



**HAL**  
open science

## Bursting in gene expression

Romain Yvinec, Michael C. Mackey, Marta Tyran-Kamińska, Changjing Zhuge

► **To cite this version:**

Romain Yvinec, Michael C. Mackey, Marta Tyran-Kamińska, Changjing Zhuge. Bursting in gene expression. Colloque PDMP, Agence Nationale de la Recherche (ANR). FRA., Nov 2015, Tours, France. hal-02797860

**HAL Id: hal-02797860**

**<https://hal.inrae.fr/hal-02797860>**

Submitted on 5 Jun 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Bursting in gene expression model

**Romain Yvinec<sup>1</sup>, Michael C. Mackey<sup>2</sup>, Marta Tyran-Kamińska<sup>3</sup>, Changjiing Zhuge<sup>4</sup>, Jinzhi Lei<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>BIOS group, INRA Tours, France.

<sup>2</sup>McGill University, Canada.

<sup>3</sup>University of Silesia, Poland.

<sup>4</sup>Tsinghua 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  $\tau_n$  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  $\alpha < 1$ .

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

Sur  $F = E \times I$ ,  $E \subseteq \mathbb{R}^d$ ,  $|I| < \infty$ , à un PDMP  $Y_t = (X_t, i_t)$  de caractéristique  $(g, \varphi, \kappa)$ , 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

$$\int_B S_0(t) u(y) dy = \int_E \mathbf{1}_B(\pi_t y) e^{-\int_0^t \varphi(\pi_s y) ds} u(y) dy$$

$$\left( = \int_E \mathbf{1}_B(\pi_t y) H(Q(\pi_t y) - Q(y)) u(y) dy \right)$$

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

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

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

$$P(t)u = \sum_{n=0}^{\infty} S_n(t)u,$$

$$S_{n+1}(t)u = \int_0^t S_0(t-s)BS_n(s)uds = \int_0^t S_0(t-s)K(\varphi S_n(s)u) ds.$$



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,

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

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  $u \in L^1$ ,  $\lim_{\lambda \rightarrow 0} \frac{1}{n} \sum_{k=0}^n (K(\varphi R(\lambda, A_0)))^k u$  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

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

*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

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

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

### Theorem (Mackey, Tyrant-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.*

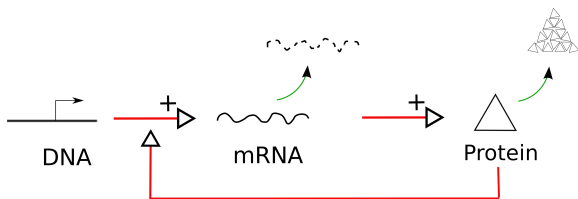
Partiellement à noyau : il existe  $t_0 > 0$  et  $p$  s.t.

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

**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

$v^*(x) = -\nu'(x)e^{-Q(x)}$  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

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

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

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

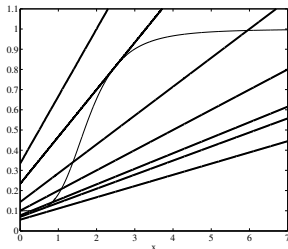
pour  $0 \leq \beta \leq 1$ ,  $0 < \alpha < 1$ , on a convergence en temps long vers

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

mais

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

## Application : bifurcation

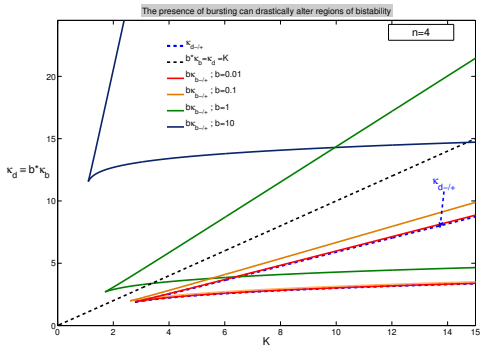


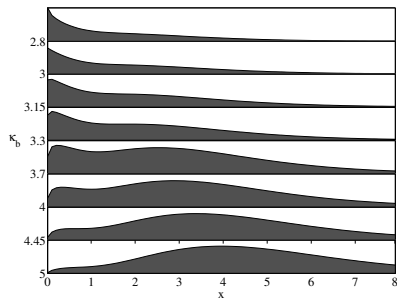
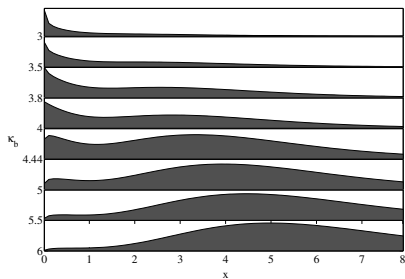
- ▶ **Inducible :**  
Uni-modal or  
Bi-modal.
- ▶ **Repressible :**  
Uni-modal.

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  $b(x) = b$  ( $\nu(x) = \exp(-x/b)$ ).



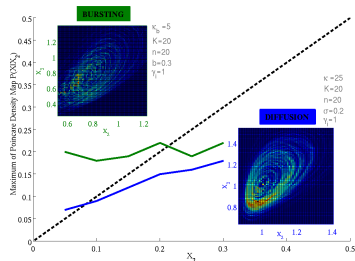
## Extension à un modèle 2d

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

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  $N, \varphi_3$  etc...)
- ▶ En cours : étude des 'oscillations'.



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

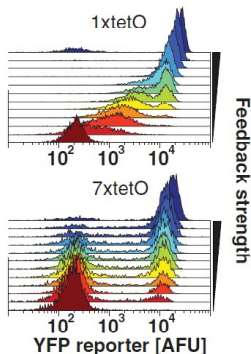
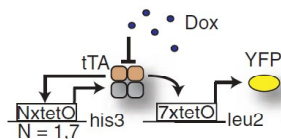
For a constitutive gene, we can infer the burst rate (in protein lifetime unit)  $\frac{\lambda}{\gamma}$  and the mean burst size  $b$  from the first two (stationary) moments

$$\frac{b\lambda}{\gamma} = \mathbb{E}[X],$$

$$b = \frac{\text{Var}(X)}{\mathbb{E}[X]}.$$

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