

Bursting in gene expression model

**Romain Yvinec¹, Michael C. Mackey², Marta
Tyran-Kamińska³, Changjiing Zhuge⁴, Jinzhi Lei⁴**

¹BIOS group, INRA Tours, France.

²McGill University, Canada.

³University of Silesia, Poland.

⁴Tsinghua University, China.

Historical example of PDP : Cell cycle toy model

PDMP sur $C(\mathbb{R}^+, L^1)$

Bursting gene expression

On note x_n une quantité physiologique d'une cellule aux instants de division t_n , modélisé par

$$x_{n+1} = k^{-1} (Q^{-1}(Q(x_n) + \tau_{n+1})) \quad (1)$$

où

$$\begin{aligned} H(\tau) &= \mathbb{P}\{\tau_n \geq \tau \mid x_n = x\}, \\ Q(z) &= \int_z^\infty \varphi(y)/g(y) dy. \end{aligned} \quad (2)$$

Si x_0 a pour densité $f_0 \in L^1(\mathbb{R}^+)$, alors $x_n \sim f_n$ où

$$\begin{aligned} f_{n+1}(x) &= Pf_n(x), \\ Pf(x) &= \int_0^{k(x)} \kappa(x, y) f(y) dy, \\ \kappa(x, y) &= -\frac{d}{dx} H(Q(k(x)) - Q(y)). \end{aligned} \quad (3)$$

On vérifie que si Q, k sont des bijections, absolument continues de $\mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$, et H de $\mathbb{R}^+ \rightarrow [0, 1]$, alors P est un opérateur de Markov, *i.e.* laisse $\{f \in L^1, \|f\| = 1\}$ invariant.

Theorem (Lasota, Mackey (84))

Si τ_n a une densité h , $\int xh(x)dx < \infty$, et

$$\begin{aligned} \lim_{x \rightarrow \infty} \frac{Q(k(x))}{Q(x)} &> 1, \\ \exists x_0 \geq 0 \text{ t.q. } h(x) &> 0, \forall x > x_0, \end{aligned} \quad (4)$$

alors (P^n) est asymptotiquement stable sur L^1

Exemple :

- $\varphi = 1$, $g(x) = gx^\alpha$, $k(x) = 2x$.
- $h(\tau) = \Psi(\tau - t_b)\mathbf{1}_{\tau \geq t_b}(\tau)$

Alors $Q(2x)/Q(x) = 2^{1-\alpha} \mapsto$ asympt. stable pour $\alpha < 1$.

$$x_{n+1} = \frac{1}{2} [x_n^{1-\alpha} + g(1-\alpha)\tau_{n+1}]^{1/(1-\alpha)}. \quad (5)$$

Sur $F = E \times I$, $E \subseteq \mathbb{R}^d$, $|I| < \infty$, à un PDMP $Y_t = (X_t, i_t)$ de caractéristique (g, φ, κ) , on associe le semi-groupe $P(t)$ sur $L^1(F)$ solution de

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{\partial(gu)}{\partial x} - \varphi u + K(\varphi u), \quad (6)$$

où K est un opérateur de Markov donné par, $\forall B \in \mathbb{B}(E)$, $u \in L^1$,

$$\int_B Ku(y)dy = \int_E \kappa(y, B)u(y)dy.$$

On remarque que $\forall f \in B(E)$, $u \in L^1$,

$$\int_E f(y)Ku(y) = \int_E u(y)K^*f(y)dy,$$

où

$$K^*f(y) = \int_E f(z)\kappa(y, dz) = \mathbb{E}[f(Y(\tau_1)) \mid Y(\tau_1^-) = y].$$

On construit $P(t)$ avec un théorème de perturbation

$$\frac{du}{dt} = A_0 u + Bu, \quad (7)$$

où $A_0 u = -\frac{\partial(gu)}{\partial x} - \varphi u$ génère un semi-groupe S_0 sous-stochastique, donné par

$$\begin{aligned} \int_B S_0(t) u(y) dy &= \int_E \mathbf{1}_B(\pi_t y) e^{-\int_0^t \varphi(\pi_s y) ds} u(y) dy \\ &\quad \left(= \int_E \mathbf{1}_B(\pi_t y) H(Q(\pi_t y) - Q(y)) u(y) dy \right) \end{aligned}$$

On remarque que $\forall f \in B(E), u \in L^1$,

$$\int_E f(y) S_0(t) u(y) dy = \int_E u(y) T_0(t) f(y) dy,$$

où

$$T_0(t) f(y) = f(\pi_t y) e^{-\int_0^t \varphi(\pi_s y) ds} = \mathbb{E}_y[f(Y_t) \mathbf{1}_{t < t_1}].$$

Théorème de Perturbation (Philipps, Kato...)

On a (formule de variation de la constante)

$$P(t)u = S_0(t)u + \int_0^t S_0(t-s)BP(s)uds \quad (8)$$

Si B est borné, ou si $B : D(A_0) \rightarrow L^1$, et

$$\int_E Au(y) + Bu(y)dy = 0, \forall u \in D(A_0) (= L^1_\varphi)$$

alors on peut définir un semi-groupe 'minimal' solution de (8),
sous-stochastique, donné par

$$\begin{aligned} P(t)u &= \sum_{n=0}^{\infty} S_n(t)u, \\ S_{n+1}(t)u &= \int_0^t S_0(t-s)BS_n(s)uds = \int_0^t S_0(t-s)K(\varphi S_n(s)u)ds. \end{aligned}$$

Interprétation : on montre que (Tyran-Kamińska et al. 2012)

$$\int_B P(t)u(y)dy = \int_E \mathbb{P}_y\{Y(t) \in B, t < t_\infty\}u(y)dy$$

En effet, soit $T_n(t)f(y) = \mathbb{E}_y[f(Y_t)\mathbf{1}_{t < t_{n+1}}]$, par la prop Markov,

$$T_n(t)\mathbf{1}_B(x) = T_0(t)\mathbf{1}_B(x) + \int_0^t T_0(s) (\varphi K^*(T_{n-1}(t)\mathbf{1}_B))(x) .$$

Ainsi, par dualité,

$$\begin{aligned} \int_E T_n(t)\mathbf{1}_B(x)u(x)dx &= \int_B S_0(t)u(x)dx \\ &\quad + \int_0^t \int_E T_{n-1}(t-s)\mathbf{1}_B(x)K(\varphi S_0(s)u) . \end{aligned}$$

Par récurrence, on a

$$\int_B \sum_{i=0}^n S_i(t)u(x)dx = \int_E T_n(t)\mathbf{1}_B(x)u(x)dx .$$

L'approche 'thm de perturbation' permet de donner des conditions pour obtenir un semi-groupe stochastique (autre que $t_\infty = \infty$). Par exemple,

- ▶ Pour tout $u \in L^1$, $\lim \frac{1}{n} \sum_{k=0}^n (K(\varphi R(\lambda, A_0)))^k u$ exists in L^1
- ▶ $J = \lim_{\lambda \rightarrow 0} K(\varphi R(\lambda, A_0))u$ est ergodique en moyenne.

Remarque : J est un opérateur stochastique associé au noyau

$$\mathcal{J}(x, B) = \int_0^\infty \kappa(\pi_s x, B) \varphi(\pi_s x) e^{-\int_0^t \varphi(\pi_s y) ds}$$

$$i.e. (J^* f(y) = \int_E f(z) \mathcal{J}(y, dz))$$

Avec $F = E = \mathbb{R}^+$, $g = -\gamma(x) < 0$, et $\kappa(x, \cdot)$ à densité $k(x, y)dy$.

$$R(\lambda, A)u = \int_x^\infty \frac{1}{\gamma(x)} e^{Q_\lambda(y) - Q_\lambda(x)} u(y) dy$$

où $Q_\lambda = Q + \lambda G$, et

$$Q(x) = \int_x \frac{\varphi(z)}{\gamma(z)} dz, \quad G(x) = \int_x \frac{1}{\gamma(z)} dz$$

$$\mathcal{J}(x, dy) = j(x, y) dy, \quad j(x, y) = \int_0^y \mathbf{1}_{(0, x)}(z) k(z, y) \frac{\varphi(z)}{\gamma(z)} e^{Q(x) - Q(z)} dz$$

Theorem (Mackey, Tyran-Kamińska, Y.)

Si $Q(0) = G(0) = \infty$, et si l'une des deux conditions est vraie

- ▶ J a une mesure invariante $\nu^* > 0$ a.e.
- ▶ Si k est borné, $m_1(x) = \int_x^\infty (y - x) k(x, y)$ est loc. borné, et si

$$\limsup_{x \rightarrow \infty} \int_0^x \left(m_1(z) \frac{\varphi(z)}{\gamma(z)} - 1 \right) e^{Q(x) - Q(z)} dz < 0$$

alors $P(t)$ est un opérateur stochastique.

Temps long

L'étude en temps long repose sur des résultats du type

Theorem (Pichór, Rudnicki (2000))

Si $P(t)$ est stochastique, partiellement à noyau, et possède une unique densité invariante alors $P(t)$ est asymptotiquement stable.

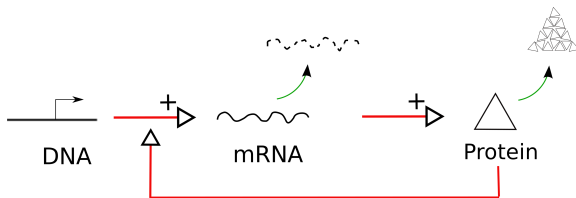
Partiellement à noyau : il existe $t_0 > 0$ et p s.t.

$$\int_0^\infty \int_0^\infty p(x, y) dy dx > 0 \quad \text{et} \quad P(t_0)u(x) \geq \int_0^\infty p(x, y)u(y) dy$$

Remark

Il est facile de montrer que $P(t)$ est partiellement à noyau si $\iint k(x, y)\varphi(x)dx dy > 0$ en utilisant

$$P(t)u \geq S_1(t)u.$$



Si $k(x, y) = -\frac{\nu'(x+y)}{\nu(x)}$, $\nu > 0$, $\nu \searrow$ et $\nu \rightarrow_{\infty} 0$, alors

$\nu^*(x) = -\nu'(x)e^{-Q(x)}$ et $u^*(x) = \frac{\nu(x)}{C\gamma(x)} \exp\left(\int^x \frac{\lambda(y)}{\gamma(y)} dy\right)$ sont des densités stationnaires "candidates".

Si $Q(0) = G(0) = \infty$ et

$$c = \int_0^{\infty} \frac{\nu(x)}{\gamma(x)} e^{-Q(x)} dx < \infty, \quad \text{et} \quad - \int_0^{\infty} \nu'(x) e^{-Q(x)} dx < \infty,$$

alors pour toute densité initiale u_0 , la solution $P(t)u$ converge en norme L^1 quand $t \rightarrow \infty$ vers l'unique solution stationnaire donnée par u^* .

- ▶ Remarque : on peut utiliser ce résultat pour prouver une convergence en temps long dans des cas 'non-triviaux'.

En particulier, dans le modèle de croissance-fragmentation, avec

$$\frac{\partial u(t, x)}{\partial t} + \frac{\partial g(x)u(t, x)}{\partial x} = -\varphi(x)u(t, x) + \int_x^\infty \varphi(y)u(t, y) \frac{\nu'(x)}{\nu(y)} dy,$$

En prenant

$$\varphi(x) = \alpha x^{\beta-1} + x^{\beta+1}$$

$$g(x) = x^\beta$$

$$\nu(x) = x,$$

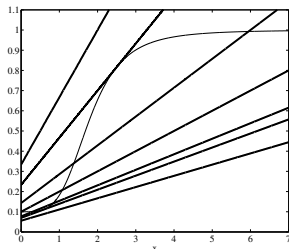
pour $0 \leq \beta \leq 1$, $0 < \alpha < 1$, on a convergence en temps long vers

$$u_*(x) = \frac{\nu(x)}{c g(x)} e^{-\int_x^\infty \frac{\varphi(y)}{g(y)} dy},$$

mais

$$\frac{\varphi}{g} \notin L_0^1$$

Application : bifurcation

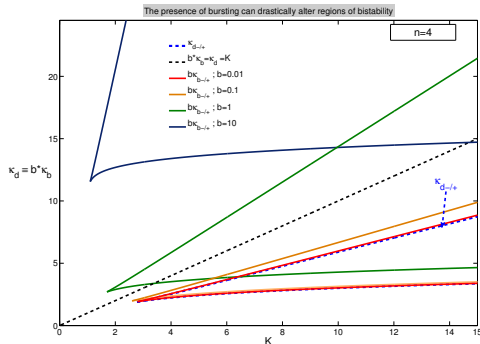


- ▶ **Inducible :**
Uni-modal or
Bi-modal.
- ▶ **Repressible :**
Uni-modal.

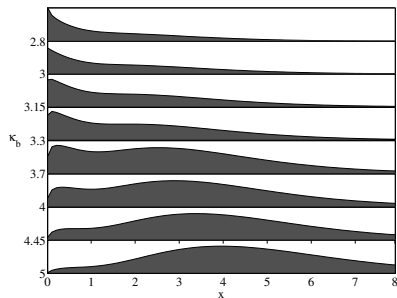
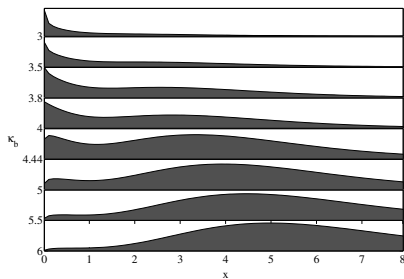
La densité stationnaire u^* vérifie,

$$\frac{du^*}{dx} = \left[\varphi(x) - \gamma \left(1 + \frac{x}{b(x)} \right) \right] \frac{u^*(x)}{\gamma x}.$$

with $b(x) = -\frac{\nu(x)}{\nu'(x)}$ and $\gamma(x) = \gamma x$.



Stationary distribution $(\varphi, \gamma, b) \Rightarrow (u^*)$



Here $\lambda(x) = \kappa_b \frac{1 + x^n}{K + x^n}$ and $b(x) = b$ ($\nu(x) = \exp(-x/b)$).

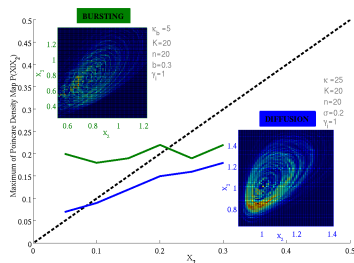
Extension à un modèle 2d

$$\frac{dx_1}{dt} = -\gamma_1 x_1 \quad \frac{dx_2}{dt} = -\gamma_2 x_2 + \lambda_1 x_1,$$

Et x_1 effectue des sauts positifs de loi expo ($\nu = e^{-x_1/b}$) à taux

$$\varphi = \varphi(x_2) = \frac{\varphi_1 + \varphi_2 x_2^N}{1 + \varphi_3 x_2^N}.$$

- ▶ Voir [Tyran-Kamińska et al. 2015] pour l'étude en temps long (selon N, φ_3 etc...)
- ▶ En cours : étude des 'oscillations'.



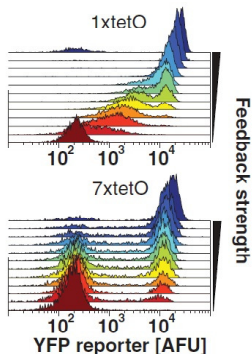
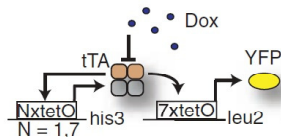
Inverse Problem : $(u^*) \Rightarrow (\lambda, \gamma, b)$

For a constitutive gene, we can infer the burst rate (in protein lifetime unit) $\frac{\lambda}{\gamma}$ and the mean burst size b from the first two (stationary) moments

$$\begin{aligned}\frac{b\lambda}{\gamma} &= \mathbb{E}[X], \\ b &= \frac{\text{Var}(X)}{\mathbb{E}[X]}.\end{aligned}$$

For an auto-regulated gene, we can inverse the formula for the stationary pdf : $u^*(x) = \frac{\nu(x)}{c\gamma(x)} \exp\left(\int^x \frac{\lambda(y)}{\gamma(y)} dy\right)$

Single cell data on self-regulating gene



Noise Can Induce Bimodality in Positive Transcriptional Feedback Loops Without Bistability

Tsz-Leung To, *et al.*

Science **327**, 1142 (2010);

DOI: 10.1126/science.1178962

Travail en cours (avec O. Radulescu)

- ▶ Approches non-paramétriques (problème mal posé)
- ▶ Approches paramétriques (sélection de modèles régulé/non-régulé)

Merci de votre attention !

- ▶ *Molecular distributions in gene regulatory dynamics*, M.C Mackey, M. Tyran-Kamińska and R.Y., Journal of Theoretical Biology (2011) 274 :84-96
- ▶ *Dynamic Behavior of Stochastic Gene Expression Models in the Presence of Bursting*, M.C Mackey, M. Tyran-Kamińska and R.Y., SIAM Journal on Applied Mathematics (2013) 73 :1830-1852
- ▶ *Adiabatic reduction of a model of stochastic gene expression with jump Markov process*, R.Y., C. Zhuge, J. Lei, M.C Mackey, Journal of Mathematical Biology (2014) 68 :1051-1070