

# Modèles stochastiques d'expression des gènes

Romain Yvinec Jinzhi Lei Michael C. Mackey Alexandre F.  
Ramos Marta Tyran-Kamińska and Changjing Zhuge

June 21, 2012

# Outline

Biologie Moléculaire

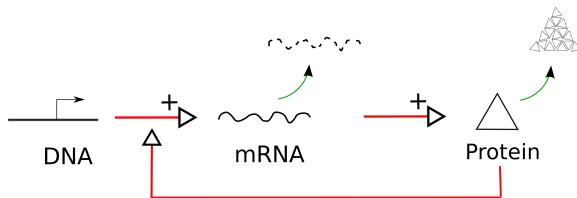
Modèle Mathématique

Transcriptional Bursting

Translational Bursting

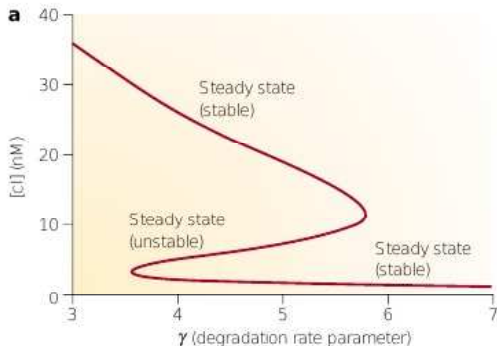
Le problème limite

# Central dogma



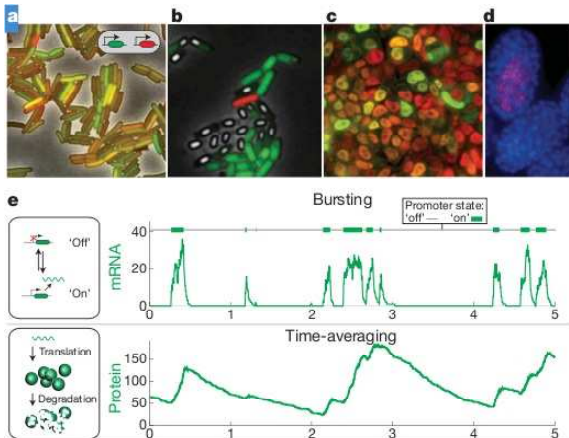
[Jacob et al.(1960)Jacob, Perrin, Snchez, and Monod] L'opérateur:  
groupe de gènes à expression coordonnée par un opérateur.

Bifurcation analysis in Ordinary Differential Equation, voir  
[Goodwin(1965)] *Oscillatory behavior in enzymatic control processes*.  
Pour une revue,  
[Hasty et al.(2001)Hasty, McMillen, Isaacs, and Collins]  
*Computational studies of gene regulatory networks: in numero molecular  
biology*

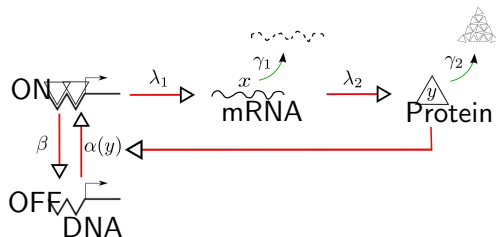


## Mise en évidence de la stochasticité en Biologie

[Eldar and Elowitz(2010)] *Functional roles for noise in genetic circuits.*



# New Central dogma

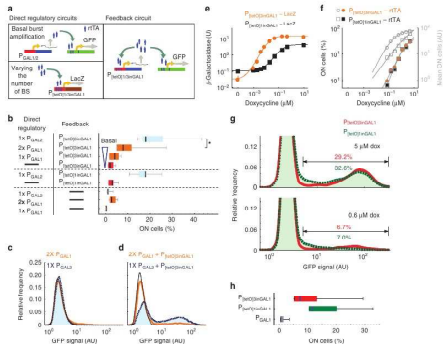


[Berg (1978)], [Peccoud(1995)], [Kepler and Elston(2001)], [Paulsson(2005)],

[Shahrezaei and Swain(2008)], [Paszek(2007)], [Lipniacki et al. (2006)]...

# Much more precise measurement

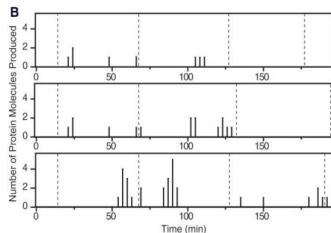
Bifurcation can be studied on the whole distribution [Becksei et al. (2012)]



## The bursting phenomena

*Question 1)* **Quand est-ce que le modèle stochastique prédit l'apparition de Burst?**

*Question 2)* **Que peut-on dire dans ces cas là?**



[Yu et al (2006)]



## Quelques ordres de grandeurs

[Golding et al. (2005)], [To and Maheshri (2010)] (*bactérie*) [Raj et al. (2006)], [Schwanhausser et al. (2011)] (*mammalian cells*).

Gene state		
Activation rate	Inactivation rate	
$\lambda_a$	$\lambda_i$	
( $\text{min}^{-1}$ )	( $\text{min}^{-1}$ )	
0.01 – 10	0.1 – 100	
mRNA		
Synthesis rate	Degradation rate	Transcriptional efficiency
$\lambda_1$	$\gamma_1$	$\frac{\lambda_1}{\lambda_i}$
( $\text{min}^{-1}$ )	( $\text{min}^{-1}$ )	
0.1 – 50	$10^{-3}$ - $10^{-1}$	0.1 – 100
Protein		
Synthesis rate	Degradation rate	Transcriptional efficiency
$\lambda_2$	$\gamma_2$	$\frac{\lambda_2}{\gamma_1}$
( $\text{min}^{-1}$ )	( $\text{min}^{-1}$ )	
1 – 50	$10^{-4}$ - $10^{-2}$	10 – 1000

**Table:** Parameters involved in the standard model of molecular biology. Note that we give all parameter values in molecule numbers, as they are required for stochastic modelisation. For typical cells like E. Coli, 1

## Représentation

En version discrète, comme processus de "naissance" et "mort"

$$X_0(t) = X_0(0) + Y_1 \left( \int_0^t \lambda_a \mathbf{1}_{\{X_0(s)=0\}} k_a(X_2(s)) ds \right) - Y_2 \left( \int_0^t \lambda_i \mathbf{1}_{\{X_0(s)=1\}} k_i(X_2(s)) ds \right)$$

$$X_1(t) = X_1(0) + Y_3 \left( \int_0^t \lambda_1 \mathbf{1}_{\{X_0(s)=1\}} k_1(X_2(s)) ds \right) - Y_4 \left( \int_0^t \gamma_1 X_1(s) ds \right)$$

$$X_2(t) = X_2(0) + Y_5 \left( \int_0^t \lambda_2 X_1(s) ds \right) - Y_6 \left( \int_0^t \gamma_2 X_2(s) ds \right)$$

Ou en version continu, comme "PDMP" (processus déterministe par morceaux)

$$X_0(t) = X_0(0) + Y_1 \left( \int_0^t \lambda_a \mathbf{1}_{\{X_0(s)=0\}} k_a(x_2(s)) ds \right) - Y_2 \left( \int_0^t \lambda_i \mathbf{1}_{\{X_0(s)=1\}} k_i(x_2(s)) ds \right)$$

$$\dot{x}_1(t) = \mathbf{1}_{\{X_0(t)=1\}} \lambda_1 k_1(x_2) - \gamma_1 x_1$$

$$\dot{x}_2 = \lambda_2 x_1 - \gamma_2 x_2$$

## Theorem (Crudu et al (2011) thm 6.1)

On suppose  $\lambda_i = \lambda_1 = n \rightarrow \infty$ , et,  $k_i(x_1) \geq \beta$ ,  $k_1(x_1) \leq x_1 + C$ ,  
 $k_a(x_1) \leq x_1 + C$  **Et  $k_a$  ou  $k_1$  est borné**

$$x_0^n(t) = x_0^n(0) + Y_1 \left( \int_0^t \lambda_a \mathbf{1}_{\{X_0^n(s)=0\}} k_a(x_1^n(s)) ds \right) - Y_2 \left( \int_0^t n \mathbf{1}_{\{X_0^n(s)=1\}} k_1(x_1^n(s)) ds \right)$$

$$x_1^n(t) = \int_0^t \mathbf{1}_{\{X_0^n(s)=1\}} n k_1(x_1^n(s)) ds - \int_0^t \gamma_1 x_1^n(s) ds$$

alors, dans  $L^1([0, T], \{0, 1\})$ ,  $X_0^n \Rightarrow 0$  et  $x_1^n$  cv vers le proc. stoch.  
 de générateur

$$A\varphi(x_1) = -\gamma_1 x_1 \frac{\partial \varphi}{\partial x_1} + \lambda_a k_a(x_1) \int_0^\infty (\varphi(\phi_1(t, x_1)) - \varphi(x_1)) k_i(\phi_1(t, x_1)) e^{-\int_0^t k_i(\phi_1(s, x_1)) ds} dt$$

pour  $\varphi \in C_b^1(\mathbb{R}^+)$  et  $\phi_1(t, x_1)$  la solution de

$$x(t) = x_1 + \int_0^t k_1(x(s)) ds$$

## Idée de preuve

On montre la tension et la convergence de  $X_0$  basé sur

$$\mathbf{n} \mathbb{E} \left[ \int_0^t \mathbf{1}_{\{x_0^n(s)=1\}} \mathbf{k}_i(x_1^n(s)) ds \right] \leq C + \lambda_a \mathbb{E} \left[ \int_0^t k_a(x_1^n(s)) ds \right]$$

$$\mathbb{E} [x_1^n(t)] \leq \mathbf{n} \mathbb{E} \left[ \int_0^t \mathbf{1}_{\{x_0^n(s)=1\}} \mathbf{k}_1(x_1^n(s)) ds \right]$$

On identifie le problème martingale limite en prenant comme fonction test  $f(0, x_1) = \varphi(x_1)$  et

$$f(1, x_1) = \int_0^\infty \varphi(\phi_1(t, x_1)) k_i(\phi_1(t, x_1)) e^{-\int_0^t k_i(\phi_1(s, x_1)) ds} dt$$

## "Bursting" model

On regarde maintenant

$$x_1(t) = x_1(0) - \int_0^t \gamma_1 x_1(s-) ds + \int_0^t \int_0^\infty \int_0^\infty z \mathbf{1}_{\{r \leq \lambda_1 k_1(x_2(s-))\}} N(ds, dz, dr)$$

$$x_2(t) = x_2(0) + \int_0^t \lambda_2 x_1(s-) ds - \int_0^t \gamma_2 x_2(s-) ds$$

avec  $N$  une mesure de Poisson d'intensité  $ds dr h(z) dz$ ,  $\mathbb{E}[h] < \infty$   
 et la réduction de ce modèle quand  $\gamma_1 \rightarrow \infty$ , **avec  $k_1$  borné.**

Dans le cas sans régulation

$$\langle x_1 \rangle = \frac{\lambda_1 \mathbb{E}[h]}{\gamma_1}$$

$$\langle x_2 \rangle = \frac{\lambda_2 \lambda_1 \mathbb{E}[h]}{\gamma_2 \gamma_1}$$

## Réduction adiabatique 2

### Theorem

Si  $\gamma_1 = \lambda_2 = n \rightarrow \infty$ ,  $k_1$  borné, et, en loi,  
 $x_1^n(0) \rightarrow 0, x_2^n(0) \rightarrow x_2(0)$ ,

$$x_1^n(t) = x_1^n(0) - \int_0^t \mathbf{n} x_1^n(s-) ds + \int_0^t \int_0^\infty \int_0^\infty z \mathbf{1}_{\{r \leq \lambda_1 k_1(x_2^n(s-))\}} N(ds, dz, dr)$$

$$x_2^n(t) = x_2^n(0) + \int_0^t x_1^n(s-) ds - \int_0^t \gamma_2 x_2^n(s-) ds$$

alors  $x_1^n \rightarrow 0$  and  $x_2^n \rightarrow x_2$  (dans  $L^1([0, T], \mathbb{R}_+)$ ) la solution de

$$x_2(t) = x_2(0) - \int_0^t \gamma_2 x_2(s-) ds + \int_0^t \int_0^\infty \int_0^\infty z \mathbf{1}_{\{r \leq \lambda_1 k_1(x_2(s-))\}} N(ds, dz, dr)$$

avec  $N$  une mesure de Poisson d'intensité  $ds dr h(z) dz$ ,  $\mathbb{E}[h] < \infty$ .

## Idee de preuve

On montre la tension et la convergence de  $x_1$  basé sur

$$\mathbb{E}[x_1^n(t)] \leq \mathbb{E}[x_1^n(0)] - \mathbf{n} \int_0^t \mathbb{E}[x_1^n(s)] \mathbf{d}s + \mathbb{E}[\mathbf{h}] \lambda_1 t$$

$$\mathbb{E}[x_2^n(t)] \leq \mathbb{E}[x_2^n(0)] + \mathbf{n} \int_0^t \mathbb{E}[x_1^n(s)] \mathbf{d}s$$

On identification le problème martingale limite en prenant comme fonction test

$$f(x_1, x_2) = \varphi \left( x_2 + \int_0^{x_1} \frac{\lambda_2(u)}{u} du \right)$$

## Réduction adiabatique 3

### Theorem

Si  $\gamma_1 = n$  and  $h^n(z) = \frac{1}{n} \bar{h}(\frac{z}{n})$ ,  $n \rightarrow \infty$ , et, en loi,  
 $x_1^n(0) \rightarrow 0, x_2^n(0) \rightarrow x_2(0)$ ,

$$x_1^n(t) = x_1^n(0) - \int_0^t n x_1^n(s-) ds + \int_0^t \int_0^\infty \int_0^\infty n z \mathbf{1}_{\{r \leq \lambda_1 k_1(x_2^n(s-))\}} N(ds, dz, dr)$$

$$x_2^n(t) = x_2^n(0) + \int_0^t x_1^n(s-) ds - \int_0^t \gamma_2 x_2^n(s-) ds$$

alors  $\frac{x_1^n}{n} \rightarrow 0$  and  $x_2^n \rightarrow x_2$  (dans  $L^1([0, T], \mathbb{R}_+)$ ) la solution de

$$x_2(t) = x_2(0) - \int_0^t \gamma_2 x_2(s-) ds + \int_0^t \int_0^\infty \int_0^\infty z \mathbf{1}_{\{r \leq \lambda_1 k_1(x_2(s-))\}} N(ds, dz, dr)$$

avec  $N$  une mesure de Poisson d'intensité  $ds dr \bar{h}(z) dz$ .



## Idee de preuve

On se ramène au cas précédent avec  $y_1^n = \frac{x_1^n}{n}$  !!

### Remark

On peut montrer qu'il y a convergence sur  $D(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}_+)$  muni de la **topologie de Jakubowski**

Pour  $x_1^n$ , on peut montrer que  $\forall \varepsilon, T > 0, \exists K > 0,$

$$\sup_n \int_0^T \mathbb{P}\{x_1^n(s) > K\} ds \leq \varepsilon$$

## Remark

On peut identifier (plus facilement) la limite en utilisant les fonctionnelles caractéristiques (cas  $k_1 = 1$ ),

$$C_\xi[f] = \mathbb{E} \left[ e^{\int_0^\infty if(t)\xi_t dt} \right] \quad (1)$$

Pour la mesure de Poisson,

$$C_N[f] = \exp \left[ \lambda_1 \int_0^\infty \int_0^\infty (e^{izf(t)} - 1) h(z) dz dt \right],$$

et (voir [Cáceres and Budini(1997)])

$$C_{x_1}[f] = e^{i\tilde{f}_1(0)x_1^0} G_{\tilde{N}}[\tilde{f}_1(t)], \quad C_{x_2}[f] = e^{i\tilde{f}_2(0)x_2^0} G_{x_1}[\lambda_2 \tilde{f}_2(t)],$$

avec

$$\tilde{f}_i(t) = \int_t^\infty e^{-\gamma_i(s-t)} f(s) ds, \quad (i = 1, 2)$$

On regarde le problème suivant

$$dx = -\gamma(x)dt + dN(\lambda(x), h)$$

On définit les opérateurs suivant sur  $L^1(\mathbb{R}_+)$ .  $\forall t \geq 0$ ,  
 $P_0(t)u(x) = u(\phi_{-t}x) \frac{\gamma(\phi_{-t}x)}{\gamma(x)}$ , ie

$$\int_B P_0(t)u(x)dx = \int_0^\infty \mathbf{1}_{\{B\}}(\phi_t x)u(x)dx$$

et  $S(t)u(x) = P_0(t)u(x)e^{-\int_0^t \lambda(\phi_r x)dr}$ , ie

$$S(t)u(x) = e^{Q(\phi_{-t}x) - Q(x)} P_0(t)u(x)$$

$$Q(x) = \int_x^{\bar{x}} \frac{\lambda(z)}{\gamma(z)} dz$$

enfin  $J$  de noyau  $h$ ,

$$\int_B Ju(x)dx = \int_0^\infty \int_B h(x, z)u(z)dzdx$$

L'équation d'évolution sur la densité peut se voir comme le problème de Cauchy suivant

$$\frac{du}{dt} = Cu = A_0 u - \lambda u + J(\lambda u)$$

avec  $A_0$  le générateur de  $P_0$ . On note  $A = A_0 - \lambda$ .

### Theorem

*Si  $S(t)$  est un semi-groupe contractant fortement continu (sous-stochastique), alors il existe un semi-groupe  $P$  sous-stochastique minimal généré par une extension de  $(C, D(A))$ , de résolvante caractérisé par*

$$R_{\sigma}^P u = \lim_{n \rightarrow \infty} R_{\sigma}^S \sum_{k=0}^n (J(\lambda R_{\sigma}^S))^k u$$

*De plus,  $P$  est stochastique ssi, pour un  $\sigma > 0$*

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \|J(\lambda R_{\sigma}^S)^k\| = 0$$

En particulier, si  $K = \lim_{\sigma \rightarrow 0} J(\lambda R_{\sigma}^S)$  est ergodique en moyenne, alors  $P$  est stochastique.

### Remark

Pour tout  $u \in D(A)$ ,

$$\int_B P(t)u(x)dx = \int_0^{\infty} \mathbb{P}\{x(t) \in B, t < t_{\infty} | x(0) = x\}u(x)dx$$

*et si  $Q(0) = \infty$ ,  $K$  est stochastique et est l'opérateur de transition associé à la chaîne de Markov discrète donné par les "position après saut".*

Pour conclure l'étude asymptotique, on utilisera

### Lemma

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

## Application à notre cas

On note  $G(x) = \int_x^{\bar{x}} \frac{1}{\gamma(x)}$  et  $Q(x) = \int_x^{\bar{x}} \frac{\lambda(z)}{\gamma(z)} dz$ .

Si  $\gamma$  is a continuous function,  $\lambda$  is a nonnegative measurable function with  $\lambda/\gamma$  being locally integrable on  $(0, \infty)$  and

$$\gamma(x) > 0 \quad \text{for } x > 0, \quad \int_0^{\bar{x}} \frac{dx}{\gamma(x)} = +\infty, \quad \int_0^{\bar{x}} \frac{\lambda(x)}{\gamma(x)} dx = +\infty, \quad (2)$$

for some  $\bar{x} > 0$ ,  $S$  est sous-stochastique, et on peut calculer explicitement la résolvante

$$R_\sigma^S v(x) = \int_x^\infty \frac{1}{\gamma(x)} e^{Q_\sigma(y) - Q_\sigma(x)} v(y) dy$$

ou  $Q_\sigma = \sigma G + Q$ . Finalement  $K$  a pour noyau

$$k(y, x) = \int_0^y h(z, x) \frac{\lambda(z)}{\gamma(z)} e^{Q(y) - Q(z)} dz$$

## Application à notre cas

Si les sauts sont additifs vers le haut, ie  $h(z, x) = h(x - z)$  et exponentiellement distribué de moyenne  $b$ , un candidat pour la densité invariante de  $K$  est  $v^*(x) = e^{-x/b - Q(x)}$ ,  $x > 0$ , et donc un candidat pour  $P(t)$  est  $u^* = \frac{R_0^S v^*}{\|R_0^S v^*\|} = \frac{1}{c\gamma(x)} e^{-x/b - Q(x)}$ . Pour avoir de bonnes conditions d'intégrabilité, on peut supposer que (toujours en plus de  $G(0) = Q(0) = \infty$ )

$$\lim_{x \rightarrow \infty} \frac{\lambda(x)}{\gamma(x)} < \frac{1}{b},$$

et

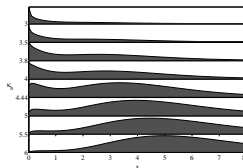
$$\limsup_{x \rightarrow \infty} \gamma(x) > 0, \quad \lim_{x \rightarrow 0} \frac{e^{-Q(x)}}{\gamma(x)^r} < \infty, \quad \text{and} \quad \int_0^\delta \gamma(x)^{r-1} dx < \infty$$

for some  $\delta, r > 0$ .

# Bifurcation

Il est facile de voir que le nombre de maximum de  $u$  est donné par les solutions de

$$\frac{\lambda(x)}{\gamma(x)} = \frac{1}{b} + \frac{\gamma'(x)}{\gamma(x)^2}$$





## Travail en cours

- ▶ Problème inverse
- ▶ Taux de convergence
- ▶ Modèle "switch+bursting"
- ▶ Caractériser les oscillations dans le modèle 2D
- ▶ Dynamique de population (division cellulaire)

merci

merci de votre attention

## References I



O. G. Berg.

A model for the statistical fluctuations of protein numbers in a microbial population.

*Journal of Theoretical Biology*, 71(4):587–603, 1978.

ISSN 0022-5193.

doi: DOI:10.1016/0022-5193(78)90326-0.

Model de bursting, un ARN messenger est traduit instantanément en  $r$  protéine avant de dégrader. Burst géométrique. Taux de production d'ARNm suivant un processus de Poisson. Possibilité d'avoir différentes copies de gènes, et des instants de production déterministes. Pas de feedback. Dégradation des protéines par dilution. Division des cellules, répartition binomiale. Distribution du nombre de

## References II

proteine dans le cas de steady-state growth. Distribution non Poissonienne, calcul des moments. Application a des donnees sur le lac repressor et beta-galactose.



M. O. Cáceres and A. A. Budini.



The generalized ornstein - uhlenbeck process.

*Journal of Physics A: Mathematical and General*, 30(24):  
8427–, 1997.



ISSN 0305-4470.

URL <http://stacks.iop.org/0305-4470/30/i=24/a=009>.

## References III

-  A. Crudu, A. Debussche, A. Muller, and O. Radulescu.  
Convergence of stochastic gene networks to hybrid piecewise deterministic processes.  
To appear in *Annals of Applied Prob.*, 2011.
-  A. Eldar and M. B. Elowitz.  
Functional roles for noise in genetic circuits.  
*Nature*, 467(7312):167–73, Sept. 2010.  
ISSN 1476-4687.  
doi: 10.1038/nature09326.  
URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829787>.  
Review of the functional role of noise for cell properties. Lots of discussion of stochastic differentiation.

## References IV

-  I. Golding, J. Paulsson, S. Zawilski, and E. Cox.  
Real-time kinetics of gene activity in individual bacteria.  
*Cell*, 123:1025–1036, 2005.  
Real time measurement in E.Coli. Burst size, ON and OFF  
period measured. Discussion of the origin of burst.
-  B. C. Goodwin.  
Oscillatory behavior in enzymatic control processes.  
*Advances in Enzyme Regulation*, 3:425 – 428, IN1–IN2,  
429–430, IN3–IN6, 431–437, 1965.  
ISSN 0065-2571.  
doi: DOI:10.1016/0065-2571(65)90067-1.

## References V

Oscillations are proved for a 2d or 3d ODE model of gene expression with negative feedback. Biological parameters values are given from litterature.



J. Hasty, D. McMillen, F. Isaacs, and J. J. Collins.

Computational studies of gene regulatory networks: in numero molecular biology.

*Nat Rev Genet*, 2(4):268–279, 2001.

URL

<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi>

Review of modelling strategies of gene expression network and experimentally constructed synthetic network. Discussion on many examples of Operon. Many references on the historical

## References VI

main papers for both modelling strategies and experimental findings.



C. Hsu, S. Scherrer, A. Buetti-Dinh, P. Ratna, J. Pizzolato, V. Jaquet, and A. Becskei.

Stochastic signalling rewires the interaction map of a multiple feedback network during yeast evolution.

*Nature communications*, 3:682–682, Jan. 2012.

URL

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?art>

Data pour fitter.



## References VII



F. Jacob, D. Perrin, C. Snchez, and J. Monod.

L'opéron: groupe de gènes à expression coordonnée par un opérateur.

*C. R. Acad. Sci. Paris*, 250:1727–1729, 1960.

The definition of Operon is given as a groupe de gene.  
repressor and interactions between gene are proved in the  
lactose system.

## References VIII



T. Kepler and T. Elston.

Stochasticity in transcriptional regulation: Origins, consequences, and mathematical representations.

*Biophys. J.*, 81:3116–3136, 2001.

ON,OFF and protein model in a discrete or continuous settings, with and without feedback. Langevin approx.

Analytical formula and bifurcation study. Escape time. Mutual repressor system.

## References IX



T. Lipniacki, P. Paszek, A. Marciniak-Czochra, A. R. Brasier, and M. Kimmel.

Transcriptional stochasticity in gene expression.

*Journal of Theoretical Biology*, 238(2):348–367, 2006.

ISSN 0022-5193.

URL

<http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WMD-4GP1>

On-Off model with continuous state-space. Linear regulation on a single gene model, and other simple regulatory network. Analytic formulas for asymptotic distribution with a QSSA assumption, and numerical simulations in other cases.

## References X



P. Paszek.

Modeling stochasticity in gene regulation: characterization in the terms of the underlying distribution function.

*Bulletin of Mathematical Biology*, 69(5):1567–601, July 2007.  
ISSN 0092-8240.

doi: 10.1007/s11538-006-9176-7.

URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17361363>.

On-Off single gene, moment calculus in a discrete model, continuous and hybrid approximation. no feedback. Extensive numerical simulations to distribution function.

## References XI



J. Paulsson.

Models of stochastic gene expression.

*Physics of Life Reviews*, 2(2):157–175, June 2005.

ISSN 15710645.

doi: 10.1016/j.plrev.2005.03.003.

URL

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1571064505>

Review of On-Off model without regulation, gene state, mRNA, protein, effective protein and so on. Deterministic formulation, stochastic one. Moment and noise calculation, interpretation in terms of burst. Noise calculation follows either by exact moment equations or Fluctuation-Dissipation

## References XII

Theorem (which is the LNA, van Kampen etc...). Discussion on noise, and short review of past stochastic models.



J. Peccoud.

Markovian modelling of Gene Product Synthesis.pdf.

*Theor. Popul. Biol.*, 48:224–234, 1995.

Time-dependent and asymptotic solution of an on-off/protein model without regulation. Hints to prove ergodicity and exponential convergence are given. Estimators of parameters using either distribution or moment statistics is discussed.

## References XIII



A. Raj, C. Peskin, D. Tranchina, D. Vargas, and S. Tyagi.  
Stochastic mRNA synthesis in mammalian cells.

*PLoS Biol.*, 4:1707–1719, 2006.

Measures of mRNA level in Mammalian cells. Model ON,OFF,  
mRNA in discrete and continuous settings. No feedback.

Discussion of burst occurrence and of possible mechanisms by  
which the cell can regulate mRNA transcription (gene  
activation, de-activation, transcription rate). It is found that  
the burst size is regulated rather than the burst frequency.

## References XIV



B. Schwanhäusser, D. Busse, N. Li, G. Dittmar, J. Schuchhardt, J. Wolf, W. Chen, and M. Selbach. Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature*, 473(7347):337–42, May 2011. ISSN 1476-4687. doi: 10.1038/nature10098. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21593866>. Absolute count of mRNA and protein level over 5000 genes in Mamalian cells, deduction from the model of transcription, translation rate and half-live times. Many parameters values.



## References XV



V. Shahrezaei and P. Swain.

Analytic distributions for stochastic gene expression.

*Proc. Nat. Acad. Sci.*, 105:17256–17261, 2008.

3 stage model with analytical time dependent and stationary distribution. Reduction techniques with the characteristic method on the Fokker-Planck equation.



M. Thattai and A. van Oudenaarden.

Intrinsic noise in gene regulatory networks.

*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(15):8614–8619, 2001.

URL

<http://www.pnas.org/content/98/15/8614.abstract>.

## References XVI

mRNA/protein model of a single gene with autoregulation. Linearized regulation provide approximation. Time-dependent Moments calculation, and idea of bursting. Some parameter values compared to data.



T.-L. To and N. Maheshri.

Noise can induce bimodality in positive transcriptional feedback loops without bistability.

*Science (New York, N.Y.)*, 327(5969):1142–5, Feb. 2010.

ISSN 1095-9203.

doi: 10.1126/science.1178962.

URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185727>.

Experimental measurement of a positive regulated single gene.

There is no cooperativity but bimodality is observed, as result of

## References XVII

fluctuations of TF, and bursting. In suppl mat, discussion of the various model 2 stage, 3 stage, discrete, continuous etc... Distribution of on-off model with non-linear regulation. Regulation either on the activation rate (then of the burst frequency) or the deactivation rate (the non the burst size). Burst size regulation is also considered.



J. Yu, J. Xiao, X. Ren, K. Lao, and X. Xie.

Probing gene expression in live cells, one protein molecule at a time.

*Science*, 311:1600–1603, 2006.

real time measurement, burst kinetics in E.Coli.