



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

Abstract	I
Agradecimientos	III
1. Introducción	1
1.1. Motivación y objetivos	1
2. Marco teórico	2
2.1. Consideraciones previas	2
3. Modelado teórico	3
3.1. Consideraciones previas	3
3.2. Modelo final	3
4. Análisis cualitativo	5
4.1. Notas provisionales	5
4.2. Parámetros	5
5. Conclusiones	7
Bibliografía	7

Índice de cuadros

4.1. Tabla de parámetros, operador <i>BEWARE</i>	6
4.2. Tabla de parámetros de [Lai et al., 2004]	6

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].

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

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

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

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

Donde tenemos, por definición:

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

y,

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

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:

$$F_{reg} = \frac{1 + \frac{1}{c} \left(\frac{Gli a Gli}{k_{Gli}} c + \frac{Gli_3 a Gli_3}{k_{Gli_3R}} c + \frac{Gli_3 Rc}{k_{Gli_3R}} r_{Gli_3R} + 1 \right)^3 - \frac{1}{c}}{1 + \frac{1}{c} \left(\frac{Gli c}{k_{Gli}} + \frac{Gli_3 c}{k_{Gli_3R}} + \frac{Gli_3 Rc}{k_{Gli_3R}} + 1 \right)^3 - \frac{1}{c}} \quad (3.7)$$

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

$$\frac{dGli}{dt} = -Gli k_{deg} + \frac{C_b}{1 + \frac{k_{RNAP} \left(1 + \frac{1}{c} \left(\frac{Gli c}{k_{Gli}} + \frac{Gli_3 c}{k_{Gli_3R}} + \frac{Gli_3 Rc}{k_{Gli_3R}} + 1 \right)^3 - \frac{1}{c} \right)}{RNAP \left(1 + \frac{1}{c} \left(\frac{Gli a Gli}{k_{Gli}} c + \frac{Gli_3 a Gli_3}{k_{Gli_3R}} c + \frac{Gli_3 Rc}{k_{Gli_3R}} r_{Gli_3R} + 1 \right)^3 - \frac{1}{c} \right)}}. \quad (3.8)$$

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

$$\frac{dGli_3R}{dt} = Gli_3 \left(-Gli_3R k_{deg} + \frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + \frac{\frac{Shh}{k_{shh}} + 1}{\frac{Shh}{k_{shh}} + 1 + \frac{ptc}{k_{ptc}}}} \right). \quad (3.10)$$

$$\frac{dPtc}{dt} = \frac{C_b}{1 + \frac{k_{RNAP} \left(1 + \frac{1}{c} \left(\frac{Gli c}{k_{Gli}} + \frac{Gli_3 c}{k_{Gli_3R}} + \frac{Gli_3 Rc}{k_{Gli_3R}} + 1 \right)^3 - \frac{1}{c} \right)}{RNAP \left(1 + \frac{1}{c} \left(\frac{Gli a Gli}{k_{Gli}} c + \frac{Gli_3 a Gli_3}{k_{Gli_3R}} c + \frac{Gli_3 Rc}{k_{Gli_3R}} r_{Gli_3R} + 1 \right)^3 - \frac{1}{c} \right)}} - k_{degP} Ptc. \quad (3.11)$$

Capítulo 4

Análisis cualitativo

4.1. Notas provisionales

- Por ahora apenas hay sensibilidad del modelo a la variación de la cantidad de Shh
- Se observa que la intensidad de la activación transcripcional ($a_{Gli,Gli3}$) sí que provoca cambios significativos en el comportamiento cualitativo
- la cantidad de ARNP también tiene un impacto importante. Su disminución provoca un cambio disminutivo en el punto fijo
- cambio en el comportamiento del crecimiento de Gli en las cercanías de 0.07 ARNP

4.2. Parámetros

Tabla de parámetros, operador <i>BEWARE</i>			
Parámetro	Valor	Descripción	Fuente
c	1	Constante positiva (valor 1 implica cooperatividad total)	[Cambon, 2017]
a_{Gli}	4,35	Intensidad de represión transcripcional de Gli	[Cambon, 2017]
a_{Gli3}	4,35	Intensidad de represión transcripcional de Gli3	[Cambon, 2017]
r_{Gli3R}	5×10^{-5}	Intensidad de represión transcripcional de Gli	[Cambon, 2017]
k_{Gli}	9×10^1	Constante de disociación de los activadores para los potenciadores genéticos	[Cambon, 2017]
k_{Gli3}	9×10^1	Constante de disociación de los activadores para los potenciadores genéticos	[Cambon, 2017]
k_{Gli3R}	9×10^1	Constante de disociación de los represores para los potenciadores genéticos	[Cambon, 2017]
k_{RNAP}	1	Afinidad de unión de RNA polimerasa	[Cambon, 2017]
$RNAP$	1	Concentración de RNA polimerasa	[Cambon, 2017]
c_b	$1 \text{ } nMmin^{-1}$	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 degradación de todas las moléculas Gli	[Cambon, 2017]
k_{g3rc}	$0,012min^{-1}$	Constante de conversión de Gli3 en Gli3R	[Lai et al., 2004]
r_{g3b}	$1,6 \times 10^{-19}M^2/min$	Tasa basal de síntesis de Gli3	[Lai et al., 2004]
K_{g3rc}	0,1	Constante de sensibilidad de la conversión a fuerza de la señal	[Lai et al., 2004]
k_{degp}	$0,09min^{-1}$	constante de degradación 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.