



# 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

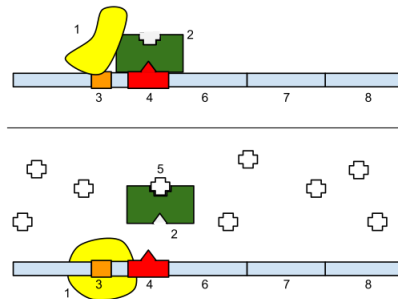
- Definición del modelo
- Resultados

## 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:

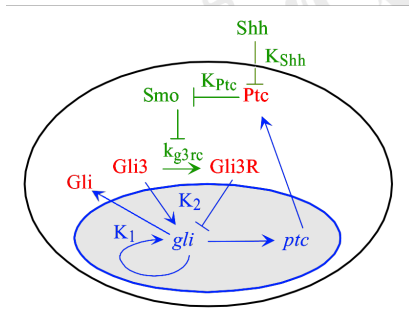
- 1 Se enumeran todos los estados posibles del potenciador y se calcula un peso estadístico asignado a cada estado.
- 2 Asignamos un nivel de expresión génica de cada estado.

# 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.

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

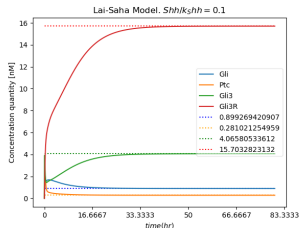
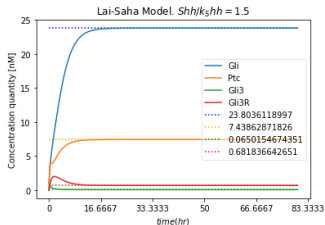
$$\frac{dGli_3}{dt} = \frac{r_{g3b}}{Ptc} - Gli_3 k_{deg} - Gli_3 \left( \frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + Signal} \right),$$

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

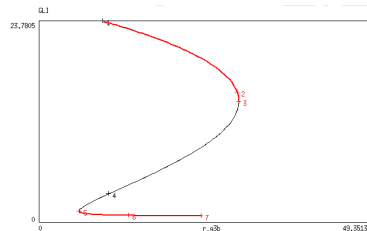
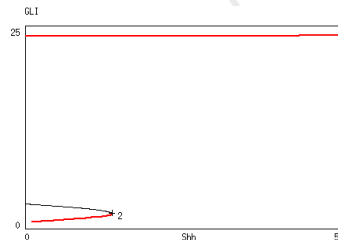
$$\frac{dPtc}{dt} = v_{max,P} Promoter + r_{bas,P} Basal - k_{degP} Ptc.$$

# Modelo Lai-Saha (2004)

## Evolución temporal:



## Bifurcaciones:





# Nuevo Modelo (Enfoque Cambón-Sánchez 2017)

Claves:

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

Claves **BEWARE**:

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

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

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

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

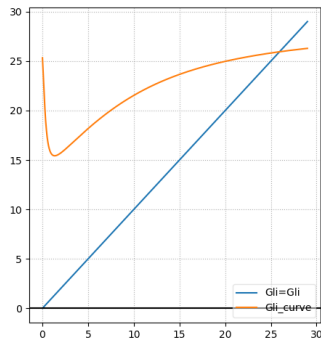
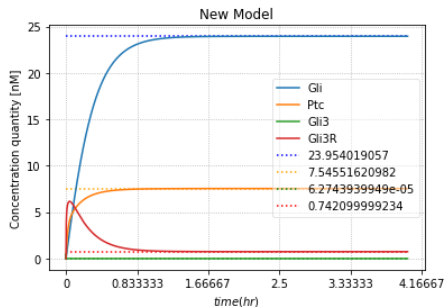
$$\frac{dPtc}{dt} = c_b \text{newBEWARE} - k_{degp} Ptc.$$



# Modelo nuevo (Enfoque Cambón-Sánchez 2017)

Evolución temporal.

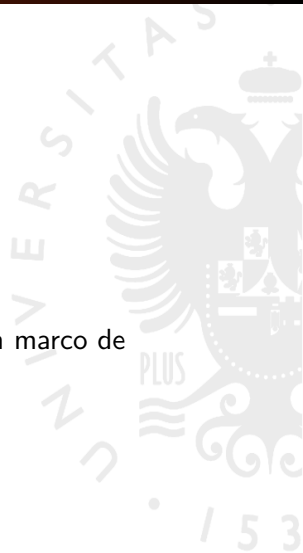
Búsqueda de ceros.





# 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.





## References

Códigos, datos, latex, pdf:

<https://github.com/thebooort/shh-signal-model>



K. Lai, M. J. Robertson, and D. V. Schaffer, “The sonic hedgehog signaling system as a bistable genetic switch,” *Biophysical Journal*, vol. 86, no. 5, pp. 2748–2757, 2004.



M. Cambon and O. Sanchez, “Analysis of biochemical mechanisms provoking differential spatial expression in Hh target genes,” *ArXiv e-prints*, Sept. 2017.



K. Saha and D. V. Schaffer, “Signal dynamics in sonic hedgehog tissue patterning,” *Development*, vol. 133, no. 5, pp. 889–900, 2006.