



Nuevo modelo para el sistema de señalización de Sonic Hedgehog

Bartolomé Ortiz Viso

Tutor: Óscar Sánchez

Trabajo Fin de Máster
Máster en Física y Matemáticas

14 Septiembre, 2018



Índice

Introducción

- Motivación Biológica
- Modelado BEWARE
- Definición del problema

Modelo Lai-Saha

- Definición del modelo
- Resultados

Modelo nuevo

- Definición del modelo
- Resultados

Conclusiones y futuro trabajo



Motivación Biológica

Regulación génica y factores de transcripción

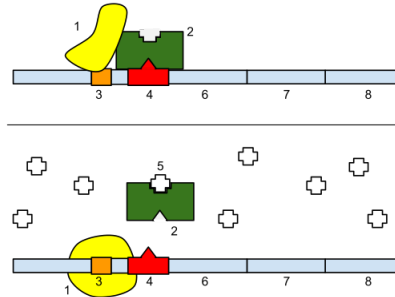


Figura: 1: ARN polimerasa, 2: represor, 3: promotor, 4: operador, 5: inhibidor del represor, 6-8: Genes



Calves del modelado BEWARE

Objetivo:

Extraer información sobre la regulación génica a partir de las **secuencias de las regiones reguladoras** y la unión medida o inferida de los **factores de transcripción específicos**.

Pasos comunes:

- 1 Se enumeran todos los estados posibles del potenciador y se calcula un peso estadístico asignado a cada estado.
- 2 Asignamos un nivel de expresión génica de cada estado.

Problema a estudiar

Variables: Gli y Ptc (a modelar por BEWARE), *Gli3* (FT activador), Gli3R (FT represor).



Figura: Proteína Shh

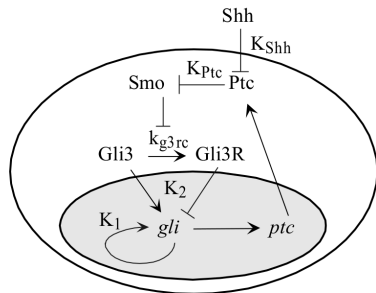


Figura: descripción del sistema

Modelo Lai-Saha (2004)

Claves:

- Proteólisis de Gli_3 según señalización de Shh y activación de la red.

Claves BEWARE:

- Enfoque *stimulated*.
- Expresión génica proporcional a la suma de factores de transcripción.

$$\frac{dGli}{dt} = v_{max,G} Promoter + r_{bas,G} Basal - k_{deg} Gli$$

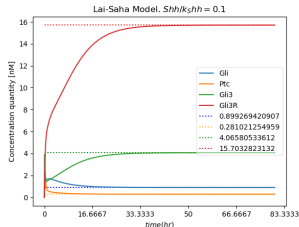
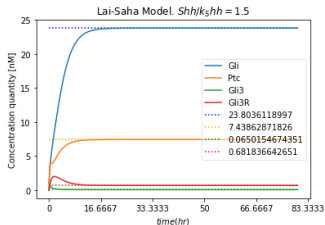
$$\frac{dGli_3}{dt} = \frac{r_{g3b}}{Ptc} - Gli_3 k_{deg} - Gli_3 \left(\frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + Signal} \right),$$

$$\frac{dGli_3R}{dt} = Gli_3 \left(\frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + Signal} \right) - k_{deg} Gli_3R,$$

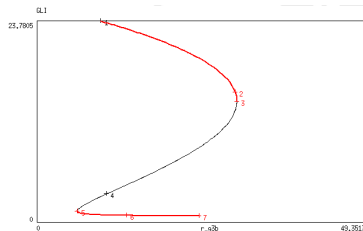
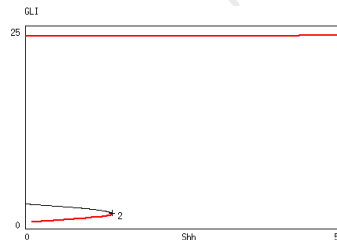
$$\frac{dPtc}{dt} = v_{max,P} Promoter + r_{bas,P} Basal - k_{degP} Ptc.$$

Modelo Lai-Saha (2004)

Evolución temporal:



Bifurcaciones:





Nuevo Modelo (Enfoque Cambon-Sanchez 2017)

Claves:

- Proteólisis de Gli_3 según señalización de Shh y activación de la red.

Claves BEWARE:

- Enfoque *recruitment*.
- Expresión génica proporcional a la probabilidad de unión de ARNp.

$$\frac{dGli}{dt} = newBEWARE - k_{deg} Gli$$

$$\frac{dGli_3}{dt} = \frac{r_{g3b}}{Ptc} - Gli_3 \left(k_{deg} + \frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + Signal} \right),$$

$$\frac{dGli_3R}{dt} = Gli_3 \left(\frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + Signal} \right) - k_{deg} Gli_3R,$$

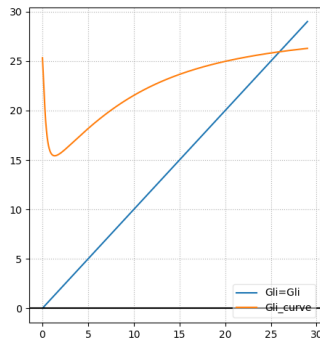
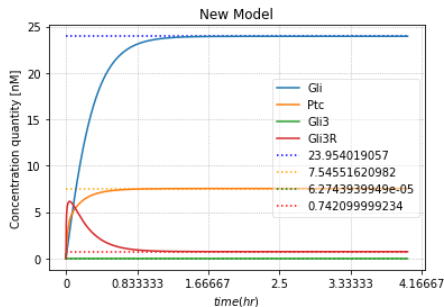
$$\frac{dPtc}{dt} = c_b newBEWARE - k_{degp} Ptc.$$



Modelo nuevo (Enfoque Cambon-Sanchez 2017)

Evolución temporal.

Búsqueda de ceros.





Conclusiones y futuro trabajo

- Problema de gran complejidad.
- Nuevos comportamientos descritos.
- Elaboración del modelo.
- Motivar la profundización teórica.
- Orientar la investigación actual sentando un marco de referencia.

