



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

<b>Abstract</b>	<b>I</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>III</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Motivación y objetivos . . . . .	1
1.2. Sistema de señalización de Shh . . . . .	3
1.2.1. Descripción bioquímica del proceso . . . . .	4
1.2.2. Interacción entre Ptc y Shh . . . . .	5
1.2.3. Señal de transcripcion . . . . .	6
1.2.4. Dinámica de Gli3 y Gli3R . . . . .	7
<b>2. Modelo clásico</b>	<b>9</b>
2.1. Introducción . . . . .	9
2.2. Modelado BEWARE . . . . .	9
2.3. Simulaciones . . . . .	9
2.4. Avances . . . . .	10
2.5. Críticas . . . . .	10

<b>3. Modelo alternativo</b>	<b>11</b>
3.1. Consideraciones previas . . . . .	11
3.2. Modelo final . . . . .	11
3.3. Estados estacionarios . . . . .	13
<b>4. Análisis cualitativo</b>	<b>15</b>
4.1. Notas provisionales . . . . .	15
4.2. Parámetros . . . . .	15
<b>5. Conclusiones</b>	<b>17</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>17</b>



# Índice de cuadros

4.1. Tabla de parámetros, operador <i>BEWARE</i> . . . . .	16
4.2. Tabla de parámetros de [Lai et al., 2004] . . . . .	16



# Índice de figuras

1.1. Representación esquemática de la proteína de Shh. Fuente: [Wikipedia contributors, 2018]	2
1.2. Representación esquemática de la proteínas Gli1, Gli3 y Smo. Fuente: [Hornbeck PV, 2015]	4



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Motivación y objetivos

[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]

Durante el desarrollo humano, las células están expuestas a una compleja red de señales reguladoras las cuales deben interpretar correctamente para desarrollar las funcionalidades necesarias requeridas por el organismo. Por tanto, se pueden entender la transducción de señales y las cascadas de regulación genética como mecanismos de procesamiento de la información que traducen la información extracelular en decisiones intracelulares.

El presente trabajo pretende mostrar las diferencias en cuanto a comportamiento cualitativo que se pueden encontrar modelando estos complejos sistemas de regulación biológicos mediante distintos acercamientos teóricos.

En particular, nos centraremos en el estudio del sistema de señalización del Sonic Hedgehog (en adelante Shh). El Shh es una proteína que conforma uno de los factores de señalización canónicos, secretados para regular la función celular y, por tanto, el desarrollo en numerosos sistemas.

Por ejemplo, la importancia del Shh se pone de manifiesto teniendo en cuenta algunos de sus muchos roles durante el desarrollo:

- Modela la diferenciación del tejido de la médula espinal.



Figura 1.1: Representación esquemática de la proteína de Shh. Fuente: [Wikipedia contributors, 2018]

- Modela la diferenciación del tejido de la yema del miembro.
- Controla la diferenciación neuronal del mesencéfalo.
- Controla la diferenciación neuronal del prosencéfalo ventral.

todo: add references

Una de las características más importantes es que el Shh puede modelar distintos tejidos durante el desarrollo formando un gradiente de concentración. Debido a este gradiente las células detectan su posición dentro del mismo y se diferencian en distintos fenotipos <sup>1</sup> según la concentración.

Aparte, como se destaca en [Lai et al., 2004] el Shh también controla la proliferación de numerosas poblaciones de células durante el desarrollo, incluidas las células granulares del cerebelo. Esto implica que las mutaciones dentro del sistema de señalización/regulación del Shh se han asociado con la proliferación de tumores (cáncer) en numerosos tejidos, como en el reciente artículo [Clement et al., 2007].

Con esta breve introducción ponemos de manifiesto la importancia de conocer el comportamiento de estas redes de señalización. Nuestro interés principal será conocer como afecta de manera

---

<sup>1</sup>Denominamos fenotipo a la expresión del genotipo, es decir, la expresión de los genes, en función de un determinado ambiente.

cualitativa, un cambio en el procedimiento teórico de modelar los mecanismos bioquímicos involucrados en la expresión genética. Centrándonos en redes de regulación/expresión que relacionan las proteínas *Ptc*, *Gli* y *Shh*.

Acotando aún más el sujeto de estudio, los factores de transcripción dentro de la familia *Gli* desempeñan papeles críticos en la mediación e interpretación de las señales de *Shh* [i Altaba, 1999]. Elucidar cómo funcionan nuestras redes de regulación y las proteínas *Gli* nos permitirá ampliar nuestro conocimiento de cómo las células proliferan, diferencian o sobreviven en respuesta a señales de *Shh*, procesos con importancia capital en una gran cantidad de aspectos como por ejemplo [Dahmane et al., 1997]. En especial es importante conocer de qué manera afectan estos cambios a la aparición/desaparición y/o existencia/inexistencia de estados estables. Y, por supuesto, de cómo están relacionados y cómo podemos llegar de unos a otros.

Nuestro trabajo recoge un estudio completo del modelo clásico propuesto en [Lai et al., 2004], aportando nueva información dentro del mismo, y un conjunto de experimentos numéricos relacionando nuevos desarrollos teóricos con el modelo clásico.

Además, al contrario que los artículos originales, todos los códigos se encuentran online y libres para su uso y reproducibilidad, via archivos y via *Jupyter Notebooks*.

Por otra parte, presentamos un estudio teórico y numérico de una nueva forma de modelar desde el enfoque termodinámico este proceso, propuesta en [Cambon and Sanchez, ] para comparar las diferencias cualitativas entre ambos, y avanzar qué posibles resultados podríamos obtener de este nuevo modelo.

## 1.2. Sistema de señalización de Shh

En esta sección pretendemos ofrecer una visión general de la red de regulación de *Shh* que se observa en la célula. Todos los modelos usados dentro de este trabajo poseen puntos de vista compartidos, por lo que todas aquellas características que comparten ambos modelos se pueden encontrar aquí.

Así pues, se puede encontrar en esta sección la descripción bioquímica del sistema de señalización de *Shh* y las ecuaciones estándar empleadas en los procesos e interacciones bioquímicas que poseen ambos modelos.

### 1.2.1. Descripción bioquímica del proceso

La red de señalización de *Shh* comprende la actividad de varias proteínas 1.2 y genes :

- **Sonic Hedgehog (Shh).** Gen: *shh*<sup>2</sup>
- **Smoothened (Smo):** Receptor de la superficie celular.
- **Patched (Ptc):** Receptor de la superficie celular. Gen: *ptc*
- **Factores de transcripción *Gli*:**
  - **Gli:** Engloba a *Gli1* y *Gli2*, puesto que sus funciones son similares. Genes: *gli1*, *gli2*
  - **Gli3:** Gen: *gli3*
  - **Gli3R:** Resultado de la proteólisis<sup>3</sup> de *Gli3*

Además, según la estrategia al modelar, del efecto de la *ARN polimerasa*.

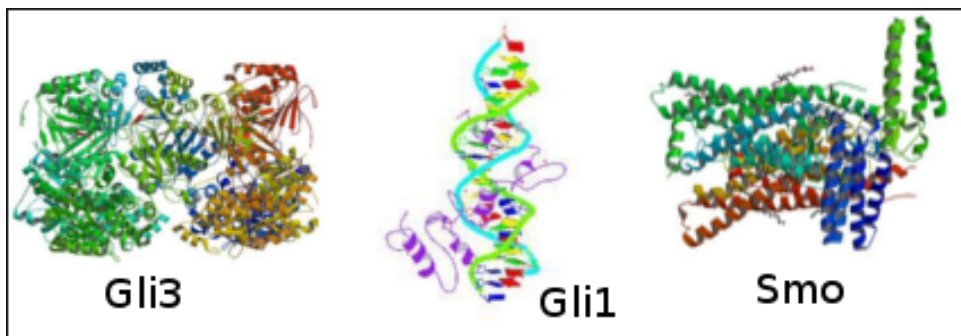


Figura 1.2: Representación esquemática de la proteínas Gli1, Gli3 y Smo. Fuente: [Hornbeck PV, 2015]

Presentamos el proceso de forma esquemática siguiendo las indicaciones de [Lai et al., 2004]:

1. El *Shh* interactúa con un receptor de superficie celular denominado *Patched (Ptc)*.
2. El *Ptc* inhibe la actividad de señalización de una segunda proteína de la superficie celular: *Smoothened (Smo)*.

<sup>2</sup>De forma convencional los genes que codifican una determinada proteína vienen expresados con el mismo nombre, pero en minúscula

<sup>3</sup>La proteólisis es la degradación de proteínas ya sea mediante enzimas específicas, llamadas peptidasas, o por medio de digestión intracelular.



3. La unión de *Shh* y *Ptc* neutraliza el efecto inhibitor de *Ptc* sobre *Smo*.
4. Cuando *Smo* no está inhibido afecta a la actividad de la familia de factores de transcripción *Gli*
5. En ausencia de *Shh*, *Gli3* es transformado mediante la proteólisis en *Gli3R* (represor de la transcripción génica)
6. Tras la señalización de *Shh* y *Smo*, la proteólisis se bloquea, lo que lleva a la acumulación de *Gli3*
7. El *Gli3* (activador de la transcripción génica) activa la transcripción de los genes *gli1*, *gli2*, *ptc*, *shh*.
8. La activación de la transcripción de estos genes provoca la creación de *Gli* y *Ptc*, lo cual a su vez, favorece la generación de *Gli* y *Ptc*.

El valor añadido de incluir la ARN polimerasa en el modelo vendrá explicado en la sección [?] .

### 1.2.2. Interacción entre Ptc y Shh

Shh y Ptc se unen de forma reversible con una constante de disociación  $k_{shh}$  mediante el siguiente esquema:



Además, asumimos que las uniones entre Ptc y Shh llegan rápidamente a un estado estacionario. Para conocer cual es, utilizamos la ecuación de Scatchard.

La ecuación de Scatchard es una ecuación utilizada en bioquímica y biología molecular para calcular la constante de afinidad de un ligando con una proteína, propuesta por primera vez en [Scatchard, 1949].

Sea una reacción como 1.1 tenemos que:

$$k_{Shh} = \frac{[Shh \cdot Ptc]}{[Shh][Ptc]}$$

de donde

$$[Shh.Ptc] = k_{Shh}[Shh][Ptc]$$

Sea ahora  $\nu$  representando los moles de ligando unido por mol de proteína, en primer lugar tenemos:

$$\nu = \frac{[Shh.Ptc]}{[Ptc_{Total}]} \quad (1.2)$$

Ahora bien, si operamos:

$$\nu = \frac{[Shh.Ptc]}{[Ptc_{Total}]} = \frac{[Shh.Ptc]}{[Ptc.Shh] + [Ptc]} = \frac{k_{Shh}[Shh][Ptc]}{[Ptc] + k_{Shh}[Shh][Ptc]} = \frac{K_{Shh}[Shh]}{1 + K_{Shh}[Shh]}$$

Como las constantes de asociacion y disociacion son la misma:

$$\nu = \frac{[Shh]}{[Shh] + K_{Shh}} \quad (1.3)$$

En este caso, uniendo 1.3 y 1.2 expresión:

$$[Shh.Ptc] = \frac{[Shh][Ptc_{Total}]}{K_{Shh} + [Shh]} \quad (1.4)$$

### 1.2.3. Señal de transcripcion

Vamos a considerar el término **Señal** como la fracción de *Smo* liberada de la inhibicion del *Ptc*. Aunque *Ptc* y *Smo* no interactúan físicamente [Lai et al., 2004] propone modelarlo de manera similar a la union de *Shh* y *Ptc*, puesto que la cantidad de *Smo* libre puede interpretarse como la cantidad que no esta interactuando de forma eficiente con el *Ptc*. En este caso, tenemos:

$$[Shh.Ptc] = \frac{[Ptc_{libre}][Smo_{Total}]}{k_{Ptc} + [Ptc_{libre}]} \quad (1.5)$$

Donde  $Ptc_{libre}$  hace referencia al *Ptc* que no está interactuando con *Shh* y  $k_{Ptc}$  es la mitad de la concentración de *Ptc* necesaria para inhibir la actividad de *Smo*. Tal y como comentamos, definimos la **señal** (en adelante *Signal*) como:

$$Signal = \frac{[Smo_{libre}]}{[Smo_{Total}]} = \frac{[Smo_{total}] - [Smo.Ptc]}{[Smo_{Total}]} \quad (1.6)$$

Finalmente, usando 1.5 y 1.4 en 1.6 nos queda:

$$Signal = \frac{[Smo_{libre}]}{[Smo_{Total}]} = \frac{\frac{Shh}{k_{shh}} + 1}{\frac{Shh}{k_{shh}} + 1 + \frac{Ptc}{k_{ptc}}} \quad (1.7)$$

#### 1.2.4. Dinámica de Gli3 y Gli3R

##### Dinámica de Gli3

En ausencia de señalización Shh, Gli3 se escinde proteolíticamente en un fragmento que funciona como un represor transcripcional. En [Wang et al., 2000] muestran que el grado de proteólisis disminuye con el aumento de Shh. En este caso, imponemos que la tasa de proteólisis varíe inversamente con el nivel de señalización Shh en el sistema.

Así, nuestra la cantidad de Gli3 disminuye con una tasa  $k_{g3rc}$  que se modifica por la cantidad de *Signal* en el sistema y un parámetro de saturación  $K_{g3rc}$ .

A su vez, se ha demostrado que a medida que se activa la red de regulación génica, gli3 es transcripcionalmente reprimido [Wang et al., 2000]. Dos lecturas del grado de activación de nuestra red son Ptc y Gli.

*Esto es importante, puesto que, aunque Ptc ofrece tambien una lectura del grado de activación, los resultados pueden variar en gran cantidad dependiendo de cual elijamos.*

Por lo tanto, asumimos una relación inversa entre la transcripcion de gli3 y la concentración de Gli en las ecuaciones para Gli3, partiendo de una tasa basal de generacion de Gli3 que viene dada por la constante  $r_{g3b}$ .

Finalmente, con toda la información podemos entender como modelar matemáticamente la evolución de Gli3:

$$\frac{dGli_3}{dt} = \frac{r_{g3b}}{Gli} - k_{deg}Gli_3 - \left( \frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + Signal} \right) Gli_3, \quad (1.8)$$

## Dinámica de Gli3R

La existencia de esta molecula es completamente dependiente a la existencia de Gli3.

En su dinámica vamos a encontrar un término positivo exactamente igual a la rapidez en la que Gli3 es separado de forma proteolitica y, además, un término de degradacion (cuya constate de degradación es igual a la constante de degradación de Gli3).

Esto nos deja con la expresión:

$$\frac{dGli3R}{dt} = \left( \frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + Signal} \right) Gli_3 - k_{deg}Gli3R, \quad (1.9)$$

# Capítulo 2

## Modelo clásico

### 2.1. Introducción

El modelo que planteamos en esta sección pertenece a el modelado considerado clásico realizado en [Lai et al., 2004].

Como tenemos gran parte de la dinámica ya planteada, en esta sección, tal y como avanzamos al principio, vamos a presentar la forma en la que se modela la generación de Gli y Ptc (la transcripción génetica) aplicando un enfoque de métodos de termodinámica estadística.

### 2.2. Modelado BEWARE

a

### 2.3. Simulaciones

a

## 2.4. Avances

a

## 2.5. Críticas

a

# Capítulo 3

## Modelo alternativo

### 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:

$$F_{reg} = \frac{1 + \frac{1}{c} \left( \frac{Gli a_{Gli}}{k_{Gli}} c + \frac{Gli_3 a_{Gli_3}}{k_{Gli_3R}} c + \frac{Gli3Rc}{k_{Gli3R}} r_{Gli3R} + 1 \right)^3 - \frac{1}{c}}{1 + \frac{1}{c} \left( \frac{Gli c}{k_{Gli}} + \frac{Gli_3 c}{k_{Gli3R}} + \frac{Gli3Rc}{k_{Gli3R}} + 1 \right)^3 - \frac{1}{c}} \quad (3.7)$$

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

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

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

$$\frac{dGli3R}{dt} = Gli_3 \left( -Gli3R k_{deg} + \frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + \frac{\frac{Shh}{k_{shh}} + 1}{\frac{Shh}{k_{shh}} + 1 + \frac{ptc}{k_{ptc}}}} \right). \quad (3.10)$$

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



### 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 propuestos 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 lugar procedemos afrontando 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:

$$k_{deg}Gli = k_{degp}Ptc \implies \frac{k_{deg}}{k_{degp}}Gli = Ptc \quad (3.12)$$

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:

$$\begin{aligned} 0 = \frac{r_{g3b}}{Ptc} - Gli_3 k_{deg} - k_{deg}Gli3R &\implies \frac{r_{g3b}}{Ptc} = Gli_3 k_{deg} + k_{deg}Gli3R \implies \\ &\implies \frac{r_{g3b}}{Gli_3 k_{deg} + k_{deg}Gli3R} = Ptc \end{aligned} \quad (3.13)$$

Con estas cuentas, podemos obtener una función de *Signal*3.5 modificada, la llamaremos *Signal*<sub>modificada</sub>:

$$Signal_{modificada} = \frac{\frac{Shh}{k_{shh}} + 1}{\frac{Shh}{k_{shh}} + 1 + \frac{r_{g3b}}{k_{ptc}(Gli_3k_{deg} + k_{deg}Gli_3R)}}. \quad (3.14)$$

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

$$0 = Gli_3k_{deg} + k_{deg}Gli_3R - Gli_3 \left( k_{deg} + \frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc} + Signal_{modificado}} \right), \quad (3.15)$$

y 3.3:

$$0 = Gli_3 \left( \frac{k_{g3rc}}{K_{g3rc}} + Signal_{modificada} \right) - k_{deg}Gli_3R. \quad (3.16)$$

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

# 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
- 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 <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]
$r_{Gli3R}$	$5 \times 10^{-5}$	Intensidad de represión transcripcional de Gli	[Cambon, 2017]
$k_{Gli}$	$9 \times 10^1$	Constante de disociación de los activadores para los potenciadores genéticos	[Cambon, 2017]
$k_{Gli3}$	$9 \times 10^1$	Constante de disociación de los activadores para los potenciadores genéticos	[Cambon, 2017]
$k_{Gli3R}$	$9 \times 10^1$	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 competitive transcription factors. Work in progress.
- [Clement et al., 2007] Clement, V., Sanchez, P., De Tribolet, N., Radovanovic, I., and i Altaba, A. R. (2007). Hedgehog-gli1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity. *Current biology*, 17(2):165–172.
- [Dahmane et al., 1997] Dahmane, N., Lee, J., Robins, P., Heller, P., and i Altaba, A. R. (1997). Activation of the transcription factor gli1 and the sonic hedgehog signalling pathway in skin tumours. *Nature*, 389(6653):876.
- [Hornbeck PV, 2015] Hornbeck PV, Zhang B, M. B. K. J. L. V. S. E. (2015). Phosphositeplus, 2014: mutations, ptms and recalibrations. *nucleic acids res.* 43:D512-20.
- [i Altaba, 1999] i Altaba, A. R. (1999). Gli proteins and hedgehog signaling: development and cancer. *Trends in genetics*, 15(10):418–425.
- [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., Roc-  
klin, 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.
- [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 hed-  
gehog tissue patterning. *Development*, 133(5):889–900.
- [Scatchard, 1949] Scatchard, G. (1949). The attractions of proteins for small molecules and  
ions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 51(4):660–672.
- [Wang et al., 2000] Wang, B., Fallon, J. F., and Beachy, P. A. (2000). Hedgehog-regulated pro-  
cessing of gli3 produces an anterior/posterior repressor gradient in the developing vertebrate  
limb. *Cell*, 100(4):423–434.
- [Wikipedia contributors, 2018] Wikipedia contributors (2018). Sonic hedgehog — Wikipedia,  
the free encyclopedia. [Online; accessed 16-July-2018].