

Título: Reconstrucción, modelamiento y caracterización de la red de regulación del gen *Plk1* involucrada en el proceso de inestabilidad genómica

Línea de Investigación: Biología de Sistemas de Cáncer

Autores: Suescum-Holguín Jason (jason5h@javerianacali.edu.co), Quimbaya Mauricio y Clavijo-Buriticá Diana Carolina

Institución: Pontificia Universidad Javeriana - Cali

Resumen:

El gen *Plk1* codifica para una quinasa del ciclo celular y su desregulación está vinculada a la aparición de los *Cáncer-Hallmarks resistencia a muerte celular y reprogramación del metabolismo energético*. En investigaciones previas hemos postulado a *Plk1* como candidato a participar en procesos de inestabilidad genómica y mutación (IGM). En este proyecto planteamos el primer modelo matemático sobre el estándar SBML de la red de regulación e interacción del gen *Plk1* con base en nueve procesos biológicos, seleccionados por su relación con IGM, con el objetivo de identificar mecanismos y circuitos celulares relevantes para explicar la participación del gen *Plk1* en IGM.

Para dar cumplimiento a los objetivos del trabajo se diseñó una metodología que se divide en tres etapas. La primera etapa comprende la identificación y curación de los procesos biológicos asociados a *plk1* y al mantenimiento de la estabilidad del genoma empleando el software PathwayStudio para la identificación, así como diversas fuentes y bases de datos para la curación. La segunda etapa abarca el proceso de integración y reconstrucción de los procesos biológicos en una sola red, sobre el software y plataforma de construcción y simulación de redes biológicas CellDesigner. Finalmente, la tercera etapa corresponde a la búsqueda de los parámetros en bases de datos y literatura, así como el modelamiento matemático bajo una cinética elemental de ley de acción de masas junto con la generación y evaluación de los escenarios de simulación.

La red de regulación e interacción de *Plk1* propuesta en este trabajo cuenta con un total de 1030 reacciones, 716 especies biológicas, entre las que se encuentran 185-genes, 185-RNAm, 247-proteínas, 70-complejos proteicos, 1-molécula simple y 28-fenotipos biológicos. El modelo consiste en un sistema de 716 ecuaciones diferenciales (ODEs) y 1030 parámetros cinéticos (algunos estimados y otros reportados en literatura), fue modelado bajo una cinética elemental asumiendo un balance de materia por ley de acción de masas y concentraciones iniciales que permitan una expresión basal de los genes. Las simulaciones permitieron identificar tres circuitos de interacción entre proteínas que pueden potencialmente inducir un evento de inestabilidad genómica como producto de la desregulación de *Plk1*. Adicionalmente, se identificaron una serie de proteínas previamente asociadas a inestabilidad genómica dentro de los circuitos propuestos que pueden amplificar el evento de inestabilidad genómica, y como novedad se postulan a dos proteínas dentro del modelo como candidatas a participar en el proceso de inestabilidad genómica. Los resultados obtenidos, proponen elementos para explicar la compleja participación que tiene el gen *Plk1* en los eventos de inestabilidad genómica y en la carcinogénesis.