Universidad de Granada
Máster en Física y Matemática
Departamento de Matemática Aplicada

Title

Bartolomé Ortiz Viso

Septiembre 2018

Abstract

Agradecimientos

I would like to express my gratitude to:

- My sister and my parents. Thank you for being there every time I need you.

And also: To all my professors, for the education they give me. Specially:

- My supervisor: Óscar Sánchez .

Thank you for guiding and helping me at my first steps in applied mathematical research.

‘A mathematician, like a painter or a poet, is a maker of patterns. If his patterns are more permanent than theirs, it is because they are made with ideas.’

G. H. Hardy

Índice general

Índice de cuadros

Índice de figuras

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación y objetivos

[Ortiz, 2017, Cambon and Sanchez, , Cambon, 2017, Lai et al., 2004, Saha and Schaffer, 2006, Bintu et al., 2005, Parker et al., 2011, Meijer et al., 2012]

Capítulo 2

Marco teórico

2.1. Consideraciones previas

Capítulo 3

Modelado teórico

3.1. Consideraciones previas

3.2. Modelo final

La mayoría de cuentas del apartado se han generado con la ayuda de [Meurer et al., 2017].

$$\frac{dGli}{dt} = BEWARE(Gli, Gli_3, Gli3R) - k_{deg}Gli, \tag{3.1}$$

$$\frac{dGli_3}{dt} = \frac{r_{g3b}}{Ptc} - Gli_3\left(k_{deg} + \frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + Signal}\right), \tag{3.2}$$

$$\frac{dGli3R}{dt} = Gli_3\left(\frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + Signal}\right) - k_{deg}Gli3R, \tag{3.3}$$

$$\frac{dPtc}{dt} = BEWARE(Gli, Gli_3, Gli3R) - k_{degp}Ptc. \tag{3.4}$$

Donde tenemos, por definición:

$$Signal = \frac{\frac{Shh}{k_{shh}} + 1}{\frac{Shh}{k_{shh}} + 1 + \frac{Ptc}{k_{ptc}}}, \tag{3.5}$$

y,

$$BEWARE(Gli, Gli_3, Gli3R) = \frac{c_b}{1 + \frac{k_{RNAP}}{F_{reg}(Gli,Gli_3,Gli3R)RNAP}}, \tag{3.6}$$

donde solo nos queda describir F_{reg}. En el caso de de gradientes opuestos y no/total cooperatividad de los factores de transcripción nos queda:

$$F_{reg} = \frac{1 + \frac{1}{c}\left(\frac{Glia_{Gli}}{k_{Gli}}c + \frac{Gli_3 a_{Gli3}}{k_{Gli3R}}c + \frac{Gli3Rc}{k_{Gli3R}}r_{Gli3R} + 1\right)^3 - \frac{1}{c}}{1 + \frac{1}{c}\left(\frac{Glic}{k_{Gli}} + \frac{Gli_3 c}{k_{Gli3R}} + \frac{Gli3Rc}{k_{Gli3R}} + 1\right)^3 - \frac{1}{c}} \tag{3.7}$$

Podemos desarrollar las funciones en cada uno de los términos, quedándonos las siguientes expresiones:

$$\frac{dGli}{dt} = -Glik_{deg} + \frac{c_b}{1 + \frac{k_{RNAP}\left(1+\frac{1}{c}\left(\frac{Glic}{k_{Gli}}+\frac{Gli_3 c}{k_{Gli3R}}+\frac{Gli3Rc}{k_{Gli3R}}+1\right)^3-\frac{1}{c}\right)}{RNAP\left(1+\frac{1}{c}\left(\frac{Glia_{Gli}}{k_{Gli}}c+\frac{Gli_3 a_{Gli3}}{k_{Gli3R}}c+\frac{Gli3Rc}{k_{Gli3R}}r_{Gli3R}+1\right)^3-\frac{1}{c}\right)}}. \tag{3.8}$$

$$\frac{dGli_3}{dt} = -Gli_3\left(k_{deg} + \frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + \frac{\frac{Shh}{k_{shh}}+1}{\frac{Shh}{k_{shh}}+1+\frac{ptc}{k_{ptc}}}}\right) + \frac{r_{g3b}}{ptc}. \tag{3.9}$$

$$\frac{dGli3R}{dt} = Gli_3\left(-Gli3Rk_{deg} + \frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + \frac{\frac{Shh}{k_{shh}}+1}{\frac{Shh}{k_{shh}}+1+\frac{ptc}{k_{ptc}}}}\right). \tag{3.10}$$

$$\frac{dPtc}{dt} = \frac{c_b}{1 + \frac{k_{RNAP}\left(1+\frac{1}{c}\left(\frac{Glic}{k_{Gli}}+\frac{Gli_3 c}{k_{Gli3R}}+\frac{Gli3Rc}{k_{Gli3R}}+1\right)^3-\frac{1}{c}\right)}{RNAP\left(1+\frac{1}{c}\left(\frac{Glia_{Gli}}{k_{Gli}}c+\frac{Gli_3 a_{Gli3}}{k_{Gli3R}}c+\frac{Gli3Rc}{k_{Gli3R}}r_{Gli3R}+1\right)^3-\frac{1}{c}\right)}} - k_{degp}Ptc. \tag{3.11}$$

3.3. Estados estacionarios

Siguiendo con el estudio estandar que se lleva a cabo en los modelos matemáticos procedemos con un estudio sobre los estados estacionarios que podemos encontrar en nuestro modelo.

Frente a los modelos poropuestos anteriormente en [Saha and Schaffer, 2006, Lai et al., 2004] nos interesa la posibilidad de no encontrar un interruptor biestable en el comportamiento cualitativo de nuestro modelo. En primer lougar procedemos aforntando el problema desde una perspectiva analítica.

Sean las ecuaciones 3.13.23.33.4, si suponemos que éstas se encuentran en un estado estacionario entonces sus cantidades son constantes. Esto implica que su derivada temporal es igual a cero.

Dado que las ecuaciones continen términos complejos, nos interesamos por agruparlas, de manera que los cálculos no sean más sencillo en un primer intento de extraer información:

Por un lado de 3.1 y 3.4:

$$\begin{cases} 0 = BEWARE(Gli, Gli_3, Gli3R) - k_{deg}Gli, \\ 0 = BEWARE(Gli, Gli_3, Gli3R) - k_{degp}Ptc. \end{cases}$$

Si igualamos ambas ecuaciones nos queda:

$$k_{deg}Gli = k_{degp}Ptc \implies \frac{k_{deg}}{k_{degp}}Gli = Ptc \tag{3.12}$$

Por otra parte, de 3.2 y 3.3:

$$\begin{cases} 0 = \frac{r_{g3b}}{Ptc} - Gli_3 \left(k_{deg} + \frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc}+Signal} \right), \\ 0 = Gli_3 \left(\frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc}+Signal} \right) - k_{deg}Gli3R. \end{cases}$$

Sumando, obtenemos:

$$0 = \frac{r_{g3b}}{Ptc} - Gli_3 k_{deg} - k_{deg} Gli3R \implies \frac{r_{g3b}}{Ptc} = Gli_3 k_{deg} + k_{deg} Gli3R \implies \implies \frac{r_{g3b}}{Gli_3 k_{deg} + k_{deg} Gli3R} = Ptc \tag{3.13}$$

Con estas cuentas, podemos obtener una función de $Signal$3.5 modificada, la llamaremos $Signal_{modificada}$:

$$Signal_{modificada} = \frac{\frac{Shh}{k_{shh}} + 1}{\frac{Shh}{k_{shh}} + 1 + \frac{r_{g3b}}{k_{ptc}(Gli_3 k_{deg} + k_{deg} Gli3R)}}. \tag{3.14}$$

Ahora, sustituimos los valores que tenemos para intentar hallar los estados estacionarios. Haciéndolo, 3.2 nos quedaría:

$$0 = Gli_3 k_{deg} + k_{deg} Gli3R - Gli_3 \left(k_{deg} + \frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + Signal_{modificado}} \right), \tag{3.15}$$

y 3.3:

$$0 = Gli_3 \left(\frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc}} + Signal_{modificada} \right) - k_{deg} Gli3R. \tag{3.16}$$

Esto nos deja un sistema de dos ecucaciones con dos incógnitas que resolvemos:

Capítulo 4

Análisis cualitativo

4.1. Notas provisionales

- Por ahora apenas hay sensibilidad del modelo ha la variacion de la cantidad de Shh
- Se observa que la intensidad de la activacion transcripcional ($a_{Gli,Gli3}$) si que provoca cambios significativos en el comportamiento cualitativo
- la cantidad de ARNP tambien tiene un impacto importante. Su disminucion provoca un cambio disminutivo en el punto fijo
- cambio en el comportamiento del crecimiento de Gli en las cercanias de 0.07 ARNP
- el mayor cambio se observa al modificar la constante del beware. Sobre 0.27 obtenemos un estado estacionario de Gli como el que se obtiene en [Lai et al., 2004]

4.2. Parámetros

Tabla de parámetros, operador *BEWARE*			
Parámetro	Valor	Descripción	Fuente
c	1	Constante positiva (valor 1 implica cooperatividad total)	[Cambon, 2017]
a_{Gli}	4.35	Intensidad de represion transcripcional de Gli	[Cambon, 2017]
a_{Gli3}	4,35	Intensidad de represion transcripcional de Gli3	[Cambon, 2017]
r_{Gli3R}	5×10^{-5}	Intensidad de represion transcripcional de Gli	[Cambon, 2017]
k_{Gli}	9×10^{1}	Constante de disociacion de los activadores para los potenciadores geneticos	[Cambon, 2017]
k_{Gli3}	9×10^{1}	Constante de disociacion de los activadores para los potenciadores geneticos	[Cambon, 2017]
k_{Gli3R}	9×10^{1}	Constante de disociacion de los represores para los potenciadores geneticos	[Cambon, 2017]
k_{RNAP}	1	Afinidad de unión de RNA polimerasa	[Cambon, 2017]
$RNAP$	1	Concentración de RNA polimerasa	[Cambon, 2017]
c_b	$1\ nMmin^{-1}$	Constante del operador	[Cambon, 2017]

Cuadro 4.1: Tabla de parámetros, operador *BEWARE*

Tabla de parámetros de [Lai et al., 2004]			
Parámetro	Valor	Descripción	Fuente
Shh	$0 - 30$	Cantidad de Shh	[Cambon, 2017]
k_{Shh}	$0{,}58 - 2{,}0nM$	Constante de disociación de los enlaces Ptc-Shh	[Cambon, 2017]
k_{Ptc}	$8{,}3 \times 10^{-11}M$	Mitad de la máxima concentración de Ptc que inhibe la señal de Smo	[Cambon, 2017]
k_{deg}	$0{,}009min^{-1}$	Constante de degradacion de todas las moleculas Gli	[Cambon, 2017]
k_{g3rc}	$0{,}012min^{-1}$	Constante deconversion de Gli3 en Gli3R	[Lai et al., 2004]
r_{g3b}	$1{,}6 \times 10^{-19}M^2/min$	Tasa basal de sintesis de Gli3	[Lai et al., 2004]
K_{g3rc}	0,1	Constante de sensibilidad de la conversioon a fuerza de la señal	[Lai et al., 2004]
k_{deg_p}	$0{,}09min^{-1}$	constante de degradacion de Ptc	[Cambon, 2017]

Cuadro 4.2: Tabla de parámetros de [Lai et al., 2004]

Capítulo 5

Conclusiones

Bibliografía

[Bintu et al., 2005] Bintu, L., Buchler, N. E., Garcia, H. G., Gerland, U., Hwa, T., Kondev, J., and Phillips, R. (2005). Transcriptional regulation by the numbers: models. *Current opinion in genetics & development*, 15(2):116–124.

[Cambon, 2017] Cambon, M. (2017). Analysis of biochemical mechanisms provoking differential spatial expression in Hh target genes. *ArXiv e-prints*.

[Cambon and Sanchez,] Cambon, M. and Sanchez, O. Beware modules with multiple competitivo transcription factors. Work in progress.

[Lai et al., 2004] Lai, K., Robertson, M. J., and Schaffer, D. V. (2004). The sonic hedgehog signaling system as a bistable genetic switch. *Biophysical Journal*, 86(5):2748–2757.

[Meijer et al., 2012] Meijer, H., Dercole, F., and Oldeman, B. (2012). Numerical bifurcation analysis. In *Mathematics of Complexity and Dynamical Systems*, pages 1172–1194. Springer.

[Meurer et al., 2017] Meurer, A., Smith, C. P., Paprocki, M., Čertík, O., Kirpichev, S. B., Rocklin, M., Kumar, A., Ivanov, S., Moore, J. K., Singh, S., Rathnayake, T., Vig, S., Granger, B. E., Muller, R. P., Bonazzi, F., Gupta, H., Vats, S., Johansson, F., Pedregosa, F., Curry, M. J., Terrel, A. R., Roučka, v., Saboo, A., Fernando, I., Kulal, S., Cimrman, R., and Scopatz, A. (2017). Sympy: symbolic computing in python. *PeerJ Computer Science*, 3:e103.

[Ortiz, 2017] Ortiz, B. (2017). Análisis cualitativo de sistemas dinámicos con origen biológico. Mathematics bachelor's degree thesis, Universidad de Granada.

[Parker et al., 2011] Parker, D. S., White, M. A., Ramos, A. I., Cohen, B. A., and Barolo, S. (2011). The cis-regulatory logic of hedgehog gradient responses: key roles for gli binding affinity, competition, and cooperativity. *Sci. Signal.*, 4(176):ra38–ra38.

[Saha and Schaffer, 2006] Saha, K. and Schaffer, D. V. (2006). Signal dynamics in sonic hedgehog tissue patterning. *Development*, 133(5):889–900.