



Latin American alliance for
Capacity building in Advanced physics



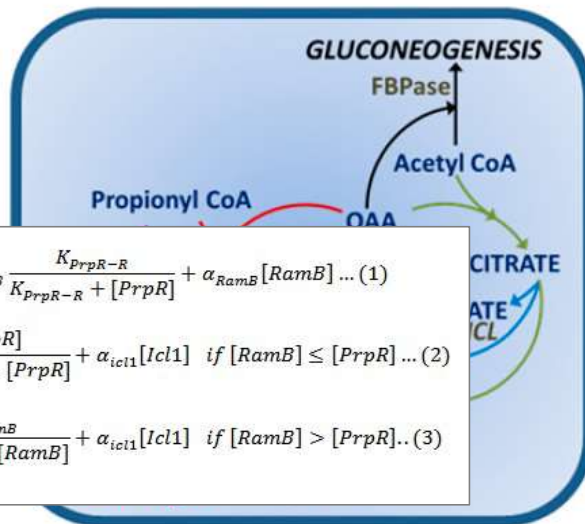
LA-CoNGA physics

Reporte: Proyecto de análisis de datos

Modelado de la dinámica del
control de la expresión génica
del ciclo de glioxilato en
Mycobacterium tuberculosis
mediante factores
transcripcionales RamB y PrpR

Christian Solís Calero

csolisc@unmsm.edu.pe



$$\frac{d[RamB]}{dt} = \beta_{RamB} \frac{K_{PrpR-R}}{K_{PrpR-R} + [PrpR]} + \alpha_{RamB} [RamB] \dots (1)$$

$$\frac{d[Icl1]}{dt} = \beta_{Icl1} \frac{[PrpR]}{K_{PrpR-I} + [PrpR]} + \alpha_{Icl1} [Icl1] \text{ if } [RamB] \leq [PrpR] \dots (2)$$

$$\frac{d[Icl1]}{dt} = \beta_{Icl1} \frac{K_{RamB}}{K_{RamB} + [RamB]} + \alpha_{Icl1} [Icl1] \text{ if } [RamB] > [PrpR] \dots (3)$$



INTRODUCION



Mycobacterium tuberculosis (MT) es el agente causal de la tuberculosis (TB) y la principal causa de casi dos millones de muertes cada año y aproximadamente un tercio de la población mundial alberga una infección latente. Esta latencia se debe a la capacidad de este patógeno para persistir dentro de un huésped durante décadas dentro de las células como macrófagos. Una de las vías metabólicas críticas para este propósito es el ciclo del glioxilato (GC).

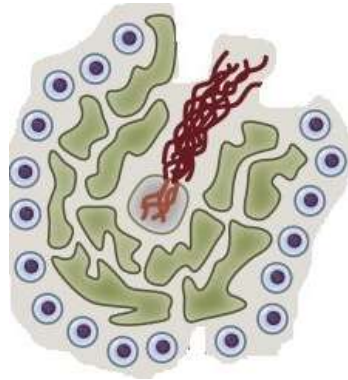
Los estudios experimentales demuestran que esta vía está preferentemente **activa** cuando el MT se encuentra en estado de latencia, con escasez de carbohidratos, y disponibilidad de lípidos, ácidos grasos como fuente de energía resistiendo su eliminación del huésped, y **apagada** cuando el microorganismo está activo. Por ello el interés de estudiarla con el objetivo de determinar que factores controlan la misma, y una vez determinado ello evaluarlos como promisorios blancos terapéuticos de fármacos que puedan eliminar el patógeno en ese estado.



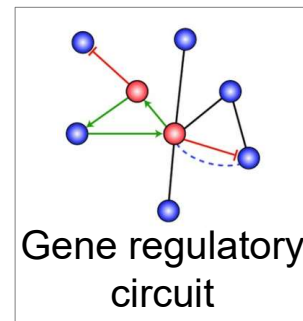
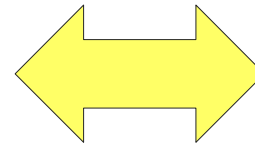
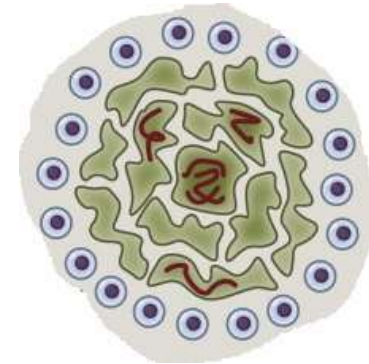


Cicló de vida del MT en el huésped humano

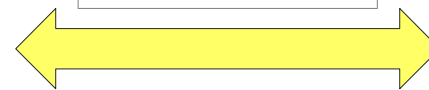
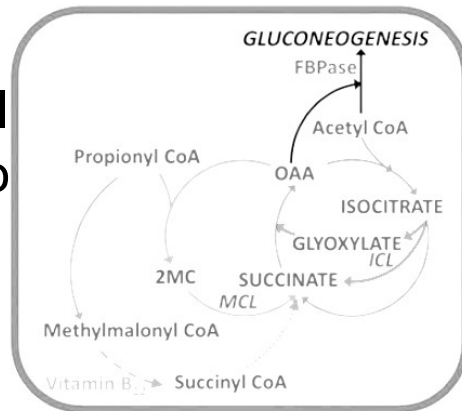
MT en fase
infecciosa.
Diseminación
(A)



MT en fase de
persistencia
en el
granuloma (B)



Ciclo del
glioxilato
No
activo

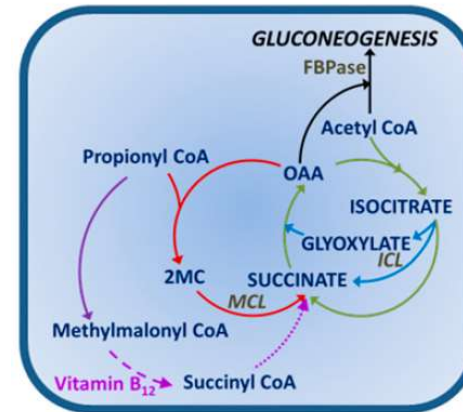


$$\frac{d[RamB]}{dt} = \beta_{RamB} \frac{K_{PrpB-R}}{K_{PrpB-R} + [PrpR]} + \alpha_{RamB} [RamB] \dots (1)$$

$$\frac{d[icl1]}{dt} = \beta_{icl1} \frac{[PrpR]}{K_{PrpR-1} + [PrpR]} + \alpha_{icl1} [icl1] \text{ if } [RamB] \leq [PrpR] \dots (2)$$

$$\frac{d[icl1]}{dt} = \beta_{icl1} \frac{K_{RamB}}{K_{RamB} + [RamB]} + \alpha_{icl1} [icl1] \text{ if } [RamB] > [PrpR] \dots (3)$$

Modelo dinámico

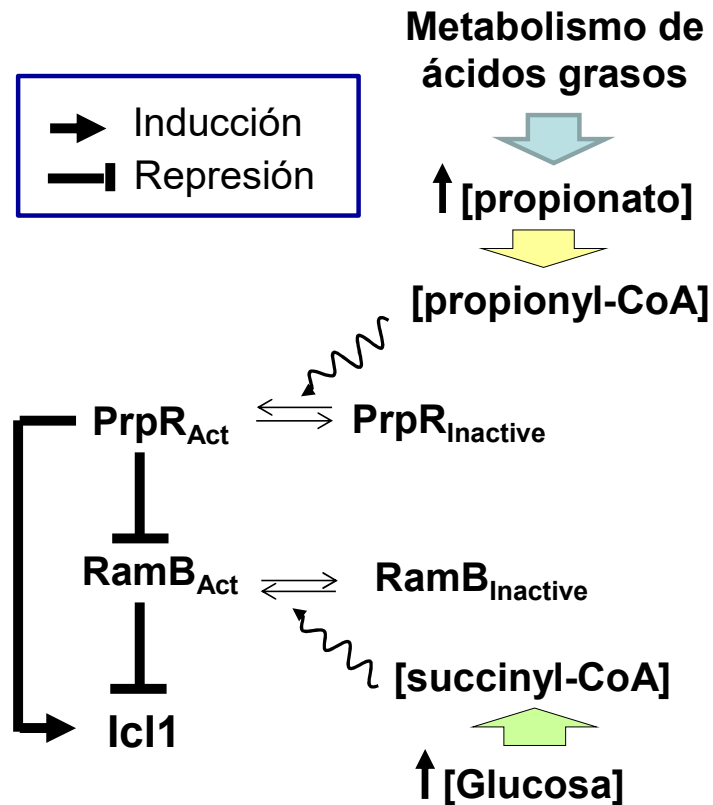


Ciclo del
glioxilato
activo





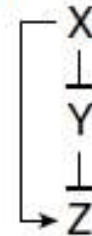
A partir de los datos experimentales, obtenemos la información que los genes relacionados al ciclo del glioxilato (Icl1) se encuentran regulados por dos factores de transcripción, uno que lo regula de forma negativa (represión de su actividad): RamB, y otro que lo regula de forma positiva (inducción de su actividad): PrpR, formando un circuito de regulación génica, que en presente trabajo modelamos.



Circuito de Regulación génica

Feed forward loops (FFLs)

Coherent type 4



Objetivo: Obtener modelos dinámicos que expliquen el control de la expresión génica de los componentes del ciclo del glioxilato, y que permitan predecir el efectos de la disponibilidad de nutrientes en la dinámica de la expresión mediante simulaciones numéricas





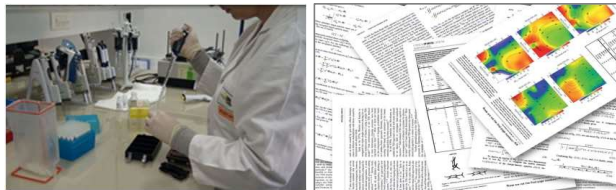
METODOLOGÍA

Modelaje dinámico del circuito de regulación génica

$$\frac{d[RamB]}{dt} = \beta_{RamB} \frac{K_{PrpR-R}}{K_{PrpR-R} + [PrpR]} + \alpha_{RamB} [RamB] \dots (1)$$

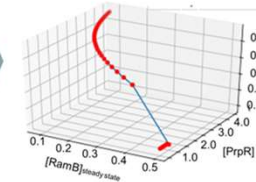
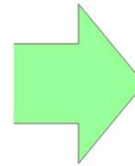
$$\frac{d[Icl1]}{dt} = \beta_{Icl1} \frac{[PrpR]}{K_{PrpR-I} + [PrpR]} + \alpha_{Icl1} [Icl1] \text{ if } [RamB] \leq [PrpR] \dots (2)$$

$$\frac{d[Icl1]}{dt} = \beta_{Icl1} \frac{K_{RamB}}{K_{RamB} + [RamB]} + \alpha_{Icl1} [Icl1] \text{ if } [RamB] > [PrpR] \dots (3)$$



Datos experimentales sobre la regulación del ciclo del glioxilato

Simulaciones numéricas (Diferentes condiciones de nutrientes)



La data a analizar será la generada por las simulaciones, con diferentes valores para la concentración del componente del sistema [PrpR] y con diferentes valores para la constante de Hill

Simulaciones y plot de datos con Python:

} Models_regulation-MT-01.ipynb

Plot de datos con ROOT C++:

} Plotting_data_through_ROOT.ipynb

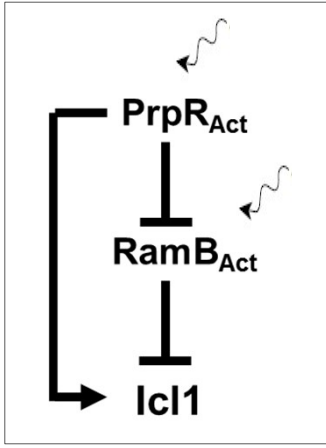
Datos generados por las simulaciones con diferentes valores de n (coeficiente de Hill)

{
Data-regulationMT-Hill-n-1.csv
Data-regulationMT-Hill-n-2.csv
Data-regulationMT-Hill-n-3.csv
Data-regulationMT-Hill-n-4.csv





MODELO



$$\frac{d[RamB]}{dt} = \beta_{RamB} \left[\frac{(K_{PrpR-R})^n}{(K_{PrpR})^n + [PrpR]^n} \right] + \alpha_{RamB} [RamB] \quad \dots (1)$$

$$\frac{d[Icl1]}{dt} = \beta_{icl1} \left[\frac{[PrpR]^n}{(K_{PrpR-I})^n + [PrpR]^n} \right] + \alpha_{icl1} [Icl1] \quad \text{if } [RamB] \leq [PrpR] \quad \dots (2)$$

$$\frac{d[Icl1]}{dt} = \beta_{icl1} \left[\frac{(K_{RamB})^n}{(K_{RamB})^n + [RamB]^n} \right] + \alpha_{icl1} [Icl1] \quad \text{if } [RamB] > [PrpR] \quad \dots (3)$$

Parámetros

β_{RamB} : Tasa de producción de proteína RamB.

α_{RamB} : Tasa de degradación de la proteína RamB.

β_{icl1} : Tasa de producción de proteína icl1.

α_{icl1} : Tasa de degradación de la proteína icl1.

n : Coeficiente de Hill

K_{PrpR-R} : Coeficiente de represión de PrpR en la expresión RamB.

K_{PrpR-I} : Coeficiente de inducción de RamB en la expresión Icl1

K_{RamB} : Coeficiente de represión de RamB en la expresión Icl1.

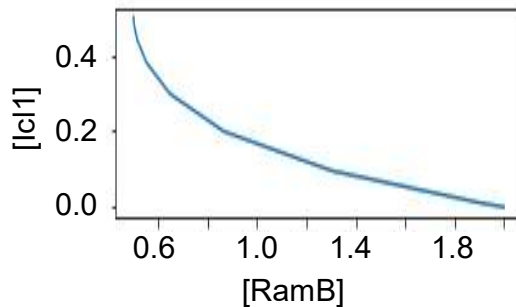
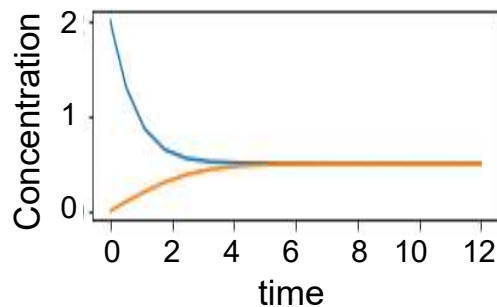
$[PrpR]$: concentración de PrpR, con un valor según el entorno de nutrientes simulado



Dinámica de la concentración de factores de transcripción RamB y la enzima isocitrato liasa (icl1) con diferentes fuentes de carbono disponibles (determinado por $[\text{PrpR}]$ y $[\text{RamBMT}]_0$) cuando $n = 1$.

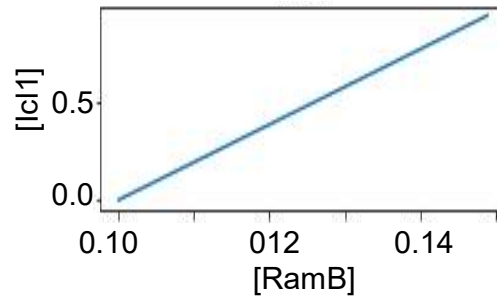
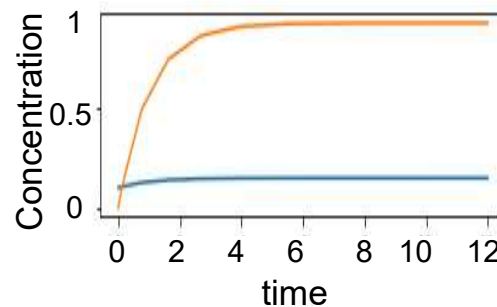
$[\text{PrpR}] = 0.1$
 $[\text{RamBMT}]_0 = 2$

↑[Glucose] ↓[Propionate]



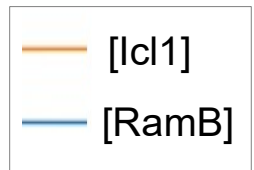
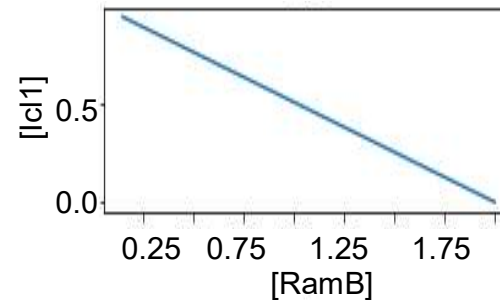
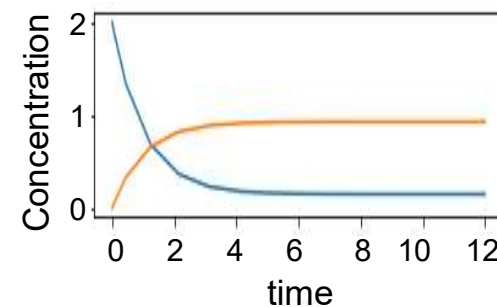
$[\text{PrpR}] = 2$
 $[\text{RamBMT}]_0 = 0.1$

↓[Glucose] ↑[Propionate]



$[\text{PrpR}] = 2$
 $[\text{RamBMT}] = 2$

↑[Glucose] ↑[propionate]



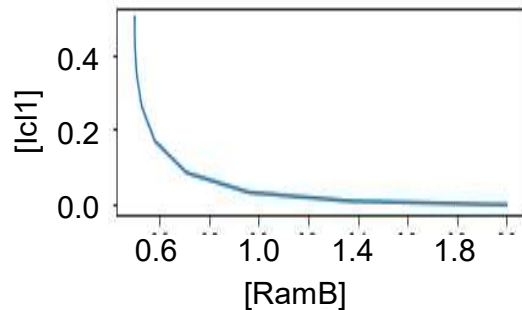
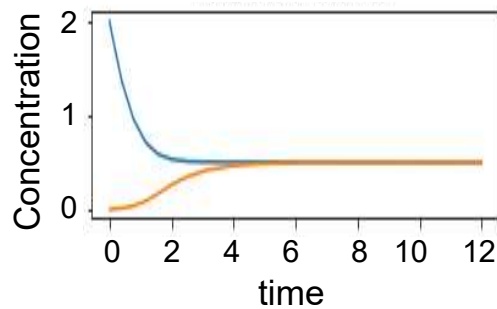
$n = 1$



Dinámica de la concentración de factores de transcripción RamB y la enzima isocitrato liasa (icl1) con diferentes fuentes de carbono disponibles (determinado por $[\text{PrpR}]$ y $[\text{RamB}]_0$) cuando $n = 3$.

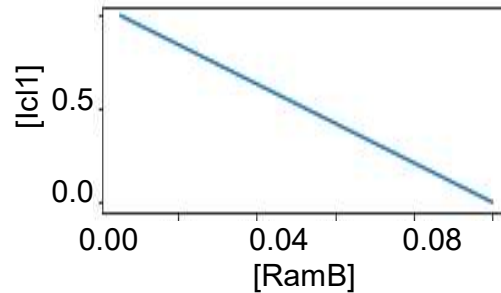
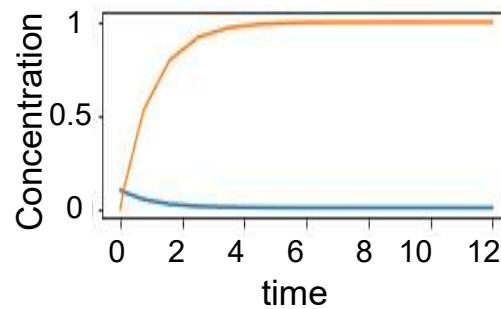
$[\text{PrpR}] = 0.1$
 $[\text{RamBMT}]_0 = 2$

↑ $[\text{Glucose}]$ ↓ $[\text{Propionate}]$



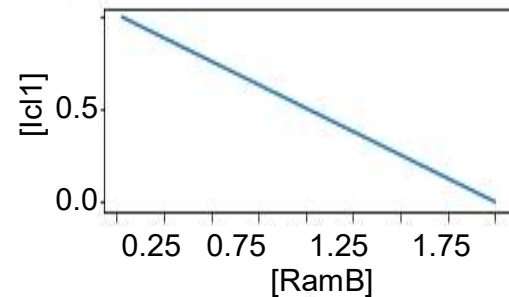
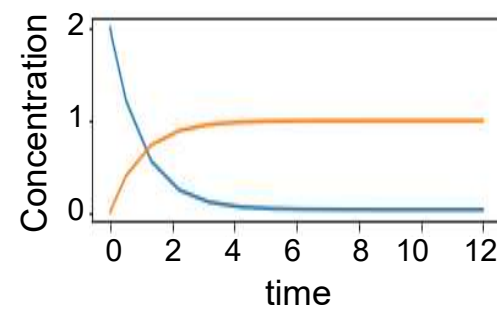
$[\text{PrpR}] = 2$
 $[\text{RamBMT}]_0 = 0.1$

↓ $[\text{Glucose}]$ ↑ $[\text{Propionate}]$



$[\text{PrpR}] = 2$
 $[\text{RamBMT}] = 2$

↑ $[\text{Glucose}]$ ↑ $[\text{propionate}]$



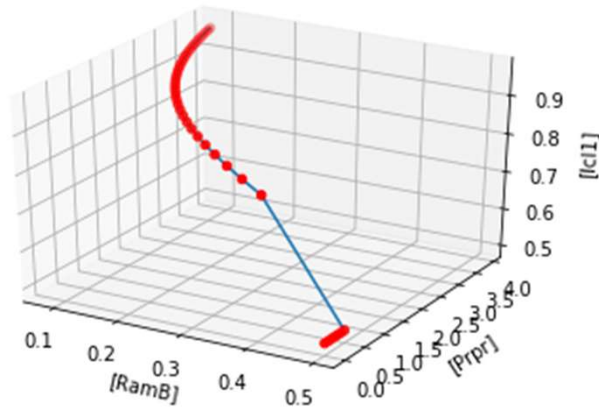
— $[\text{Icl1}]$
— $[\text{RamB}]$

$n = 3$

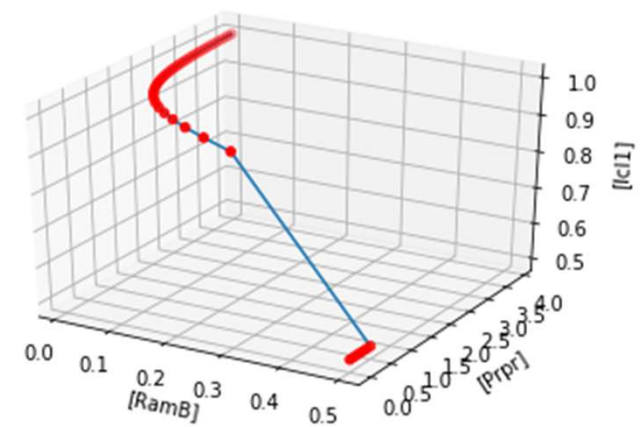


Gráfico de concentraciones en el estado estacionario del factor de transcripción RamB, PrpR y la enzima isocitrato liasa (icl1)

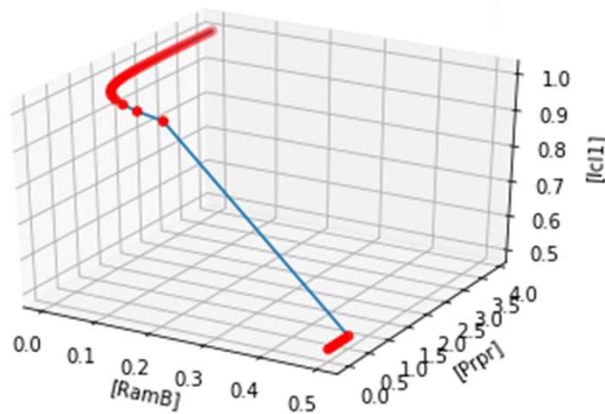
n=1



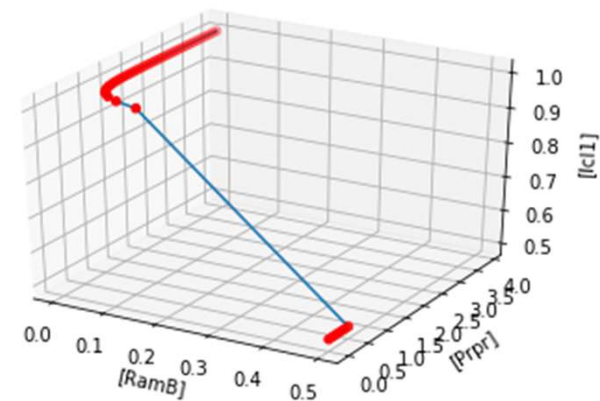
n=2



n=3

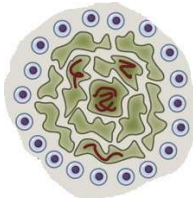
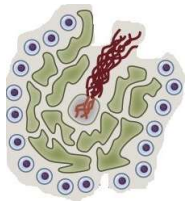
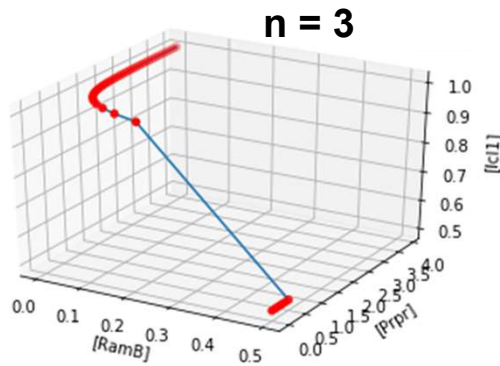


n=4





Discusión/Conclusiones



Fase activa

Predomina
metabolismo
de
carbohidratos

Fase latencia

Predomina
metabolismo
de
lípidos/ácidos
grasos

- El análisis de la variación global de las concentraciones en estado estacionario a diferentes valores iniciales para los factores de transcripción PrpR y RamB, ha demostrado que este circuito genético es muy sensible a la señalización a través de PrpR. Esta característica se mejora cuando el coeficiente de Hill (n) es superior a 1, lo que promueve la biestabilidad del sistema.
- En el modelo el sistema es más sensible a la variación de la concentración de [PrpR], pequeños cambios en la concentración del mismo, hacen que el sistema pase de un estado en el que predominaba [RamB] indicador de metabolismo de carbohidratos (fase activa) a otro donde [RamB] decrece hasta casi 0, e [Icl] crece aun máximo, lo que significa que predomina el catabolismo de ácidos grasos (fase de latencia).