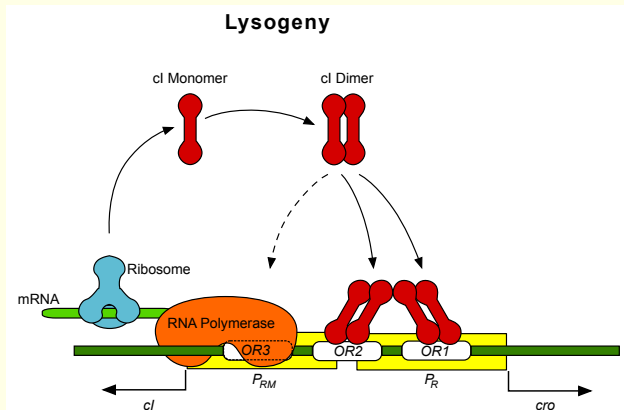
$n = 2, \Delta = 3, b = 3, \kappa_b$ rośnie od lewej do prawej

Przełącznik dwustanowy fag λ

Fag λ jest wirusem infekującym bakterię *E. coli*.
Dwa alternatywne cykle: lityczny oraz lizogenny.



Stan lizogenii

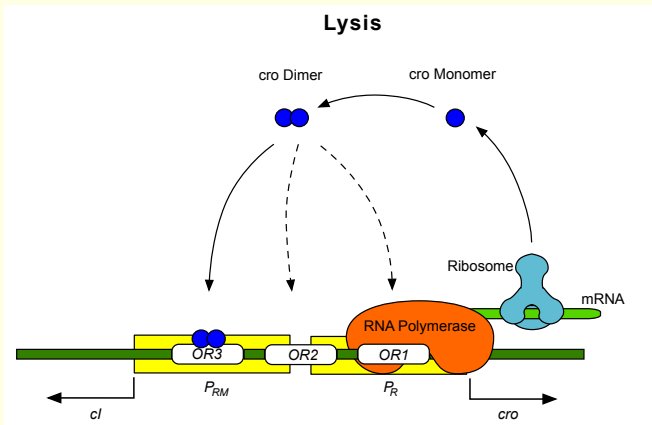


fag integruje się z genomem;

wyciszenie ekspresji genów faga;

represor cI - białko odpowiedzialne za utrzymanie stanu lizogenii

Stan lizy



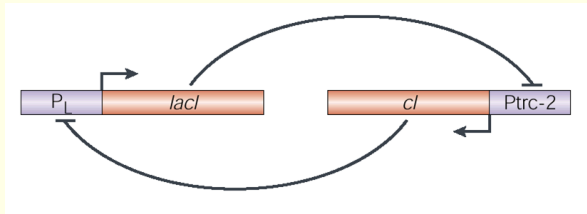
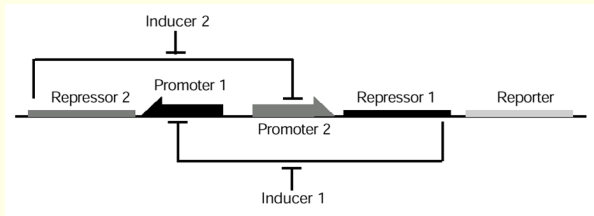
ekspresja genów faga; replikacja;

białko *cro* - blokuje ekspresję represora *cI*

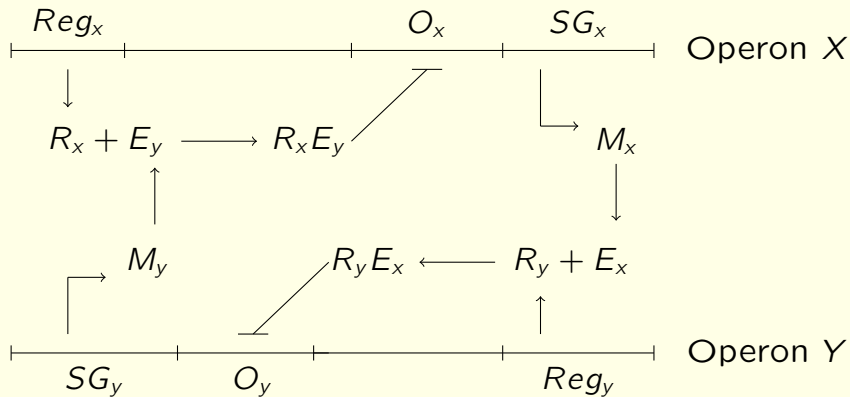
przełączenie z lizogenii w lizę - sygnał uszkodzeń genomu

Przełącznik syntetyczny

Gardner, Cantor & Collins Nature (2000) 403:339



Model przełącznika genetycznego



Równania dla przełącznika

Wprowadzamy zmienne bezwymiarowe (x_1, x_2, y_1, y_2) tak aby

$$\frac{dx_1}{dt} = \gamma_{x_1} [\kappa_{d,x} f_x(y_2) - x_1], \quad (1)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \gamma_{x_2} (x_1 - x_2), \quad (2)$$

$$\frac{dy_1}{dt} = \gamma_{y_1} [\kappa_{d,y} f_y(x_2) - y_1], \quad (3)$$

$$\frac{dy_2}{dt} = \gamma_{y_2} (y_1 - y_2), \quad (4)$$

$$f_x(y_2) = \frac{1 + y_2^{n_x}}{1 + \Delta_x y_2^{n_x}} \quad \text{oraz} \quad f_y(x_2) = \frac{1 + x_2^{n_y}}{1 + \Delta_y x_2^{n_y}}. \quad (5)$$

Rozwiązania stacjonarne

Rozwiązania stacjonarne układu (1)-(4) są postaci $x_1^* = x_2^* = x^*$, $y_1^* = y_2^* = y^*$ gdzie (x^*, y^*) jest rozwiązaniem układu

$$x_2 = \kappa_{d,x} f_x(y_2) \quad (6)$$

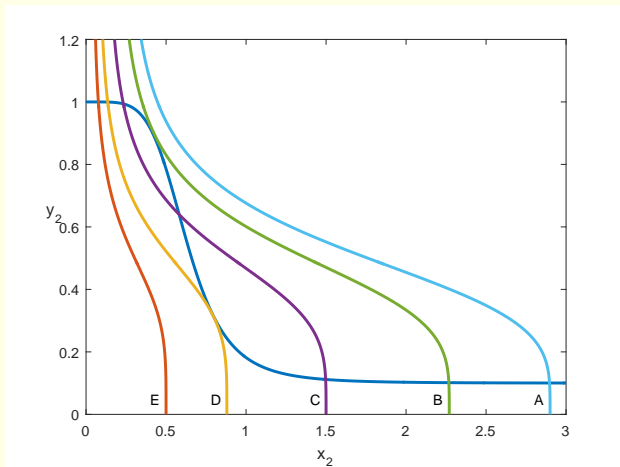
$$y_2 = \kappa_{d,y} f_y(x_2). \quad (7)$$

Dla każdego rozwiązania (x^*, y^*) układu (6)-(7) istnieje rozwiązanie stacjonarne W^* w modelu, a parametry

$$(\kappa_{d,x}, \kappa_{d,y}, \Delta_x, \Delta_y, n_x, n_y)$$

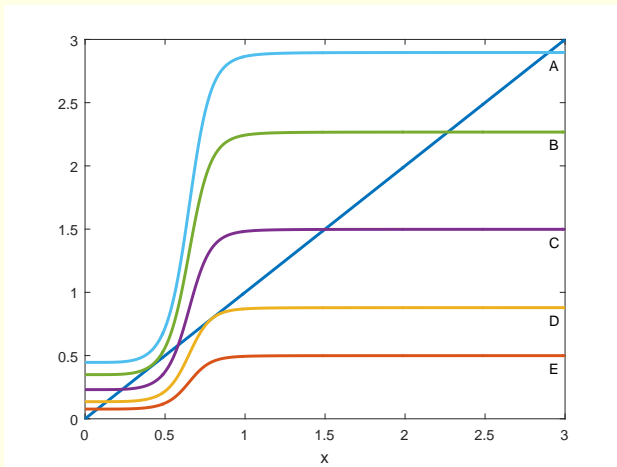
określają, czy W^* jest jedynym rozwiązaniem stacjonarnym, czy nie.

Graficzne badanie rozwiązań stacjonarnych



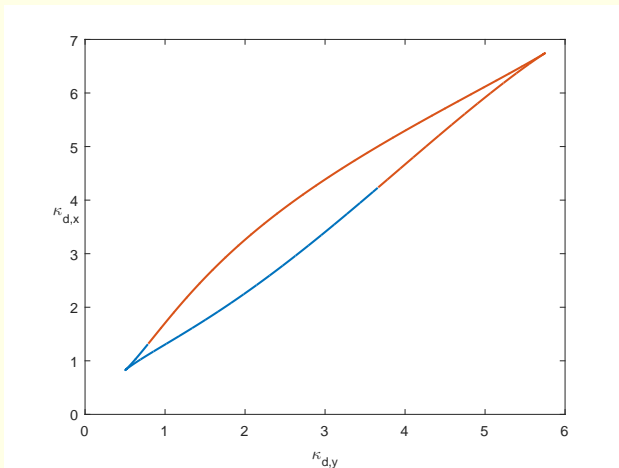
wykresy $y_2 = \kappa_{d,y} f_y(x_2)$ oraz $x_2 = \kappa_{d,x} f_x(y_2)$ przy rosnącym $\kappa_{d,x}$

Graficzne badanie rozwiązań stacjonarnych



możliwe rozwiązania stacjonarne $x = \kappa_{d,x} f_x(\kappa_{d,y} f_y(x))$

Graficzne badanie rozwiązań stacjonarnych



obszar bistabilności dla $n_x = 2$, $n_y = 3$, $\Delta_x = 12$, $\Delta_y = 10$

Model zredukowany z burstingiem

Dwie powolne zmienne - jedna w każdym genie

Cztery równania redukujemy do

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \gamma_x[\kappa_{d,x}f_x(y) - x], \\ \frac{dy}{dt} &= \gamma_y[\kappa_{d,y}f_y(x) - y].\end{aligned}$$

Stochastyczne równania są postaci

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= -\gamma_x x + \Xi(h_1, \varphi_1(y)) \quad \text{z} \quad \varphi_1(y) = \gamma_x \kappa_{b,x} f_x(y), \\ \frac{dy}{dt} &= -\gamma_y y + \Xi(h_2, \varphi_2(x)) \quad \text{z} \quad \varphi_2(x) = \gamma_y \kappa_{b,y} f_y(x).\end{aligned}$$

Jedna zmienna

Jeśli istnieje pojedyncza dominująca zmienna najwolniej zmieniająca się (załóżmy, że jest w genie X) w stosunku do pozostałych trzech zmiennych, to układ redukuje się do równania

$$\frac{dx}{dt} = \gamma[\kappa_{d,x}f_x(\kappa_{d,y}f_y(x)) - x],$$

gdzie γ jest najmniejszą stałą tempa degradacji. Równanie stochastyczne jest postaci

$$\frac{dx}{dt} = -\gamma x + \Xi(h, \varphi(x)) \quad \text{z} \quad \varphi(x) = \gamma \kappa_{b,x} \mathcal{F}(x),$$

$$\mathcal{F}(x) = f_x(\kappa_{b,y}f_y(x)) = \frac{1 + (\kappa_{b,y}f_y(x))^{n_x}}{1 + \Delta_x(\kappa_{b,y}f_y(x))^{n_x}}$$

Monomeryczna regresja jednego z genów

Dla $n_x = 1$, \mathcal{F} ma prostszą postać

$$\mathcal{F}(x) = \frac{(1 + \kappa_{b,y}) + (\Delta_y + \kappa_{b,y})x^{n_y}}{\Lambda + \Gamma x^{n_y}},$$

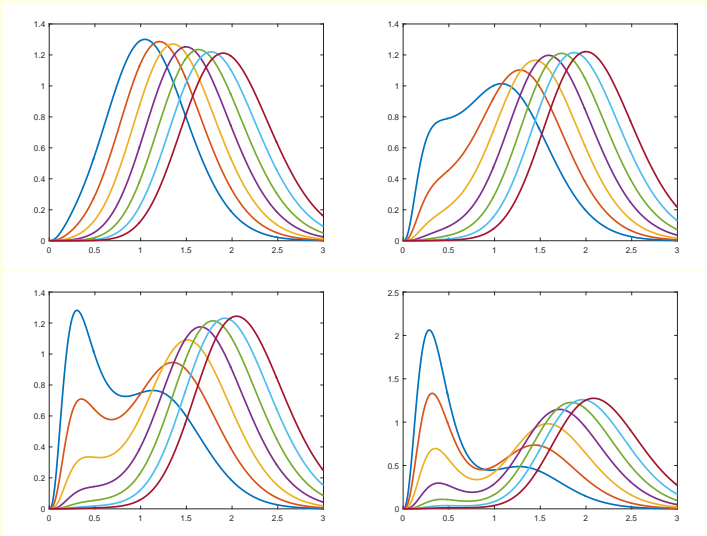
gdzie $\Lambda = 1 + \Delta_x \kappa_{b,y} > 0$, $\Gamma = \Delta_y + \Delta_x \kappa_{b,y} > 0$.

Gęstość rozkładu stacjonarnego jest postaci

$$P_*(x) = C e^{-x/b} x^{A-1} [\Lambda + \Gamma x^{n_y}]^\theta$$

z

$$A = \frac{\kappa_{b,x}(1 + \kappa_{b,y})}{\Lambda} > 0, \quad \theta = \frac{\kappa_{b,x}\kappa_{b,y}(\Delta_x - 1)(\Delta_y - 1)}{n_y\Lambda\Gamma} > 0.$$




$\kappa_{b,y} = 1, \Delta_x = 12, \Delta_y = 10, \kappa_{b,x} \in [25, 37], n_y = 2, 3, 4, 6$

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