



Лекция № 7. Стохастическое описание систем генной регуляции

7.1 Природа шума в генной регуляции

7.2 Стохастическое описание

7.2 Алгоритм Гиллеспи

7.3 Модифицированный алгоритм Гиллеспи

7.3 Эффект подкритического возбуждения колебаний

Много ли молекул воды в стакане?



Число молекул в 1 см^3 воды при нормальных условиях $\sim 10^{23}$ штук

Лорд Кельвин: если зачерпнуть из океана стакан воды и пометить все молекулы в стакане, а затем вылить обратно в океан и тщательно всё перемешать, то зачерпывая еще раз в стакане будет порядка 100 молекул из первого стакана.

Современный вариант байки: 65 млн лет назад капля слюны динозавра упала в ручей, а затем растворилась в мировом океане. Если сейчас зачерпнуть стакан из океана, то в нем будет 4-5 молекул слюны динозавра.

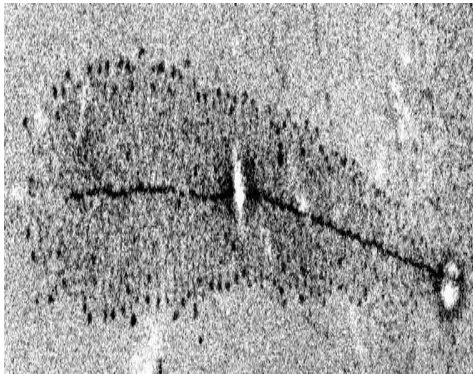
Для описания движения в такой среде нет необходимости следить за каждой молекулой в отдельности - вводится понятие *сплошной среды*

Уравнение Навье - Стокса:

$$\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} = -(\vec{v} \cdot \nabla) \vec{v} + \nu \Delta \vec{v} - \frac{1}{\rho} \nabla p + \vec{f},$$

Это детерминистское описание системы,
игнорирующее флуктуации

Много ли молекул участвует в генной регуляции?



Количество молекул, вовлечённых во
внутриклеточные биохимические реакции \sim
 $10^2 - 10^3$ (скорость работы РНК-полимеразы
до 50 нуклеотидов /сек)

**... пятьдесят (50) нуклеотидов
в секунду!**



**Роль случайных флуктуаций в
генетических системах очень важна!**

**Требуется стохастическое описание
динамической системы**

Многокомпонентная реагирующая среда белковых молекул X_i

**Детерминистское
описание:**

ODEs, если
эволюция только
по времени

$$\frac{dX_i}{dt} = F(X_i)$$

PDEs, если
эволюция
по времени
и пространству

$$\frac{\partial X_i}{\partial t} = F(X_i) + D \frac{\partial^2 X_i}{\partial x^2}$$

**Стохастическое
описание:**

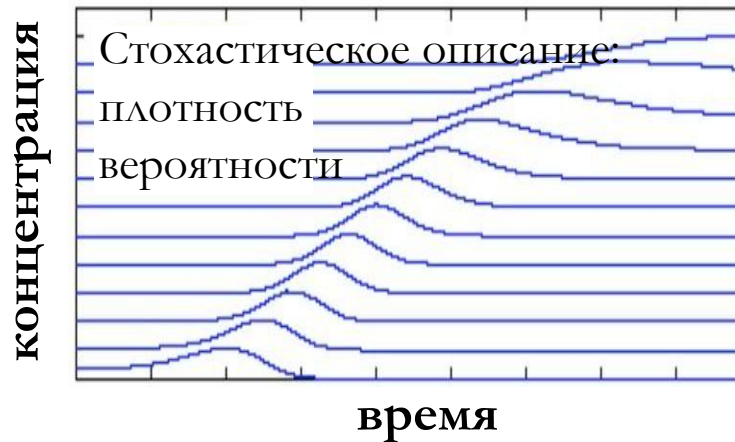
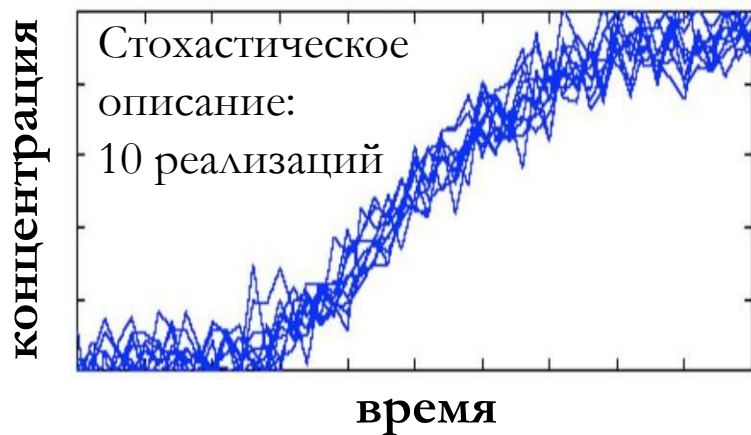
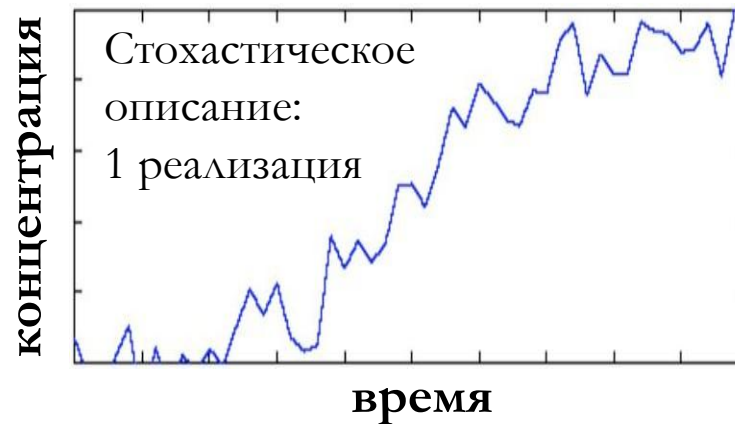
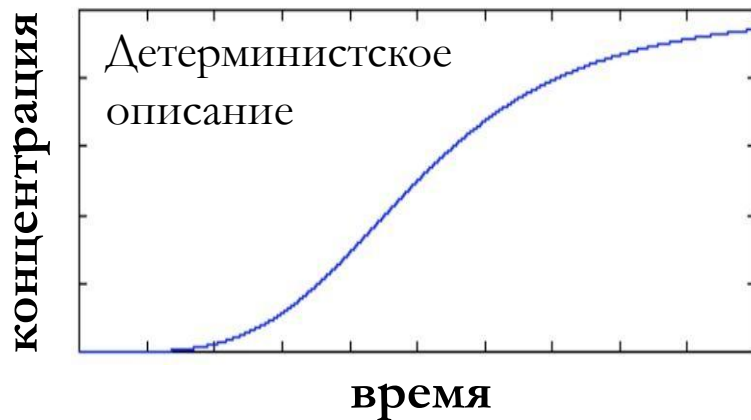
SDEs, если
эволюция по
времени

$$\frac{dX_i}{dt} = F(X_i) + f_{noise}$$

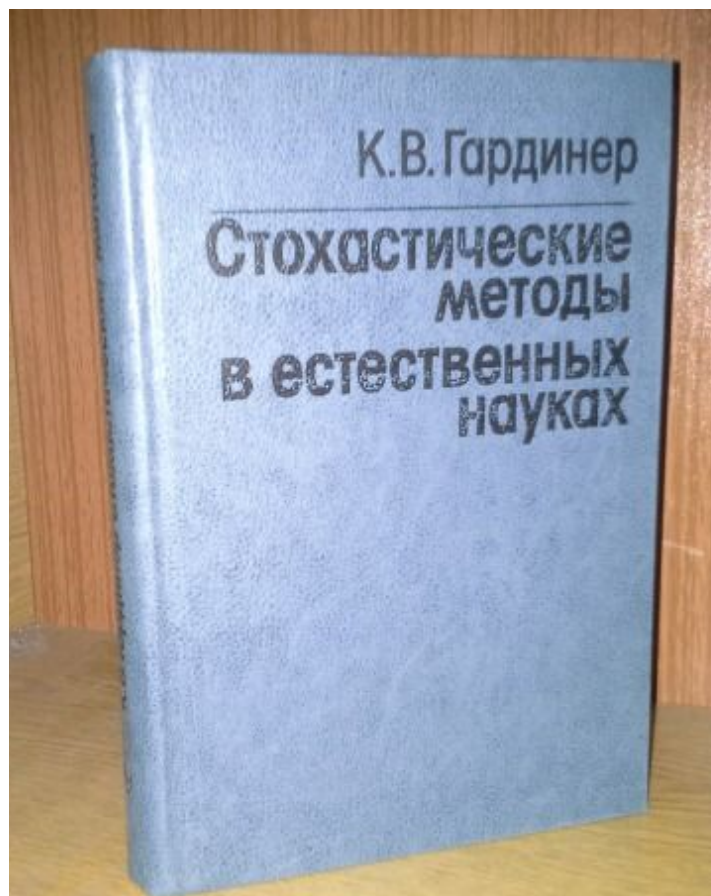
Основное кинетическое
уравнение (мастер-уравнение)

$$\frac{\partial P(X, t)}{\partial t} = \int (\omega(n | n') P(X', t) - \omega(n' | n) P(X, t)) dX$$

Сравнение разных подходов



Полезная книга:
К.В. Гардинер «Стохастические методы в
естественных науках»



Мастер-уравнение

(основное кинетическое уравнение):
рабочий пример из книги К. Гардинера

1.3. ПРОЦЕССЫ РОЖДЕНИЯ — ГИБЕЛИ

Широкий круг явлений можно моделировать специальным классом процессов, называемых процессами рождения — гибели. Название, очевидно, происходит из рассмотрения популяций людей или животных, в которых отдельные индивидуумы рождаются и умирают. Наиболее известна модель системы хищник — жертва, состоящей из животных двух видов, причем одни из них охотятся за другими, которые обеспечены неистощимыми пищевыми ресурсами. Введя обозначения X — жертва, Y — хищник, A — пища жертв, запишем возможные процессы:



Мастер-уравнение

(основное кинетическое уравнение):
рабочий пример из книги К. Гардинера

Легко найти модельные дифференциальные уравнения для x и y , представляющих численности особей X и Y . Так, например, на основе первой формулы можно принять, что скорость рождения особей X пропорциональна произведению x и количества пищи; на основе второй, что скорость увеличения численности особей Y и равная ей скорость поглощения жертв X пропорциональны xy , а из последнего соотношения можно заключить, что скорость гибели особей Y просто пропорциональна y . Таким образом, мы могли бы написать следующие уравнения:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 ax - k_2 xy \quad (1.3.2a)$$

$$\frac{dy}{dt} = k_2 xy - k_3 y . \quad (1.3.26)$$

Мастер-уравнение

(основное кинетическое уравнение):
рабочий пример из книги К. Гардинера

Конечно, реальные системы не следуют точно решениям дифференциальных уравнений, а флуктуируют около них. Следует учесть эти флуктуации, и проще всего сделать это с помощью *управляющего уравнения для процессов рождения — гибели*. Мы задаем распределение вероятности $P(x, y, t)$ для числа особей в заданный момент и ищем вероятностный закон для изменений (1.3.2). При этом предполагаем, что для бесконечно малого временного интервала Δt имеют место следующие формулы для *вероятностей переходов*:

$$\text{Prob}(x \rightarrow x+1; y \rightarrow y) = k_1 ax \Delta t \quad (1.3.3a)$$

$$\text{Prob}(x \rightarrow x-1; y \rightarrow y+1) = k_2 xy \Delta t \quad (1.3.3б)$$

$$\text{Prob}(x \rightarrow x; y \rightarrow y-1) = k_3 y \Delta t \quad (1.3.3в)$$

$$\text{Prob}(x \rightarrow x; y \rightarrow y) = 1 - (k_1 ax + k_2 xy + k_3 y) \Delta t. \quad (1.3.3г)$$

Мастер-уравнение

(основное кинетическое уравнение):
рабочий пример из книги К. Гардинера

Следовательно, мы просто заменяем, скажем, обычные уравнения для скоростей на вероятностные уравнения. Затем мы используем прием, который приводит к такому же уравнению, какое использовали Эйнштейн и другие, т. е. к уравнению Чепмена — Колмогорова, а именно записываем вероятность в момент $t + \Delta t$ как сумму членов, каждый из которых представляет вероятность предыдущего состояния, умноженную на вероятность перехода в состояние (x, y) . Таким образом, мы находим

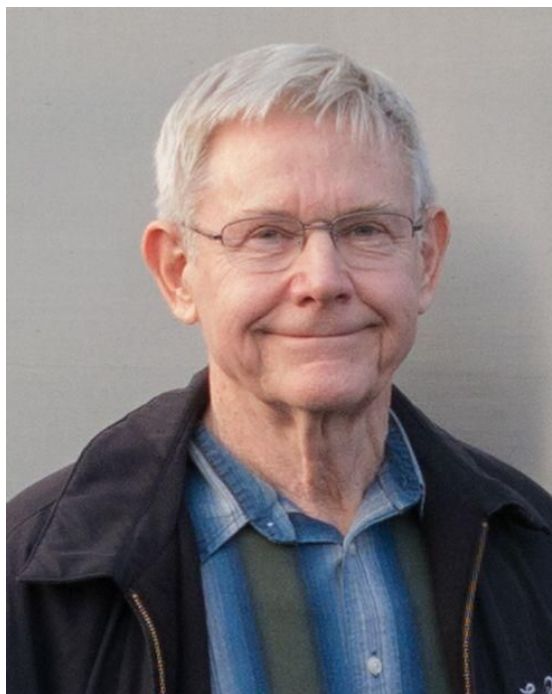
$$\begin{aligned} \frac{P(x, y, t + \Delta t) - P(x, y, t)}{\Delta t} = & k_1 a(x-1)P(x-1, y, t) + k_2(x+1)(y-1) \\ & \times P(x+1, y-1, t) + k_3(y+1)P(x, y+1, t) - (k_1 ax + k_2 xy + k_3 y) \\ & \times P(x, y, t) \end{aligned} \quad (1.3.4)$$

и, полагая $\Delta t \rightarrow 0$, получаем $\partial P(x, y, t)/\partial t$. При написании вероятностных законов (1.3.3) мы предполагаем, что вероятность каждого из происходящих событий определяется просто заданием x и y . Это опять постулат Маркова, который упоминался в разд. 1.2.1. Если для

Мастер-уравнение

легко получить, но практически
невозможно решить, так как оно
представляет собой сложнейший тип
интегро-дифференциальных уравнений в
частных производных

Алгоритм Гиллеспи (SSA) [1]



Дэниель.Т. Гиллеспи
(1938-2017)

**SSA = Stochastic Simulation
Algorithm**

Цитируемость работ Д.Т. Гиллеспи:




[1] *Gillespie D.T.* Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *J. Phys. Chem.* Vol. 81, pp. 2340-2361 (1977).

Популярность алгоритма Гиллеспи

(данные на ноябрь 2019 г.)

Google Академия



Dan Gillespie
Неизвестная организация
Подтвержден адрес электронной почты в домене mailaps.org

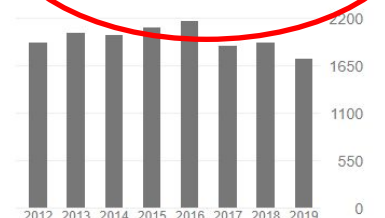
[ПОДПИСАТЬСЯ](#)

[СОЗДАТЬ СВОЙ ПРОФИЛЬ](#)





НАЗВАНИЕ	ПРОЦИТИРОВАНО	ГОД
Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions DT Gillespie The Journal of physical chemistry 81 (25), 2340-2361	9309	1977
A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions DT Gillespie Journal of computational physics 22 (4), 403-434	5492	1976
Approximate accelerated stochastic simulation of chemically reacting systems DT Gillespie The Journal of Chemical Physics 115 (4), 1716-1733	1798	2001
Stochastic simulation of chemical kinetics DT Gillespie Annu. Rev. Phys. Chem. 58, 35-55	1735	2007
The chemical Langevin equation DT Gillespie The Journal of Chemical Physics 113 (1), 297-306	1365	2000
A rigorous derivation of the chemical master equation DT Gillespie Physica A: Statistical Mechanics and its Applications 188 (1-3), 404-425	1135	1992
Markov processes: an introduction for physical scientists DT Gillespie Elsevier	862	1991
Efficient step size selection for the tau-leaping simulation method Y Cao, DT Gillespie, LR Petzold The Journal of chemical physics 124 (4), 044109	614	2006

Прочитывано [ПРОСМОТРЕТЬ ВСЕ](#)

	Все	Начиная с 2014 г.
Статистика цитирования	28754	11853
h-индекс	44	31
i10-индекс	68	47



Соавторы

-  **Linda Petzold**
Professor, University of Californi... >
-  **Yang Cao**
Computer Science Department, ... >
-  **Kevin R. Sanft**
Assistant Professor, University of... >
-  **Min Roh Tamr** >

Как росла популярность алгоритма Гиллеспи

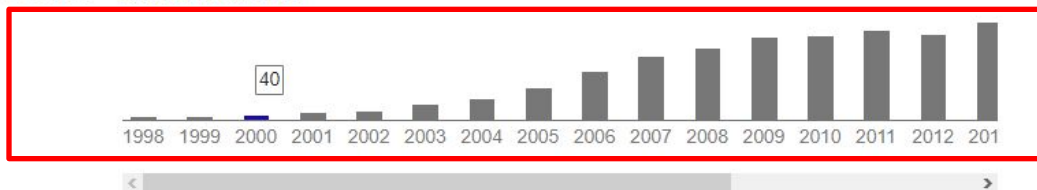
Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions

[PDF] с сайта [semanticscholar.org](http://www.semanticscholar.org)

Авторы Daniel T Gillespie
Дата публикации 1977/12
Журнал The journal of physical chemistry
Том 81
Номер 25
Страницы 2340-2361
Издатель American Chemical Society

Описание There are two formalisms for mathematically describing the time behavior of a spatially homogeneous chemical system: The deterministic approach regards the time evolution as a continuous, wholly predictable process which is governed by a set of coupled, ordinary differential equations (the "reaction-rate equations"); the stochastic approach regards the time evolution as a kind of random-walk process which is governed by a single differential-difference equation (the "master equation"). Fairly simple kinetic theory arguments show that the stochastic formulation of chemical kinetics has a firmer physical basis than the deterministic formulation, but unfortunately the stochastic master equation is often mathematically intractable. There is, however, a way to make exact numerical calculations within the framework of the stochastic formulation without having to deal with the master equation directly. It is a relatively simple ...

Всего ссылок Цитируется: 9309

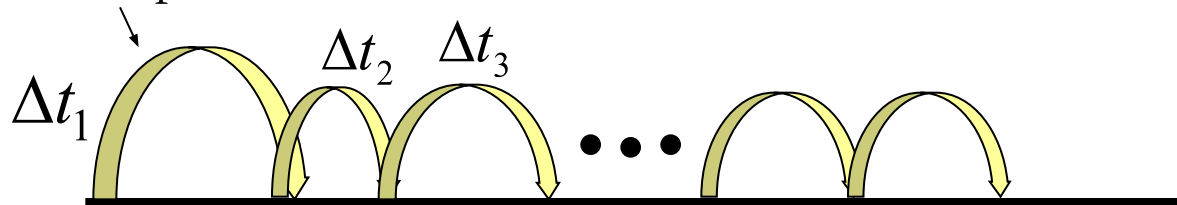


Статьи в Академии [Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions](#)
DT Gillespie - The journal of physical chemistry, 1977
Цитируется: 9309 Похожие статьи Все версии статьи (42)

Взрывной рост интереса к алгоритму Гиллеспи (SSA) связывается с возникновением синтетической биологии и резким ростом интереса к малоразмерным химическим системам с небольшим числом действующих молекул (процессы генной регуляции) в нулевые годы 21 века

Алгоритма Гиллеспи работает ТОЛЬКО на случай марковских процессов

шаги по времени



Гипотеза Маркова [2] постулирует, что состояние системы в момент времени t зависит только от предыдущего состояния системы в момент времени $t - \Delta t$ и не зависит от состояний системы, которые она занимала до этого момента

[2] Марков А.А. Распространение закона больших чисел на величины, зависящие друг от друга. Известия физико-математического общества при Ка-занском университете, 1906,

Блок-схема алгоритма из статьи Гиллеспи [1]

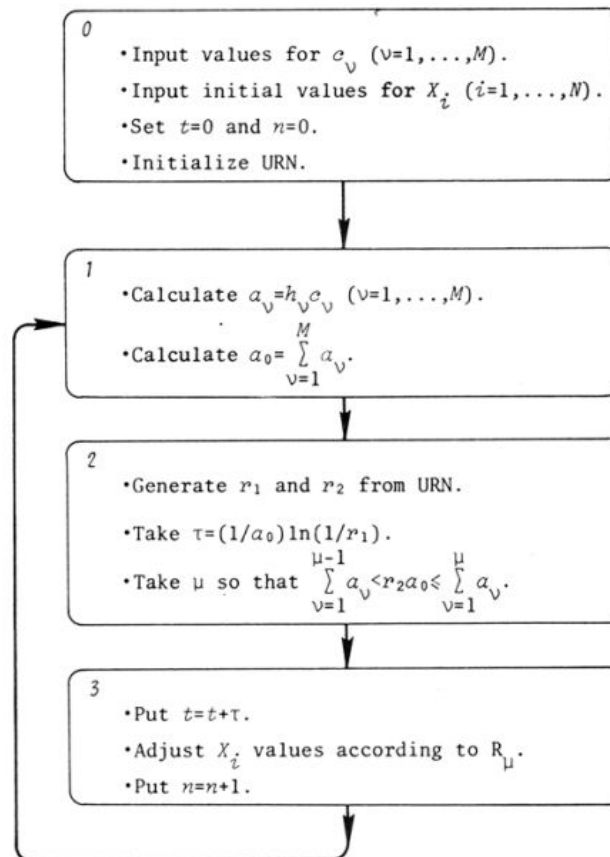


Figure 2. Schematic of the stochastic simulation algorithm.

[1] Gillespie D.T. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. J. Phys. Chem. Vol. 81, pp. 2340-2361 (1977).

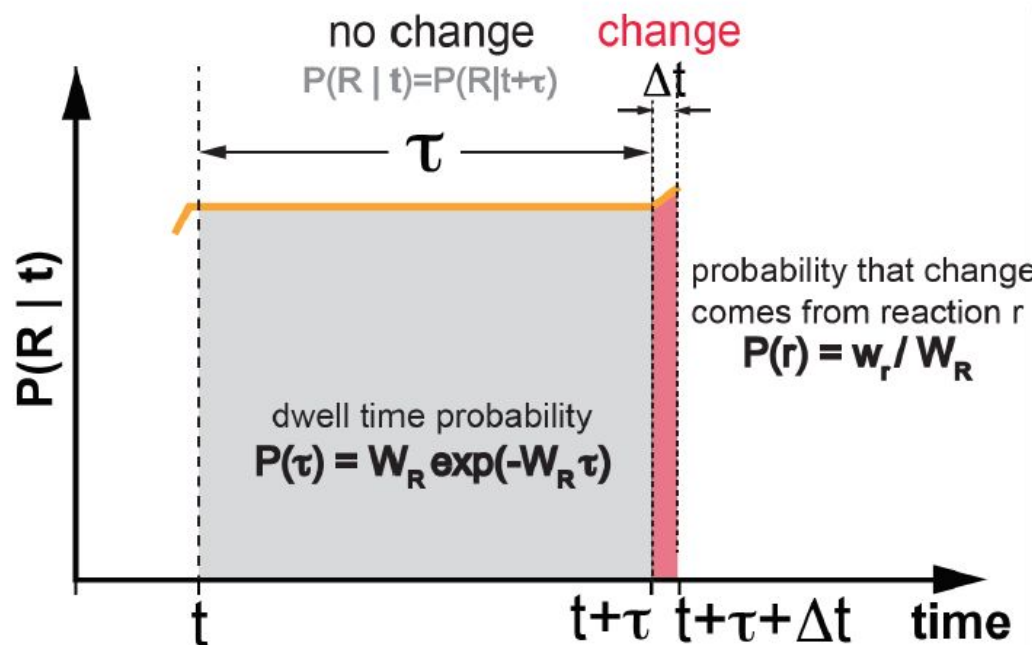
Алгоритм Гиллеспи [1] численно воспроизводит решения мастер-уравнения для химической кинетики

- имеется N химических компонент $\mathbf{X} = \{X_1, X_2, \dots, X_N\}$
- имеется M химических каналов (реакций)
- вычисляется вероятность для каждого канала $a_\mu \quad \mu = 1 \dots M$
- вычисляется полная вероятность $a_0 = \sum_{\mu} a_\mu$
- генерирование двух случайных чисел $r_1, r_2 \in [0, 1]$
- вычисление времени до следующей реакции $\Delta t_J = -\ln r_1 / a_0$
- нахождение канала для следующей реакции $\sum_{\mu=1}^{\mu^*-1} a_\mu < r_2 a_0 \leq \sum_{\mu=1}^{\mu^*} a_\mu$

[1] Gillespie D.T. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. J. Phys. Chem. Vol. 81, pp. 2340-2361 (1977).

Основные элементы алгоритма

Вопрос №1: когда произойдет следующая реакция?



$$\begin{aligned}
 P(\tau) &= P(X, t + \tau | X, t) P(\text{change}, \Delta t) = \\
 &= P(X, t + \tau | X, t) W_R \\
 &= P(X, t + \tau | X, t + \tau - \Delta t) \\
 &\times P(X, t + \tau - \Delta t | X, t + \tau - 2\Delta t) \\
 &\times \dots \\
 &\times P(X, t + \Delta t | X, t) \\
 &\times W_R \\
 &= W_R \left(1 - \sum_r w_r(X) \Delta t \right)^m \\
 &= W_R \left(1 - W_R \frac{\tau}{m} \right)^m.
 \end{aligned}$$

В пределе $m \rightarrow \infty$ получим:

$$\begin{aligned}
 P(\tau) &= W_R \lim_{m \rightarrow \infty} \left(1 - W_R \frac{\tau}{m} \right)^m \\
 &= W_R e^{-W_R \tau}
 \end{aligned}$$

Основные элементы алгоритма

Вопрос №1: когда произойдет следующая реакция?

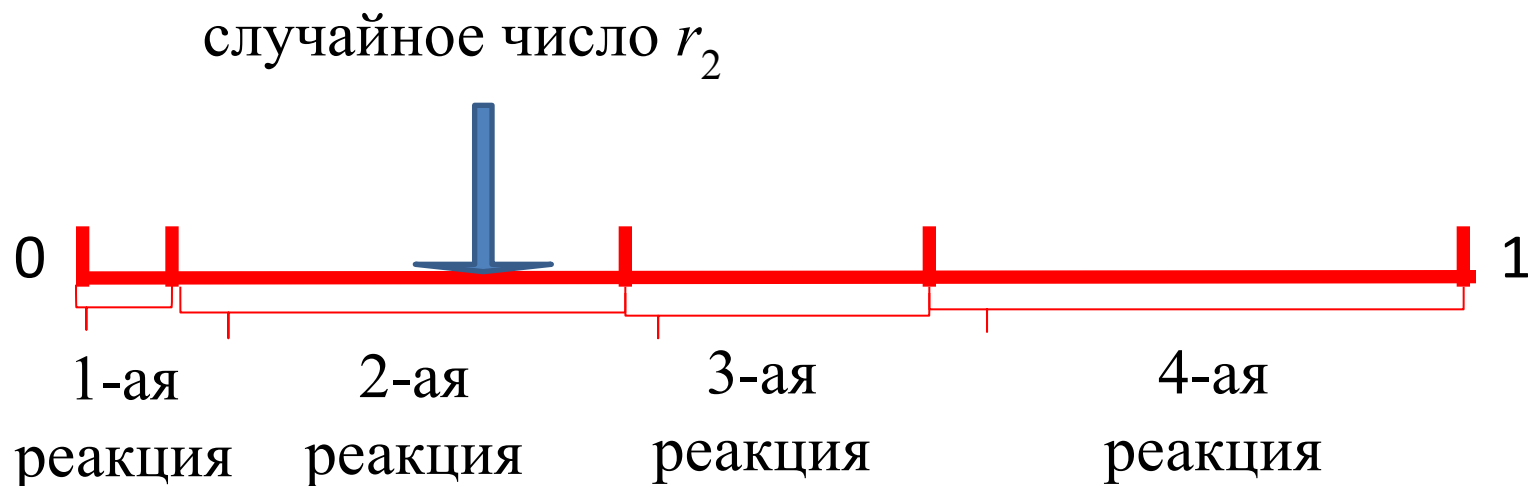
Ответ: следующая реакция произойдет через время

$$\Delta t = -\ln \frac{r_1}{a_0}$$

Основные элементы алгоритма

Вопрос №2: которая реакция будет следующей?

Для этого нужно оценить распределение относительных вероятностей для наступления каждой реакции (англ. *propensities*) и спроектировать все вероятности на отрезок от 0 до 1.



Основные элементы алгоритма

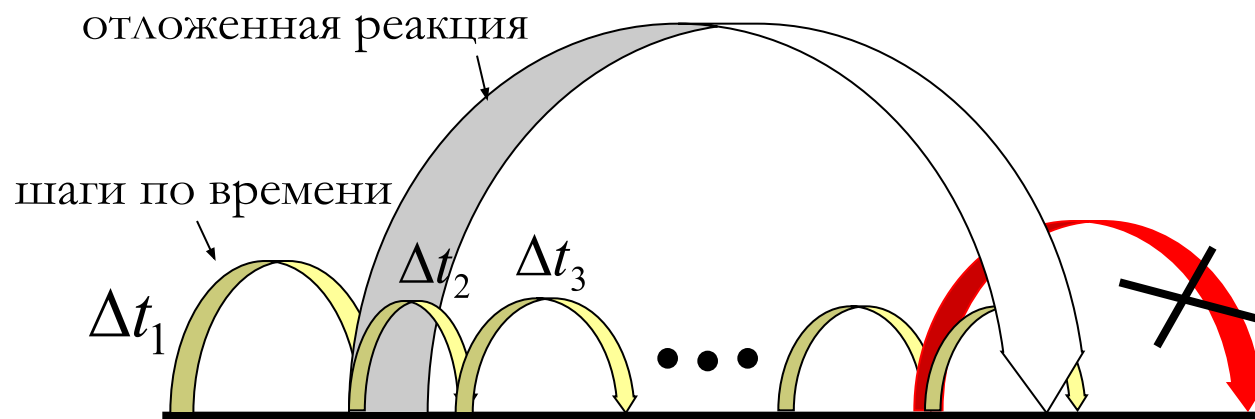
Вопрос № 3: как вычислять пропенсити (склонность, предпочтительность) каждого реакционного канала?

Ответ [1]:

склонность = скорость реакции * вероятность реакции
(вероятность реакции вычисляется по закону действующих масс)

[1] *Gillespie D.T.* Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *J. Phys. Chem.* Vol. 81, pp. 2340-2361 (1977).

Модификация алгоритма Гиллеспи на случай запаздывающей обратной связи (немарковские процессы) [3]



[3] Bratsun D., Volfson D., Hasty J., Tsimring L. Delay-induced stochastic oscillations in gene regulation. PNAS, Vol.102, No.41, 2005, pp. 14593-14598.

Популярность алгоритма у исследователей (данные на ноябрь 2019 г.)

Google Академия

Dmitry Bratsun
Perm National Research Polytechnic University
Подтвержден адрес электронной почты в домене pstu.ru - [Главная страница](#)
[fluid mechanics](#) [nonlinear dynamics](#) [complex systems](#) [biological physics](#)

[ПОДПИСАТЬСЯ](#)

[СОЗДАТЬ СВОЙ ПРОФИЛЬ](#)

Прочитано [ПРОСМОТРЕТЬ ВСЕ](#)

	Все	Начиная с 2014 г.
Статистика цитирования	1353	727
h-индекс	15	12
i10-индекс	25	19

Соавторы

- [Andrei Zakharov](#)
University of California, Merced
- [Len Pismen](#)
Technion

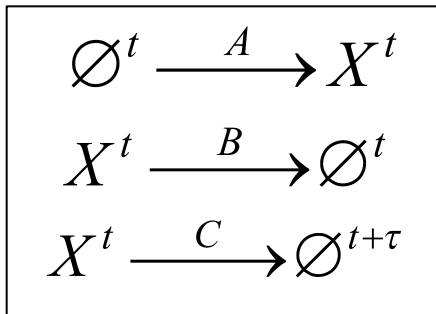
НАЗВАНИЕ	ПРОЦИТИРОВАНО	ГОД
Delay-induced stochastic oscillations in gene regulation D Bratsun, D Volfson, LS Tsimring, J Hasty Proceedings of the National Academy of Sciences 102 (41), 14593-14598	563	2005
On Marangoni convective patterns driven by an exothermic chemical reaction in two-layer systems DA Bratsun, A De Wit	66	2004

Всего ссылок **Цитируется: 563**

EPL (Europhysics Letters) 69 (5), 746

[Modelling spatio-temporal dynamics of circadian rhythms in *Neurospora crassa*](#) 32* 2011
DA Bratsun, AP Zakharov
Computer Research and Modeling 3 (2), 191-213

Стохастическое описание для модели №1



Детерминистское описание:

$$\dot{X} = A - Bx(t) - Cx(t - \tau)$$

Пусть $P(n, t)$ – вероятность того, что система в момент времени t обладает n молекулами белка в мономерной форме

Мастер – уравнение (основное кинетическое уравнение):

$$\begin{aligned} \frac{dP(n, t)}{dt} = & A(P(n-1, t) - P(n, t)) + B((n+1)P(n+1, t) - nP(n, t)) + \\ & + C \sum_{m=0}^{\infty} m(P(n+1, t; m, t-\tau) - H(n)P(n, t; m, t-\tau)) \quad n = 0.. \infty \end{aligned}$$

При больших временах запаздывания мастер-уравнение расцепляется:

$$P(n, t; m, t - \tau) \approx P(n, t | m, t - \tau)P(m, t - \tau) \approx P(n, t)P(m, t - \tau)$$

Точное решение мастер-уравнения для автокорреляционной функции

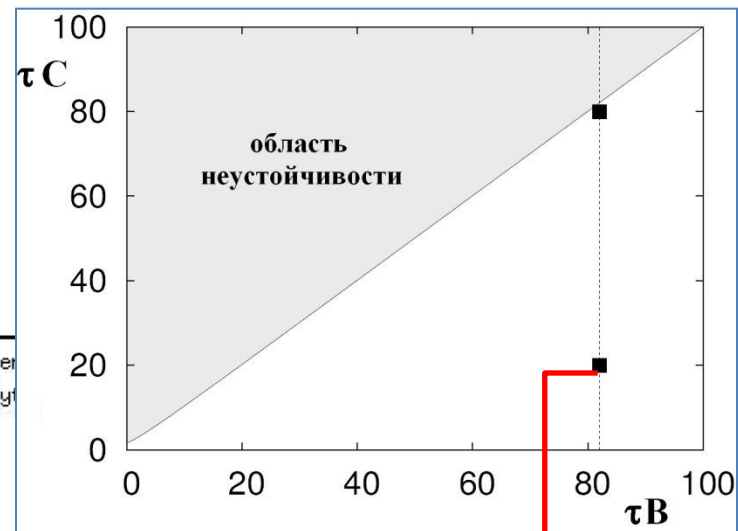
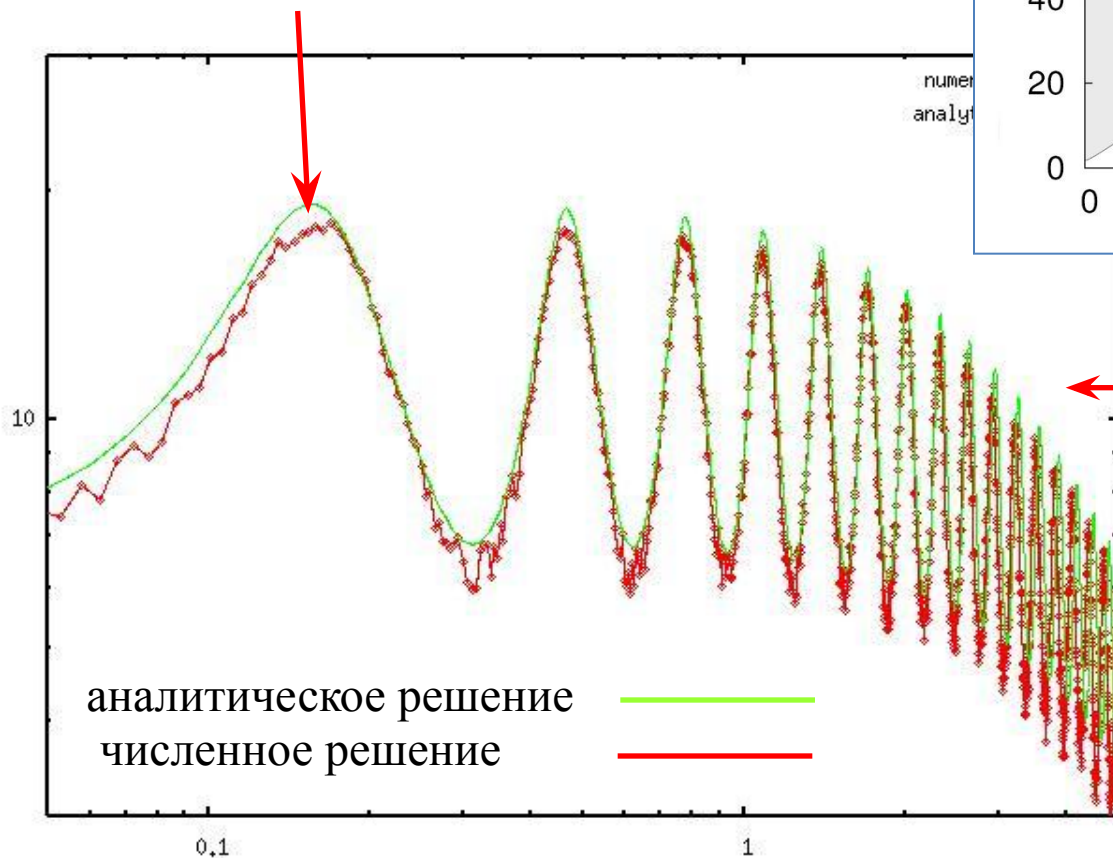
$$K(T) = \frac{A}{B} \frac{\sigma(T)}{1 - \zeta e^{-\lambda\tau}}$$

$$\sigma(T) = \begin{cases} e^{-\lambda T} - \zeta e^{\lambda(T-\tau)}, & 0 < T < \tau \\ e^{-B(T-N\tau)} \left(\sigma(N\tau) - C \int_{N\tau}^T \sigma(T'-\tau) e^{B(T'-N\tau)} dT' \right), & N\tau < T < (N+1)\tau \end{cases}$$

$$\zeta = \frac{1}{C} (B - \lambda) \quad \lambda = \sqrt{B^2 - C^2}$$

Фурье-спектр сигнала

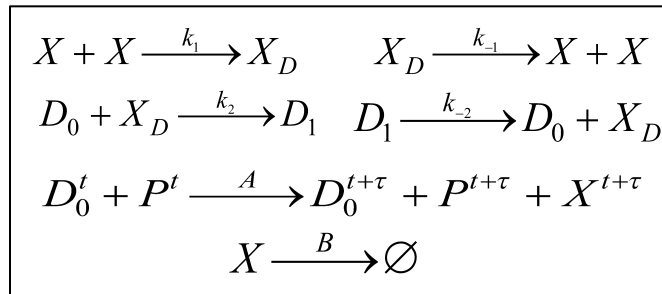
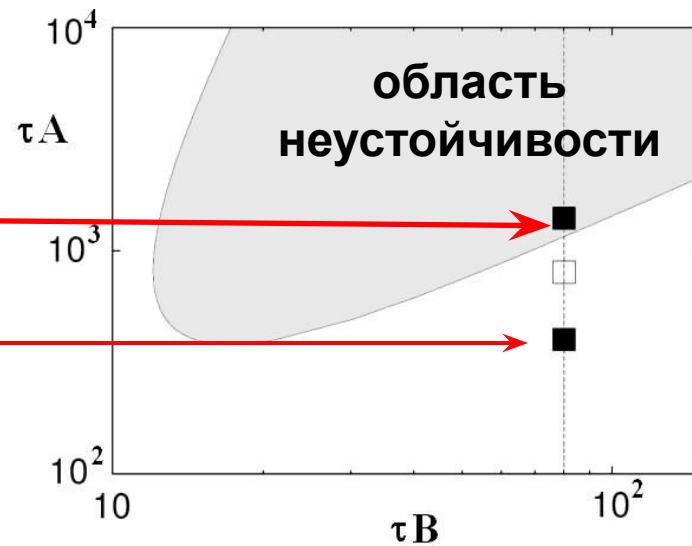
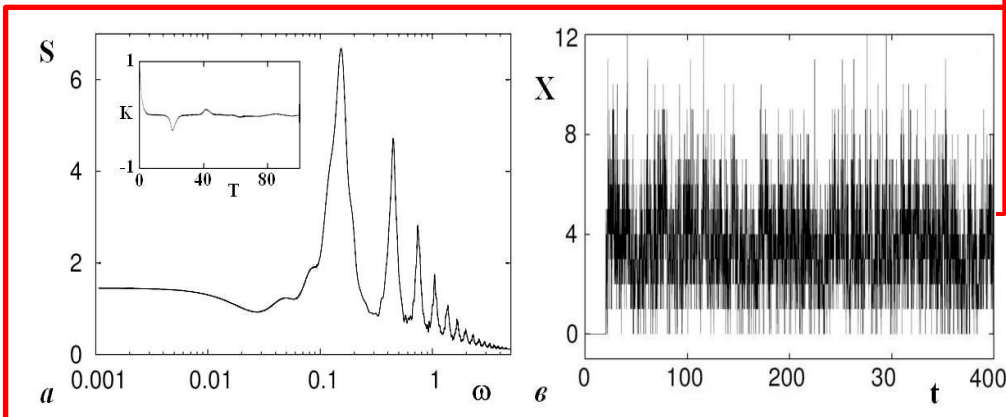
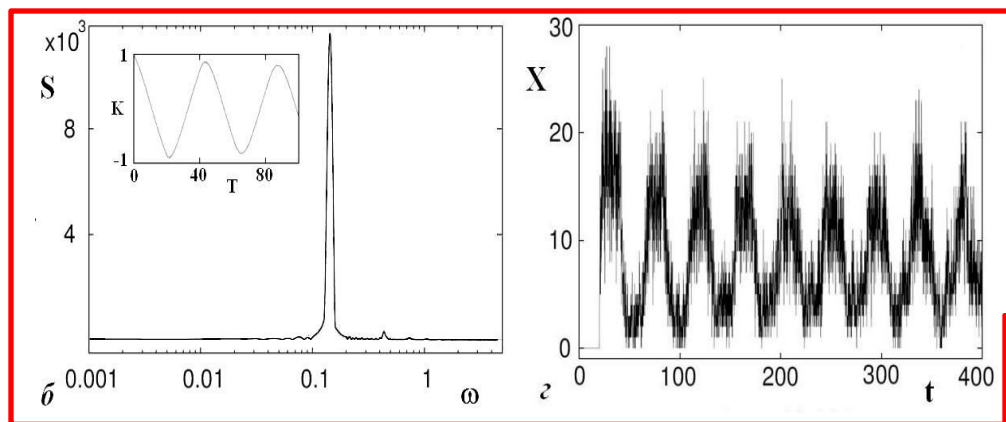
$$\omega^* = \frac{2\pi}{2\tau} \approx 0.157$$



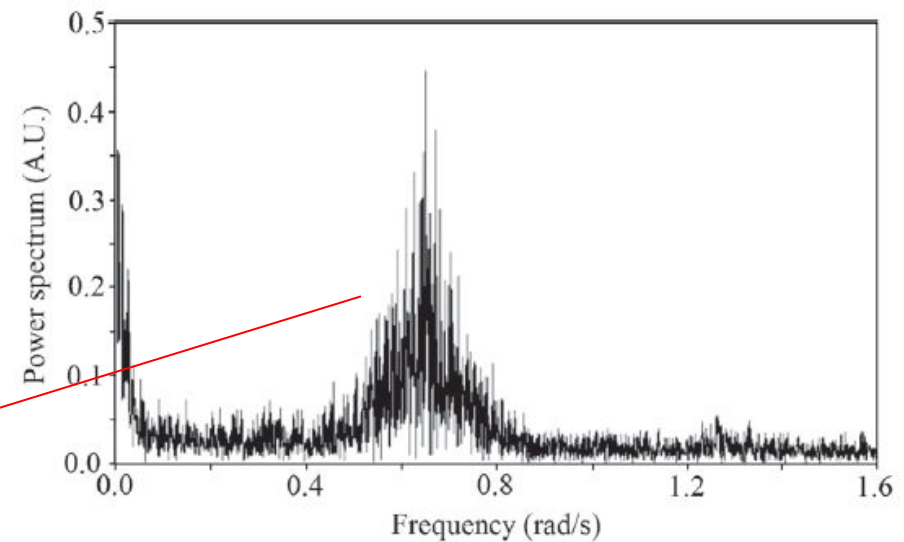
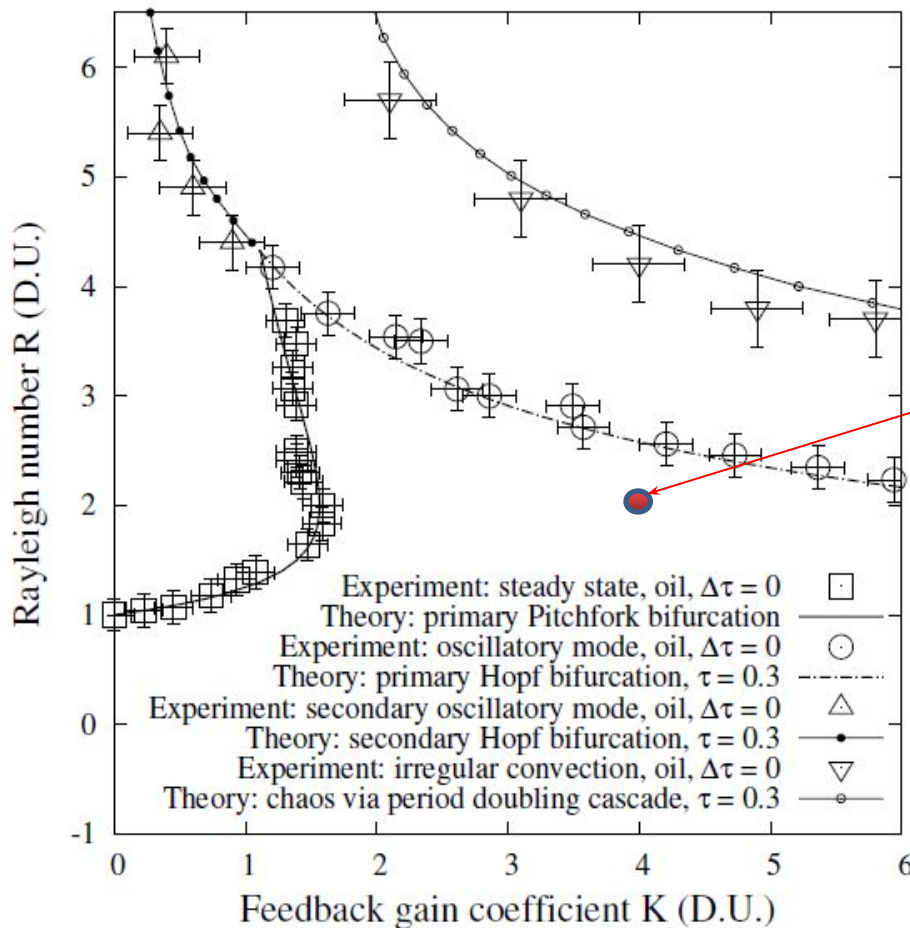
Алгоритм
верифицирован!

Взаимодействие запаздывания и шума: возбуждение сложных квазирегулярных колебаний в подкритической области (Модель №3)

Модель динамики белка с обратной запаздывающей связью



Взаимодействие шума и запаздывания в конвективной петле, активно управляемой с помощью отрицательной обратной связи



Onset of subcritical oscillations:
 $K=4$, $R=2$;
 Noise amplitude is 10%
 from the initial signal.