

# Stochasticity in gene expression

----From theories to phenotypes

基因表达的随机性

----从理论到表型

朱宁

2011304110116

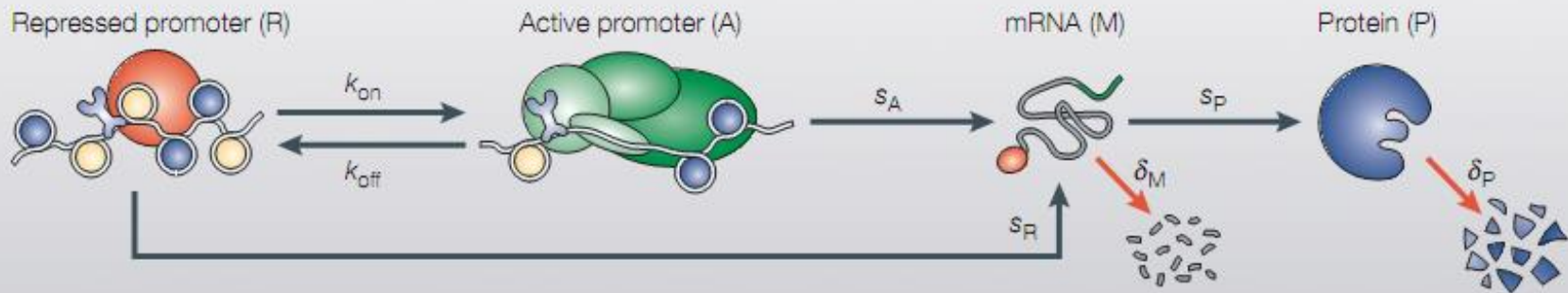
# Main content

- Origins and consequences of stochasticity
- Stochasticity in prokaryotic gene expression
- Stochasticity in eukaryotic gene expression
- Stochasticity in gene networks
- Biological significance of stochasticity

# Basic concepts

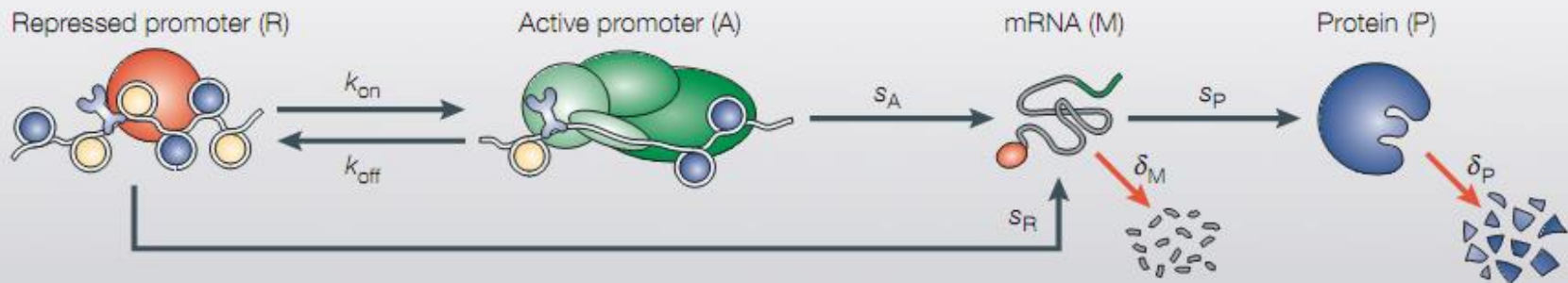
- **Stochasticity in gene expression**, 基因表达的随机性, 在相同的环境中基因型完全相同的细胞, 在分子含量上差异显著并且表现出不同的表型特征
- **Noise**, 在一个离散的生化反应系统中如果分子的总数很大, 系统的性质可以由确定性方程来决定, 如果分子的总数有限大小, 则该生化系统确定性演化所预测的状态附近会出现噪声似的振动, 这些振动反应了固有的分子噪声。  
(理解为“偏差”。)
- **Translational bursting**, 翻译突发, 较低的转录效率较高的翻译效率, 所表达的蛋白波动范围取决于每个mRNA所产生的蛋白量

# Origins and consequences of stochasticity



- Translational Efficiency--average number of proteins per mRNA  $s_P/\delta_M$
- Transcriptional Efficiency--average number of mRNA per active/repressed cycles  $s_A/k_{off}$
- Translational Bursting--increased rate of translation accompanied by a decreased rate of transcription.
- Transcriptional Bursting--increased rate of transcription accompanied by a decreased rate of translation.

# • 单个基因的表达模型



$$\frac{dM(t)}{dt} = \frac{k_{on}}{k_{on} + k_{off}} s_A + \frac{k_{off}}{k_{on} + k_{off}} s_R - \delta_M M(t)$$

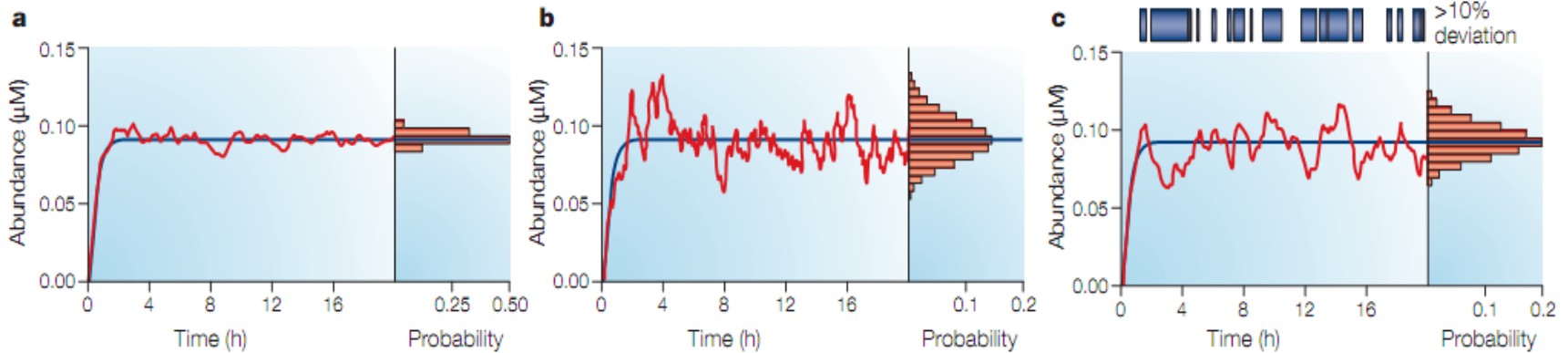
$$\frac{dP(t)}{dt} = s_P M(t) - \delta_P P(t)$$

or as a concentration

$$\frac{d[M](t)}{dt} = \frac{k_{on}}{k_{on} + k_{off}} \frac{s_A}{V} + \frac{k_{off}}{k_{on} + k_{off}} \frac{s_R}{V} - \delta_M [M](t)$$

$$\frac{d[P](t)}{dt} = s_P [M](t) - \delta_P [P](t)$$

# 有限数影响和翻译突发

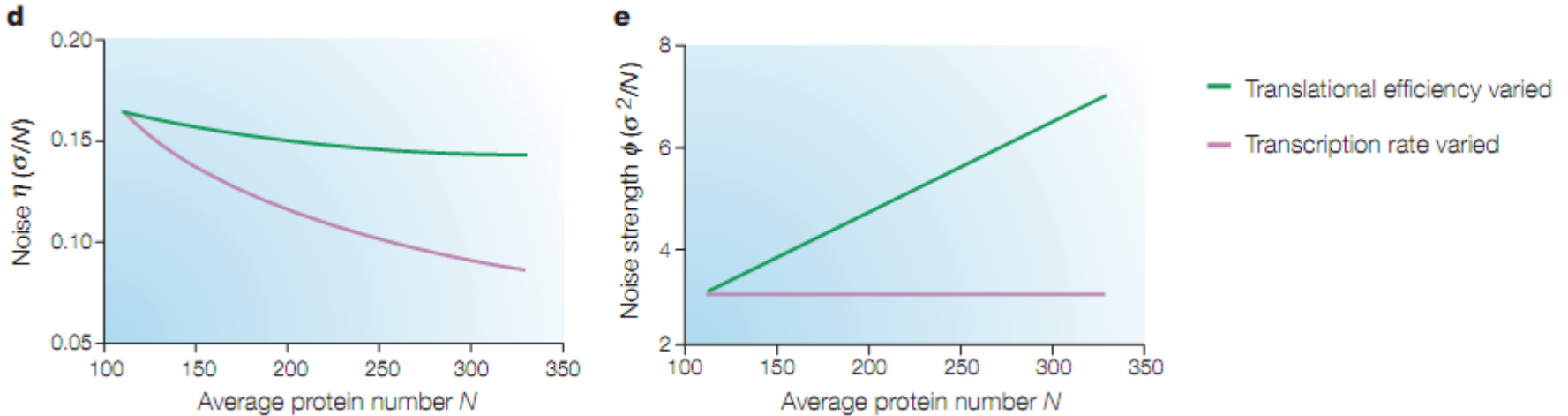


a. 系统规模足够大，转录和翻译效率已经细胞总量都足够大时，随机模型趋近于确定状态)

b. **Finite-number effects.** 当系统规模减小, mRNA分子总数都很小时，噪声增加 (有限数影响)

c. **Translational bursting.** c的转录比率相对于a减少100倍，mRNA的表达量减少100倍，但蛋白质表达量基本不变，相当于翻译比率增加100倍 (翻译突发)

# •翻译突发和噪音强度



d. Dependency of Noise on average protein number --Noise is more sensitive to changes in transcription.

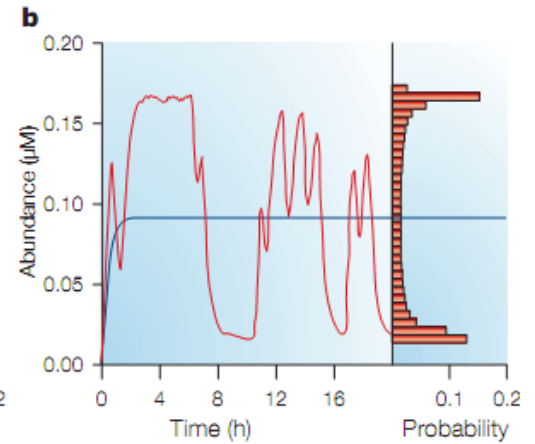
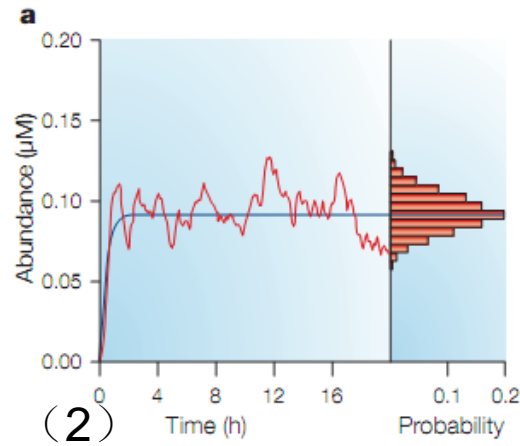
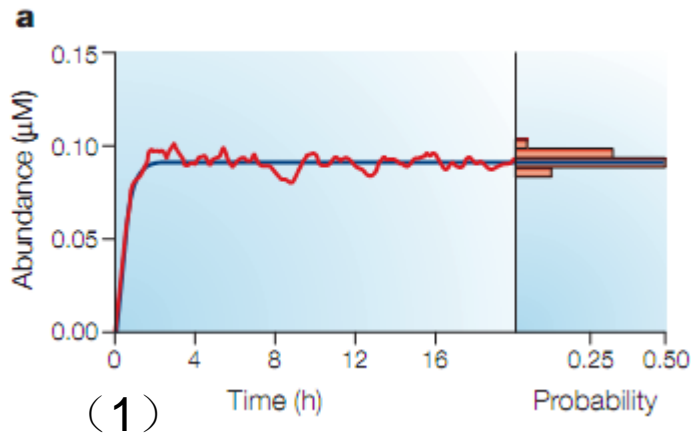
e. Noise strength qualitatively different as a function of average protein number .

启动子状态间转换很快时才有效

转录比翻译更能影响基因表达的随机性

如果两个基因的转录水平相近，噪音强度高的具有更多的可变性，也就是更广范围的蛋白分布。

# ·缓慢启动子动力学和转录突发

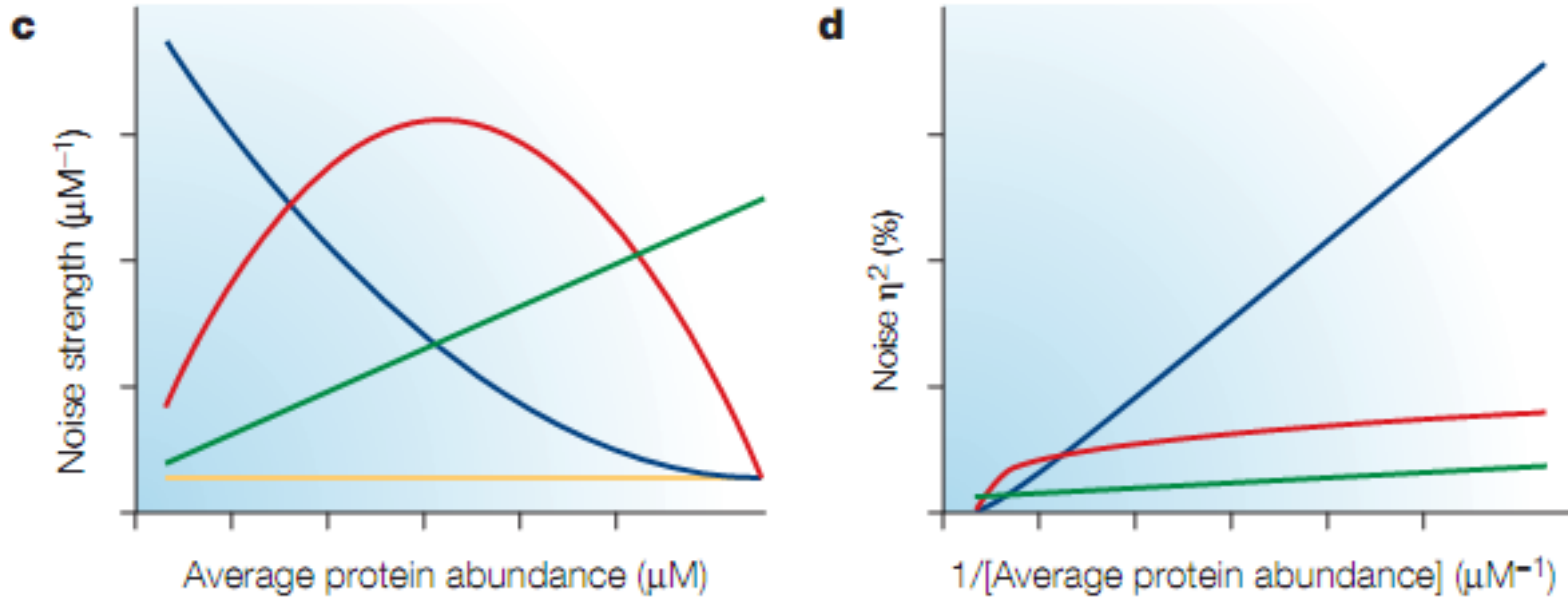


与(1)中的**a**相比，(2)中的**a**的启动子转化状态从4s延长到1min

**b**中的启动子转换慢到趋近于稳定状态，蛋白质和mRNA的表达要么很高要么很低，出现双峰分布。这样就会在一个大的细胞群内，由于蛋白质表达水平的高低形成一个混合群



# •转录诱导模型

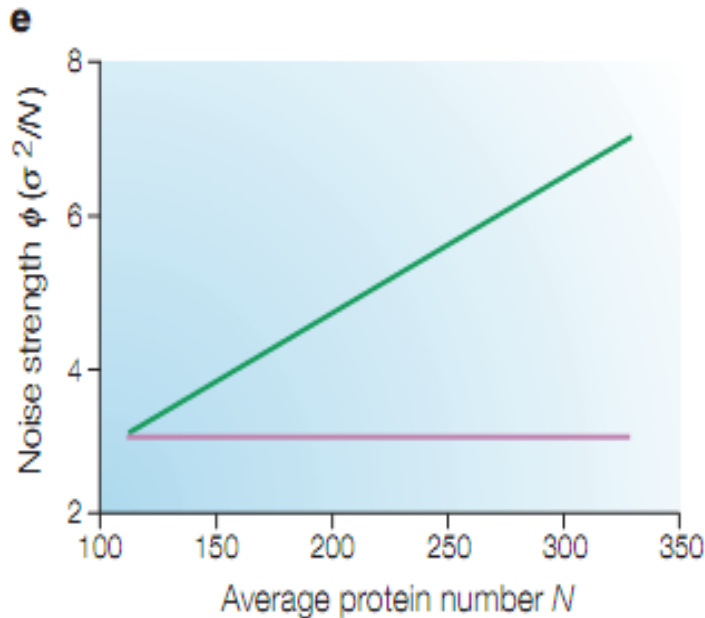


1. 平均转录比率随激活启动子失活比率的减少而增加.(red)
2. 平均转录比率随抑制启动子活性比率的增加而增加.(blue)
3. 启动子激活状态下，平均转录比率随转录比率的增加而增加。(green)

预测：转录突发在蛋白质含量的波动以及群体异质性的影响与诱导及诱导信号的强度有关

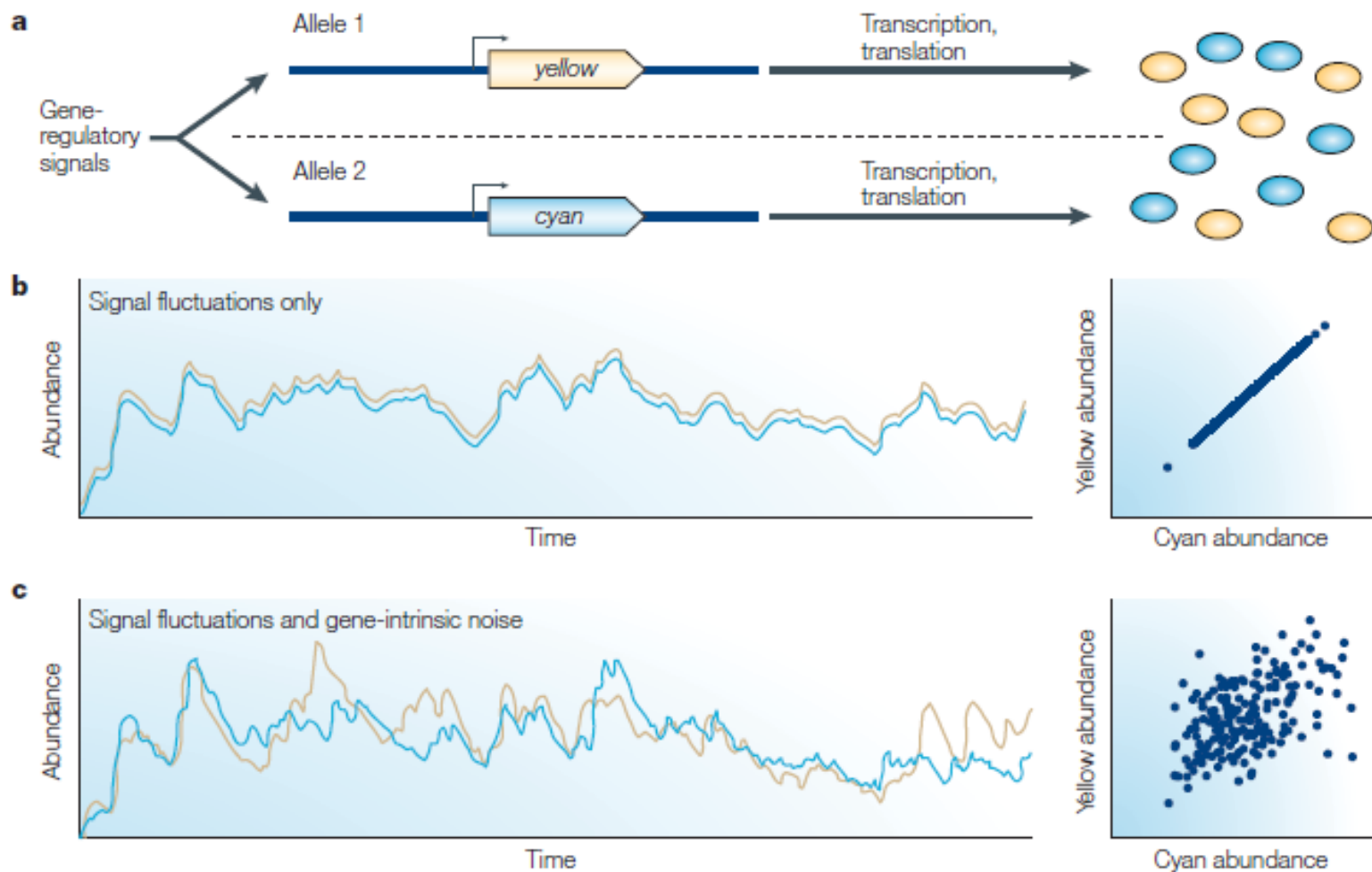
# Stochasticity in prokaryotic gene expression

## ·原核生物中的翻译突发



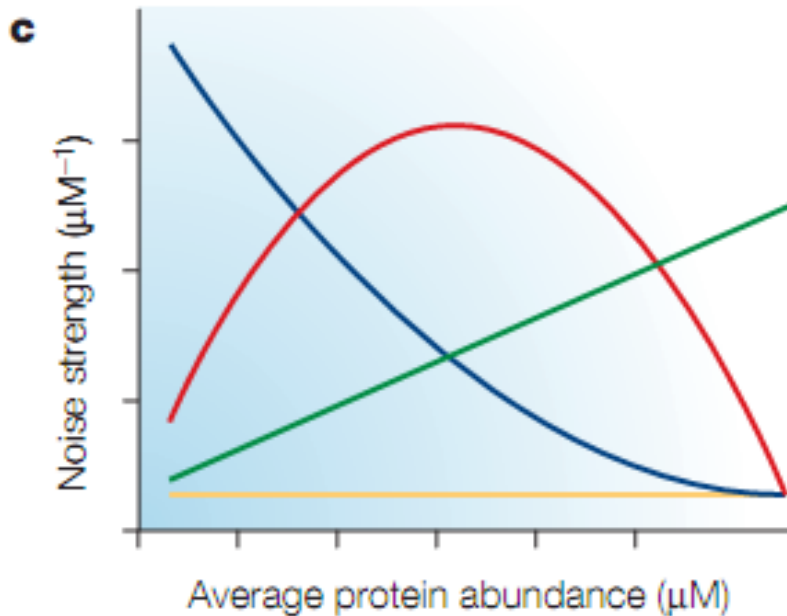
通过诱导型启动子在芽孢杆菌中表达编码GFP的蛋白，点突变影响核糖体与编码GFP的mRNA结合，从而出现不同的翻译效率。检测这时的噪音强度与之前预测的翻译突发相吻合。类似地，改变转录效率则出现较弱的噪音强度反应。

# •双报告基因分析基因内部噪音情况



# Stochasticity in eukaryotic gene expression

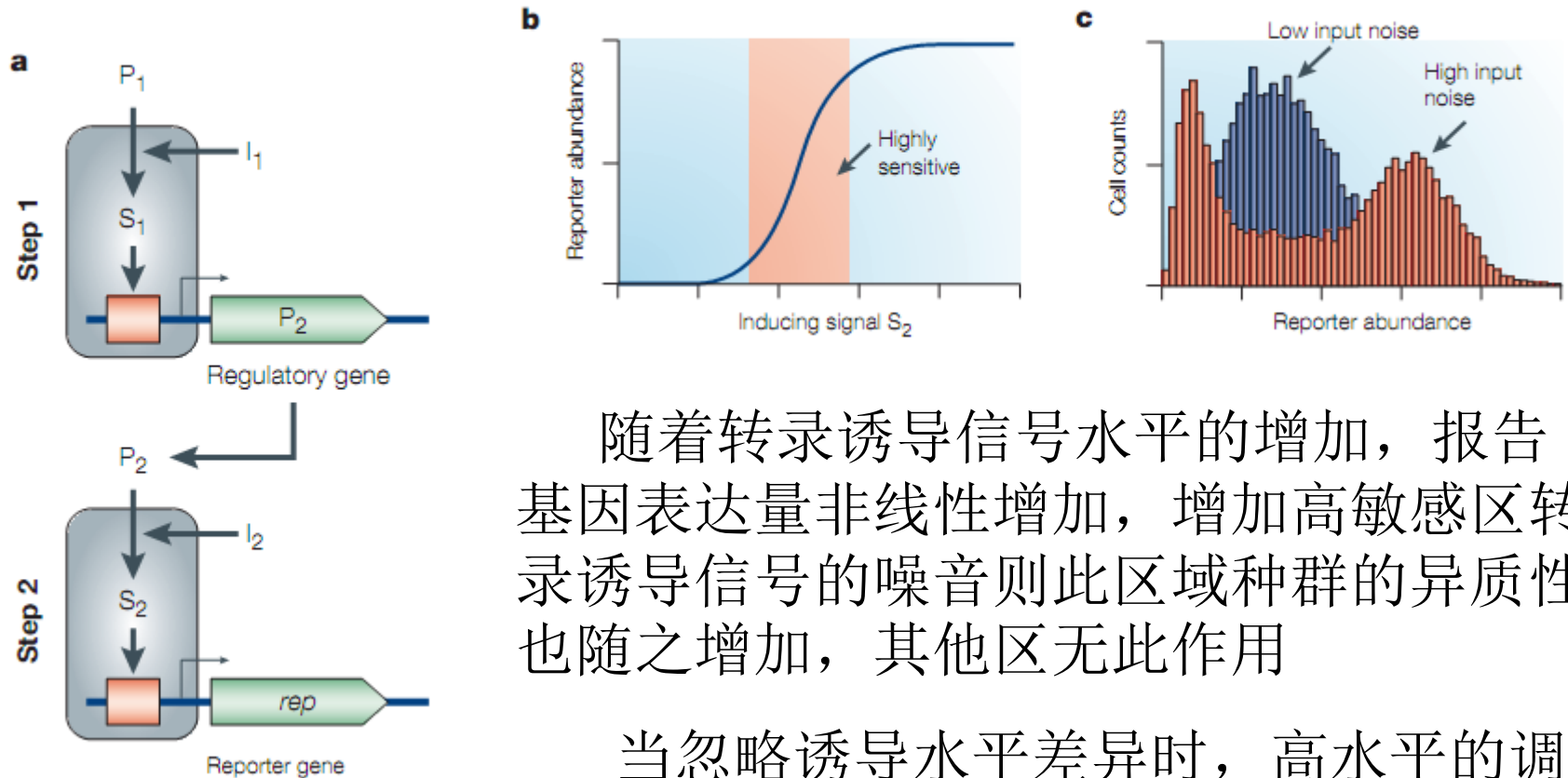
## ·真核生物中的翻译/转录突发



通过点突变以及双报告基因系统分析，平均蛋白表达量可通过控制激活启动子和抑制启动子的激活和抑制速率来实现

# Stochasticity in gene networks

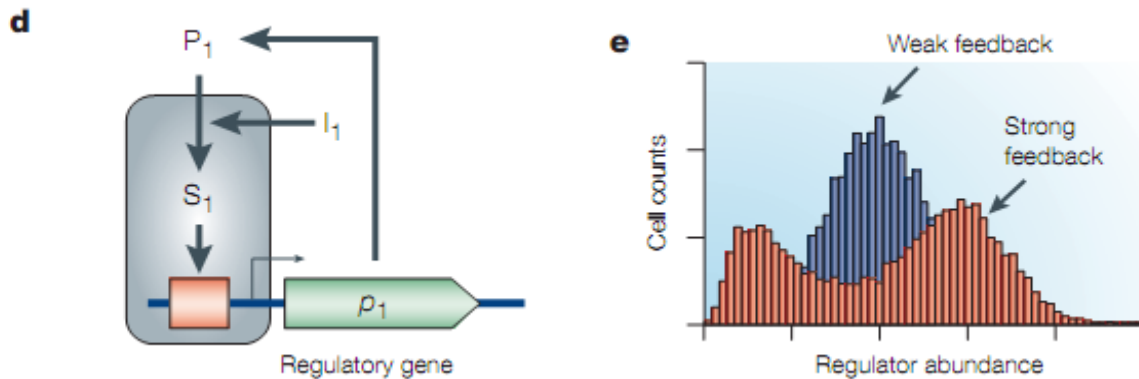
## • 随机性在基因调控回路中的作用



随着转录诱导信号水平的增加，报告基因表达量非线性增加，增加高敏感区转录诱导信号的噪音则此区域种群的异质性也随之增加，其他区无此作用

当忽略诱导水平差异时，高水平的调控噪音可以提高种群异质性，呈双峰分布，低水平噪音引起单峰分布

# •基因网络中的负调控



**负反馈减少多样性**如果负反馈延迟，可引起多样性减少，在确定性系统中，正反馈展示出双稳性，在随机系统中则表现出单峰分布

基因表达的随机性可以引起两个状态间的随机转换，产生一个双峰的群体分布。**Isaacs et al**证实了当反馈强度改变时，群体分布可以从双峰变到单峰

# Biological significance of stochasticity

Universal perspective :

be detrimental to cell function

New points:

- provide a mechanism for phenotypic and cell-type diversification
- gene-intrinsic noise is subject to natural selection

# •随机性在微生物的有利作用

## 1.基因表达的随机性被认为是产生差异表型的有用机制

在一个变化的环境中，具有相同基因型的异种细胞（由基因的随机表达而产生的）比基因型和表型都相同的细胞群生长更快，而其对突然变化的环境所作出的反应则明显较慢

## 2.酿酒酵母中不同表型的随机转换

酿酒酵母半乳糖利用基因网络中三个反馈控制回路的关系  
（两个正调控，一个负调控）

正反馈回路对于确定和分离种群两个不同表达状态比较重要，负反馈作用则阻止细胞停留在次佳表型状态



# •在发育和疾病中的随机性

## 1、随机性在高等生物体的细胞分化和发育中有重要作用

黑腹果蝇发育过程中，**Notch**和**Delta** 两种蛋白的随机转换很可能是同源细胞群体随机分化成为神经细胞前体的基础

哺乳动物造血干细胞、秀丽隐杆线虫和非洲爪蟾中都有相同的机制，基因表达的随机性使得原始细胞群异质化以利于选择和传播具有特异细胞表型的基因，最终实现同质细胞群体向不同的表型的演变。

2、DNA的甲基化和染色质结构的改变可能与基因表达的随机性有关

3、基因表达的随机性与某些疾病的产生相关，尤其是那些转录因子单倍不足的疾病

通过缓慢启动子转换模型（转录突发）对一些无功能或功能受抑制的基因表达进行研究，发现在保持基因表达量高于某个低阈值时，二倍体细胞比单倍体细胞的概率更大。如果某个重要因素的表达量低于阈值，则可能意味着某种疾病的出现。但噪声增加和单倍体不足综合症之间的关系仍需确定

# Future direction

- 突破技术限制，荧光技术和高通量镜检技术的发展可能打开对基因表达的随机波动的影响的研究
- 目前对基因网络的研究集中在相对简单的人工网络，需要发展实验和数据分析技术，以实现更复杂的调控网络随机性的研究

**Thank you !**