



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Cali

Facultad de Ingenieria y Ciencias

Acta de Correcciones al Proyecto de Grado Biología

Fecha: 28 de enero de 2020

Autores: Jason Suescum Holguín

Nombre del Proyecto de Grado: Reconstrucción, modelamiento y caracterización de la red de regulación del gen Plk1 involucrada en el proceso de inestabilidad genómica

Director:

Como indica el artículo 2.27 de las Directrices de Trabajo de Grado, he verificado que los estudiantes indicados arriba han implementado todas las correcciones que los Jurados del Proyecto de Grado definieron que se efectuaran, como consta en el Acta de Calificación correspondiente.

Firma del Director(a) del Proyecto de Grado

Nota de Aceptación

Aprobado por el Comité de Trabajo de Grado
en cumplimiento de los requisitos exigidos por la
Pontificia Universidad Javeriana para optar el
título de Biólogo.



DR. HERNAN CAMILO ROCHA NIÑO
Decano Facultad de Ingeniería



DR. MATEO LOPEZ VICTORIA
Director Carrera Biología



DIANA CAROLINA CLAVIJO BURITICÁ
Director Trabajo de Grado



HENRY FABIAN TOBAR TOSSE
Jurado 1



EDWARD FABIAN CARRILLO BORDA
Jurado 2

Santiago de Cali, Diciembre 3 del 2021

Doctor

Mateo López Victoria

Director del Programa de Biología
Pontificia Universidad Javeriana Cali

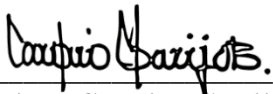
Asunto: Entrega del trabajo de grado y solicitud de sustentación del estudiante Jason Suescum Holguín.

Apreciado Dr. López,

Con la presente carta, manifestamos que el proyecto de grado titulado “*Reconstrucción, modelamiento y caracterización de la red de regulación del gen Plk1 involucrada en el proceso de inestabilidad genómica*” presentado por el estudiante **Jason Suescum Holguín**, está finalizado y listo para su proceso de evaluación y disertación.

Cualquier pregunta relacionada con el asunto de esta solicitud, estaremos atentos a solucionarla.

Cordialmente,



Diana Carolina Clavijo Buriticá

Director Trabajo de Grado

Profesor HC

Departamento de Ciencias Naturales y Matemáticas

diana.clavijo@javerianacali.edu.co



Mauricio A Quimbaya G-Ph.D.

Co-Director Trabajo de Grado

Profesor asociado

Departamento de Ciencias Naturales y Matemáticas

maquimbaya@javerianacali.edu.co

**RECONSTRUCCIÓN, MODELAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN DE LA RED DE
REGULACIÓN DEL GEN *plk1* INVOLUCRADA EN EL PROCESO DE
INESTABILIDAD GENÓMICA**

JASON SUESCUM HOLGUIN

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA CALI
FACULTAD DE INGENIERÍA Y CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICAS
PROGRAMA DE BIOLOGÍA
SANTIAGO DE CALI

2021

**RECONSTRUCCIÓN, MODELAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN DE LA RED DE
REGULACIÓN DEL GEN *plk1* INVOLUCRADA EN EL PROCESO DE
INESTABILIDAD GENÓMICA**

JASON SUESCUM HOLGUIN

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
BIÓLOGO

DIRECTOR(A) Y CODIRECTOR(A)

DIANA CAROLINA CLAVIJO BURITICA PH. Dc.

MAURICIO ALBERTO QUIMBAYA, PH. D.

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA CALI

FACULTAD DE INGENIERÍA Y CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICAS

PROGRAMA DE BIOLOGÍA

SANTIAGO DE CALI

2021

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	4
LISTA DE FIGURAS.....	4
LISTA DE ANEXOS.....	5
AGRADECIMIENTOS	6
RESUMEN	7
ABSTRACT.....	8
1. MARCO TEÓRICO	9
1.1 Inestabilidad genómica.....	9
1.2 Cáncer e inestabilidad genómica.....	10
1.3 Modelos biológicos	12
2. JUSTIFICACIÓN.....	15
3. OBJETIVOS	17
3.1 Objetivo general	17
3.2 Objetivos específicos.....	17
4. METODOLOGÍA.....	18
4.1 Identificación de procesos biológicos asociados a <i>plk1</i> y el evento de inestabilidad genómica con Pathway Studio.	19
4.2 Reconstrucción de la red de interacción y regulación de PLK1	20
4.3 Modelamiento matematico.....	21
4.4 Simulación y Análisis de sensibilidad.....	23
5. RESULTADOS	24
5.1 Procesos biológicos vinculados a PLK1 e inestabilidad genómica.....	24
5.2 Red de regulación del gen <i>plk1</i>	27
5.3 Análisis de sensibilidad y escenarios de simulación	29
5.4 El rol de PLK1 en inestabilidad genómica.....	34
6. DISCUSIÓN.....	39
7. CONCLUSIÓN	46
8. REFERENCIAS	48
9. ANEXOS.....	55

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Escenarios de simulación planteados para el análisis de sensibilidad del modelo. En cada escenario se modifica únicamente el valor de concentración inicial del gen que codifica para la proteína a evaluar (CDK1, Cohesina o PLK1, a excepción de los escenarios conjuntos donde se modifican las tres al mismo tiempo), el valor de la concentración inicial para el resto de genes involucrados en el modelo se mantuvieron iguales a 1,0 μM . C.I corresponde al escenario que contempla las condiciones iniciales o condiciones basales y Esce corresponde a los escenarios que contemplan cambios en las concentraciones de los genes en estudio.

Tabla 2. Lista de procesos biológicos considerados para la reconstrucción de la red de regulación e interacción del gen *plk1*

Tabla 3. Lista de las 10 especies biológicas el mayor número de interacciones dentro de los nueve procesos seleccionados. La frecuencia hace referencia a la suma de las interacciones de todos los procesos en las que participa cada proteína enlistada.

Tabla 4. Lista de proteínas, complejos y procesos biológicos (fenotipos en CellDesigner) que sufren variaciones con la modificación de los genes centrales de la red. La tabla está construida con base a los cambios observados en los escenarios de aumento de concentración (100x) de cada uno de los genes (escenarios de simulación 4, 8, 12, 16 y un escenario extra para CDK1 en conjunto con la ciclina B). El asterisco (*) denota a aquellas especies que demostraron mayor aumento.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema que describe los pasos metodológicos implementados para la realización de este trabajo. Se describen los pasos generalizados así como los softwares y algunas de las bases de datos utilizadas, elementos que son descritos con mayor detalle en el texto.

Figura 2. Ventana de configuración de la búsqueda de literatura por entidad en Pathway Studio, se muestran los filtros seleccionados para la búsqueda de PLK1.

Figura 3. Esquema generado por Pathway Studio para representar un proceso biológico.

Figura 4. Red de regulación del gen *plk1* en el evento de inestabilidad genómica. Se muestran los dos compartimientos considerados para la reconstrucción, las especies biológicas y las interacciones conjuntas de los nueve procesos. Los genes son representados por cuadros amarillos, los mRNAs por cuadros en diagonal verdes oscuros, las proteínas por cuadros ovalados verdes pastel y los procesos biológicos por hexágonos morados. Las proteínas con mayor número de interacciones relacionadas se representan en color fucsia. Proteínas estructurales relevantes como la cohesina y los microtúbulos se muestran en color cian.

Figura 5. Simulación completa de la red de regulación e interacción de plk1. La línea naranja corta la grafica en el intervalo de tiempo 85 y marca el fin del ciclo celular, asi como la llegada del modelo a un estado de equilibrio

Figura 6. Circuito explicando las vías de regulación e interacción de PLK1 con potencial para generar eventos de inestabilidad genómica. (1) Vía de regulación de AURKB y el complejo pasajero cromosómico, (2) la transición a anafase y la actividad de ESPL1 (separasa) y (3) la unión de los microtúbulos a los cromosomas, junto con la regulación del punto de control mitótico.

Figura 7. Graficas del comportamiento de las especies biologicas centrales de los circuitos genéticos propuestos. Se observan los resultados de la simulación bajo *condiciones* iniciales (Líneas continuas) y el escenario de sobre-expresión de PLK1 (Escenario 8) (Líneas discontinuas). (P) Corresponde a versiones fosforiladas de la proteína.

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Lista de reacciones y parámetros cinéticos del modelo basado en la red de la regulación del gen plk1 involucrada en el proceso de inestabilidad genómica.

Anexo 2. Lista de especies biologicas presentes en el modelo propuesto. Las especies del modelo se dividen en 185- genes, 185-ARNm, 192-proteínas (No se incluyen las 55 versiones modificadas por enzimas), 70-complejos proteicos, 1-molécula simple y 28-procesos biológicos (fenotipos en CellDesigner)

AGRADECIMIENTOS

Debo agradecer en primer lugar y con mayor intensidad a mi familia. Especialmente a mi madre y a mi padre quienes han apoyado todo mi proceso de formación y sin los cuales nada de esto hubiese sido posible. También quiero agradecer a la comunidad javeriana, a los profesores que decidieron compartir una porción de sus extensos conocimientos conmigo, y también a aquellos que en algún momento compartieron un salón de clases conmigo. A la codirectora y el codirector de este trabajo, por confiar en mis capacidades y apoyarme constantemente, infinitas gracias.

RESUMEN

La inestabilidad genómica describe una tendencia a acumular alteraciones en el genoma que es comúnmente encontrada en las células cancerígenas, razón por la cual, fue reconocida como una de las diez marcas distintivas del Cáncer, promoviendo su aparición y desarrollo. Recientemente las dinámicas detrás de los eventos de inestabilidad genómica han cobrado relevancia gracias a su vinculación con genes y mecanismos celulares específicos, los cuales se presentan como nuevas y potentes alternativas terapéuticas para la enfermedad. En este contexto, estudios anteriores encontraron al gen *plk1* como un candidato a inestabilidad genómica, sin embargo, los mecanismos mediante los cuales el gen y su desregulación podrían inducir eventos de inestabilidad genómica no estaban del todo claros. Con el objetivo de dilucidar los mecanismos, circuitos génicos y proteínas involucradas en los eventos de inestabilidad genómica promovidos por PLK1 se adoptó una aproximación novedosa que involucra la reconstrucción y el modelamiento de la red de regulación del gen *plk1* con un énfasis en nueve procesos involucrados en el mantenimiento de la estabilidad del genoma en los que participa el gen. Posteriormente se realizó un modelamiento matemático de la red de regulación bajo una aproximación cinética de ley de acción de masas para generar un modelo con 1030 reacciones y 716 especies biológicas. 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 postula a las proteínas KIF2C e INCENP como candidatas a participar en el proceso de inestabilidad genómica.

Palabras clave: Polo-like Kinasa 1, Modelo determinístico, Inestabilidad genómica, Análisis de sensibilidad, *in silico*.

ABSTRACT

Genomic instability describes a tendency to accumulate alterations in the genome commonly found in cancer cells. In 2010 genomic instability was recognized as one of the ten distinctive marks of Cancer, promoting its appearance and development. Recently, the dynamics behind the events of genomic instability have gained relevance due to their association with specific genes and cellular mechanisms, which are presented as new and powerful therapeutic alternatives for the disease. Previous studies found the gene Plk1 as a candidate for genomic instability; however, the mechanisms by which the gene and its dysregulation could induce genomic instability events weren't entirely clear. Therefore, to elucidate the mechanisms, gene circuits, and proteins involved in the genomic instability events promoted by Plk1, a novel approach that involved the reconstruction and modeling of the regulatory network of Plk1 was adopted. The network contains nine processes where Plk1 participates that are involved in maintaining the stability of the genome. Subsequently, mathematical modeling of the regulation network was carried out under a mass action law kinetic approximation to generate a model with 1030 reactions and 716 biological species. The simulations allowed the identification of three interaction circuits between proteins that can potentially induce a genomic instability event as a product of Plk1 dysregulation. Additionally, eight proteins previously associated with genomic instability were identified within the circuits and proposed to amplify the genome instability event. As a novelty, the proteins KIF2C and INCENP are postulated as candidates to participate in the genomic instability process.

Keywords: Polo-like Kinase 1, Deterministic model, Genome instability, Sensitivity analysis, *in silico*.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Inestabilidad genómica

Todas las células almacenan su información genética en la molécula de ADN, la cual se compone de una secuencia de nucleótidos específica para cada individuo. En las células eucariotas el material genético se encuentra contenido casi en su totalidad en el núcleo de la célula y una fracción más pequeña en otros organelos como las mitocondrias, y también los cloroplastos en el caso de los organismos autótrofos. El conjunto total de información genética en una célula es conocido como genoma, y debe ser replicado en su totalidad antes de cada evento de división celular para poder heredar la información a la célula hija (Alberts, 2003). La replicación del ADN requiere de una serie de pasos y una compleja maquinaria celular, que a pesar de la gran diversidad de organismos que existen, se mantiene altamente conservada entre los distintos linajes (Maga, 2013).

En eucariotas, la necesidad por preservar la integridad estructural del genoma y la fidelidad de la información allí contenida ha llevado a que las células desarrollen varios mecanismos y puntos de regulación a lo largo del ciclo celular que funcionan en sincronía para mantener la estabilidad del genoma. El evento de replicación del ADN por ejemplo, es acompañado por un mecanismo de detección y reparación de errores que impide el avance del ciclo celular en presencia de daños o configuraciones anormales del ADN (Yao & Dai, 2014). Incluso después de que el genoma ya se ha replicado ocurren eventos de regulación pre-mitóticos y mitóticos para que la transmisión de la información sea la adecuada, como la transición de fases G2/M que da entrada a la mitosis (Barnum & O'Connell, 2014) y el punto de control del ensamblaje del huso mitótico, que asegura una segregación adecuada de los cromosomas durante la mitosis (Lara-Gonzalez, Westhorpe, & Taylor, 2012). Cuando alguno de estos mecanismos reguladores falla, puede generarse un ambiente de inestabilidad genómica, la cual se define como un incremento en la tendencia de adquirir mutaciones o que se generen alteraciones en el genoma y de la información allí contenida (Langie et al., 2015; Yao & Dai, 2014).

La inestabilidad genómica es comúnmente relacionada con la aparición de enfermedades en humanos, inviabilidad embrionaria y transformaciones malignas de las células en tumores o cáncer (Breivik & Gaudernack, 1999; Loeb, Springgate, & Battula, 1974), pero también es de suma

importancia en los procesos evolutivos, donde se convierte en el aparato generador de diversidad genética (Aguilera & Gómez-González, 2008). El rango de modificaciones o alteraciones en el genoma que ocurren por eventos de inestabilidad pueden ir desde sustituciones de nucleótidos en la cadena de ADN, a una segregación anormal o modificación estructural de los cromosomas, conocida como inestabilidad cromosómica (Aguilera & Gómez-González, 2008). También se puede hacer referencia a la naturaleza de la modificación, dividiéndose en dos tipos, las espontáneas y las inducidas. Son espontáneas cuando se generan por errores comunes de la maquinaria celular, como la replicación, reparación y segregación del material genético. Se consideran inducidas, si ocurren gracias a factores exógenos como la exposición a sustancias químicas, radiación o condiciones ambientales adversas (Langie et al., 2015).

1.2 Cáncer e inestabilidad genómica

Cáncer es el término usado para referirse a un conglomerado de varias enfermedades diferentes, caracterizadas por una proliferación descontrolada de un grupo de células y usualmente, la formación de tumores. Se distinguen por el tejido donde se origina la proliferación y el tipo de crecimiento (Seyfried & Shelton, 2010). La inestabilidad genómica ha sido reconocida como un fenómeno estrechamente vinculado a la evolución del cáncer, presente en la mayoría de células cancerosas humanas. Por ello, en el 2011 fue reconocida como una de las diez marcas distintivas del cáncer, bajo el nombre de inestabilidad genómica y mutación (En inglés, *Genome instability and mutation*) (Hanahan & Weinberg, 2011). Dentro de las 10 marcas distintivas del cáncer, la inestabilidad genómica fue descrita como una “característica facilitadora”, que permite el desarrollo y aparición de las otras marcas, lo cual la convierte en un foco muy importante de estudio.

Las células que conforman los tumores han demostrado ser mucho más susceptibles a experimentar alteraciones que las células normales que conforman los tejidos. La inestabilidad genómica juega un rol fundamental en dicha susceptibilidad, ya que mediante la acumulación de daños en el genoma les otorga a las células tumorales una serie de características, como tasas de proliferación más altas y un ciclo celular menos restrictivo que se traducen en una ventaja selectiva por encima de las células normales o sanas (Yao & Dai, 2014). De forma similar y de acuerdo al modelo

cancerígeno de fenotipo mutador, las constantes mutaciones y cambios en el genoma, les otorgan a los tumores una heterogeneidad genética que potencia su capacidad adaptativa, agresividad y resistencia a tratamientos (Loeb, 2001). Evidencias recientes indican también que la inestabilidad genómica puede, bajo ciertos contextos, desencadenar la activación del sistema inmune y facilitar el reconocimiento de células malignas (Aguadé-Gorgorió & Solé, 2019).

Contrario a la inestabilidad de microsatélites que es reportada en solo algunos tipos de cáncer como el de colon, la inestabilidad cromosómica (CIN) ha demostrado tener una importancia mucho mayor en el contexto del cáncer, debido a que se encuentra en hasta el 60-80% de los tumores humanos. La CIN se correlaciona positivamente, en etapas avanzadas de la enfermedad, con eventos de metástasis y malos pronósticos (Bakhoun & Cantley, 2018). La CIN puede expresarse como variaciones en el número de cromosomas, y por tanto en el número de copias de ciertos genes, o como modificaciones estructurales de los cromosomas que también afectan los patrones de expresión génica (Vargas-Rondón, Villegas, & Rondón-Lagos, 2018). Entre los mecanismos celulares relacionados con la aparición y progresión de la CIN destacan los mitóticos, que regulan toda la maquinaria de despliegue, acople y señalización del huso mitótico en su interacción con los cromosomas. Mecanismos como el punto de control del huso mitótico también son relevantes, puesto que bajo condiciones normales funciona como un sistema de vigilancia que mantiene la fidelidad del proceso de segregación de los cromosomas, pero la evidencia sugiere que la desregulación del mismo conlleva a aneuploidías y carcinogénesis (Qi & Yu, 2006).

A pesar de la relación que guarda con el cáncer, los mecanismos, dinámicas y genes que llevan a que se genere un evento de inestabilidad genómica no están totalmente caracterizados. Con el advenimiento de las nuevas tecnologías de secuenciación y el aumento en los análisis de grandes conjuntos de datos fue posible por medio de perfiles de expresión diferencial, entre tejidos sanos y cancerígenos, identificar genes que se encuentran desregulados en el cáncer. Sumado a lo anterior, la nueva información de los genes y todo el esfuerzo de caracterización funcional acumulado a través de los años, se consiguieron crear listas de genes asociados al proceso de inestabilidad genómica y a otras de las marcas distintivas del cáncer (Carter et al., 2006; Hanahan & Weinberg, 2011; D. Zhang et al., 2020).

En un esfuerzo por entender el evento de inestabilidad genómica Pfau & Amon (2012) propusieron una lista de genes con roles esenciales en procesos mitóticos y pre-mitóticos, cuyo silenciamiento genera fenotipos asociados a inestabilidad genómica. Posteriormente, Prüter & Quimbaya (2016) usaron la misma lista de genes y por medio de estrategias bioinformáticas identificaron algunas categorías de *GeneOntology* que vinculaban a los genes enlistados y a su vez, sirvieron para la identificación potencial de otras dinámicas celulares, procesos y genes relacionados a inestabilidad genómica. Entre los genes identificados bajo este enfoque se encuentra *plk1* (por sus siglas en inglés:: Polo-Like Kinase 1), que codifica para una quinasa con múltiples roles a lo largo del ciclo celular y es esencial para una correcta segregación de los cromosomas, además su desregulación se correlaciona con eventos de carcinogénesis (de Cárcer et al., 2018). *plk1* tiene el potencial de modificar las dinámicas de entrada al ciclo celular por su capacidad de regular la actividad del complejo MPF y su relación de mutua regulación con TP53, *el guardián del genoma* (Ando et al., 2004). Una vez la célula entra a la mitosis, PLK1 es capaz de reclutar y fosforilar a una gran variedad de proteínas y complejos que regulan la unión, cohesión, fidelidad y separación de la maquinaria del huso mitótico a los cromosomas, y también participa en la citoquinesis.

1.3 Modelos biológicos

El termino modelo biológico puede referirse a una gran variedad de elementos dependiendo del contexto en el que se hable, en algunos casos, es sinónimo de los organismos modelo más clásicos de la biología como *Escherichia coli* o los ratones de laboratorio. También se habla de animales o células como modelos cuando estos son transformados genéticamente y se convierten en una “plataforma de experimentación” que recrea características relevantes, como la similitud con sistemas humanos (“Biological models - Latest research and news | Nature,” n.d.). Existen otras aproximaciones que usan información experimental para recrear sistemas biológicos en un entorno computacional que, si bien tiene limitaciones, son cada vez más usados debido a la gran variedad de ventajas que otorgan y el desarrollo tecnológico que los respalda (Kitano, 2002).

Debido a lo complejas que son las dinámicas biológicas, cuando se estudian son comúnmente sometidas a una simplificación forzada que no permite entender la totalidad de los fenómenos (Hetherington, Warner, & Seymour, 2006). La simplificación ocurre por varios motivos, pero los

principales son la cantidad de información disponible y la forma tradicional de entender y representar lo que se observa. Actualmente se intentan superar estas carencias con nuevos enfoques que son posibles gracias al desarrollo de las nuevas tecnologías y el aumento exponencial en la cantidad de datos analizables, lo cual, permitió el surgimiento de campos de estudio como las OMICAS y sus brazos articulados, la bioinformática y la biología de sistemas. Esta última se presenta como una alternativa a la simplificación, ya que pretende entender los sistemas biológicos como algo más que la suma de sus partes, concentrándose en representar la complejidad y las dinámicas de los sistemas a partir de modelos matemáticos. Además, aprovecha los potentes entornos computacionales que existen en la actualidad para recrear estos sistemas biológicos y generar plataformas de experimentación *in silico* (Spivey, 2004).

A pesar de los esfuerzos de avanzar en representaciones cada vez más completas de los sistemas biológicos desde la biología de sistemas, sigue siendo necesario cierto grado de reduccionismo que va acompañado de una serie de supuestos para intentar estabilizar el sistema en ausencia de los demás elementos (Gunawardena, 2014; Korsbo & Jönsson, 2020). También hay que considerar que la forma en que se construye un modelo debe ser acorde a las necesidades del estudio y la forma adecuada de representar el fenómeno. Para un modelo que representa procesos biológicos grandes, con múltiples especies y reacciones, las aproximaciones matemáticas estocásticas son adecuadas porque se acercan más al comportamiento real del sistema, pero no son viables considerando la capacidad de cómputo necesaria, en cuyo caso se opta por una aproximación matemática determinística (Hahl & Kremling, 2016). Por ello, a pesar de ser muy útiles como una aproximación al comportamiento de un sistema biológico particular, los sistemas modelados actualmente son incapaces de representar a la perfección los sistemas reales (Kitano, 2002). Sin embargo, enfermedades como el cáncer y procesos como la inestabilidad genómica tienen en común que están sometidos a una gran cantidad de variables que los modifican y regulan, por ello, las aproximaciones sistémicas son, a pesar de sus limitantes, probablemente la mejor forma de estudiarlos (Kreeger & Lauffenburger, 2009).

La principal limitante de un modelo biológico es la cantidad de información necesaria para su construcción, que solo puede ser obtenida y corroborada de forma experimental. Por ello, gran parte de los modelos biológicos publicados han sido desarrollados a partir de organismos muy estudiados como las bacterias (Tindall et al., 2008), las levaduras (Alberghina et al., 2009;

Verghese et al., 2012), y algunos animales modelo como *Xenopus sp.* (Marlovits, Tyson, Novak, & Tyson, 1998). Los modelos en mamíferos han ganado representatividad en los últimos años, gracias a la publicación de algunos muy completos del ciclo celular, permitiendo incluso, el desarrollo de lineamientos para su construcción (Abroudi et al., 2017; Gauthier & Pohl, 2011). Los esfuerzos por generar modelos, al menos a nivel celular, suelen concentrarse en procesos fundamentales como el ciclo celular, respuesta a estrés, apoptosis y asociación con enfermedades. Para el caso de los modelos biológicos de cáncer, es común enfocarse en el entendimiento de fenotipos de interés como la capacidad migratoria, el proceso de indiferenciación celular, la evolución de los carcinomas y la red de regulación de ciertos genes (Du & Elemento, 2014)

Algunos modelos publicados hasta la fecha se han concentrado en los mecanismos celulares comúnmente asociados al evento de inestabilidad genómica, como el sistema de vigilancia y reparación de errores durante la replicación del ADN y su efecto en los puntos de control del ciclo celular (Abroudi et al., 2017; Iwamoto et al., 2008). También hay modelos que han abordado el evento de inestabilidad genómica más directamente, Li y colaboradores en el (2019) por ejemplo, generaron un modelo probabilístico basándose en eventos asociados al fenotipo de inestabilidad genómica, como la activación de oncogenes y la desregulación de genes que mantienen la estabilidad genómica, para así determinar la posibilidad de ocurrencia de un evento de inestabilidad. Actualmente no existen modelos que intenten abordar el evento de inestabilidad genómica desde el entendimiento de la red de regulación de genes importantes, que hayan sido previamente vinculados a este proceso. *plk1* como gen potencialmente involucrado en inestabilidad genómica ha sido incluido en algunos modelos (Jaiswal et al., 2017; Terhune et al., 2020) usualmente como un regulador en la progresión del ciclo celular. Algo similar ocurre con otros genes y proteínas previamente asociadas con inestabilidad genómica, como algunas ciclinas y quinasas (CCNB, CCNA, CDK1, CDK4, CDK6) (Carter et al., 2006; Hanahan & Weinberg, 2011; Pfau & Amon, 2012; Zhang et al., 2020), donde sus roles en este proceso nunca han sido considerados como el objeto de estudio principal.

2. JUSTIFICACIÓN

Con las mejoras en la calidad de vida de los últimos 100 años se ha conseguido extender la esperanza de vida y erradicar o reducir la influencia de muchas enfermedades sobre la salud de las personas. Sin embargo, también se han evidenciado las limitantes desde las prácticas propias de la medicina actual para tratar con el cáncer, patología que actualmente se considera como la segunda causa de muerte a nivel mundial (S. Mukherjee, 2010). Los datos del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) del año 2018 indican que aproximadamente 9.6 millones de personas murieron por algún tipo de cáncer, 1.4 millones de muertes más que las reportadas en 2014, indicando una tendencia creciente (Stewart & Wild, 2016; Wild et al., 2020). En Colombia se calcula que 33 mil personas mueren al año por algún tipo de cáncer (Pardo & Cendales, 2018). En el escenario actual se hace cada vez más evidente la necesidad e importancia de estudiar el cáncer y sus dinámicas con el objetivo de alcanzar un entendimiento total de la enfermedad para generar tratamientos eficientes que permitan combatir a la enfermedad.

En los últimos años, la inestabilidad genómica se ha postulado como una de las dinámicas más importantes para la aparición y evolución del cáncer, llegando a ser reconocida como una de las diez marcas distintivas de la enfermedad (Hanahan & Weinberg, 2011). La inestabilidad genómica permite la acumulación de errores en el genoma y es responsable por las variaciones genéticas dentro de los tumores que generan la resistencia a los tratamientos y motivan eventos de metástasis (Loeb, 2001; Yao & Dai, 2014). A pesar de su importancia, los mecanismos celulares y los genes por los cuales se manifiesta la inestabilidad genómica no han sido completamente dilucidados y es de vital importancia identificarlos y determinar su participación en la regulación de este proceso. Por ello, este trabajo pretende ampliar el entendimiento del proceso de inestabilidad genómica, mediante el estudio de *plk1*, uno de los genes identificados por Prüter & Quimbaya (2016) como potencialmente asociado a inestabilidad genómica que carece de una caracterización adecuada en cuanto a su participación en este proceso.

Para el desarrollo de este trabajo de grado se adoptó una aproximación novedosa desde la biología de sistemas para la caracterización del rol de *plk1* en el proceso de inestabilidad genómica, identificando los mecanismos o circuitos celulares mediante los cuales el gen puede afectar la estabilidad del genoma. La aproximación usada es un modelamiento matemático de la red de

regulación del gen, que aprovecha la gran cantidad de información que existe en la actualidad producto de las OMICAS, la anotación funcional de diversos genes y softwares especializados, para generar una plataforma de simulación *in silico*. El modelo propuesto, sirve como base para la identificación de dinámicas relevantes en cáncer e inestabilidad genómica mediadas por *plk1*, el diseño de experimentos *in vitro* y el posterior desarrollo de nuevos modelos bajo la misma aproximación.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Realizar una caracterización sistémica del rol del gen *plk1* en el proceso de inestabilidad genómica, por medio de la construcción de un modelo matemático que involucre los principales procesos biológicos asociados a *plk1* y al mantenimiento de la estabilidad genómica, que permita la identificación de dinámicas celulares, circuitos genéticos y genes específicos que estén asociados al proceso de inestabilidad genómica mediado por *plk1*

3.2 Objetivos específicos

1. Reconstruir la red de interacción y regulación de los procesos biológicos asociados al gen *plk1*, basada en una búsqueda sistemática de literatura, para establecer los componentes moleculares y sus interrelaciones específicas, fundamentales para el proceso de reconstrucción.
2. Modelar y simular la red de interacción y regulación reconstruida, bajo una aproximación cinética de ley de acción de masas, que permita la identificación de genes, circuitos génicos y eventos celulares claves mediados por la acción de *plk1*.

4. METODOLOGÍA

Para dar cumplimiento a los objetivos del trabajo se diseñó una metodología que se divide en tres etapas (**Figura 1**). La primera etapa comprende la identificación y curación de los procesos biológicos asociados a *plk1* y al mantenimiento de la estabilidad del genoma. Se usó 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, curación de datos 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. En esta última etapa también se generaron y evaluaron los diferentes escenarios de simulación planteados para el análisis de sensibilidad y la identificación de las dinámicas asociadas a *plk1* e inestabilidad genómica.

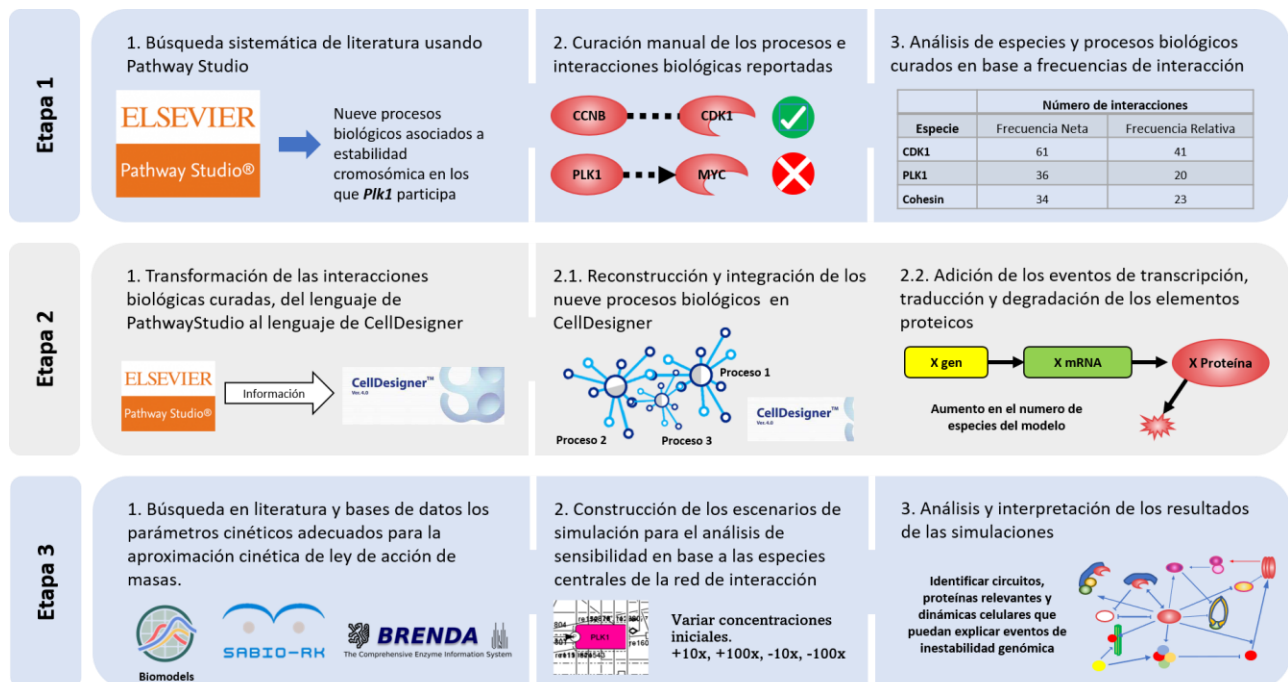


Figura 1. Esquema que describe los pasos metodológicos implementados para la realización de este trabajo. Se describen los pasos generalizados así como los softwares y algunas de las bases de datos utilizadas, elementos que son descritos con mayor detalle en el texto.

4.1 Identificación de procesos biológicos asociados a *plk1* y el evento de inestabilidad genómica con Pathway Studio.

Para obtener una aproximación funcional de la red de regulación del gen *plk1*, se configuró una búsqueda en Pathway Studio usando el identificador de la proteína (PLK1) y una serie de filtros en la pestaña 'Pathway and groups' para dirigir la búsqueda de literatura en vías curadas (**Figura 2**). Los procesos resultantes de la búsqueda fueron contrastados con la literatura para seleccionar aquellos más relevantes para el proceso de inestabilidad genómica y el cáncer (Aguilera & Gómez-González, 2008; Langie et al., 2015; Prüter & Quimbaya, 2016; Putnam & Kolodner, 2017; Wei, Cheng, & Wang, 2016). Cada uno de los procesos biológicos seleccionados y todas sus interacciones fueron sometidas a una curación manual con el objetivo de validar la interpretación de PathwayStudio y llenar los vacíos que deja la herramienta. El proceso de curación se llevó a cabo usando las sentencias de búsqueda proporcionadas por PathwayStudio como evidencia del proceso de deducción con base en lenguaje natural, los artículos asociados a dichas sentencias, la base de datos GeneCards (Safran et al., 2010) y literatura complementaria.

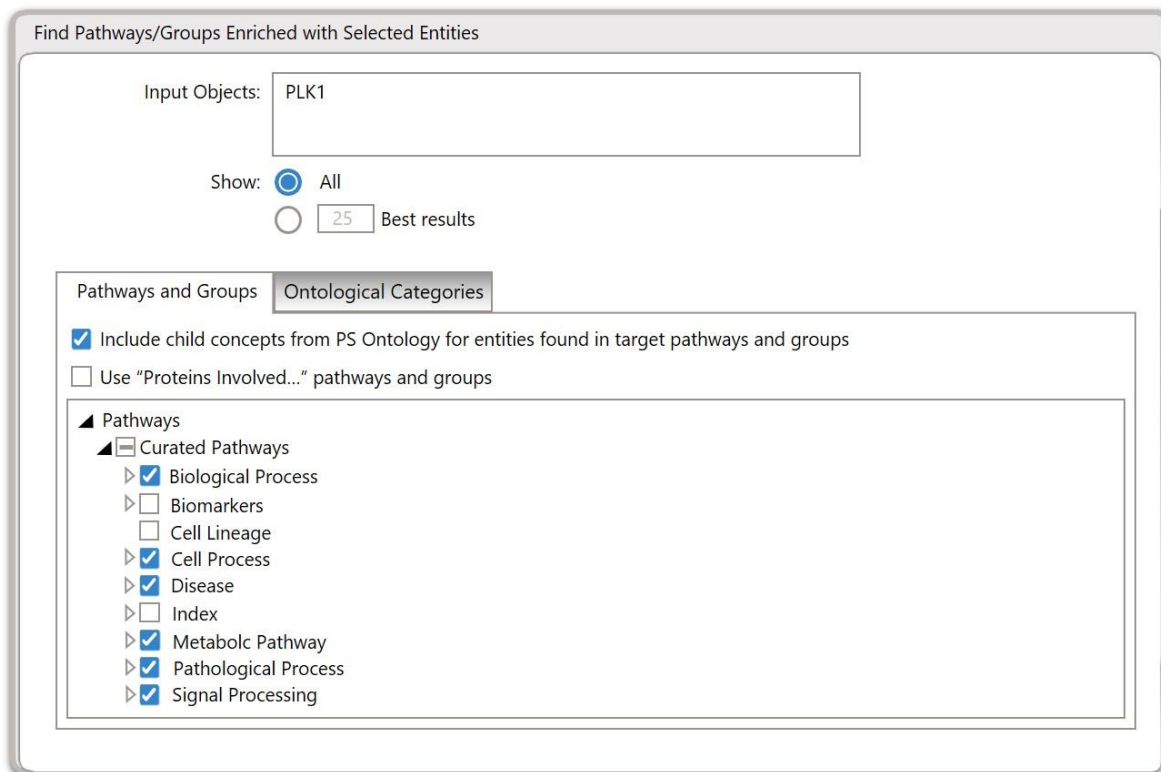


Figura 2. Ventana de configuración de la búsqueda de literatura por entidad en Pathway Studio, se muestran los filtros seleccionados para la búsqueda de PLK1.

Pathway Studio, es una herramienta de ELSEVIER, que permite la búsqueda, análisis y visualización de rutas metabólicas, redes de regulación génica y mapas de interacción entre proteínas (**Figura 3**) (Nikitin, Egorov, Daraselia, & Mazo, 2003). Es importante mencionar que la información contenida en las bases de datos de Pathway Studio está centrada en mamíferos, especialmente en ratones, ratas y humanos. Para la búsqueda de la información, Pathway Studio revisa y extrae relaciones entre proteínas, procesos, moléculas y eventos de regulación de la literatura existente en PubMed y SCOPUS de forma semiautomática, usando una tecnología de procesamiento de lenguaje natural (Nesterova et al., 2020).

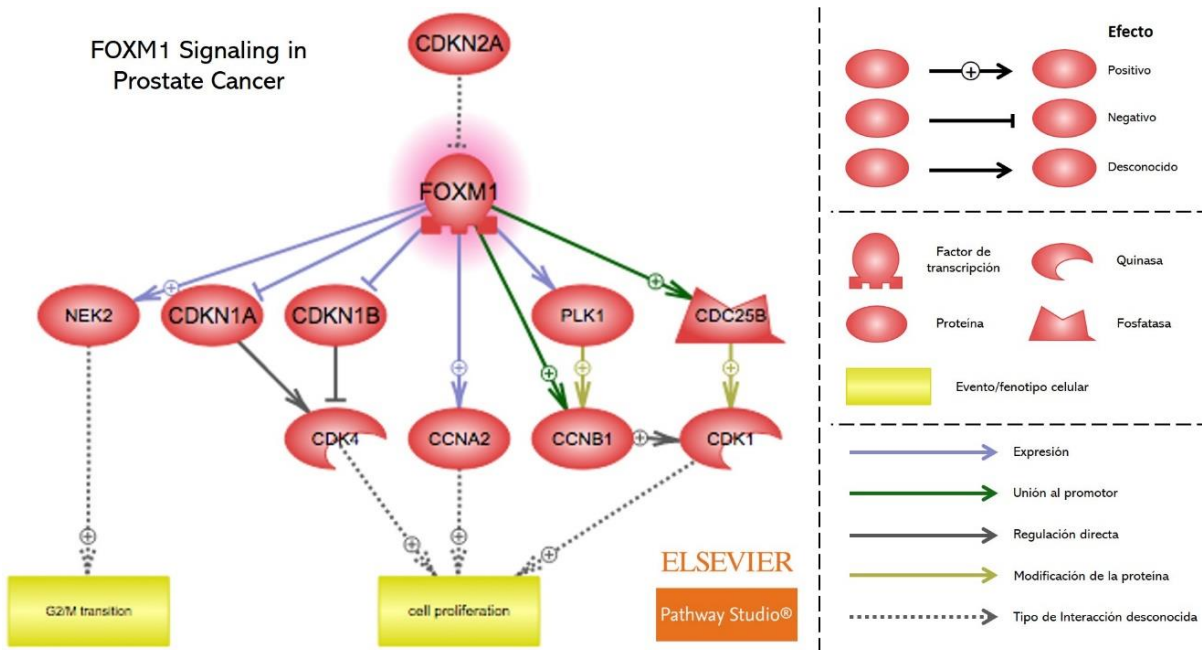


Figura 3. Esquema generado por Pathway Studio para representar un proceso biológico.

4.2 Reconstrucción de la red de interacción y regulación de PLK1

Para realizar la reconstrucción de la red de regulación propuesta fue utilizado el software de libre acceso, CellDesigner versión 4.4.2 (Funahashi et al., 2008), el cual ofrece una plataforma para la construcción y simulación de redes biológicas, como redes de regulación génica y redes bioquímicas, entre otras. Las redes y modelos en CellDesigner son construidos bajo el estándar SBML (por sus siglas en inglés: System Biology Markup Language) y emplea la notación gráfica SBGN, (por sus siglas en inglés: System Biology Graphical Notation).

Los procesos de PLK1 identificados con PathwayStudio y seleccionados como potencialmente asociados a inestabilidad genómica fueron recreados y complementados en CellDesigner de acuerdo a las siguientes consideraciones:

- (i) Para cada una de las especies proteicas de la red se adicionó en el modelo el gen y el RNA mensajero (ARNm) correspondiente, con el objetivo de modelar todo el proceso de transferencia de la información genética que involucra el proceso de transcripción del gen y el proceso de traducción del ARNm a proteína.
- (ii) Para el modelo se contemplaron dos compartimientos celulares para simular la estructura básica eucariota, el primero corresponde a la región citosólica representando a la célula en su totalidad y conteniendo todas las reacciones de interacción proteína-proteína. El segundo, representa al núcleo y contiene todas las especies del tipo gen y RNA mensajero e involucra las reacciones de transcripción y traducción simplificadas.
- (iii) Todas las interacciones del tipo proteína-proteína fueron representadas basándose en los resultados de la curación de las interacciones reportadas por PathwayStudio y la consecuente forma de representación disponible en CellDesigner.
- (iv) Para representar la actividad de las proteínas con actividad enzimática, se incluyeron cuatro tipos de modificaciones: fosforilación, desfosforilación, ubiquitinación y acetilación.
- (v) A todos los componentes proteicos de la red, incluyendo los complejos, se les asignó una reacción que representa el evento de degradación que sufren este tipo de macromoléculas.
- (vi) Los eventos o procesos celulares reportados por PathwayStudio (p.e Transición G2/M, Apoptosis) que se ven afectados por las proteínas de la red fueron representados como fenotipos celulares en CellDesigner y se mantuvo la influencia de las proteínas reportadas por PathwayStudio sobre ellos.

4.3 Modelamiento matematico

Para el modelamiento de la red construida anteriormente, se adoptó una aproximación determinística acompañada de una cinética elemental bajo la ley de acción de masas, donde se describe la concentración de las especies en el tiempo (tasa de cambio), mediante un sistema ecuaciones diferenciales ordinarias (ODEs, por sus siglas en inglés: *Ordinary Differential Equations*). Cada una de las especies del modelo tiene asociada una ecuación diferencial descrita como la sumatoria de las reacciones de producción en las que se encuentra involucrada la especie menos (-) las reacciones de consumo, como se ejemplifica en las ecuaciones 1 y 2.

$$\frac{dXmRNA}{dt} = k_a[XGen] - k_b[XmRNA] \quad (1)$$

$$\frac{dXProteína}{dt} = k_1[XmRNA] - k_2[XProteína] - k_3[XProteína] \quad (2)$$

Donde X representa la especie, k_a la constante de velocidad de transcripción, k_b y k_1 la constante velocidad de traducción, k_3 la constante de velocidad de degradación y k_2 la constante de velocidad de consumo para cada una de las reacciones implicadas en el modelo. Los valores de concentración son representados entre [] y dependen del resultado del sistema de ecuaciones en el tiempo anterior (para los $t > 1$). El sistema de ecuaciones diferenciales se genera semiautomáticamente en CellDesigner. Se seleccionó el tipo de cinética que gobierna las reacciones como ley de acción de masas y se introdujo manualmente el parámetro cinético. Finalmente, para sustentar el funcionamiento del modelo, se adoptaron los siguientes supuestos:

- (i) Depreciación del factor de dilución de la célula
- (ii) Concentración suficiente y disponible de genes a nivel celular y de proteínas para las cuales no sea contemplado el proceso de síntesis.
- (iii) Disponibilidad del complejo de transcripción, de nucleótidos, tRNAs y ribosomas para la síntesis de mRNA y proteínas, respectivamente.
- (iv) No se incluyen las reacciones de transporte entre compartimientos y se asumen reacciones globales que ocurren entre los mismos, independientemente de la separación espacial.

Los parámetros cinéticos requeridos para cada una de las reacciones de la red de regulación, fueron buscados en bases de datos biológicas especializadas, tales como Biomodels (Le Novère et al.,

2006), BRENDA (Schomburg et al., 2004), Sabio-RK (Wittig et al., 2012), y complementado con una búsqueda en literatura científica, usando los siguientes términos dentro de la sentencia de búsqueda de texto: ‘Mathematical modeling’, ‘Kinetic modeling’, ‘Kinetic rate’ y ‘Kinetics’. Para las reacciones cuyos valores de la constante cinética no se encuentran reportados en literatura, éste fue asignado con base en los valores cinéticos publicados para las reacciones del mismo tipo. Por ejemplo, si un modelo publicado reportaba la constante de traducción para la ciclina A y la de la ciclina B no fue encontrada, se le asigno el mismo valor reportado para la ciclina A. Finalmente, se unificaron las unidades de medida para todos los parámetros, de manera que la concentración fuera expresada en micro molar (μM) y las unidades de tiempo en horas (h^{-1}).

4.4 Simulación y Análisis de sensibilidad

Con el sistema de ODEs planteado, se realizaron las simulaciones de la red de regulación de PLK1. Para ello, se empleó el entorno de simulación y la librería de solvers de ODEs de SBML (SOSlib) que se encuentran disponible en CellDesigner. SOSlib es una librería de programación para el análisis simbólico y numérico de modelos de redes de reacciones químicas codificados en SBML, tiene incorporado para la integración numérica y el análisis de sensibilidad un conjunto de solvers de ecuaciones no lineales y diferenciales/algebraicas llamado SUNDIALS, el cual incluye a CVODES para resolver sistemas de ODE y tiene la capacidad para realizar análisis de sensibilidad. Los CVODE son métodos lineales multipaso para la resolución numérica de ODEs. Para tratar el problema de rigidez de las ODEs e iniciar la integración numérica, el CVODE emplea la Fórmula de Diferenciación Regresiva (BDF, por sus siglas en inglés: *Backward Differentiation Formula*) o el método Adams-Moulton (AM) para calcular $x(t)$ para una serie de puntos temporales. Los métodos BDF y AM se utilizan para sistemas rígidos y no rígidos, respectivamente (Machné et al., 2006).

Las simulaciones se llevaron a cabo para 150 intervalos de tiempo, donde cada intervalo corresponde a 0.28 horas. La duración de cada intervalo fue definida por una equivalencia entre los 85 intervalos de tiempo que le toma al sistema biológico modelado llegar al estado estacionario y la duración del ciclo celular en mamíferos, como se explica en los resultados. También se mantuvieron los 100 pasos de integración y el solver por defecto de CellDesigner, SOSlib. Para

inicializar el modelo, se fijó una concentración inicial para todos los genes con el valor de 1.0 (μM) y se observó la dinámica general de la red bajo estas condiciones homogéneas de expresión basal de todos los genes. Posteriormente, para evaluar cómo responde el modelo ante diferentes tipos de cambios, se seleccionaron las especies biológicas con el mayor número de interacciones en la red (CDK1, Cohesina & PLK1) para realizar un análisis de sensibilidad. Para ello, se plantearon una serie de escenarios de simulación donde se varió individualmente la concentración inicial del gen que codifica para cada una de las especies seleccionadas con aumentos y reducciones en 10 veces (10X y -10X, respectivamente) y 100 veces (100X y -100X, respectivamente) (**Tabla 1**), generando un total de cuatro escenarios de simulación por especie y algunos escenarios conjuntos.

Tabla 1. Escenarios de simulación planteados para el análisis de sensibilidad del modelo. En cada escenario se modifica únicamente el valor de concentración inicial del gen que codifica para la proteína a evaluar (CDK1, Cohesina o PLK1, a excepción de los escenarios conjuntos donde se modifican las tres al mismo tiempo), el valor de la concentración inicial para el resto de genes involucrados en el modelo se mantuvieron iguales a 1,0 μM . C.I corresponde al escenario que contempla las condiciones iniciales o condiciones basales y Esce corresponde a los escenarios que contemplan cambios en las concentraciones de los genes en estudio.

Valor de concentración inicial (μM) por escenario de simulación (Esce)					
Gen	C.I	Esce1	Esce2	Esce3	Esce4
<i>cdk1</i>	1.0	0.01	0.1	10	100
Gen	C.I	Esce5	Esce6	Esce7	Esce8
<i>plk1</i>	1.0	0.01	0.1	10	100
Gen	C.I	Esce9	Esce10	Esce11	Esce12
<i>cohesina</i>	1.0	0.01	0.1	10	100
Gen	C.I	Esce13	Esce14	Esce15	Esce16
<i>cdk1,</i> <i>plk1,</i> <i>cohesina</i>	1.0	0.01	0.1	10	100

5. RESULTADOS

5.1 Procesos biológicos vinculados a PLK1 e inestabilidad genómica.

En total se identificaron nueve procesos biológicos en los que participa PLK1 y tienen relación con el evento de inestabilidad genómica (**Tabla 2**). Los procesos se agrupan en tres categorías

asignadas por PathwayStudio, con siete en la categoría de “procesos celulares”, uno en la categoría “enfermedades” y el último en “procesos patológicos”. Individualmente, los procesos asociados a enfermedades y procesos patológicos describen vías de señalización en cáncer en las que participa FOXM1, un factor de transcripción importante para la regulación de la proliferación y puntos de control del ciclo celular (Wierstra, 2013). La categoría de procesos celulares contiene en su mayoría procesos previamente asociados con inestabilidad genómica que describen eventos de transición entre fases (puntos de control) y eventos mitóticos estrechamente vinculados con la maquinaria que posibilita una correcta segregación de los cromosomas y el mantenimiento de la estabilidad cromosómica.

Tabla 2. Lista de procesos biológicos considerados para la reconstrucción de la red de regulación e interacción del gen *plk1*

Categoría	Proceso biológico	Número de especies biológicas/interacciones
Enfermedades	Señalización de FOXM1 en el cáncer de próstata	13/17
Procesos celulares	Transición de fase G2/M	47/65
Procesos celulares	Transición metafase/anafase	15/22
Procesos celulares	Condensación de los cromosomas	21/36
Procesos patológicos	Promoción de la progresión del ciclo celular en cáncer por el complejo DREAM y FOXM1/MYBL2	36/56
Procesos celulares	Cohesión de las cromátidas hermanas	27/41
Procesos celulares	Ensamblaje del huso	29/45
Procesos celulares	Ensamblaje de los cinetocoros	48/73
Procesos celulares	Resumen del ciclo celular	140/213

Posteriormente se realizó la curación manual para cada uno de los procesos, que comprenden un total de 568 interacciones proteína-proteína, proteínas-clases funcionales (complejos y familias de proteínas en el lenguaje de PathwayStudio) y proteínas-procesos biológicos (regulación de un proceso biológico externo por parte de una proteína, en el lenguaje de PathwayStudio). Para las

interacciones donde la predicción de PathwayStudio no fue completamente acertada, se modificó el mecanismo de interacción de acuerdo con la información reportada en literatura. Si la literatura era ambigua también, se optó por redefinir la interacción como una regulación positiva o negativa. Para las interacciones en las que participan proteínas con actividad enzimática, se definieron algunas modificaciones tales como fosforilaciones, desfosforilaciones, ubiquitinaciones y acetilaciones, lo anterior solo en los casos en los cuales la literatura reporta este tipo de modificación.

Con base en las 568 interacciones curadas que contiene el modelo, se realizó una cuantificación para definir el número de interacciones únicas en las que participa cada una de las especies biológicas involucradas en el modelo, con el objetivo de identificar los componentes con mayor influencia en la red (**Tabla 3**). La proteína CDK1 se presenta como la primera especie con 41 interacciones únicas. Es importante mencionar que para su actividad biológica, CDK1 requiere de la formación del complejo MPF para lo cual debe unirse a CCNB, quien se encarga de activar y dirigir la actividad de CDK1 durante la transición G2/M y la mitosis (Lindqvist et al., 2007). La segunda especie de la lista, la proteína cohesina con 23 interacciones únicas, es también un complejo compuesto por 3 subunidades centrales, y otras dos con funciones regulatorias (Haarhuis et al., 2014). La tercera especie con mayor número de interacciones corresponde a la proteína PLK1 que junto con la proteína AURKB presentan 20 interacciones únicas en el modelo. PLK1 es una proteína implicada en la fosforilación, marcaje y reclutamiento de una gran variedad de proteínas durante todo el ciclo celular (Ando et al., 2004; Hansen et al., 2004). Estas tres proteínas (CDK1, cohesina y PLK1) fueron seleccionadas para el diseño de los escenarios de simulación y la evaluación de la dinámica del modelo.

Tabla 3. Lista de las 10 especies biológicas el mayor número de interacciones dentro de los nueve procesos seleccionados. La frecuencia hace referencia a la suma de las interacciones de todos los procesos en las que participa cada proteína enlistada.

Numero de interacciones	
Especie Proteica	Frecuencia
CDK1	41
Cohesina	23
PLK1	20
AURKB	20
APC/C	17
FOXM1	18

MAD2L1	16
Condensina I	14
CDK4	14
CDC20	9

5.2 Red de regulación del gen *plk1*

Las 568 interacciones extraídas y curadas de PathwayStudio fueron transformadas al lenguaje de CellDesigner, siguiendo los criterios de notación gráfica (SBGN) que proponen los manuales de usuario del software y los consensos generados para este trabajo. La red reconstruida cuenta con un total de 1030 reacciones (**Anexo 1**) y 716 especies biológicas de diferente naturaleza (**Anexo 2**), entre las que se encuentran 185-genes, 185-ARNm, 247-proteínas, 70-complejos proteicos, 1-molécula simple y 28-procesos biológicos (fenotipos en CellDesigner) (**Figura 4**).

En la red se describe el proceso de síntesis completo para 185 proteínas y algunos complejos proteicos para los cuales se asumió una síntesis completa desde el gen como si fueran proteínas individuales, por ejemplo, la cohesina y los microtubulos. Las 62 proteínas faltantes corresponden a proteínas que se asumen como presentes de forma libre o son producto de duplicaciones y triplicaciones de las proteínas y complejos ya presentes al experimentar una modificación por fosforilación, ubiquitinación, acilación o defosforilación, donde se mantiene la identidad original (nombre) de la especie biológica, pero es considerada como una especie independiente.

El proceso biológico que mayor influencia tiene sobre la red es el resumen del ciclo celular (En inglés, *Cell cycle overview*) que involucra el 37,2% de todas las especies de la red, al igual que el 37,5% de las reacciones. Además, comparte especies y reacciones completas con otros procesos y favorece la interconectividad de la red. El conjunto de procesos de Ensamblaje de los Cinetocoros, La transición de fase G2 a M y la vía de señalización en cáncer del Complejo DREAM y FOXM1/MYBL2 representa el 34,8% de las especies y el 34,1% de las interacciones, sin excluir los elementos repetidos con otros procesos y tienen un tamaño medio en comparación a los otros procesos. Los restantes, el ensamblaje del huso, condensación de los cromosomas, unión de las cromátidas hermanas, transición de metafase a anafase y la vía de señalización de FOXM1 en cáncer de próstata comprenden el 27,9% de especies de la red junto con el 28,3% de las interacciones totales y son procesos más pequeños si se tiene en cuenta el número de especies y

reacciones que lo componen (**Tabla 2**). De los 185 genes del modelo, 61 de ellos codifican para proteínas previamente asociadas a inestabilidad genómica por distintos autores y se postulan como

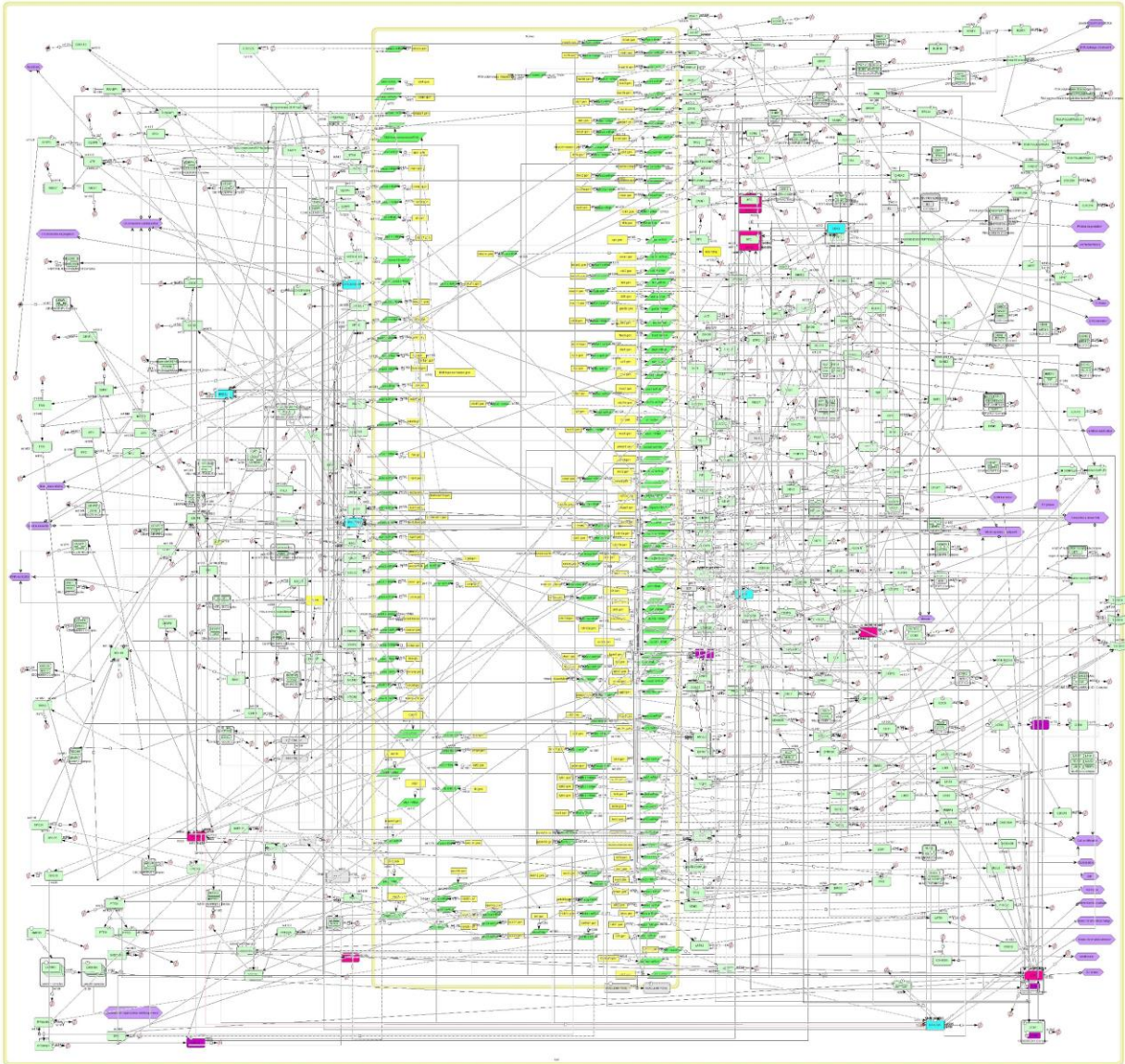


Figura 4. Red de regulación del gen *plk1* en el evento de inestabilidad genómica. Se muestran los dos compartimientos considerados para la reconstrucción, las especies biológicas y las interacciones conjuntas de los nueve procesos. Los genes son representados por cuadros amarillos, los mRNAs por cuadros en diagonal verdes oscuros, las proteínas por cuadros ovalados verdes pastel y los procesos biológicos por hexagonos morados. Las proteínas con mayor número de interacciones relacionadas se representan en color fucia. Proteínas estructurales relevantes como la cohesina y los microtúbulos se muestran en color cian.

los puntos más importantes del modelo para explicar un evento de inestabilidad mediado por PLK1.

5.3 Análisis de sensibilidad y escenarios de simulación

La simulación bajo condiciones iniciales se realizó con la inicialización de todos los genes a una concentración de $1.0 \mu\text{M}$ (valor empleado para representar la disponibilidad basal del gen) y algunas especies proteicas sin procesos de síntesis, que se asumen como presentes de forma libre desde el inicio, a $5.0 \mu\text{M}$ (valor empleado en el modelo para representar la disponibilidad suficiente de estas proteínas). Estas condiciones iniciales fueron adoptadas de acuerdo con los supuestos contemplados para el funcionamiento del modelo. Con las simulaciones realizadas bajo las condiciones antes descritas, se observa que las dinámicas de la red alcanzan un estado estacionario en el intervalo de tiempo 85 (**Figura 5**). Este resultado indica que el sistema biológico representado como la red de regulación de plk1, alcanza un estado de equilibrio, tal y como se espera que sea el comportamiento de los sistemas biológicos, que tienden a mantener la estabilidad al mismo tiempo

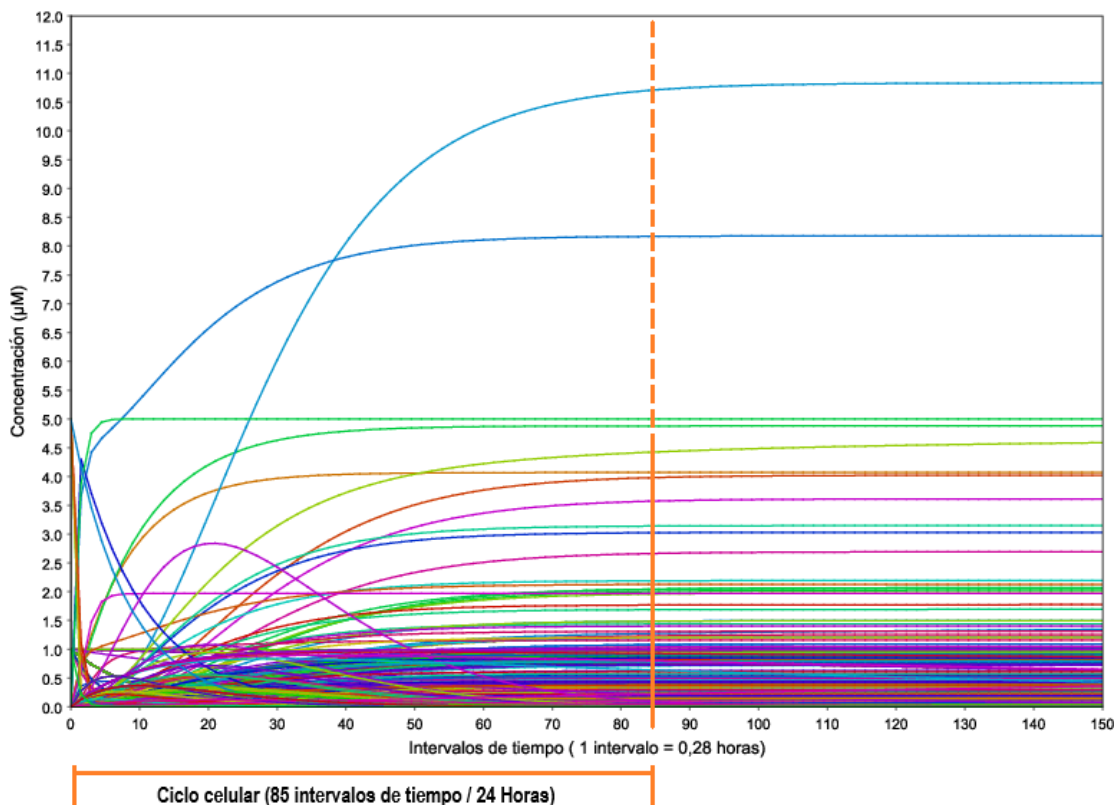


Figura 5. Simulación completa de la red de regulación e interacción de plk1. La línea naranja corta la grafica en el intervalo de tiempo 85 y marca el fin del ciclo celular, asi como la llegada del modelo a un estado de equilibrio

que se adaptan a unas condiciones óptimas que les permita la supervivencia, llevando al sistema a un estado homeostático.

De los nueve procesos biológicos considerados para la construcción de la red de regulación e interacción, el resumen del ciclo celular es el que tiene la mayor duración, con un aproximado de 24 horas que es la duración del ciclo celular en mamíferos (Cooper, 2000). Para este estudio se asumió el momento en el que el sistema alcanza el estado estacionario como un equivalente al fin del ciclo celular, planteando una duración hipotética de 85 intervalos de tiempo para un ciclo celular completo dentro del modelo, y una duración de 0,28 horas para cada uno de los intervalos de tiempo (85 intervalos son iguales a 24 horas). Generar equivalencias entre los tiempos de simulación y la duración del ciclo celular es una práctica común en la construcción de modelos biológicos basados en mamíferos (Abroudi et al., 2017; Terhune et al., 2020). Para los análisis de sensibilidad posteriores se siguió el estándar de 150 intervalos de tiempo para la simulación, con cien pasos de integración con el solver SOSLIB y todos los resultados se contrastaron con las condiciones iniciales.

De acuerdo con los resultados del análisis de sensibilidad, la dinámica del modelo no tuvo ningún cambio con respecto a la disminución en la concentración de las tres especies proteicas consideradas (CDK1, PLK1 y Cohesina), ya sea con pequeñas disminuciones (-10X) o grandes disminuciones (-100x). Como consecuencia, no se reportan cambios significativos en las dinámicas del modelo en comparación a las condiciones iniciales en los escenarios 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14 reportados en la **Tabla 1**, que corresponden a los escenarios en los que se disminuyó 10 (-10X) y 100 (-100X) veces el valor de la concentración inicial de las especies proteicas.

Por el contrario, un aumento en la concentración inicial de los genes sí demuestra cambios en la dinámica del modelo y de algunos procesos biológicos particulares. Los resultados correspondientes al aumento en la concentración inicial, de 10X, para estas 3 proteínas (escenarios de simulación 3, 7, 11, y 15 de la **Tabla 1**), demostraron modificar la dinámica del modelo de una forma similar al aumento de estas concentraciones en 100 veces (escenarios de simulación 4, 8, 12, y 16 de la **Tabla 1**). Siendo más evidentes los cambios en la dinámica del modelo con un incremento de la concentración inicial de 100 veces. De acuerdo con lo anterior, se tomaron los

escenarios de simulación que aumentan 100 veces las concentraciones iniciales de las tres proteínas como referencia para la identificación de todas las variaciones del modelo (**Tabla 4**).

Como se mencionó previamente, la especie con mayor número de interacciones en el modelo de la red de regulación es CDK1; sin embargo, al comparar los cambios generados por CDK1 con los cambios generados por PLK1, y la Cohesina, CDK1 fue la que menor cantidad de cambios generó con el aumento de concentración (10X y 100X). Inicialmente se postuló la dependencia de la formación del complejo MPF entre la ciclina B y CDK1 como la razón de este comportamiento. Sin embargo, un escenario extra que simulaba el aumento de CDK1 y CCNB simultáneamente (los datos no se muestran), arrojó resultados similares al aumento que se genera con el uso exclusivo de CDK1. Por su parte la cohesina, consiguió cambiar la dinámica de varios de los nueve procesos biológicos considerados con el aumento de concentración (escenario 11 y 12), sobre todo la de los procesos *Ensamblaje de los cinetocoros* y *Cohesión de cromátidas hermanas* (**Tabla 2**). Las proteínas que se vieron modificadas por este aumento de la Cohesina tienen distintas naturalezas como: elementos estructurales en la unión microtúbulo-cinetocoro, quinasas y proteínas asociadas a complejos importantes, como el complejo pasajero cromosómico, el complejo del punto de control mitótico y APC/C.

El aumento en la concentración de PLK1 (escenario 15 y 16) también afectó la dinámica de algunos de los procesos biológicos presentes en la red, principalmente *el ensamblaje del huso mitótico* y *el ensamblaje de los cinetocoros*. Se observó un aumento en la cohesina mediado por el aumento en PLK1, por lo cual se muestran ciertas similitudes con el escenario 11 y 12 antes descrito, donde se aumentó la cohesina. Entre los diferentes escenarios de simulación que contemplan el aumento en 100 veces de la concentración inicial (escenarios 4, 8 y 12), el aumento de PLK1 fue el que más afectó la dinámica de la red en general, con una gran variedad de especies que cambian su dinámica basal. Las proteínas afectadas con el aumento de concentración de PLK1 son en su mayoría subunidades de complejos proteicos, relevantes para la progresión de la mitosis y su cierre, al igual que elementos estructurales de los cinetocoros, microtúbulos y la unión entre los dos últimos. Los escenarios conjuntos demostraron un comportamiento acumulativo, donde se observó la variación de todas las proteínas que se reportan de forma independiente para CDK1, PLK1 y la Cohesina.

Tabla 4. Lista de proteínas, complejos y procesos biológicos (fenotipos en CellDesigner) que sufren variaciones con la modificación de los genes centrales de la red. La tabla está construida con base a los cambios observados en los

escenarios de aumento de concentración (100x) de cada uno de los genes (escenarios de simulación 4, 8, 12, 16 y un escenario extra para CDK1 en conjunto con la ciclina B). El asterisco (*) denota a aquellas especies que demostraron mayor aumento.

Gen	Tipo de cambio	Especies
CDK1	Aumento	Complejos CDK1/CCNB Procesos biológicos (fenotipos) Condensación de los cromosomas, Proliferación celular, Transición G2/M
	Reducción	Proteínas CCNB Complejos CCNB/TGFBR2
CDK1-CCNB	Aumento	Complejos CCNB/TGFBR2 CDK1/CCNB Procesos biológicos (fenotipos) Condensación de los cromosomas*, Proliferación celular, Transición G2/M, Fase G2*
	Reducción	Procesos biológicos (fenotipos) Replicación del ADN
COHESIN	Aumento	Proteínas Condensina I, AURKB, CDC20, KIF2C, INCENP
		Complejos AURKB/CDC20, proteasome endopeptidase complex, APC/C, PARP1/CONDENSIN, HISTONE H3/CONDENSIN I, PDS5B/COHESIN, INCENP/CDCA8, COHESIN/NDC80, AURKB/MAPRE1, BIRC5/INCENP.
	Reducción	Procesos biológicos Transición G2/M, Condensación de los cromosomas, ensamblaje de los cinetocoros, punto de control del huso mitótico, cohesión de cromátidas hermanas, Apoptosis, mitosis, Ensamblaje de los cinetocoros Proteínas PARP1, ESPL1, BIRC5, PDS5B, ZWINT, BUB1B Complejos PDS5B/DNA TIPOISOMERASA
PLK1	Aumento	Proteínas CONDENSINA I, ESPL1*, COHESIN*, AURKB, MICROTUBULO, KIF2C, MXD1, BUB1B*, INCENP*, ZWINT, CENPE
		Complejos MICROTUBULE/CYTOPLASMIC DYNEIN, BUB/MAD/CDC20, INCENP/CDCA8, COHESIN/NDC80, KNL1/Microtúbulo, CENPE/MICROTUBULO, ZWINT/DYNACTIN COMPLEX, BIRC5/INCENP Procesos biológicos (fenotipos)

		Condensación de los cromosomas, Ensamblaje de los cinetocoros, Cohesión de cromátidas hermanas, Ensamblaje del huso, Mitosis*,
		Proteínas CENPF, BIRC5, CYTOPLASMIC DYNEIN, BUB3, CDCA8
	Reducción	Complejos CYTOPLASMIC DYNEIN/NUMA1
		Procesos biológicos (fenotipos) Punto de control del huso mitótico, Apoptosis, Microtubule sliding
		Proteínas Condensina I, AURKB, CDC20, ESPL*, MICROTUBULO, KIF2C, BUB1B*, INCENP*, ZWINT*, MXD1, NDC80, TGFBR2
	Aumento	Complejos CCNB/CDK1, PROTEASOME ENDOPEPTIDASE COMPLEX, AURKB/CDC20, PARP1/CONDENSIN, PDS5B/COHESIN, MICROTUBULE/CYTOPLASMIC DYNEIN, BUB/MAD/CDC20, INCENP/CDCA8, CENPF/CENPE, COHESIN/NDC80*, KNL1/Microtubule, ZWINT/DYNACTIN COMPLEX, CENPE/MICROTUBULE, AURKB/MAPRE1, BIRC5/INCENP
PLK1-COHESIN-CDK1		Procesos biológicos (fenotipos) Transición G2/M, Proliferación celular, Condensación de los cromosomas, Ensamblaje de los cinetocoros, Cohesión de cromátidas hermanas, Punto de control del huso mitótico, Mitosis*, Salida de la mitosis, Fase G2
		Proteínas CCNB, CENPF, PARP1, BIRC5, PDS5B, BUB3, CYTOPLASMIC DYNEIN, KNL1, MAPRE1
	Reducción	Complejos APC/C, CYTOPLASMIC DYNEIN/NUMA1, CCNB/TGFBR2
		Procesos biológicos (fenotipos) Apoptosis, Microtubule sliding

Las especies del tipo proceso biológico (fenotipo en CellDesigner) son las únicas dentro de la red que no tienen asociado un evento de pérdida de materia y, por el contrario, son los puntos o nodos finales donde se acumula. Son alimentados por proteínas esenciales que regulan los procesos biológicos en cuestión, por ejemplo, la proteína CDK1 interacciona con el proceso biológico (fenotipo) de proliferación celular y la transición G2/M, debido a su importante rol en estos procesos. De hecho, el escenario 4 donde se aumento CDK1 en 100 veces (+100x) permitió que se acumulara mas masa en los procesos biológicos, relacionados con la entrada a la mitosis y la proliferación celular. También se reporta una reduccion en el proceso “replicación del ADN” en el escenario extra, donde se aumento la concentración inicial de CDK1 y la ciclina B (CCNB) en 100 veces (Tabla 4). Para el caso de la cohesina se observa una mayor variabilidad en procesos

biológicos, donde se promueve la entrada a la mitosis y eventos relevantes para la segregación de las cromátidas hermanas. El escenario de PLK1 mostró un aumento en el proceso biológico de la mitosis y de la segregación de los cromosomas, pero también se redujo el proceso biológico asociado al punto de control mitótico y como novedad, el evento apoptótico.

5.4 El rol de PLK1 en inestabilidad genómica

PLK1 usualmente se encuentra sobre expresado en tejidos tumorales (Cunningham et al., 2020), por lo cual se esperaba que un escenario que simule esta condición, proporcione información relevante para entender la participación de PLK1 en la carcinogénesis y en el proceso de inestabilidad genómica. Basándose en el escenario 8 (**Tabla 1**), donde se simula la sobreexpresión de PLK1, y las especies biológicas que variaron en el mismo (**Tabla 4**) se plantearon una serie de circuitos de interacción que pueden explicar la relación de PLK1 con el proceso inestabilidad genómica. Se identificaron un total de 3 circuitos de interacción entre proteínas y complejos, que representan las diferentes vías por las cuales PLK1 podría participar en la regulación de un evento de inestabilidad genómica (**Figura 6**; Error! No se encuentra el origen de la referencia.) según el modelo propuesto. Los circuitos en cuestión corresponden a la “vía de regulación de AURKB y el complejo pasajero cromosómico” para el caso del primer circuito, “la transición a anafase y la actividad de ESPL1 (separasa)” para el segundo, y finalmente “la unión de los microtúbulos a los cromosomas, junto con la regulación del punto de control mitótico” para el tercero.

La influencia generalizada de PLK1 sobre los tres circuitos propuestos puede resumirse como positiva sobre el primer y tercer circuito propuestos, que están basados en el *Complejo pasajero cromosómico* y el *Complejo del punto de control mitótico* respectivamente, siendo la actividad quinasa de PLK1 un reforzador, activador o estabilizador de las proteínas afectadas. Para el caso del segundo circuito que se propone, el *Complejo promotor de la Anafase/ Ciclosoma*, la actividad de PLK1 puede ser considerada como restrictiva o inhibitoria, puesto que interfiere con la activación o fomenta la desactivación de las proteínas. Como complemento al mecanismo de inestabilidad genómica se incluye una vía de interacción con la respuesta al daño en el ADN

mediada por P53 que recibe señales inhibitorias por parte de dos proteínas que están dentro de los circuitos propuestos (AURKB, PLK1) (Figura 6).

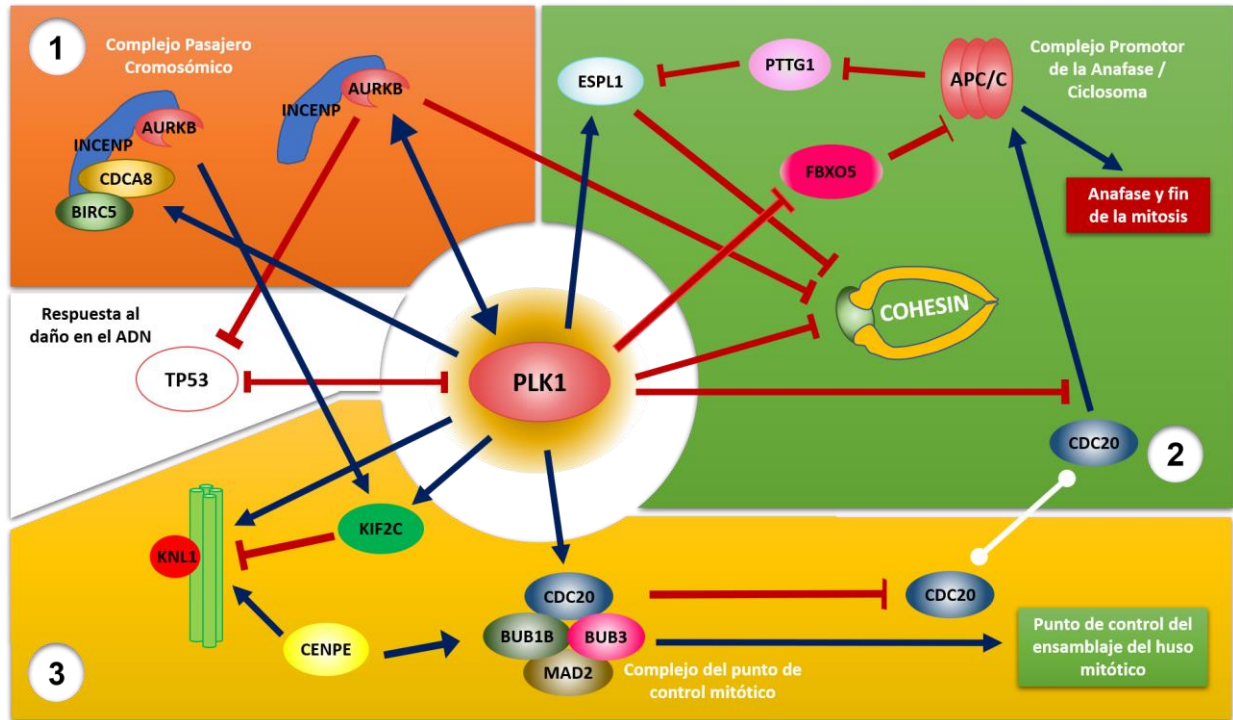


Figura 6. Circuito explicando las vías de regulación e interacción de PLK1 con potencial para generar eventos de inestabilidad genómica. (1) Vía de regulación de AURKB y el complejo pasajero cromosómico, (2) la transición a anafase y la actividad de ESPL1 (separasa) y (3) la unión de los microtúbulos a los cromosomas, junto con la regulación del punto de control mitótico.

Primer circuito: Complejo pasajero cromosómico

El primer circuito por el cual PLK1 podría inducir un evento de inestabilidad genómica de acuerdo al modelo, es por la vía de interacción con el complejo pasajero cromosómico (CPC, por sus siglas en inglés: *Chromosomal Passenger Complex*) y sus componentes individuales. El CPC está compuesto por las proteínas Aurora kinasa B (AURKB), INCENP, Survivina (BIRC5) y Borealina (CDCA8), las cuales se vieron afectadas con la sobreexpresión de PLK1 (Figura 7). Bajo condiciones normales, el CPC funciona como un sistema de vigilancia que asegura la estabilidad de la unión de los cromosomas y los microtúbulos, además de participar en algunos procesos de cierre de la mitosis como la des-condensación de los cromosomas y la reformación de la envoltura nuclear (Kitagawa & Lee, 2015). Individualmente, AURKB ha sido relacionada con eventos de

inestabilidad cromosómica (Carter et al., 2006; Marima et al., 2021), debido en parte a su actividad quinasa durante diferentes momentos de la mitosis, como el punto de control del huso mitótico (Bolton et al., 2002).

PLK1 puede activar o afectar la actividad de AURKB/CPC de dos formas diferentes, (i) mediante la fosforilación de BIRC5 en el complejo CPC, lo cual activa a AURKB, o (ii) mediante la activación de FOXM1, que transactiva a AURKB (J. Li et al., 2015). AURKB en conjunto con INCENP pueden fosforilar a PLK1 durante la mitosis para activarlo y reclutarlo a los centrómeros. PLK1 también ejerce el rol de reforzar las uniones de los microtúbulos a los cinetocoros en paralelo con AURKB, que los rompe en caso de ser inestables o erróneos por medio de KIF2C (Carmena et al., 2012; Marima et al., 2021). Adicionalmente, AURKB y PLK1 pueden interactuar directamente con el factor P53 e inhibir su actividad (Ando et al., 2004; Gully et al., 2012; McKenzie et al., 2010).

Segundo circuito: Complejo promotor de la Anafase/Ciclosoma

El segundo circuito está basado en el complejo Cohesina, responsable por mantener la unión de las cromátidas hermanas en los cinetocoros y a lo largo de los brazos, y la proteína ESPL1 (separasa) la cual se encarga de desligar a la cohesina de los cromosomas y permitir la segregación independiente de las cromátidas hermanas. ESPL1 también funciona como un factor de licenciamiento para la duplicación de los centriolos (Tsou et al., 2009) al igual que PLK1, solo que en momentos diferentes. Ambas proteínas, la cohesina y ESPL1, mostraron verse afectadas por el aumento en la expresión de PLK1, con ESPL1 siendo la que mayor magnitud de cambio demostró en las simulaciones (**Figura 7**). Individualmente, la sobreexpresión de ESPL1 ha demostrado generar aneuploidías en un modelo animal junto con un fenotipo tumoral muy similar al de cáncer de seno, presentando altos niveles de inestabilidad genómica (Mukherjee et al., 2014). ESPL1 también está reportado como gen de inestabilidad genómica, al igual que algunas de las proteínas que componen el complejo cohesina (RAD21 & SMC1A), en los reportes bibliográficos publicados hasta la fecha.

La evidencia indica que PLK1 está involucrado en la regulación del tipo “afinidad de sustratos” de ESPL1, potenciando la actividad de esta última. (Agircan & Schiebel, 2014). Con respecto a la Cohesina, existen cuatro proteínas que se encargan de separarla de los cromosomas, en la primera

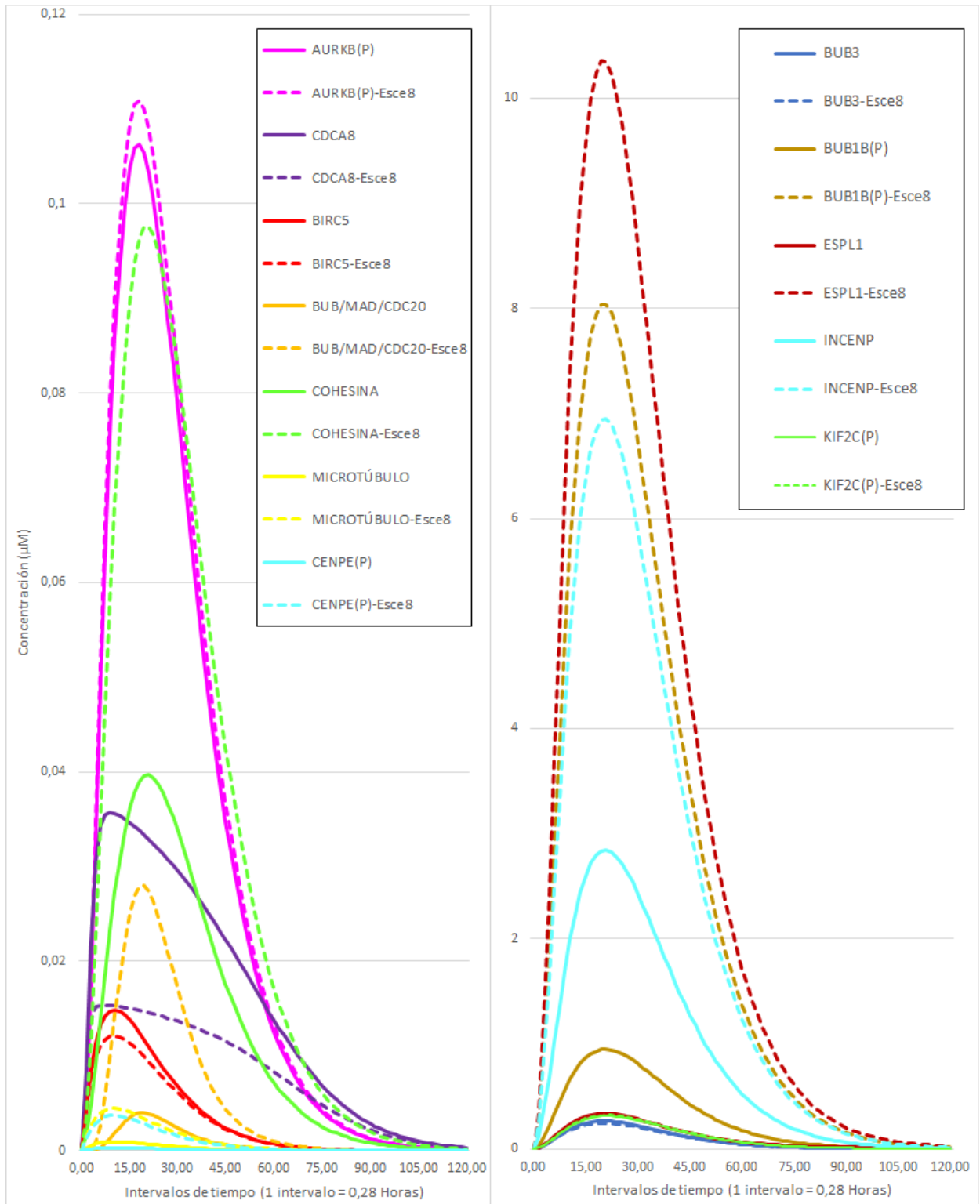


Figura 7. Graficas del comportamiento de las especies biologicas centrales de los circuitos genéticos propuestos. Se observan los resultados de la simulación bajo condiciones iniciales (Líneas continuas) y el escenario de sobre-expresión de PLK1 (Escenario 8) (Líneas discontinuas). (P) Corresponde a versiones fosforiladas de la proteína.

oleada de remoción, PLK1, CDK1 y AURKB separan la cohesina de los brazos de los cromosomas y en la segunda oleada, ESPL1 separa a la fracción que queda protegida en los centrómeros (Haarhuis et al., 2014). Para llevar a cabo la segunda oleada que permite la separación total y posterior segregación de las cromátidas hermanas, se necesita de la actividad de otras proteínas y complejos que se incluyeron en el circuito (**Figura 6**, circuito 2). En el modelo propuesto en este trabajo se consideró la participación del complejo APC/C, a su inhibidor EMI1 (FBXO5) y a PTTG1 (Inhibidor de ESPL1), los cuales a pesar de no mostrar cambios relevantes en el escenario de sobreexpresión de PLK1, están presentes en el modelo y dirigen la influencia de PLK1 sobre la cohesina y ESPL1.

El mecanismo central del proceso que puede desembocar en inestabilidad genómica, es la separación coordinada de la cohesina, que en caso de fallar puede generar una segregación prematura de las cromátidas hermanas sin un correcto ensamblaje con los microtúbulos. La regulación de PTTG1 (también llamada securina) es fundamental para que el proceso se dé sin contratiempos, ya que normalmente APC/C degrada a PTTG1 solamente cuando el punto de control mitótico se apaga y PLK1 induce la degradación del inhibidor de APC/C, Emi1 (FBXO5) por fosforilación (Hansen et al., 2004; Reimann et al., 2001). Un aumento en los niveles de expresión de PLK1 puede afectar la regulación del complejo APC/C y promover una degradación prematura de PTTG1, así como una separación de las cromátidas.

Tercer circuito: Complejo del punto de control mitótico

Finalmente, el tercer circuito tiene como eje central al complejo del punto de control mitótico (CPM), que recibe su nombre por ser el efector principal del punto de control del ensamblaje del huso mitótico (En inglés, *Spindle assembly checkpoint*) durante la mitosis. Está conformado por las proteínas BUB1B, BUB3, CDC20 y MAD2, proteínas que están presentes en el modelo propuesto y forman el complejo BUB/MAD/CDC20 (CPM) reportado en la **Figura 7**. Su función principal es inhibir al complejo APC/C mediante interacción directa o por el secuestro de CDC20, con el objetivo de mantener el punto de control activo hasta que la unión de los microtúbulos a los cinetocoros sea estable (Kaisari et al., 2019). Existen otras vías de interacción y de regulación con base a CPM pero en el circuito solo se considera la canónica con APC/C por su conectividad con el segundo circuito y su relevancia para generar inestabilidad genómica (Rao et al., 2009).

Como complemento al mecanismo de encendido y apagado del punto de control, se incluye el complejo microtúbulo, CENPE y KIF2C como elementos de señalización de la cohesión cromosomas-microtúbulos, que también se vieron afectados por la sobreexpresión de PLK1 en el escenario 8 (**Figura 7**). Los genes que codifican para las proteínas BUB1B, BUB3, CDC20 y CENPE han sido incluidos en listas de genes asociados a inestabilidad genómica, las dos primeras proteínas encuentran su importancia en la conformación del complejo CPM, y BUB1B en particular por su actividad quinasa. Por su parte, CENPE es una proteína esencial para el mantenimiento de la estabilidad cromosómica, debido a que dirige la captura y ensamblaje eficiente de los microtúbulos en los cinetocoros (Putkey et al., 2002), además, participa en el alineamiento de los cromosomas. La proteína CDC20 es la subunidad activadora del complejo APC/C que promueve la anafase y KIF2C, que no está asociada a inestabilidad genómica, es una kinesina con el rol de despolimerizar los microtúbulos y que ha sido propuesta como una proteína esencial para mantener la estabilidad cromosómica por algunos autores (Wagenbach et al., 2020). PLK1 puede fosforilar la subunidad BUB1B del MCC, y se ha demostrado que dicha modificación favorece la estabilidad de la interacción entre cinetocoros y microtúbulos (Elowe et al., 2007), también puede fosforilar a KIF2C y esta modificación aumenta su actividad y al parecer también tiene un papel como marcaje para degradación (L. Zhang et al., 2011). Además, PLK1 también favorece la inhibición del complejo APC/C a partir de la fosforilación de CDC20 (Jia, Li, & Yu, 2016).

6. DISCUSIÓN

PLK1 ya ha sido vinculado con el evento de inestabilidad genómica por algunos autores (Cunningham et al., 2020; Gheghiani et al., 2021; Hanahan & Weinberg, 2011) y también, de forma independiente, por la estrategia de detección bioinformática de Prüter & Quimbaya (2016). Sin embargo, el rol que cumple en este proceso y los mecanismos asociados, hasta la fecha no están completamente dilucidados, y algo similar ocurre con su participación en la carcinogénesis. Para responder al desconocimiento de los mecanismos y dinámicas asociadas a PLK1, al menos las asociadas a inestabilidad genómica, se planteó una estrategia sistémica para el estudio del rol de PLK1 desde el entendimiento de su red de regulación y no simplemente correlaciones con eventos celulares. En este estudio se consiguió la reconstrucción parcial y el modelamiento de la

red de regulación de PLK1, enfocándose explícitamente en nueve procesos con potencial para estar implicados en un evento de inestabilidad genómica. Los resultados de las simulaciones proponen un total de tres circuitos de regulación que vinculan a PLK1 con mecanismos estrechamente vinculados a la segregación del material genético e inestabilidad genómica, como la unión, vigilancia y separación de las cromátidas hermanas. Se identificaron, además, las interacciones con proteínas vinculadas previamente con inestabilidad genómica, lo cual, permite proponer eventos sinérgicos que involucren la desregulación en conjunto de los circuitos, y no solo de PLK1, como una explicación del evento de inestabilidad genómica y la variabilidad observada entre los mismos.

Tradicionalmente PLK1 ha sido considerado como un proto-oncogén debido a su relevancia en la progresión del ciclo celular. Esta hipótesis fue reforzada con los perfiles de expresión de diferentes tipos de cáncer, donde es común que se encuentre sobre expresado, y la correlación con eventos de carcinogénesis y la desregulación de puntos de control (Gheghiani et al., 2021; Jeong et al., 2018). Incluso es posible encontrar varios tratamientos para el cáncer o moléculas que basan su acción en la inhibición de este gen/proteína en etapas avanzadas de desarrollo de esta patología (Cunningham et al., 2020). Sin embargo, debido a la gran cantidad de rutas en las que participa y de proteínas que regula PLK1, recientemente se ha planteado su actividad como supresor tumoral en algunos tipos de cáncer, y ya existen confirmaciones experimentales de este supuesto (de Cárcer et al., 2018; Raab et al., 2018; Strebhardt et al., 2018).

La naturaleza dual de PLK1 como oncogén y supresor tumoral puede explicarse por la configuración dada por el tipo de tumor y las desregulaciones acompañantes; dependiendo de esta configuración, PLK1 entra a hacer sinergia con los eventos carcinogénicos o bien, a actuar como un supresor tumoral. Curiosamente la capacidad de PLK1 para acoplarse con vías de señalización celular asociadas al desarrollo del cáncer parece ser exclusiva del ciclo celular no-mitótico, de manera que todas las funciones de PLK1 en la mitosis se conectan con el cáncer únicamente a través de posibles eventos de inestabilidad genómica (Cárcer, 2019). Cualquier forma de desregulación, ya sea una reducción o aumento en la expresión de PLK1, ha reportado generar aneuploidías y fenotipos característicos de la inestabilidad genómica. La delección completa de PLK1 hace inviable las células debido a daños drásticos provocados por la segregación errónea del material genético o “deslices” mitóticos (Raab et al., 2018).

La separación funcional que existe entre los procesos carcinogénicos que ocurren en el ciclo celular no mitótico y los eventos de inestabilidad genómica exclusivos de la mitosis, presentan una dinámica interesante que podría explicar algunos de los resultados obtenidos de las simulaciones del modelo propuesto en este trabajo. Por ejemplo:

- (i) La afectación de proteínas, de complejos e incluso de procesos biológicos (fenotipos en CellDesigner) con funciones más marcadas o exclusivas de la mitosis en los escenarios de simulación de PLK1, como los complejos CPC, CPM y toda la maquinaria de ensamblaje microtúbulo-cinetocoro.
- (ii) Explicaría porque algunos de los procesos biológicos involucrados en la construcción del modelo, como las dos *vías de señalización en cáncer con base en FOXM1*, la *transición G2/M* y una fracción del *Resumen del ciclo celular* no se están viendo afectados en la misma magnitud, pues estos se ubican temporalmente antes del evento mitótico.
- (iii) En adición, hay que reconocer que en las vías con potencial carcinogénico con base en FOXM1, el papel que juega PLK1 es menos importante que en las vías mitóticas, debido a que funciona como un efector más de la cascada de activación del factor de transcripción FOXM1 junto con un grupo variado de proteínas (Wierstra, 2013).
- (iv) Finalmente, el sistema de regulación de promotores y factores de transcripción no fue modelado adecuadamente en la red de regulación propuesta debido a la ausencia de parámetros cinéticos adecuados que describan estos comportamientos, lo cual les resta potencialidad a las vías de FOXM1 dentro del modelo.

La ausencia de cambios en la dinámica del modelo observados en los escenarios de simulación con disminución de la concentración inicial de las proteínas, no refleja necesariamente el comportamiento real del sistema y es más bien, producto del tipo de cinética utilizada. El modelo y las dinámicas que en el se muestran son el resultado de los flujos de materia a través de los diferentes circuitos de interacción entre proteínas definidos por los parámetros y la cantidad de masa disponible (concentración) para la ocurrencia de cada reacción. Por ello, un aumento exponencial en la cantidad de masa disponible y concentrada en un punto, que en este caso son las tres especies biológicas seleccionadas (escenarios 4, 8 y 12 en la **Tabla 1**), tiene una mayor

facilidad para modificar la dinámica de la red que una disminución de la concentración, debido a la nueva y abundante disponibilidad de materia proporcionada por el aumento de la concentración.

Algunos autores han propuesto que controlar el nivel de inestabilidad cromosómica en un tumor podría constituir una alternativa interesante de tratamiento para el cáncer, pero la inestabilidad genómica en general sigue siendo un fenómeno bastante impredecible. De acuerdo a Cunningham y colaboradores (2020), altos niveles de inestabilidad cromosómica pueden desencadenar resultados opuestos. Por un lado, es posible que se aumente la heterogeneidad genética de los tumores y se fijen características que promuevan el crecimiento tumoral, sin embargo, también es posible que los daños provocados por la segregación anormal de la información conlleven a células inviables. Por ello, es de extrema importancia definir los mecanismos que desencadenan un escenario u otro. Por el contrario, niveles más bajos de inestabilidad genómica usualmente se vinculan con peores pronósticos de la enfermedad, la razón detrás de esto es que los defectos en el genoma son menos drásticos y permiten un crecimiento más estable del tumor mientras acumulan heterogeneidad genética más lentamente. La diversidad de consecuencias y las diferentes formas de inestabilidad genómica son indicadores de una diversidad de mecanismos que también podrían aportar elementos para explicar el comportamiento de genes como PLK1, ya sea como oncogén o supresor tumoral.

El sistema basado en los tres circuitos de interacción de PLK1 reportado en este trabajo (**Figura 6**), propone una explicación de como la desregulación, ya sea con aumentos o disminuciones de la concentración de PLK1, pueden generar eventos de inestabilidad genómica. Además de vincular cada uno de los circuitos con un complejo esencial para el avance en la mitosis, también se identificaron proteínas previamente vinculadas con inestabilidad genómica, que pueden verse afectadas y desencadenar los efectos independientes asociados a cada una de ellas como producto de la desregulación de PLK1. Entre las proteínas con potencial para generar eventos de inestabilidad dentro de los circuitos propuestos, se encuentran BUB1B, BUB3, CENPE, CDC20, CDCA8, ESPL1, PTTG1 y AURKB cuyos roles y funciones se profundizan en la sección de resultados. Otro elemento importante para explicar la aparición de inestabilidad genómica es la regulación del factor de transcripción P53, fundamental para activar la respuesta al daño en el ADN y que puede ser inhibido por PLK1 o AURKB, sobre todo por PLK1 en un escenario de sobreexpresión (Gully et al., 2012; McKenzie et al., 2010). Un aumento o reducción en la

concentración de PLK1 tiene el potencial para afectar la dinámica de los tres circuitos propuestos, sin embargo, el efecto en cada una de estas vías puede variar como producto de los mecanismos no considerados en el modelo u otros elementos reguladores que restrinjan o sustituyan la actividad de PLK1.

Si se considera al conjunto de proteínas asociadas a inestabilidad genómica identificadas dentro de los circuitos como elementos amplificadores de este evento, se hace necesario evaluar de forma independiente como la desregulación de diferentes combinaciones de estas proteínas se relacionan con formas de inestabilidad genómica específicas. Esto último, con el objetivo de definir de manera más clara la influencia que tienen los mecanismos propuestos en este estudio y su desregulación con la estabilidad del genoma, y así mismo identificar cuál de las proteínas o mecanismos puede motivar eventos más severos de inestabilidad o, por el contrario, no aportar en nada a estos eventos cuando PLK1 es el motivante. Como prioridad, debería de plantearse evaluar cómo se ven afectadas las proteínas del tercer circuito, correspondientes al punto de control del ensamblaje del huso mitótico, debido a que este contiene cuatro de las ocho proteínas asociadas a inestabilidad genómica y es un punto muy atractivo por sus repercusiones en el avance de la mitosis y vigilancia en la segregación de las cromátidas. Además, contrario a los otros mecanismos propuestos, la desregulación del punto de control puede comprometer en mayor magnitud la capacidad de las células hijas de controlar futuros eventos de inestabilidad (Barbosa et al., 2011).

A pesar de que los circuitos se plantean como un sistema de tres vías aparentemente aisladas, hay algunas interacciones que las conectan, como la regulación de la proteína CDC20 y la actividad de AURKB (**Figura 6**). En el sistema real, en la célula, existe cierta temporalidad asociada a estos circuitos, siendo el primero de ellos, *el complejo pasajero cromosómico*, un constante retroalimentador sincrónico del circuito tres, *el Complejo del punto de control mitótico*. Este sistema de retroalimentación es uno de varios, que permite mantener el punto de control del ensamblaje del huso mitótico activo mientras el acople de los microtúbulos se da de forma correcta gracias a la actividad de PLK1, AURKB y KIF2C. El circuito número dos por otro lado, es constantemente regulado por el primero y el tercero, puesto que su activación está definida por el fin del punto de control que da entrada al anafase con la activación de APC/C y la desagregación de la Cohesina.

El modelo propuesto no consigue capturar de una manera apropiada la temporalidad de estos eventos, puesto que no era el objetivo principal del mismo. Si se quisiera adicionar en posteriores versiones del modelo una capa de regulación temporal más apropiada, debe considerarse la configuración de restricciones de flujos en la red, que podrían de alguna manera, retrasar la actividad o la expresión de proteínas específicas hasta que se hayan cumplido ciertas condiciones, para simular la sucesión de eventos en el ciclo celular. Debido a la carencia del modelo actual para capturar esta dinámica temporal, debe considerarse en detalle la afectación asincrónica de estos circuitos en un escenario de sobreexpresión de PLK1 si se planea a futuro hacer una confirmación experimental.

Además de las proteínas asociadas a inestabilidad genómica que se lograron identificar con los escenarios de simulación de PLK1, también se reportan proteínas que, de acuerdo a los resultados de este trabajo, tienen un rol muy importante en la regulación de eventos de inestabilidad genómica promovidos por PLK1, que no han sido reportadas como tal en la literatura. Las proteínas en cuestión son KIF2C e INCENP que hacen parte del tercer y primer circuito respectivamente y mostraron verse afectadas por la sobreexpresión de PLK1 (**Figura 7**). Para el caso de KIF2C, referida en la literatura también como MCAK, es una de las proteínas similares a quinesina más estudiadas debido a su función, que consiste en despolimerizar los microtúbulos para corregir ligaduras erróneas durante la mitosis. Dos artículos diferentes han reportado que la desregulación de KIF2C, ya sea con aumentos o reducciones de la proteína aumenta la cantidad de inestabilidad cromosómica en las células afectadas por esta condición (Wagenbach et al., 2020; L. Zhang et al., 2011). Se desconoce si PLK1 puede afectar la concentración de KIF2C en la célula, pero sí está en la capacidad de aumentar su actividad. Debido a su rol en la división celular, a los reportes anteriores realizados por otros autores y a los resultados de este estudio, KIF2C se presenta como una proteína candidata a inestabilidad genómica con la capacidad de amplificar los efectos de PLK1 en este contexto.

Respecto a INCENP, el papel fundamental de esta proteína, además de ser el elemento estructural principal del complejo pasajero cromosómico, es funcionar como una especie de “cofactor” para AURKB, ya que, al formarse un complejo entre los dos elementos, se promueve la autofosforilación y activación de AURKB. Es por tanto, un elemento esencial para el funcionamiento de AURKB, proteína ampliamente vinculada con inestabilidad genómica y

diversas funciones a lo largo del ciclo celular (Marima et al., 2021). INCENP también es responsable de la localización del CPC en la zona media de la célula durante la mitosis, debido a que es precisamente INCENP el que se adhiere a una estructura llamada la zona media del huso (Taylor & Grabovich, 2009). Sun y colaboradores (2019) ya habían evaluado la posibilidad de usar al CPC como un objetivo terapéutico para el Cáncer, pero los tratamientos dirigidos a los componentes activos del CPC terminaban afectando a otras moléculas ajenas, por ello se planteó a INCENP como una alternativa interesante. Los efectos del silenciamiento de INCENP muestran repercusiones negativas en el funcionamiento del CPC y tienen tendencia a generar inestabilidad genómica, por ello y lo observado en este estudio, también se postula como proteína candidata a inestabilidad genómica.

En la tabla de especies biológicas que se vieron afectadas por el aumento de PLK1 y los otros genes (**Tabla 4**) se muestran una gran variedad de proteínas asociadas a los escenarios que tienen como protagonista a PLK1 y a la cohesina, donde se reportan cambios tanto de aumentos como de reducciones. Lo mismo no ocurre para CDK1, a pesar de que es la especie con el mayor número de interacciones asociadas. Originalmente se postuló la dependencia por la ciclina B para la formación del complejo MPF, que es realmente la entidad que activa y dirige la actividad de CDK1, como el factor limitante en la simulación que contempla la mayor concentración de esta proteína (escenario de simulación 4 de la **Tabla 1**). Sin embargo, el escenario extra donde se aumentó la concentración de ambas especies genicas en paralelo, reporta resultados similares (**Tabla 4**), lo cual postula a la constante de asociación de las especies proteicas como la verdadera limitante a tener en cuenta.

Los resultados de la **Tabla 4**, en el caso de PLK1, también incluyen a las proteínas MXD1, ZWINT, al complejo CONDENSINA I y otros complejos con base en DINAECTINA y DINEINA. Las anteriores especies biológicas no fueron introducidas dentro de los circuitos propuestos para PLK1 debido a que pertenecen a mecanismos complejos, poco estudiados o dependientes de otras moléculas que no fueron consideradas en el modelo propuesto en este trabajo. Aun así, son relevantes y futuros escenarios de simulación podrían permitir vincularlos de manera más apropiada con los circuitos, ejemplo de esto es que, la desregulación de las proteínas móviles, como la DINAECTINA y DINEINA puede llegar a afectar la regulación de KIF2C (Wagenbach et al., 2020). El complejo condensina también es muy importante en el mantenimiento de la

estabilidad cromosómica y pueden llegar a afectar vías de respuesta al daño en el ADN e inducir inestabilidad genómica (Weyburne & Bosco, 2021), finalmente, ZWINT es una proteína asociada a inestabilidad cromosómica que se asocia con proteínas estructurales de la unión microtúbulo-cinetocoro (Carter et al., 2006).

Finalmente, es importante mencionar que la principal limitante no solo del modelo propuesto en este trabajo, sino en general de la mayoría de los modelos cinéticos, es la asignación de los parámetros cinéticos que no se encuentran reportados en literatura. En este trabajo, la asignación de los parámetros que no han sido medidos experimentalmente y no se encuentran reportados, se hizo tomando como base la similaridad con reacciones para las cuales si existe un parámetro reportado. En algunos modelos publicados es común encontrar, por ejemplo, un mismo valor asignado a la constante de asociación de proteínas similares, como la familia de ciclinas y sus respectivas quinasas (CDK's) (Iwamoto et al., 2008). En la literatura se reportan reacciones en su mayoría del tipo proteína-proteína, y son escasos los parámetros disponibles para reacciones de transcripción o traducción. Las principales fuentes de parámetros para este estudio fueron modelos publicados previamente que describen distintos momentos del ciclo celular, como la mitosis (Queralt et al., 2006; Terhune et al., 2020), los puntos de control y la respuesta al daño en el ADN (Abroudi et al., 2017; Iwamoto et al., 2011; Proctor & Gray, 2008) y otras dinámicas más específicas. La mayoría de los modelos que describen dinámicas específicas son generados a partir de especies con mucha información disponible como bacterias, levaduras e incluso anfibios y son usualmente más pequeños. Los modelos grandes en mamíferos se enfrentan al mismo problema de asignación y estimación de parámetros observado en este estudio, aunque estos se apoyan en información experimental y tecnologías de Machine Learning para encontrar el conjunto de parámetros que mejor describa los comportamientos esperados, estrategias que presentan una posibilidad de mejora para el modelo aquí propuesto. Sin embargo, los parámetros obtenidos bajo estas aproximaciones siguen siendo imprecisos y es necesario dirigir esfuerzos a la medición de estas constantes *in vitro*.

7. CONCLUSIÓN

El modelo propuesto en este estudio para evaluar la posible influencia del gen *plk1* en la regulación de los mecanismos asociados a la inestabilidad genómica presenta una estrategia para la

integración de grandes cantidades de información biológica y la reconstrucción de redes de regulación e interacción genicas que sirvan como plataformas de simulación para la identificación y evaluación de dinámicas celulares relevantes en diferentes contextos celulares, como la inestabilidad genómica y otras dinámicas asociadas al cáncer. Además, condensa una propuesta para la generación de modelos más grandes basados en mamíferos y más específicamente, en humanos.

Los resultados de las simulaciones pueden variar dependiendo de las aproximaciones matemáticas que se empleen, en este estudio se utilizó una aproximación cinética bajo la ley de acción de masas para determinar cómo los diferentes balances de materia pueden modificar la dinámica de la red y así identificar circuitos relevantes o circuitos reguladores de los procesos biológicos involucrados con los mecanismos de inestabilidad genómica. Es posible que aproximaciones mixtas que involucren cinéticas Michaelianas para las dinámicas enzimáticas podrían dar información más certera sobre la actividad regulatoria de estas proteínas, sin embargo, se sigue presentando el inconveniente de la poca información reportada para los valores de constantes cinéticas y de velocidad máxima (V_{max}) para cada reacción.

El software y la estrategia de construcción utilizadas permiten ampliar y reformar el modelo con facilidad para adaptarlo a diferentes objetivos de estudio. Se esperan generar versiones mejoradas del modelo en el futuro que permitan generar escenarios de experimentación *in vitro* para corroborar los resultados encontrados en este estudio.

Se consiguió caracterizar el evento de inestabilidad genómica asociado a PLK1, mediante los escenarios de simulación propuestos, que permitieron identificar tres circuitos génicos con importantes implicaciones en este proceso que concuerdan con lo reportado en literatura. Cada uno de los circuitos pueden potencialmente motivar un evento de inestabilidad genómica y generar fenotipos diferentes dependiendo de la magnitud de la desregulación de PLK1 y la afectación de un conjunto de proteínas presentes en los circuitos que han sido previamente asociadas con inestabilidad genómica. Las proteínas en cuestión son BUB1B, BUB3, CENPE, CDC20, CDCA8, ESPL1, PTTG1 y AURKB y como candidatos potenciales, INCENP y KIF2C. Las diferentes configuraciones dadas por las proteínas antes mencionadas y la magnitud de la desregulación de PLK1, aporta elementos para explicar la variabilidad de los mecanismos de inestabilidad genómica

que presenta PLK1 e incluso su rol en la carcinogénesis ya sea como supresor tumoral u oncogén. Futuras validaciones experimentales del modelo y de los circuitos propuestos permitirán una caracterización total del evento de inestabilidad genómica promovido por PLK1 y un mayor entendimiento del gen en el contexto del cáncer.

8. REFERENCIAS

- Abroudi, A., Samarasinghe, S., & Kulasiri, D. (2017). A comprehensive complex systems approach to the study and analysis of mammalian cell cycle control system in the presence of DNA damage stress. *Journal of Theoretical Biology*, 429, 204–228. <https://doi.org/10.1016/J.JTBI.2017.06.018>
- Agircan, F. G., & Schiebel, E. (2014). Sensors at Centrosomes Reveal Determinants of Local Separase Activity. *PLoS Genetics*, 10(10). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1004672>
- Aguadé-Gorgorió, G., & Solé, R. (2019). Genetic instability as a driver for immune surveillance. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 7(1), 345. <https://doi.org/10.1186/S40425-019-0795-6>
- Aguilera, A., & Gómez-González, B. (2008). Genome instability: A mechanistic view of its causes and consequences. *Nature Reviews Genetics*, 9(3), 204–217. <https://doi.org/10.1038/NRG2268>
- Alberghina, L., Coccetti, P., & Orlandi, I. (2009). Systems biology of the cell cycle of *Saccharomyces cerevisiae*: From network mining to system-level properties. *Biotechnology Advances*, 27(6), 960–978. <https://doi.org/10.1016/J.BIOTECHADV.2009.05.021>
- Alberts, B. (2003). DNA replication and recombination. *Nature 2003* 421:6921, 421(6921), 431–435. <https://doi.org/10.1038/nature01407>
- Ando, K, Ozaki, T., Yamamoto, H., Furuya, K., Hosoda, M., Hayashi, S., ... Nakagawara, A. (2004). Polo-like kinase 1 (PLK1) inhibits p53 function by physical interaction and phosphorylation. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(24), 25549–25561. <https://doi.org/10.1074/JBC.M314182200>
- Bakhoun, S. F., & Cantley, L. C. (2018). The multifaceted role of chromosomal instability in cancer and its microenvironment. *Cell*, 174(6), 1347. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2018.08.027>
- Barbosa, J., Nascimento, A. V., Faria, J., Silva, P., & Bousbaa, H. (2011). The spindle assembly checkpoint: Perspectives in tumorigenesis and cancer therapy. *Frontiers in Biology*, 6(2), 147–155. <https://doi.org/10.1007/S11515-011-1122-X>
- Barnum, K. J., & O'Connell, M. J. (2014). Cell Cycle Regulation by Checkpoints. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1170, 29. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0888-2_2

- Biological models - Latest research and news | Nature. (n.d.). Retrieved September 17, 2021, from <https://www.nature.com/subjects/biological-models>
- Bolton, M. A., Lan, W., Powers, S. E., McClelland, M. L., Kuang, J., & Stukenberg, P. T. (2002). Aurora B Kinase Exists in a Complex with Survivin and INCENP and Its Kinase Activity Is Stimulated by Survivin Binding and Phosphorylation. *https://doi.org/10.1091/Mbc.E02-02-0092*, 13(9), 3064–3077. <https://doi.org/10.1091/MBC.E02-02-0092>
- Breivik, J., & Gaudernack, G. (1999). Genomic instability, DNA methylation, and natural selection in colorectal carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*, 9(4), 245–254. <https://doi.org/10.1006/scbi.1999.0123>
- Cárcer, G. de. (2019). The Mitotic Cancer Target Polo-Like Kinase 1: Oncogene or Tumor Suppressor? *Genes*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/GENES10030208>
- Carmena, M., Pinson, X., Platani, M., Salloum, Z., Xu, Z., Clark, A., ... Earnshaw, W. C. (2012). The Chromosomal Passenger Complex Activates Polo Kinase at Centromeres. *PLOS Biology*, 10(1), e1001250. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.1001250>
- Carter, S. L., Eklund, A. C., Kohane, I. S., Harris, L. N., & Szallasi, Z. (2006). A signature of chromosomal instability inferred from gene expression profiles predicts clinical outcome in multiple human cancers. *Nature Genetics*, 38(9), 1043–1048. <https://doi.org/10.1038/ng1861>
- Cooper, G. M. (2000). The Eukaryotic Cell Cycle. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9876/>
- Cunningham, C. E., MacAuley, M. J., Vizeacoumar, F. S., Abuhussein, O., Freywald, A., & Vizeacoumar, F. J. (2020). The CINs of Polo-Like Kinase 1 in Cancer. *Cancers 2020, Vol. 12, Page 2953*, 12(10), 2953. <https://doi.org/10.3390/CANCERS12102953>
- de Cárcer, G., Venkateswaran, S. V., Salgueiro, L., El Bakkali, A., Somogyi, K., Rowald, K., ... Sotillo, R. (2018). Plk1 overexpression induces chromosomal instability and suppresses tumor development. *Nature Communications* 2018 9:1, 9(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05429-5>
- Du, W., & Elemento, O. (2014). Cancer systems biology: embracing complexity to develop better anticancer therapeutic strategies. *Oncogene* 2015 34:25, 34(25), 3215–3225. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.291>
- Elowe, S., Hümmer, S., Uldschmid, A., Li, X., & Nigg, E. A. (2007). Tension-sensitive Plk1 phosphorylation on BubR1 regulates the stability of kinetochore–microtubule interactions. *Genes & Development*, 21(17), 2205. <https://doi.org/10.1101/GAD.436007>
- Funahashi, A., Matsuoka, Y., Jouraku, A., Morohashi, M., Kikuchi, N., & Kitano, H. (2008). CellDesigner 3.5: A versatile modeling tool for biochemical networks. *Proceedings of the IEEE*, 96(8), 1254–1265. <https://doi.org/10.1109/JPROC.2008.925458>
- Gauthier, J. H., & Pohl, P. I. (2011). A general framework for modeling growth and division of mammalian cells. *BMC Systems Biology*, 5(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-5-3>
- Gheghiani, L., Wang, L., Zhang, Y., Moore, X. T. R., Zhang, J., Smith, S. C., ... Fu, Z. (2021).

- PLK1 Induces Chromosomal Instability and Overrides Cell-Cycle Checkpoints to Drive Tumorigenesis. *Cancer Research*, 81(5), 1293–1307. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1377>
- Gully, C. P., Velazquez-Torres, G., Shin, J.-H., Fuentes-Mattei, E., Wang, E., Carlock, C., ... Lee, M.-H. (2012). Aurora B kinase phosphorylates and instigates degradation of p53. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(24), E1513. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1110287109>
- Gunawardena, J. (2014). Models in biology: ‘accurate descriptions of our pathetic thinking.’ *BMC Biology* 2014 12:1, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-12-29>
- Haarhuis, J. H. I., Elbatsh, A. M. O., & Rowland, B. D. (2014). Cohesin and Its Regulation: On the Logic of X-Shaped Chromosomes. *Developmental Cell*, 31(1), 7–18. <https://doi.org/10.1016/J.DEVCEL.2014.09.010>
- Hahl, S. K., & Kremling, A. (2016). A comparison of deterministic and stochastic modeling approaches for biochemical reaction systems: On fixed points, means, and modes. *Frontiers in Genetics*, 7(AUG), 157. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2016.00157/BIBTEX>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.02.013>
- Hansen, D. V., Loktev, A. V., Ban, K. H., & Jackson, P. K. (2004). Plk1 regulates activation of the anaphase promoting complex by phosphorylating and triggering SCFbetaTrCP-dependent destruction of the APC Inhibitor Emi1. *Molecular Biology of the Cell*, 15(12), 5623–5634. <https://doi.org/10.1091/MBC.E04-07-0598>
- Hetherington, J. P. ., Warner, A., & Seymour, R. M. (2006). Simplification and its consequences in biological modelling: conclusions from a study of calcium oscillations in hepatocytes. *Journal of the Royal Society Interface*, 3(7), 319. <https://doi.org/10.1098/RSIF.2005.0101>
- Iwamoto, K., Hamada, H., Eguchi, Y., & Okamoto, M. (2011). Mathematical modeling of cell cycle regulation in response to DNA damage: Exploring mechanisms of cell-fate determination. *Biosystems*, 103(3), 384–391. <https://doi.org/10.1016/J.BIOSYSTEMS.2010.11.011>
- Iwamoto, K., Tashima, Y., Hamada, H., Eguchi, Y., & Okamoto, M. (2008). Mathematical modeling and sensitivity analysis of G1/S phase in the cell cycle including the DNA-damage signal transduction pathway. *BioSystems*, 94(1–2), 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2008.05.016>
- Jaiswal, H., Benada, J., Müllers, E., Akopyan, K., Burdova, K., Koolmeister, T., ... Lindqvist, A. (2017). ATM /Wip1 activities at chromatin control Plk1 re-activation to determine G2 checkpoint duration . *The EMBO Journal*, 36(14), 2161–2176. <https://doi.org/10.15252/EMBJ.201696082>
- Jeong, S. B., Im, J. H., Yoon, J.-H., Bui, Q. T., Lim, S. C., Song, J. M., ... Kang, K. W. (2018). Essential Role of Polo-like Kinase 1 (Plk1) Oncogene in Tumor Growth and Metastasis of Tamoxifen-Resistant Breast Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 17(4), 825–837.

<https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0545>

- Jia, L., Li, B., & Yu, H. (2016). The Bub1–Plk1 kinase complex promotes spindle checkpoint signalling through Cdc20 phosphorylation. *Nature Communications*, 7. <https://doi.org/10.1038/NCOMMS10818>
- Kaisari, S., Shomer, P., Ziv, T., Sitry-Shevah, D., Miniowitz-Shemtov, S., Teichner, A., & Hershko, A. (2019). Role of Polo-like kinase 1 in the regulation of the action of p31 comet in the disassembly of mitotic checkpoint complexes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(24), 11725–11730. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1902970116>
- Kitagawa, M., & Lee, S. H. (2015). The chromosomal passenger complex (CPC) as a key orchestrator of orderly mitotic exit and cytokinesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 3(MAR), 14. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2015.00014>
- Kitano, H. (2002). Computational systems biology. *Nature* 2002 420:6912, 420(6912), 206–210. <https://doi.org/10.1038/nature01254>
- Korsbo, N., & Jönsson, H. (2020). It's about time: Analysing simplifying assumptions for modelling multi-step pathways in systems biology. *PLOS Computational Biology*, 16(6), e1007982. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBI.1007982>
- Kreeger, P. K., & Lauffenburger, D. A. (2009). Cancer systems biology: A network modeling perspective. *Carcinogenesis*, 31(1), 2–8. <https://doi.org/10.1093/CARCIN/BGP261>
- Langie, S. A. S., Koppen, G., Desaulniers, D., Al-Mulla, F., Al-Temaimi, R., Amedei, A., ... Collins, A. R. (2015). Causes of genome instability: the effect of low dose chemical exposures in modern society. *Carcinogenesis*, 36(Suppl_1), S61–S88. <https://doi.org/10.1093/CARCIN/BGV031>
- Lara-Gonzalez, P., Westhorpe, F. G., & Taylor, S. S. (2012). The Spindle Assembly Checkpoint. *Current Biology*, 22(22), R966–R980. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2012.10.006>
- Le Novère, N., Bornstein, B., Broicher, A., Courtot, M., Donizelli, M., Dharuri, H., ... Hucka, M. (2006). BioModels Database: a free, centralized database of curated, published, quantitative kinetic models of biochemical and cellular systems. *Nucleic Acids Research*, 34(suppl_1), D689–D691. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKJ092>
- Li, J., Hong, M. J., Chow, J. P. H., Man, W. Y., Mak, J. P. Y., Ma, H. T., & Poon, R. Y. C. (2015). Co-inhibition of polo-like kinase 1 and Aurora kinases promotes mitotic catastrophe. *Oncotarget*, 6(11), 9327. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.3313>
- Li, L., Zhang, X., Tian, T., & Pang, L. (2019). Mathematical modelling the pathway of genomic instability in lung cancer. *Scientific Reports* 2019 9:1, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50500-w>
- Lindqvist, A., Zon, W. van, Rosenthal, C. K., & Wolthuis, R. M. F. (2007). Cyclin B1–Cdk1 Activation Continues after Centrosome Separation to Control Mitotic Progression. *PLOS Biology*, 5(5), e123. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.0050123>

- Loeb, L. A. (2001). A Mutator Phenotype in Cancer 1. *CANCER RESEARCH*, *61*, 3230–3239.
- Loeb, L. A., Springgate, C. F., & Battula, N. (1974). Errors in DNA Replication as a Basis of Malignant Changes. *Cancer Research*, *34*(9).
- Machné, R., Finney, A., Müller, S., Lu, J., Widder, S., & Flamm, C. (2006). The SBML ODE Solver Library: a native API for symbolic and fast numerical analysis of reaction networks. *Bioinformatics*, *22*(11), 1406–1407. <https://doi.org/10.1093/BIOINFORMATICS/BTL086>
- Maga, G. (2013). DNA Replication. *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition*, 392–394. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.00431-9>
- Marima, R., Hull, R., Penny, C., & Dlamini, Z. (2021). Mitotic syndicates Aurora Kinase B (AURKB) and mitotic arrest deficient 2 like 2 (MAD2L2) in cohorts of DNA damage response (DDR) and tumorigenesis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, *787*, 108376. <https://doi.org/10.1016/J.MRREV.2021.108376>
- Marlovits, G., Tyson, C. J., Novak, B., & Tyson, J. J. (1998). *Modeling M-phase control in Xenopus oocyte extracts: the surveillance mechanism for unreplicated DNA*.
- McKenzie, L., King, S., Marcar, L., Nicol, S., Dias, S. S., Schumm, K., ... Meek, D. W. (2010). p53-dependent repression of polo-like kinase-1 (PLK1). *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, *9*(20), 4200–4212. <https://doi.org/10.4161/CC.9.20.13532>
- Mukherjee, M., Ge, G., Zhang, N., Edwards, D. G., Sumazin, P., Sharan, S. K., ... Pati, D. (2014). MMTV-Esp11 transgenic mice develop aneuploid, estrogen receptor alpha (ER α)-positive mammary adenocarcinomas. *Oncogene*, *33*(48), 5511–5522. <https://doi.org/10.1038/ONC.2013.493>
- Mukherjee, S. (2010). *El emperador de todos los males*. (H. Pons, Ed.). New York: Scribner. Retrieved from www.megustaleerebooks.com
- Nesterova, A. P., Klimov, E. A., Zharkova, M., Vasilievich, V., Ivanikova, N., & Sozin, S. (2020). *Disease Pathways*. *Disease Pathways*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/c2018-0-00586-1>
- Nikitin, A., Egorov, S., Daraselia, N., & Mazo, I. (2003). Pathway studio—the analysis and navigation of molecular networks. *Bioinformatics*, *19*(16), 2155–2157. <https://doi.org/10.1093/BIOINFORMATICS/BTG290>
- Pardo, C., & Cendales, R. (2018). Cancer incidence estimates and mortality for the top five cancer in Colombia, 2007-2011. *Colombia Medica*, *49*(1), 16–22. <https://doi.org/10.25100/CM.V49I1.3596>
- Pfau, S. J., & Amon, A. (2012). Chromosomal instability and aneuploidy in cancer: from yeast to man. *EMBO Reports*, *13*(6), 515. <https://doi.org/10.1038/EMBOR.2012.65>
- Proctor, C. J., & Gray, D. A. (2008). Explaining oscillations and variability in the p53-Mdm2 system. *BMC Systems Biology*, *2*(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-2-75/TABLES/5>
- Prüter, H., & Quimbaya, M. (2016). *DISEÑO DE UNA ESTRATEGIA PARA LA DETECCIÓN Y*

CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS GENES ASOCIADOS AL PROCESO DE INESTABILIDAD GENÓMICA. Pontificia Universidad Javeriana Cali.

- Putkey, F. R., Cramer, T., Morphew, M. K., Silk, A. D., Johnson, R. S., McIntosh, J. R., & Cleveland, D. W. (2002). Unstable Kinetochore-Microtubule Capture and Chromosomal Instability Following Deletion of CENP-E. *Developmental Cell*, 3(3), 351–365. [https://doi.org/10.1016/S1534-5807\(02\)00255-1](https://doi.org/10.1016/S1534-5807(02)00255-1)
- Putnam, C. D., & Kolodner, R. D. (2017). Pathways and Mechanisms that Prevent Genome Instability in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*, 206(3), 1187. <https://doi.org/10.1534/GENETICS.112.145805>
- Qi, W., & Yu, H. (2006). The spindle checkpoint and chromosomal stability. *Genome Dynamics*, 1, 116–130. <https://doi.org/10.1159/000092504>
- Queralt, E., Lehane, C., Novak, B., & Uhlmann, F. (2006). Downregulation of PP2A^{Cdc55} Phosphatase by Separase Initiates Mitotic Exit in Budding Yeast. *Cell*, 125(4), 719–732. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2006.03.038/ATTACHMENT/E39D2197-1407-4F8A-8995-D8DB321B5A99/MMC1.PDF>
- Raab, M., Sanhaji, M., Matthess, Y., Hörlin, A., Lorenz, I., Dötsch, C., ... Strebhardt, K. (2018). PLK1 has tumor-suppressive potential in APC-Truncated colon cancer cells. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03494-4>
- Rao, C. V., Yamada, H. Y., Yao, Y., & Dai, W. (2009). Enhanced genomic instabilities caused by deregulated microtubule dynamics and chromosome segregation: a perspective from genetic studies in mice. *Carcinogenesis*, 30(9), 1469. <https://doi.org/10.1093/CARCIN/BGP081>
- Reimann, J. D. R., Freed, E., Hsu, J. Y., Kramer, E. R., Peters, J.-M., & Jackson, P. K. (2001). Emi1 is a mitotic regulator that interacts with Cdc20 and inhibits the anaphase promoting complex. *Cell*, 105(5), 645–655. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00361-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00361-0)
- Safran, M., Dalah, I., Alexander, J., Rosen, N., Iny Stein, T., Shmoish, M., ... Lancet, D. (2010). GeneCards Version 3: the human gene integrator. *Database*, 2010. <https://doi.org/10.1093/DATABASE/BAQ020>
- Schomburg, I., Chang, A., Ebeling, C., Gremse, M., Heldt, C., Huhn, G., & Schomburg, D. (2004). BRENDA, the enzyme database: updates and major new developments. *Nucleic Acids Research*, 32(suppl_1), D431–D433. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKH081>
- Seyfried, T. N., & Shelton, L. M. (2010). Cancer as a metabolic disease. *Nutrition & Metabolism* 2010 7:1, 7(1), 1–22. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-7>
- Spivey, A. (2004). Systems biology: the big picture. *Environmental Health Perspectives*, 112(16). <https://doi.org/10.1289/EHP.112-A938>
- Stewart, B., & Wild, C. (2014). *World Cancer Report 2014. Advances in Nutrition* (Vol. 7). Geneva, Switzerland. <https://doi.org/10.3945/an.116.012211>
- Strebhardt, K., Raab, M., & Sanhaji, M. (2018). The role of PLK1 in cancer exhibiting chromosomal instability. *Molecular & Cellular Oncology*, 5(6).

<https://doi.org/10.1080/23723556.2018.1485539>

- Sun, M., Veschi, V., Bagchi, S., Xu, M., Mendoza, A., Liu, Z., & Thiele, C. J. (2019). Targeting the Chromosomal Passenger Complex Subunit INCENP Induces Polyploidization, Apoptosis, and Senescence in Neuroblastoma. *Cancer Research*, 79(19), 4937–4950. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0695>
- Taylor, W. R., & Grabovich, A. (2009). Targeting the Cell Cycle to Kill Cancer Cells. *Pharmacology*, 429–453. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-369521-5.00017-8>
- Terhune, S. S., Jung, Y., Cataldo, K. M., & Dash, R. K. (2020). Network mechanisms and dysfunction within an integrated computational model of progression through mitosis in the human cell cycle. *PLoS Computational Biology*, 16(4), e1007733. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733>
- Tindall, M., Porter, S., Maini, P., Gaglia, G., & Armitage, J. (2008). Overview of mathematical approaches used to model bacterial chemotaxis I: the single cell. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70(6), 1525–1569. <https://doi.org/10.1007/S11538-008-9321-6>
- Tsou, M.-F. B., Wang, W.-J., George, K. A., Uryu, K., Stearns, T., & Jallepalli, P. V. (2009). Polo kinase and separase regulate the mitotic licensing of centriole duplication in human cells. *Developmental Cell*, 17(3), 344–354. <https://doi.org/10.1016/J.DEVCEL.2009.07.015>
- Vargas-Rondón, N., Villegas, V. E., & Rondón-Lagos, M. (2018). The Role of Chromosomal Instability in Cancer and Therapeutic Responses. *Cancers*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/CANCERS10010004>
- Verghese, J., Abrams, J., Wang, Y., & Morano, K. A. (2012). Biology of the Heat Shock Response and Protein Chaperones: Budding Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) as a Model System. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 76(2), 115. <https://doi.org/10.1128/MMBR.05018-11>
- Wagenbach, M., Vicente, J. J., Ovechkina, Y., Domnitz, S., & Wordeman, L. (2020). Functional characterization of MCAK/Kif2C cancer mutations using high-throughput microscopic analysis. *Https://Doi.Org/10.1091/Mbc.E19-09-0503*, 31(7), 580–588. <https://doi.org/10.1091/MBC.E19-09-0503>
- Wei, W., Cheng, Y., & Wang, B. (2016). Cancer and Genomic Instability. *Genome Stability: From Virus to Human Application*, 463–486. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803309-8.00027-6>
- Weyburne, E., & Bosco, G. (2021). Cancer-associated mutations in the condensin II subunit CAPH2 cause genomic instability through telomere dysfunction and anaphase chromosome bridges. *Journal of Cellular Physiology*, 236(5), 3579. <https://doi.org/10.1002/JCP.30113>
- Wierstra, I. (2013). The Transcription Factor FOXM1 (Forkhead box M1): Proliferation-Specific Expression, Transcription Factor Function, Target Genes, Mouse Models, and Normal Biological Roles. *Advances in Cancer Research*, 118, 97–398. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407173-5.00004-2>

- Wild, C., Weiderpass, E., & Stewart, B. (2020). *World Cancer report 2020. Cancer Control* (Vol. 8). <https://doi.org/10.1016/j.cma.2010.02.010>
- Wittig, U., Kania, R., Golebiewski, M., Rey, M., Shi, L., Jong, L., ... Müller, W. (2012). SABIO-RK—database for biochemical reaction kinetics. *Nucleic Acids Research*, 40(D1), D790–D796. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKR1046>
- Yao, Y., & Dai, W. (2014). Genomic Instability and Cancer. *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*, 5(02). <https://doi.org/10.4172/2157-2518.1000165>
- Zhang, D., Huo, D., Xie, H., Wu, L., Zhang, J., Liu, L., ... Chen, X. (2020). CHG: A Systematically Integrated Database of Cancer Hallmark Genes. *Frontiers in Genetics*, 11. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2020.00029>
- Zhang, L., Shao, H., Huang, Y., Yan, F., Chu, Y., Hou, H., ... Yao, X. (2011). PLK1 Phosphorylates Mitotic Centromere-associated Kinesin and Promotes Its Depolymerase Activity. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(4), 3033. <https://doi.org/10.1074/JBC.M110.165340>

9. ANEXOS

Anexo 1. Lista de reacciones y parámetros cinéticos del modelo basado en la red de la regulación del gen *plk1* involucrada en el proceso de inestabilidad genómica.

Descripción	Reacción ID	Valor (μM/h)	Referencia	Descripción	Reacción ID	Valor (μM/h)	Referencia
CCNB-CDK1 → CCNB3/CDK1 Complex	re155	18	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	CCNB1/TGFBR2Complex → csa101_degraded	re1353	0,1	Estimado
CENPA-KIF20A → CENPA/KIF20A Complex	re156	288	Estimado re992	TBP → sa185_degraded	re1357	0,1	Estimado
DLGAP5-FBXO7 → DLGAP/FBXO7 Complex	re164	14400	Estimado re1367	TBP/MED13Complex → csa102_degraded	re1358	0,1	Estimado
Complex2-PROTEASOMEENDOPEPTIDASE COMPLEX → PEC/Complex 2 Complex	re171	100	Estimado	MED12 → sa198_degraded	re1362	0,1	Estimado
CDC20-AURKB → CDC20/AURKB Complex	re220	80	binding Estimado re547	CDK8/MED12Complex → csa103_degraded	re1363	0,1	Estimado
CONDENSINI-HISTONEH3 → HISTONE H3/CONDENSIN I Complex	re618	100	Estimado	AURKB/MAPRE1Complex → csa104_degraded	re1365	0,1	Estimado
PARP1-CONDENSINI → PARP1/CONDENSIN I Complex	re625	100	Estimado	BTRC/SCFComplex → csa105_degraded	re1369	0,1	Estimado
MYBL2-MUVB → MUVB/MYBL2 Complex	re695	100	Estimado	BIRC5/INCENPComplex → csa107_degraded	re1370	0,1	Estimado
LIN37-MUVB-LIN9-LIN54-LIN52-RBBP4 → MuvB core complex	re696	100	Estimado	CCNC/MED12Complex → csa108_degraded	re1372	0,1	Estimado
RBL2-CCNE → RBL2/CCNE1 Complex	re697	0,15	Estimado re1379	TFDP2/E2FComplex → csa109_degraded	re1374	0,1	Estimado
MUVB-DREAMCOMPLEX → MUVB-DREAM Complex	re698	100	Estimado	SKP2/SCFComplex → csa110_degraded	re1376	0,1	Estimado
MUVB-RBL2 → RBL2/MUVB Complex	re702	69,12	Estimado re788	CCNE2/CDK2Complex → csa112_degraded	re1378	0,1	Estimado
ESCO1-PCNA → ESCO1/PCNA Complex	re784	69,12	Estimado re788	CCNC/MED13Complex → csa113_degraded	re1380	0,1	Estimado

DNA topoisomerase(ATP-hydrolysing)-PCNA → DNA TOPOISOMERASA/PCNA Complex	re788	69,12	10.1042/BSR20200602	CDC6/CDT1Complex → csa114_degraded	re1382	0,1	Estimado
PDS5B-COHESIN-WAPL → PDS5B/COHESIN Complex	re792	180	re1047	CDKN1B → sa1657_degraded	re1389	0,24	10.1016/j.cels.2016.01.001; https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ;
CDC20-BUB1B-BUB3-MAD1L1 → Bub/Mad/cdc20 Complex	re862	4E+05	10.1371/journal.pone.0001555	TP53 → sa1662_degraded	re1391	2,97	https://doi.org/10.1186/1752-0509-2-75
NUMA1-TPX2 → NUMA1/TPX2	re863	100	Estimado	SMAD2 → sa1666_degraded	re1397	0,1	Estimado
ZW10-DYNACTINCOMPLEX → DYNACTIN COMPLEX/ZW10 Complex	re864	100	Estimado	CHEK2 → sa1664_degraded	re1400	0,1	Estimado
NUMA1-DYNACTINCOMPLEX → DYNACTIN COMPLEX/NUMA1 Complex	re868	100	Estimado	CDC25A → sa1669_degraded	re1401	0,1	Estimado
CYTOPLASMICDYNEIN-NUMA1 → CYTOPLASMIC DYNEIN/NUMA1 Complex	re871	288	Estimado re992	BRCA1 → sa1656_degraded	re1402	0,1	Estimado
CYTOPLASMICDYNEIN-MICROTUBULE → MICROTUBULE/CYTOPLASMIC DYNEIN Complex	re872	288	Estimado re992	NUMA1 → sa1028_degraded	re1403	0,1	Estimado
MAD1L1-MXD1 → MXD1/MAD1L1 Complex	re875	14,4	Estimado re885	BUB1B → sa1025_degraded	re1404	0,1	Estimado
ZW10-ZWILCH → ZW10/ZWILCH Complex	re988	100	Estimado	CDC6 → sa1675_degraded	re1406	18	Estimado
MICROTUBULE-CENPE → CENPE/MICROTUBULE Complex	re992	288	10.1074/jbc.M112.376830	JUN → sa1668_degraded	re1407	0,1	Estimado
CENPW-CENPC → CENPW/CENPC Complex	re999	288	Estimado re992	NPM1 → sa1681_degraded	re1411	0,1	Estimado
CENPF-CENPE → CENPF/CENPE Complex	re1003	288	Estimado re992	NPAT → sa1683_degraded	re1413	0,1	Estimado
INCENP-CDCA8 → INCENP/CDCA8	re1014	180	Estimado re1052	H2AFX → sa1685_degraded	re1416	0,1	Estimado
CENPC-DAXX → CENPC/DAXX Complex	re1018	288	Estimado re992	SMAD3 → sa1687_degraded	re1418	0,1	Estimado
DYNACTINCOMPLEX-ZWINT → ZWINT/DYNACTIN Complex	re1024	100	Estimado	RAD17 → sa1689_degraded	re1419	0,1	Estimado
CENPH-CENPI → CENPH/CENPI Complex	re1032	288	Estimado re992	RPS6KB1 → sa1691_degraded	re1422	0,1	Estimado
CENPA-CENPB → CENPB/CENPA Complex	re1037	288	Estimado re992	CLSPN → sa1693_degraded	re1424	0,1	Estimado
MICROTUBULE-KNL1 → KNL1/MICROTUBULE Complex	re1042	288	Estimado re992	PTTG1 → sa1695_degraded	re1426	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ; https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.03.038 ;
COHESIN-NDC80 → COHESIN/NDC80 Complex	re1047	180	https://doi.org/10.1002/cm.21562	CDC25B → sa1697_degraded	re1427	0,1	Estimado
NDC80-CENPK → NDC80/CENPK Complex	re1052	180	https://doi.org/10.1002/cm.21562	MYC → sa1699_degraded	re1434	0,1	Estimado
CENPA-CENPT → CENPA/CENPT Complex	re1057	288	Estimado re992	CENPE → sa1700_degraded	re1435	0,1	Estimado
NDC80-MIS12 → NDC80/MIS12 Complex	re1058	180	https://doi.org/10.1002/cm.21562	MAD2L1 → sa1701_degraded	re1436	0,1	Estimado
ZW10-CENPE → CENPE/ZW10 Complex	re1060	288	Estimado re992	AURKA → sa1705_degraded	re1439	1	Estimado y modificado
CENPA-CENPH → CENPA/CENPH Complex	re1062	288	Estimado re992	CDC25A → sa1709_degraded	re1446	0,1	Estimado y modificado
CENPA-CENPN → CENPA/CENPN Complex	re1067	288	Estimado re992	CCNH → sa143_degraded	re1449	0,1	Estimado
KNL1-MIS12 → KNL1/MIS12 Complex	re1069	180	Estimado re1058	CCNH → sa1713_degraded	re1450	0,1	Estimado
CENPA-CENPL → CENPA/CENPL Complex	re1074	288	Estimado re992	FOS → sa1411_degraded	re1451	0,1	Estimado

CENPA-CENPM → CENPA/CENPM Complex	re1079	288	Estimado re992	CCND → sa1712_degraded	re1452	0,1	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011
CENPA-MIS12 → CENPA/MIS12 Complex	re1081	288	Estimado re992	HISTONEDEACETYLASE → sa1732_degraded	re1520	0,1	Estimado
SMAD2-SMAD4-SMAD3 → SMAD 2/3/4 Complex	re1341	4E-07	Estimado	RNAPOLIMERASAI → sa1728_degraded	re1521	0,1	Estimado
CDK7-TFIH → TFIH/CDK7 Complex	re1343	100	Estimado	RNAPOLIMERASAI → sa1731_degraded	re1522	0,1	Estimado y modificado
MED13-CDK8 → CDK8/MED13 Complex	re1345	300	Estimado re155	HISTONEDEACETYLASE/CCND1Complex → csa115_degraded	re1523	0,1	Estimado
E2F-TFDP1 → E2F/TFDP1 Complex	re1352	100	Estimado	MCMCOMPLEX → sa1743_degraded	re1527	0,1	Estimado
TGFBR2-CCNB → CCNB1/TGFBR2 Complex	re1354	18	Estimado re155	RNAPOLIMERASAI → sa1749_degraded	re1534	0,1	Estimado
TBP-MED13 → TBP/MED13 Complex	re1359	100	Estimado	originofreplicationrecognition/CDT1Complex → csa116_degraded	re1537	0,1	Estimado
MED12-CDK8 → CDK8/MED12 Complex	re1364	300	Estimado re155	RNApolymeraseIItranscriptionfactor → sa1754_degraded	re1542	0,1	Estimado
MAPRE1-AURKB → AURKB/MAPRE1 Complex	re1366	80	Estimado re547	RNApolymeraseIItranscriptionfactor/RNAPolimerasaIIComplex → csa117_degraded	re1543	0,1	Estimado
FBXO7-SKP1-CUL1-RBX1 → SCF COMPLEX	re1367	1E+05	10.1016/j.cell.2013.02.024	CCNB3/CDK1Complex → csa118_degraded	re1546	0,1	Estimado
BTRC-SCFCOMPLEX → BTRC/SCF Complex	re1368	0,001	sec 10.1186/1752-0509-5-3	MCMCOMPLEX → sa1745_degraded	re1548	0,1	Estimado
INCENP-BIRC5 → BIRC5/INCENP Complex	re1371	72,91	Estimado re1082	CENPE/ZW10Complex → csa90_degraded	re1549	0,1	Estimado
CCNC-MED12 → CCNC/MED12 Complex	re1373	0,3	Estimadore737	GSK3B → sa1585_degraded	re1550	0,1	Estimado
E2F-TFDP2 → TFDP2/E2F Complex	re1375	100	Estimado	FZR1 → sa1711_degraded	re1551	0,1	Estimado
SCFCOMPLEX-SKP2 → SKP2/SCF Complex	re1377	1,08	sec 10.1186/1752-0509-5-3	CDC25C → sa1708_degraded	re1553	0,1	Estimado
CDK2-CCNE → CCNE2/CDK2 Complex	re1379	0,15	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011	CDK1 → sa1762_degraded	re1554	0,1	Estimado
MED13-CCNC → CCNC/MED13 Complex	re1381	0,3	Estimadore737	CHEK1 → sa1717_degraded	re1555	0,1	Estimado
CDC6-CDT1 → CDC6/CDT1 Complex	re1383	360	10.1371/journal.pcbi.1000783	COHESIN → sa945_degraded	re1556	0,1	Estimado
HISTONEDEACETYLASE-CCND → HISTONE DEACETYLASE/CCND1 Complex	re1524	0,3	Estimadore737	DNA topoisomerase (ATP-hydrolysing) → sa666_degraded	re1557	0,1	Estimado
originofreplicationrecognitioncomplex-CDT1 → origin of replication recognition/CDT1 Complex	re1538	360	10.1371/journal.pcbi.1000783	PEC/Complex2Complex → csa17_degraded	re1558	0,1	Estimado
RNA polymerase II transcription factor-RNAPOLIMERASAI → RNA polymerase II transcription factor/RNA Polimerasa II Complex	re1544	100	Estimado	INCENP → sa1288_degraded	re1559	0,1	Estimado
DNA topoisomerase (ATP-hydrolysing)-PDS5B → DNA TOPOISOMERASA/PDS5B	re1547	100	Estimado	KIF2C → sa946_degraded	re1560	0,1	Estimado
CENPF → Mitotic spindle checkpoint	re157	1	Estimado	LIN54 → sa809_degraded	re1561	0,1	Estimado
NEK2 → Mitotic spindle checkpoint	re158	1	Estimado	Origin of replication recognition complex → sa1748_degraded	re1562	0,1	Estimado
CENPA → Kinetochore assembly	re159	1	Estimado	TGFBR1 → sa1661_degraded	re1563	0,1	Estimado
DLGAP5 → Kinetochore assembly	re170	1	Estimado	FZR1 → FZR1	re1564	1	Estimado
Laminincomplex → Cytoskeleton organization and biogenesis	re194	1	Estimado	RPS6KB1 → RPS6KB1	re1565	1	Estimado
PEC/Complex2Complex → Protein degradation	re226	1	Estimado	cdkn2agen → cdkn2a mRNA	re2	0,1	Estimado

PLK1 → Mitosis	re477	1	Estimado	cdk4gen → cdk4 mRNA	re10	0,1	Estimado
COHESIN → Sister chromatid cohesion	re551	1	Estimado	cdk4gen → cdk4 mRNA	re10	0,1	Estimado
CDKN1B → CDK4	re499	0,03	doi:10.1016/j.biosystems.2008.05.016; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011;	ccna1gen → ccna1 mRNA	re50	0,1	Estimado
CDKN2A → FOXM1	re502	0,03	Estimado re1468	cdk2gen → cdk2 mRNA	re51	0,1	Estimado
FBXO5 → APC/C	re509	0,01	Estimado	fzr1gen → fzr1 mRNA	re52	0,1	Estimado
CCNE2/CDK2Complex → FZR1	re513	0,01	https://doi.org/10.1073/pnas.0903827106	akt1gen → akt1 mRNA	re53	0,1	Estimado
BTRC → FBXO5	re516	1	Estimado re890	gsk3bgen → gsk3b mRNA	re58	0,1	Estimado
BTRC → WEE1	re518	1	Estimado re890	btrcgen → btrc mRNA	re59	0,1	Estimado
14-3-3 → CDC25C	re520	0,013	10.1039/c0mb00004c	skp1gen → skp1 mRNA	re60	0,1	Estimado
APC/C → PTTG1	re531	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	cul1gen → cul1 mRNA	re61	0,1	Estimado
PTTG1 → ESPL1	re548	10	https://doi.org/10.2220/biomedres.39.75; https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.03.038;	rbx1gen → rbx1 mRNA	re62	0,1	Estimado
PARP1 → DNA topoisomerase (ATP-hydrolysing)	re627	0,01	Estimado	fbxo7gen → fbxo7 mRNA	re63	0,1	Estimado
CASPASE → PARP1	re635	0,01	Estimado	fbxo5gen → fbxo5 mRNA	re64	0,1	Estimado
PARP1 → AURKB	re636	1	Estimado re636	slkgen → slk mRNA	re65	0,1	Estimado
CDKN1A → CCNA2	re732	0,15	doi:10.1016/j.biosystems.2008.05.016	rb1gen → rb1 mRNA	re84	0,1	Estimado
CDKN1A → CCNE	re733	1,35	doi:10.1016/j.biosystems.2008.05.016	wee1gen → wee1 mRNA	re85	0,1	Estimado
LATS2 → Cell cylce	re749	1	Estimado	pkmyt1gen → pkmyt1 mRNA	re86	0,1	Estimado
BIRC5 → Apoptosis	re750	1	Estimado	kif20agen → kif20a mRNA	re89	0,1	Estimado
LATS1 → Cell cylce	re754	1	Estimado	dlgap5gen → dlgap5 mRNA	re91	0,1	Estimado
DREAMCOMPLEX → G0'	re755	1	Estimado	apcgen → apc mRNA	re143	0,1	Estimado
AURKB → KIF2C	re802	3	Estimación de actividad quinasa (re152)	Cdc20 → Cdc20 mRNA	re212	0,1	Estimado
MAD2L1 → CDC20	re803	36000	doi:10.1016/j.bpc.2008.01.007	aurkb → aurkb mRNA	re213	0,1	Estimado
WAPL → COHESIN	re806	180	re1047	pttg1 → pttg1 mRNA	re214	0,1	Estimado
APC/C → CENB3/CDK1 Complex	re890	1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	espl1 → espl1 mRNA	re215	0,1	Estimado
COHESIN → sister chromatid exchange	re898	1	Estimado	DNAtopoisomerasegen → DNA topoisomerase mRNA	re532	0,1	Estimado
CDC20 → CENPF	re1083	10	Estimado re44	cohesingen → cohesin mRNA	re535	0,1	Estimado
INCENP → KIF2C	re1084	0,01	Estimado	pkagen → pka mRNA	re545	0,1	Estimado
CENPK → CENPN	re1120	288	Estimado re992	stk4gen → stk4 mRNA	re569	0,1	Estimado
PKA → APC/C	re1430	3	Estimado (PLK1/cdk1)	parp1gen → parp1 mRNA	re571	0,1	Estimado
CHEK2 → CDC25C	re1431	1	Estimado	condensinlgen → condensin I mRNA	re579	0,1	Estimado
BUB1 → CDC20	re1444	0,01	Estimado	histoneH3gen → histone H3 mRNA	re615	0,1	Estimado
CDKN1A → CENB3/CDK1 Complex	re1454	0,023	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	Lats1gen → lats1 mRNA	re657	0,1	Estimado
CDKN2A → MDM2	re1456	0,03	Estimado re1468	lats2gen → lats2 mRNA	re658	0,1	Estimado
BTRC → CLSPN	re1457	1	Estimado re890	dyrk1agen → dyrk1a mRNA	re659	0,1	Estimado

CDKN1B → CCNE2/CDK2 Complex	re1458	100	https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07473.x ; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011 ;	lin37gen → lin37 mRNA	re661	0,1	Estimado
CDKN2D → CDK4	re1459	0,03	Estimado re1468	lin9gen → lin9 mRNA	re662	0,1	Estimado
CDKN2A → CDK4	re1461	0,03	doi:10.1016/j.biosystems.2008.05.016 ; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011 ;	lin54gen → lin54 mRNA	re663	0,1	Estimado
GADD45G → CCNB3/CDK1 Complex	re1463	0,1	Estimado re1503	lin52gen → lin52 mRNA	re664	0,1	Estimado
SFN → CCNB3/CDK1 Complex	re1464	0,1	Estimado re1503	rbbp4gen → rbbp4 mRNA	re665	0,1	Estimado
GADD45A → CCNB3/CDK1 Complex	re1465	0,1	Estimado re1503	cdk6gen → cdk6 mRNA	re666	0,1	Estimado
GADD45B → CCNB3/CDK1 Complex	re1466	0,1	Estimado re1503	dreamcomplexgen → dream complex mRNA	re668	0,1	Estimado
NET1 → CDC14A	re1467	500	Estimado	muvbgen → muvb mRNA	re669	0,1	Estimado
CDKN2C → CDK4	re1468	0,03	Estimado re1468	rbl2gen → rbl2 mRNA	re670	0,1	Estimado
CDKN1B → CCNB3/CDK1 Complex	re1469	0,03	Estimado	rbl1gen → rbl1 mRNA	re672	0,1	Estimado
CDKN1C → CDK4	re1471	0,03	Estimado re499	histoneH1gen → histone H1 mRNA	re740	0,1	Estimado
GMNN → CDT1	re1472	0,01	Estimado	tp53gen → tp53 mRNA	re744	0,1	Estimado (re745)
SKP2 → CDKN1A	re1483	0,03	Estimado re500	mad2l1gen → mad2l1 mRNA	re756	0,1	Estimado
CDKN2B → CDK4	re1484	0,03	Estimado re1468	kif2cgen → kif2c mRNA	re757	0,1	Estimado
CCNA2 → APC/C	re1501	0,03	Estimado re729	waplgen → wapl mRNA	re758	0,1	Estimado
CHFR → chromosome condensation	re1502	1	Estimado	pp2agen → pp2a mRNA	re759	0,1	Estimado
FZR1 → CCNB3/CDK1 Complex	re1503	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	nipblgen → nipbl mRNA	re760	0,1	Estimado
APC/C → CDCA3	re1509	1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	pds5bgen → pds5b mRNA	re761	0,1	Estimado
CDC14A → APC/C	re1511	1	Estima 1447	pcnagen → pcna mRNA	re763	0,1	Estimado
CCNB3/CDK1Complex → Cell proliferation	re503	1	Estimado	bub1gen → bub1 mRNA	re764	0,1	Estimado
CCNA2 → Cell proliferation	re504	1	Estimado	microtubulegen → microtubule mRNA	re765	0,1	Estimado
CDK4 → Cell proliferation	re505	1	Estimado	sgo1gen → sgo1 mRNA	re766	0,1	Estimado
NEK2 → G2/M transition	re506	1	Estimado	mau2gen → mau2 mRNA	re767	0,1	Estimado
CONDENSINI → chromosome condensation	re508	1	Estimado	esco1gen → esco1 mRNA	re768	0,1	Estimado
FZR1 → APC/C	re510	80	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	esco2gen → esco2 mRNA	re769	0,1	Estimado
CCNA1 → CCNE2/CDK2 Complex	re512	1	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011	mxd1gen → mxd1 mRNA	re829	0,1	Estimado
GSK3B → BTRC	re515	0,72	Estimado re1448	mad1l1gen → mad1l1 mRNA	re830	0,1	Estimado
SKP1 → BTRC	re517	0,001	Estimado re1368	bub3gen → bub3 mRNA	re831	0,1	Estimado
RBX1 → E2	re519	0,01	Estimado	bub1bgen → bub1b mRNA	re832	0,1	Estimado
37694 → WEE1	re521	0,01	Estimado	zw10gen → zw10 mRNA	re833	0,1	Estimado
CDC20 → APC/C	re547	80	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	numa1gen → numa1 mRNA	re834	0,1	Estimado
AURKB → Mitotic spindle checkpoint	re549	1	Estimado	tpx2gen → tpx2 mRNA	re835	0,1	Estimado
APC/C → PROTEASOME ENDOPEPTIDASE COMPLEX	re550	0,3	Estimado re222	dynactincomplex → dynactin complex mRNA	re837	0,1	Estimado
CASPASE → STK4	re626	0,01	Estimado	cytoplasmicdynein → cytoplasmic dynein mRNA	re838	0,1	Estimado

DNAtopoisomerase(ATP-hydrolysing) → CCNB3/CDK1 Complex	re639	0,01	Estimado re1455	minus-end-directedkinesinATPasegen → minus-end-directed kinesin ATPase mRNA	re892	0,1	Estimado
HISTONEH3 → chromosome condensation	re640	1	Estimado	mis12gen → mis12 mRNA	re926	0,1	Estimado
CONDENSINI → COHESIN	re641	180	re1047	spc24gen → spc24 mRNA	re942	0,1	Estimado
STK4 → chromosome condensation	re642	1	Estimado	spc25gen → spc25 mRNA	re943	0,1	Estimado
CCNB3/CDK1Complex → chromosome condensation	re645	1	Estimado	ttkgen → ttk mRNA	re944	0,1	Estimado
CASPASE → chromosome condensation	re646	1	Estimado	zwilchgen → zwilch mRNA	re984	0,1	Estimado
CCNA2 → MYBL2	re704	0,03	Estimado re704	cenpegen → cenpe mRNA	re989	0,1	Estimado
CCNA2 → FOXM1	re729	0,03	Estimado re729	cenpwgen → cenpw mRNA	re993	0,1	Estimado
MUVB → FOXM1	re734	0,01	Estimado	cenpcgen → cenpc mRNA	re996	0,1	Estimado
LATS1 → DYRK1A	re735	0,01	Estimado	cdca8gen → cdca8 mRNA	re1007	0,1	Estimado
CCND → CDK6	re736	0,3	Estimado CCND:CDK4	incenpgen → incenp mRNA	re1010	0,1	Estimado
CCND → CDK4	re737	0,3	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011	daxxgen → daxx mRNA	re1015	0,1	Estimado
DREAMCOMPLEX → Quiescence	re751	1	Estimado	zwintgen → zwint mRNA	re1020	0,1	Estimado
AURKA → Cell proliferation	re752	1	Estimado	cenphgen → cenph mRNA	re1025	0,1	Estimado
ESR1 → Cell proliferation	re753	1	Estimado	cenpigen → cenpi mRNA	re1026	0,1	Estimado
PP2A → SGO1	re814	0,2	Estimado re800	cenpbgen → cenpb mRNA	re1033	0,1	Estimado
AURKB → MAD2L1	re815	3	Estimación de actividad quinasa (re152)	kn11gen → kn11 mRNA	re1038	0,1	Estimado
MAU2 → COHESIN	re816	180	re1047	ndc80gen → ndc80 mRNA	re1043	0,1	Estimado
PCNA → DNA replication	re817	1	Estimado	cenpkgen → cenpk mRNA	re1048	0,1	Estimado
ATP → DNA replication	re818	1	Estimado	cenptgen → cenpt mRNA	re1053	0,1	Estimado
ATP → COHESIN	re819	0,01	Estimado	cenpngen → cenpn mRNA	re1063	0,1	Estimado
NIPBL → COHESIN	re820	180	re1047	cenplgen → cenpl mRNA	re1070	0,1	Estimado
AURKB → CONDENSIN I	re821	3	Estimación de actividad quinasa (re152)	cenpmgen → cenpm mRNA	re1075	0,1	Estimado
BUB1 → PP2A	re822	0,01	Estimado	cenpogen → cenpo mRNA	re1086	0,1	Estimado
SGO1 → COHESIN	re825	180	re1047	ranbp1gen → ranbp1 mRNA	re1095	0,1	Estimado
BUB1 → SGO1	re826	0,01	Estimado	rangap1gen → rangap1 mRNA	re1096	0,1	Estimado
NEK2 → MAD2L1	re882	0,01	Estimado	nuf2gen → nuf2 mRNA	re1106	0,1	Estimado
DYNACTINCOMPLEX → CYTOPLASMIC DYNEIN	re883	0,01	Estimado	xpo1gen → xpo1 mRNA	re1114	0,1	Estimado
ZW10 → MAD2L1	re884	36000	re884	oip5gen → oip5 mRNA	re1123	0,1	Estimado
MAD1L1 → MAD2L1	re885	14,4	doi:10.1016/j.bpc.2008.01.007	atmgen → atm mRNA	re1136	0,1	Estimado
NUMA1 → MICROTUBULE	re886	288	re992	atrigen → atr mRNA	re1139	0,1	Estimado
MICROTUBULE → Microtubule sliding	re888	1	Estimado	brca1gen → brca1 mRNA	re1140	0,1	Estimado
CYTOPLASMICDYNEIN → Microtubule sliding	re889	1	Estimado	ccncgen → ccnc mRNA	re1141	0,1	Estimado
INCENP → AURKB	re1094	1	Estimado re636	ccnhgen → ccnh mRNA	re1144	0,1	Estimado
RANBP1 → RANGAP1	re1101	0,01	Estimado	cdc14agen → cdc14a mRNA	re1145	0,1	Estimado
CENPH → CENPC	re1102	288	Estimado re992	cdc25agen → cdc25a mRNA	re1146	0,1	Estimado

TTK → CENPE	re1103	3	Estimado (PLK1/cdk1)	cdc45gen → cdc45 mRNA	re1147	0,1	Estimado
DYNACTINCOMPLEX → MICROTUBULE	re1104	288	re992	cdc6gen → cdc6 mRNA	re1148	0,1	Estimado
TTK → MAD2L1	re1105	3	Estimado (PLK1/cdk1)	cdc7gen → cdc7 mRNA	re1149	0,1	Estimado
NUF2 → CENPE	re1109	0,01	Estimado	cdk7gen → cdk7 mRNA	re1150	0,1	Estimado
SPC24 → NDC80	re1110	0,01	Estimado	cdk8gen → cdk8 mRNA	re1151	0,1	Estimado
SPC25 → NDC80	re1111	0,01	Estimado	cdkn1cgen → cdkn1c mRNA	re1152	0,1	Estimado
CENPE → BUB1B	re1112	288	Estimado re992	cdkn2cgen → cdkn2c mRNA	re1154	0,1	Estimado
NUF2 → NDC80	re1113	0,01	Estimado	cdkn2dgen → cdkn2d mRNA	re1155	0,1	Estimado
XPO1 → RANGAP1	re1117	0,01	Estimado	cdt1gen → cdt1 mRNA	re1156	0,1	Estimado
PLK1 → NDC80	re1118	3	Estimación de actividad quinasa (re152)	chek1gen → chek1 mRNA	re1157	0,1	Estimado
TTK → ZWILCH	re1122	3	Estimado (PLK1/cdk1)	chek2gen → chek2 mRNA	re1158	0,1	Estimado
OIP5 → CENPA	re1126	0,01	Estimado	chfrgen → chfr mRNA	re1159	0,1	Estimado
PLK1 → CENPE	re1127	3	Estimación de actividad quinasa (re152)	clspngen → clspn mRNA	re1160	0,1	Estimado
NDC80 → CENPE	re1129	180	https://doi.org/10.1002/cm.21562	dbf4gen → dbf4 mRNA	re1161	0,1	Estimado
APC/C → Mitosis	re1130	1	Estimado	fosgen → fos mRNA	re1162	0,1	Estimado
RANGAP1 → MICROTUBULE	re1134	0,01	Estimado	gadd45bgen → gadd45b mRNA	re1164	0,1	Estimado
COHESIN → INCENP	re1135	72,91	Estimado re1082	gadd45ggen → gadd45g mRNA	re1165	0,1	Estimado
MNAT1 → CCNH	re1395	1,35	Estimado re733	gmnnngen → gmnn mRNA	re1166	0,1	Estimado
CDK7 → CCNB3/CDK1 Complex	re1442	5,8	10.1016/j.molcel.2008.10.022	jungen → jun mRNA	re1167	0,1	Estimado
CDK7 → CCNE2/CDK2 Complex	re1443	5,8	10.1016/j.molcel.2008.10.022	mapk1gen → mapk1 mRNA	re1168	0,1	Estimado
CCNA2 → CCNB3/CDK1 Complex	re1455	0,01	10.4161/cc.9.4.10732	mapk3gen → mapk3 mRNA	re1169	0,1	Estimado
MOB1B → LATS1	re1462	0,01	Estimado	mdm2gen → mdm2 mRNA	re1170	0,1	https://doi.org/10.1186/1752-0509-2-75
PPP3R1 → PPP2CA	re1474	0,2	Estimado re1421	mdm2gen → mdm2 mRNA	re1170	0,36	https://doi.org/10.1186/1752-0509-2-75
TGFB1 → PPP3R1	re1475	2,7	Estimado re1396	mnat1gen → mnat1 mRNA	re1171	0,1	Estimado
MNAT1 → CDK7	re1476	0,01	Estimado re1455	mob1bgen → mob1b mRNA	re1240	0,1	Estimado
TGFB1 → TGFB2	re1477	4E-07	doi: 10.1016/j.bpj.2008.11.050	net1gen → net1 mRNA	re1242	0,1	Estimado
TGFB2 → TGFB2	re1478	4E-07	doi: 10.1016/j.bpj.2008.11.050	npatgen → npat mRNA	re1243	0,1	Estimado
TGFB3 → TGFB2	re1479	4E-07	doi: 10.1016/j.bpj.2008.11.050	npm1gen → npm1 mRNA	re1244	0,1	Estimado
SFN → TP53	re1480	0,01	Estimado	ppp2cagen → ppp2ca mRNA	re1245	0,1	Estimado
TGFB1 → TGFB1	re1482	4E-07	Estimado	ppp3r1gen → ppp3r1 mRNA	re1246	0,1	Estimado
CCNA2 → CCNE2/CDK2 Complex	re1485	0,03	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011	prkdcgen → prkdc mRNA	re1247	0,1	Estimado
CCNH → CDK7	re1486	0,15	Estimado re1379	rps6kb1gen → rps6kb1 mRNA	re1248	0,1	Estimado
DBF4 → CDC7	re1487	0,01	Estimado	skp2gen → skp2 mRNA	re1250	0,1	Estimado
XRCC6 → PRKDC	re1488	0,01	Estimado	smad2gen → smad2 mRNA	re1251	0,1	Estimado
NPAT → S phase	re1489	1	Estimado	smad3gen → smad3 mRNA	re1252	0,1	Estimado

CCNE2/CDK2Complex → S phase	re1490	1	Estimado	smad4gen → smad4 mRNA	re1253	0,1	Estimado
CCNB3/CDK1Complex → G2/M transition	re1491	1	Estimado	tgfb1gen → tgfb1 mRNA	re1255	0,1	Estimado
TP53 → Apoptosis	re1492	1	Estimado	tgfb2gen → tgfb2 mRNA	re1256	0,1	Estimado
CONDENSINI → chromosome segregation	re1494	1	Estimado	tgfb3gen → tgfb3 mRNA	re1257	0,1	Estimado
CLSPN → ATR	re1495	60	Estimado re1423	tgfbr1gen → tgfbr1 mRNA	re1258	0,1	Estimado
CDKN1A → G1 phase	re1498	1	Estimado	tgfbr2gen → tgfbr2 mRNA	re1259	0,1	Estimado
CDC14A → cytokinesis	re1499	1	Estimado	xrcc6gen → xrcc6 mRNA	re1260	0,1	Estimado
CCNE2/CDK2Complex → G1/S transition	re1504	1	Estimado	cdca3gen → cdca3 mRNA	re1262	0,1	Estimado
ATM → DNA damage checkpoint	re1506	1	Estimado	h2afxgen → h2afx mRNA	re1263	0,1	Estimado
BIRC5 → AURKB	re1507	1	Estimado re636	rad17gen → rad17 mRNA	re1264	0,1	Estimado
TP53 → GADD45G	re1508	0,003	Estimado re6	mapre1gen → mapre1 mRNA	re1265	0,1	Estimado
LATS1 → CDC14A	re1513	500	re1467	med13gen → med13 mRNA	re1267	0,1	Estimado
ATR → DNA damage checkpoint	re1514	1	Estimado	tfiihgen → tfiih mRNA	re1269	0,1	Estimado
CDC45 → MCM COMPLEX	re1528	396	10.1371/journal.pcbi.1000783	tfdp2gen → tfdp2 mRNA	re1271	0,1	Estimado
CDC6 → MCM COMPLEX	re1530	360	10.1371/journal.pcbi.1000783	tfdp1gen → tfdp1 mRNA	re1348	0,1	Estimado
CDC6 → origin of replication recognition complex	re1533	1	Estimado	tbpgen → tbp mRNA	re1355	0,1	Estimado
CDT1 → MCM COMPLEX	re1536	720	10.1371/journal.pcbi.1000783	med12gen → med12 mRNA	re1360	0,1	Estimado
originofreplicationrecognitioncomplex → DNA replication	re1539	1	Estimado	rnapolimerasallgen → rna polimerasa II mRNA	re1515	0,1	Estimado
CONDENSINI → DNA topoisomerase (ATP-hydrolysing)	re637	1	Estimado	histonedecetylasegen → histone deacetylase mRNA	re1518	0,1	Estimado
DNA topoisomerase (ATP-hydrolysing) → chromosome condensation	re643	1	Estimado	mcmcomplexgen → mcm complex mRNA	re1525	0,1	Estimado
PLK1 → ESPL1	re647	3	Estimación de actividad quinasa (re152)	originofreplicationrecognitioncomplexgen → origin of replication recognition complex mRNA	re1531	0,1	Estimado
COHESIN → chromosome condensation	re649	1	Estimado	RNApolimeraselltranscriptionfactorgen → RNA polymerase II transcription factor mRNA	re1540	0,1	Estimado
PLK1 → MICROTUBULE	re804	3	Estimación de actividad quinasa (re152)	cdkn2amRNA → CDKN2A	re3	0,1	Estimado
KIF2C → MICROTUBULE	re805	1	Estimado	foxm1mRNA → FOXM1	re14	0,1	Estimado
MICROTUBULE → COHESIN	re823	180	re1047	nek2mRNA → NEK2	re15	0,1	Estimado
PLK1 → ESPL1	re824	3	Estimación de actividad quinasa (re152)	cdkn1amRNA → CDKN1A	re16	0	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
MICROTUBULE → Spindle assembly	re828	1	Estimado	cdkn1bmRNA → CDKN1B	re17	0,48	10.1016/j.cels.2016.01.001
DYNACTINCOMPLEX → Spindle assembly	re891	1	Estimado	PLK1mRNA → PLK1	re18	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ; https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.03.038 ;
minus-end-directedkinesinATPase → MICROTUBULE	re894	1	Estimado	cdc25bmRNA → CDC25B	re19	0,1	Estimado
MAD2L1 → Mitotic spindle checkpoint	re895	1	Estimado	cdk4mRNA → CDK4	re20	0,1	Estimado

NUMA1 → Mitosis	re896	1	Estimado	ccna2mRNA → CCNA2	re21	0,1	Estimado
COHESIN → chromosome breakage	re897	1	Estimado	ccnb1mRNA → CCNB	re22	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
KIF2C → Spindle assembly	re899	1	Estimado	cdk1mRNA → CDK1	re23	0,1	Estimado
NDC80 → ZWINT	re1092	180	https://doi.org/10.1002/cm.21562	ccna1mRNA → CCNA1	re54	0,1	Estimado
ZWILCH → MAD2L1	re1093	1	Estimado	cdk2mRNA → CDK2	re55	0,1	Estimado
KNL1 → NDC80	re1119	1	Estimado	fzr1mRNA → FZR1	re56	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
CENPE → MAD2L1	re1121	1	Estimado	akt1mRNA → AKT1	re57	0,1	Estimado
KIF2C → Kinetochore assembly	re1128	1	Estimado	gsk3bmRNA → GSK3B	re68	0,1	Estimado
RANBP1 → MICROTUBULE	re1131	1	Estimado	btrcmRNA → BTRC	re69	0,1	Estimado
COHESIN → Kinetochore assembly	re1132	1	Estimado	skp1mRNA → SKP1	re70	0,1	Estimado
CENPO → PLK1	re1133	1	Estimado	cul1mRNA → CUL1	re71	0,1	Estimado
CDC14A → TP53	re1437	0,1	Estimado	rbx1mRNA → RBX1	re72	0,1	Estimado
SKP2 → CDKN1B	re1460	0,108	sec 10.1186/1752-0509-5-3	fbxo7mRNA → FBXO7	re73	0,1	Estimado
CCNB3/CDK1Complex → G2 phase	re1493	1	Estimado	fbxo5mRNA → FBXO5	re74	0,18	10.1016/j.cels.2016.01.001
APC/C → exit from mitosis	re1496	1	Estimado	slkmRNA → SLK	re75	0,1	Estimado
NPM1 → centriole duplication	re1497	1	Estimado	dlgap5mRNA → DLGAP5	re94	0,1	Estimado
BUB1 → Mitotic spindle checkpoint	re1500	1	Estimado	aurkamRNA → AURKA	re95	0,1	Estimado
AURKB → Kinetochore assembly	re1510	1	Estimado	kif20amRNA → KIF20A	re96	0,1	Estimado
BUB1B → Mitotic spindle checkpoint	re1512	1	Estimado	cenpamRNA → CENPA	re97	0	http://hdl.handle.net/10379/5129
RNApolymerseltranscriptionf actor → polymerase II transcription	re1545	1	Estimado	cenpfmRNA → CENPF	re98	0,1	Estimado
FOXM1 → FOXM1	re24	0,1	Estimado	pkmyt1mRNA → PKMYT1	re99	0,1	Estimado
NEK2 → NEK2	re25	0,1	Estimado	wee1mRNA → WEE1	re100	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
CDKN1A → CDKN1A	re26	1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	rb1mRNA → RB1	re101	0	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011
CDKN1B → CDKN1B	re27	1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	cdc25cmRNA → CDC25C	re102	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011 ;
PLK1 → PLK1	re28	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	apcmRNA → APC	re144	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
CDC25B → CDC25B	re29	0,1	Estimado	e2fmRNA → E2F	re200	0,1	Estimado
CDK4 → CDK4	re30	0,1	Estimado	Cdc20mRNA → CDC20	re216	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ; https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.03.038 ;
CCNA2 → CCNA2	re31	0,1	Estimado	aurkbmRNA → AURKB	re217	0,1	Estimado

CCNB → CCNB1	re32	0,1	Estimado	pttg1mRNA → PTTG1	re218	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ; https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.03.038 ;
CCNB → sa54_degraded	re43	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	espl1mRNA → ESPL1	re219	0	https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.03.038
CCNB3/CDK1Complex → sa59_degraded	re46	1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	DNAtopoisomerasemRNA → DNA topoisomerase (ATP-hydrolysing)	re533	0,1	Estimado
CCNA1 → sa64_degraded	re112	0,1	Estimado	cohesinmRNA → COHESIN	re536	0,1	Estimado
CDK2 → sa65_degraded	re113	0,1	Estimado	pkamRNA → PKA	re546	0,1	Estimado
FZR1 → sa68_degraded	re115	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	stk4mRNA → STK4	re570	0,1	Estimado
FBXO5 → sa76_degraded	re117	0,06	10.1016/j.cels.2016.01.001	parp1mRNA → PARP1	re572	0,1	Estimado
WEE1 → sa151_degraded	re118	1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011	condensinImRNA → CONDENSIN I	re580	0,1	Estimado
AKT1 → sa69_degraded	re120	0,1	Estimado	histoneH3mRNA → HISTONE H3	re616	0,1	Estimado
BTRC → sa71_degraded	re122	0,1	Estimado	lats1mRNA → LATS1	re676	0,1	Estimado
SKP1 → sa72_degraded	re123	0,1	Estimado	lats2mRNA → LATS2	re677	0,1	Estimado
SCFCOMPLEX → csa1_degraded	re125	0,1	Estimado	dyrk1amRNA → DYRK1A	re678	0,1	Estimado
CUL1 → sa73_degraded	re126	0,1	Estimado	ccndmRNA → CCND	re679	0,1	Estimado
RBX1 → sa74_degraded	re127	0,1	Estimado	lin37mRNA → LIN37	re680	0,1	Estimado
FBXO7 → sa75_degraded	re128	0,1	Estimado	lin9mRNA → LIN9	re681	0,1	Estimado
WEE1 → sa113_degraded	re129	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	lin54mRNA → LIN54	re682	0,1	Estimado
RB1 → sa112_degraded	re130	0,1	Estimado	lin52mRNA → LIN52	re683	0,1	Estimado
CDC25C → sa109_degraded	re131	0,2	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011 ;	rbbp4mRNA → RBBP4	re684	0,1	Estimado
SLK → sa77_degraded	re134	0,1	Estimado	cdk6mRNA → CDK6	re686	0,1	Estimado
DLGAP5 → sa119_degraded	re136	0,1	Estimado	muvbmRNA → MUVB	re687	0,1	Estimado
AURKA → sa118_degraded	re137	0,1	Estimado	dreamcomplexmRNA → DREAM COMPLEX	re688	0,1	Estimado
KIF20A → sa117_degraded	re138	0,1	Estimado	rbl2mRNA → RBL2	re689	0,1	Estimado
CENPA → sa116_degraded	re139	0,1	Estimado	ccne1mRNA → CCNE	re690	0,1	Estimado
CENPF → sa115_degraded	re140	0,1	Estimado	rbl1mRNA → RBL1	re691	0,1	Estimado
PKMYT1 → sa114_degraded	re141	0,1	Estimado	mybl2mRNA → MYBL2	re692	3	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011
APC → APC/C	re145	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	esr1mRNA → ESR1	re693	0,1	Estimado
APC/C → csa2_degraded	re150	0,2	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	birc5mRNA → BIRC5	re694	0,1	Estimado
APC/C → csa3_degraded	re151	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	histoneH1mRNA → HISTONE H1	re741	0,1	Estimado
PLK1 → sa183_degraded	re160	0,01	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ; https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.03.038 ;	tp53mRNA → TP53	re745	0,01	https://doi.org/10.1186/1752-0509-2-75 ; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011 ;

CENPA/KIF20AComplex → sa199_degraded	re165	0,1	Estimado	mad21l1mRNA → MAD2L1	re770	0,1	Estimado
DLGAP/FBXO7Complex → sa207_degraded	re166	0,1	Estimado	kif2cmRNA → KIF2C	re771	0,1	Estimado
DLGAP5 → sa204_degraded	re167	0,1	Estimado	wapl1mRNA → WAPL	re772	0,1	Estimado
E2 → Complex 2	re172	1	Estimado	pp2amRNA → PP2A	re773	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
CCNB → sa221_degraded	re175	1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	nipblmRNA → NIPBL	re774	0,1	Estimado
CCNB3/CDK1Complex → sa198_degraded	re181	1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	pds5bmRNA → PDS5B	re775	0,1	Estimado
PROTEASOMEENDOPEPTIDASE COMPLEX → sa218_degraded	re183	0,1	Estimado	pcnamRNA → PCNA	re777	0,1	Estimado
Complex2 → csa4_degraded	re184	0,1	Estimado	bub1mRNA → BUB1	re778	0,1	Estimado
APC → sa186_degraded	re185	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	microtubulemRNA → MICROTUBULE	re779	0,1	Estimado
LAMININ → Laminin complex	re191	1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	sgo1mRNA → SGO1	re780	0,1	Estimado
LAMININ → sa222_degraded	re192	0,1	Estimado	mau2mRNA → MAU2	re781	0,1	Estimado
Laminincomplex → csa6_degraded	re193	0,1	Estimado	esco1mRNA → ESCO1	re782	0,1	Estimado
Laminincomplex → csa9_degraded	re196	0,1	Estimado	esco2mRNA → ESCO2	re783	0,1	Estimado
AURKB → sa283_degraded	re223	0,1	Estimado	mx1mRNA → MXD1	re839	0,1	Estimado
37694 → sa273_degraded	re228	0,1	Estimado	mad1l1mRNA → MAD1L1	re840	0,1	Estimado
CDC25C → sa194_degraded	re231	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011 ;	bub3mRNA → BUB3	re841	0,1	Estimado
E2 → sa146_degraded	re514	0,1	Estimado	bub1bmRNA → BUB1B	re842	0,1	Estimado
RB1 → sa206_degraded	re522	0,1	Estimado	zw10mRNA → ZW10	re843	0,1	Estimado
FOXM1 → sa197_degraded	re523	0,1	Estimado	numa1mRNA → NUMA1	re844	0,1	Estimado
CDKN2A → s4	re524	0,1	Estimado	tpx2mRNA → TPX2	re845	0,1	Estimado
E2F → sa251_degraded	re525	0,1	Estimado	dynactincomplexmRNA → DYNAMACTIN COMPLEX	re847	0,1	Estimado
CDC20/AURKBComplex → csa46_degraded	re527	0,1	Estimado	cytoplasmicdyneinmRNA → CYTOPLASMIC DYNEIN	re848	0,1	Estimado
CDC20 → sa290_degraded	re529	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ; https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.03.038 ;	minus-end-directedkinesinATPaseRNA → minus-end-directed kinesin ATPase	re893	0,1	Estimado
CDC20 → sa282_degraded	re530	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ; https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.03.038 ;	mis12mRNA → MIS12	re933	0	Estimado; http://dx.doi.org/10.1016/j.mbs.2014.01.005 ;
PTTG1 → sa284_degraded	re539	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ; https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.03.038 ;	spc24mRNA → SPC24	re950	0,1	Estimado
ESPL1 → sa285_degraded	re540	0,1	Estimado; https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.03.038 ;	spc25mRNA → SPC25	re951	0,1	Estimado
PKA → sa659_degraded	re544	0,1	Estimado	ttkmRNA → TTK	re952	0,1	Estimado
CONDENSINI → sa118_degraded	re608	0,1	Estimado	zwilchmRNA → ZWILCH	re985	0,1	Estimado
PARP1 → sa114_degraded	re612	0,1	Estimado	cenpemRNA → CENPE	re990	0,1	Estimado
STK4 → sa113_degraded	re613	0,1	Estimado	cenpwmRNA → CENPW	re994	0,1	Estimado
HISTONEH3/CONDENSINIComplex → csa14_degraded	re619	0,1	Estimado	cenpcmRNA → CENPC	re997	0,1	Estimado
CASPASE → sa253_degraded	re633	0,1	Estimado	cdca8mRNA → CDCA8	re1008	0,1	Estimado

PARP1 → sa259_degraded	re634	0,1	Estimado	incenpmRNA → INCENP	re1011	0,1	Estimado
PARP1/CONDENSINIComplex → csa24_degraded	re655	0,1	Estimado	daxxmRNA → DAXX	re1016	0,1	Estimado
RBL2/CCNE1Complex → csa60_degraded	re699	0,1	Estimado	zwintmRNA → ZWINT	re1021	0,1	Estimado
RBL2 → sa816_degraded	re700	0,1	Estimado	cenphmRNA → CENPH	re1027	0,1	Estimado
CCNE → sa817_degraded	re701	0,1	Estimado	cenpimRNA → CENPI	re1028	0,1	Estimado
RBL2 → sa839_degraded	re705	0,1	Estimado	cenpbmRNA → CENPB	re1034	0,1	Estimado
MYBL2 → sa819_degraded	re706	0,12	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011	kn1mRNA → KNL1	re1039	0,1	Estimado
DYRK1A → sa805_degraded	re707	0,1	Estimado	ndc80mRNA → NDC80	re1044	0,1	Estimado
CCND → sa806_degraded	re708	0,1	Estimado	cenpkmRNA → CENPK	re1049	0,1	Estimado
MUVB/MYBL2Complex → csa58_degraded	re709	0,1	Estimado	cenptmRNA → CENPT	re1054	0,1	Estimado
CDK6 → sa813_degraded	re710	0,1	Estimado	cenpnmRNA → CENPN	re1064	0,1	Estimado
LIN37 → sa807_degraded	re711	0,1	Estimado	cenplmRNA → CENPL	re1071	0,1	Estimado
LIN9 → sa808_degraded	re712	0,1	Estimado	cenpmmRNA → CENPM	re1076	0,1	Estimado
LIN54 → sa809_degraded	re713	0,1	Estimado	cenpomRNA → CENPO	re1087	0,1	Estimado
LIN52 → sa810_degraded	re714	0,1	Estimado	ranbp1mRNA → RANBP1	re1097	0,1	Estimado
RBBP4 → sa811_degraded	re715	0,1	Estimado	rangap1mRNA → RANGAP1	re1098	0,1	Estimado
MUVB → sa815_degraded	re716	0,1	Estimado	nuf2mRNA → NUF2	re1107	0,1	Estimado
MuvBcorecomplex → csa59_degraded	re717	0,1	Estimado	xpo1mRNA → XPO1	re1115	0,1	Estimado
RBL2/MUVBComplex → csa62_degraded	re718	0,1	Estimado	oip5mRNA → OIP5	re1124	0,1	Estimado
DREAMCOMPLEX → sa814_degraded	re719	0,1	Estimado	atmmRNA → ATM	re1137	0,1	Estimado
MUVB-DREAMComplex → csa61_degraded	re720	0,1	Estimado	atrmRNA → ATR	re1172	0,1	Estimado
LATS1 → sa803_degraded	re721	0,1	Estimado	brca1mRNA → BRCA1	re1173	0,1	Estimado
LATS2 → sa804_degraded	re722	0,1	Estimado	ccncmRNA → CCNC	re1174	0,1	Estimado
RBL1 → sa818_degraded	re723	0,1	Estimado	ccnhmRNA → CCNH	re1177	0,1	Estimado
COHESIN → sa656_degraded	re724	0,1	Estimado	cdc14amRNA → CDC14A	re1178	0,1	Estimado
COHESIN → sa651_degraded	re725	0,1	Estimado	cdc25amRNA → CDC25A	re1179	0,1	Estimado
LIN52 → sa810_degraded	re727	0,1	Estimado	cdc45mRNA → CDC45	re1180	0,1	Estimado
DYRK1A → sa805_degraded	re730	0,1	Estimado	cdc6mRNA → CDC6	re1181	0,1	Estimado
PPP1 → sa250_degraded	re738	0,1	Estimado	cdc7mRNA → CDC7	re1182	0,1	Estimado
PPP1 → sa248_degraded	re739	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	cdk7mRNA → CDK7	re1183	0,1	Estimado
HISTONEH1 → sa266_degraded	re742	0,1	Estimado	cdk8mRNA → CDK8	re1184	0,1	Estimado
HISTONEH1 → sa267_degraded	re743	0,1	Estimado	cdkn1cmRNA → CDKN1C	re1185	0,1	Estimado
TP53 → sa875_degraded	re746	2,97	https://doi.org/10.1186/1752-0509-2-75	cdkn2cmRNA → CDKN2C	re1187	0,1	Estimado
ESR1 → sa820_degraded	re747	0,1	Estimado	cdkn2bmRNA → CDKN2B	re1188	0,1	Estimado
BIRC5 → sa821_degraded	re748	0,1	Estimado	cdkn2dmRNA → CDKN2D	re1189	0,1	Estimado
ESCO1/PCNAComplex → csa63_degraded	re785	0,1	Estimado	cdt1mRNA → CDT1	re1190	0,1	Estimado
ESCO1 → sa922_degraded	re786	0,1	Estimado	chek1mRNA → CHEK1	re1191	0,1	Estimado
PCNA → sa917_degraded	re787	0,1	Estimado	chek2mRNA → CHEK2	re1192	0,1	Estimado

DNATOPOISOMERASA/PCNACo mplex → csa64_degraded	re789	0,1	Estimado	chfrmRNA → CHFR	re1193	0,1	Estimado
ESCO2 → sa923_degraded	re790	0,1	Estimado	clspnmRNA → CLSPN	re1194	0,1	Estimado
PDS5B/COHESINComplex → csa65_degraded	re791	0,1	Estimado	dbf4mRNA → DBF4	re1195	0,1	Estimado
WAPL → sa912_degraded	re793	0,1	Estimado	fosmRNA → FOS	re1196	0,1	Estimado
PDS5B → sa915_degraded	re794	0,1	Estimado	gadd45amRNA → GADD45A	re1197	0,1	Estimado
MAU2 → sa921_degraded	re795	0,1	Estimado	gadd45bmRNA → GADD45B	re1198	0,1	Estimado
SGO1 → sa920_degraded	re796	0,1	Estimado	gadd45gmRNA → GADD45G	re1199	0,1	Estimado
MICROTUBULE → sa919_degraded	re797	0,1	Estimado	gmnmRNA → GMNN	re1200	0,1	Estimado
BUB1 → sa918_degraded	re798	0,1	Estimado	junmRNA → JUN	re1201	0,1	Estimado
PP2A → sa913_degraded	re807	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	mapk1mRNA → MAPK1	re1202	0,1	Estimado
NIPBL → sa914_degraded	re808	0,1	Estimado	mapk3mRNA → MAPK3	re1203	0,1	Estimado
KIF2C → sa911_degraded	re809	0,1	Estimado	mdm2mRNA → MDM2	re1204	1782	https://doi.org/10.1186/1752-0509-2-75
MAD2L1 → sa910_degraded	re810	0,1	Estimado	mnat1mRNA → MNAT1	re1205	0,1	Estimado
DNATOPOISOMERASA/PDS5B → csa66_degraded	re811	0,1	Estimado	mob1bmRNA → MOB1B	re1273	0,1	Estimado
CONDENSINI → sa675_degraded	re812	0,1	Estimado	mycmRNA → MYC	re1274	0,1	Estimado
HISTONEH3 → sa680_degraded	re813	0,1	Estimado	net1mRNA → NET1	re1275	0,1	Estimado
NUMA1 → sa982_degraded	re850	0,1	Estimado	npatmRNA → NPAT	re1276	0,1	Estimado
ZW10 → sa981_degraded	re851	0,1	Estimado	npm1mRNA → NPM1	re1278	0,1	Estimado
BUB1B → sa980_degraded	re852	0,1	Estimado	ppp2camRNA → PPP2CA	re1279	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
BUB3 → sa979_degraded	re853	0,1	Estimado	ppp3r1mRNA → PPP3R1	re1280	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
MAD1L1 → sa978_degraded	re854	0,1	Estimado	prkdcRNA → PRKDC	re1281	0,1	Estimado
MXD1 → sa977_degraded	re855	0,1	Estimado	rps6kb1mRNA → RPS6KB1	re1282	0,1	Estimado
DYNACTINCOMPLEX → sa985_degraded	re856	0,1	Estimado	sfnmRNA → SFN	re1283	0,1	Estimado
CYTOPLASMICDYNEIN → sa986_degraded	re857	0,1	Estimado	skp2mRNA → SKP2	re1284	0,24	10.1016/j.cels.2016.01.001
TPX2 → sa983_degraded	re860	0,1	Estimado	smad2mRNA → SMAD2	re1285	0,1	Estimado; doi: 10.1016/j.bpj.2008.11.050 ;
Bub/Mad/cdc20Complex → csa69_degraded	re865	0,1	Estimado	smad3mRNA → SMAD3	re1286	0,1	Estimado
DYNACTINCOMPLEX/ZW10Complex → csa71_degraded	re866	0,1	Estimado	smad4mRNA → SMAD4	re1287	0,1	Estimado; doi: 10.1016/j.bpj.2008.11.050 ;
NUMA1/TPX2 → csa70_degraded	re867	0,1	Estimado	tgfb1mRNA → TGFB1	re1289	0,1	Estimado
DYNACTINCOMPLEX/NUMA1Complex → csa72_degraded	re869	0,1	Estimado	tgfb2mRNA → TGFB2	re1290	0,1	Estimado
CYTOPLASMICDYNEIN/NUMA1Complex → csa73_degraded	re870	0,1	Estimado	tgfb3mRNA → TGFB3	re1291	0,1	Estimado
MICROTUBULE/CYTOPLASMICDYNEINComplex → csa74_degraded	re873	0,1	Estimado	tgfbr1mRNA → TGFBR1	re1292	0,1	Estimado; doi: 10.1016/j.bpj.2008.11.050 ;
MXD1/MAD1L1Complex → csa75_degraded	re874	0,1	Estimado	tgfbr2mRNA → TGFBR2	re1293	0,1	Estimado; doi: 10.1016/j.bpj.2008.11.050 ;
PTTG1 → sa1023_degraded	re876	0,1	Estimado	xrcc6mRNA → XRCC6	re1294	0,1	Estimado

NEK2 → sa1026_degraded	re879	1	Estimado y modificado	zbtb17mRNA → ZBTB17	re1295	0,1	Estimado
MIS12 → sa1051_degraded	re972	0,1	Estimado; http://dx.doi.org/10.1016/j.mbs.2014.01.005 ;	cdca3mRNA → CDCA3	re1296	0,1	Estimado
SPC24 → sa1057_degraded	re978	0,1	Estimado	h2afxmRNA → H2AFX	re1297	0,1	Estimado
SPC25 → sa1059_degraded	re979	0,1	Estimado	rad17mRNA → RAD17	re1298	0,1	Estimado
TTK → sa1060_degraded	re980	0,1	Estimado	mapre1mRNA → MAPRE1	re1299	0,1	Estimado
ZWILCH → sa1062_degraded	re986	0,1	Estimado	med13mRNA → MED13	re1301	0,1	Estimado
ZW10/ZWILCHComplex → csa76_degraded	re987	0,1	Estimado	tfiihmRNA → TFIIH	re1303	0,1	Estimado
CENPE → sa1038_degraded	re991	0,1	Estimado	tfdp2mRNA → TFDP2	re1305	0,1	Estimado
CENPW → sa1047_degraded	re995	0,1	Estimado	histonemRNA → HISTONE	re1306	0,1	Estimado
CENPC → sa1037_degraded	re998	0,1	Estimado	tfdp1mRNA → TFDP1	re1349	0,1	Estimado
CENPW/CENPCCComplex → csa78_degraded	re1000	0,1	Estimado	tbpmRNA → TBP	re1356	0,1	Estimado
CENPE/MICROTUBULEComplex → csa77_degraded	re1001	0,1	Estimado	med12mRNA → MED12	re1361	0,1	Estimado
CENPF/CENPEComplex → csa79_degraded	re1002	0,1	Estimado	rnapolimerasallmRNA → RNA POLIMERASA II	re1516	0,1	Estimado
CDCA8 → sa1035_degraded	re1009	0,1	Estimado	histonedeadacetylaseRNA → HISTONE DEACETLASE	re1519	0,1	Estimado
INCENP → sa1049_degraded	re1012	0,1	Estimado	mcmcomplexmRNA → MCM COMPLEX	re1526	0,1	Estimado
INCENP/CDCA8 → csa80_degraded	re1013	0,1	Estimado	originofreplicationrecognitioncomplex RNA → origin of replication recognition complex	re1532	0,1	Estimado
DAXX → sa1048_degraded	re1017	0,1	Estimado	RNApolimeraselltranscriptionfactorRNA → RNA polymerase II transcription factor	re1541	0,1	Estimado
CENPC/DAXXComplex → csa81_degraded	re1019	0,1	Estimado	AURKB → COHESIN	re887	1	Estimado
ZWINT → sa1063_degraded	re1022	0,1	Estimado	CDKN1A → CDK4	re500	0,03	doi:10.1016/j.biosystems.2008.05.016; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011 ;
ZWINT/DYNACTINComplex → csa82_degraded	re1023	0,1	Estimado	APC/C → AURKB	re511	1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
CENPH → sa1039_degraded	re1029	0,1	Estimado	nek2gen → nek2 mRNA	re5	0,1	Estimado
CENPI → sa1040_degraded	re1030	0,1	Estimado	cdkn1bgen → cdkn1b mRNA	re7	0,1	Estimado
CENPH/CENPICComplex → csa83_degraded	re1031	0,1	Estimado	cdc25bgen → cdc25b mRNA	re9	0,1	Estimado
CENPB → sa1036_degraded	re1035	0,1	Estimado	cenpfgen → cenpf mRNA	re87	0,1	Estimado
CENPB/CENPACComplex → csa84_degraded	re1036	0,1	Estimado	cenpagen → cenpa mRNA	re88	0,1	Estimado
KNL1 → sa1050_degraded	re1040	0,1	Estimado	esr1gen → esr1 mRNA	re674	0,1	Estimado
KNL1/MICROTUBULEComplex → csa85_degraded	re1041	0,1	Estimado	PLK1gen → PLK1 mRNA	re8	0,1	Estimado
NDC80 → sa1052_degraded	re1045	0,1	Estimado	ccnb1gen → ccnb1 mRNA	re12	0,1	https://doi.org/10.1038/s41598-017-02240-y
COHESIN/NDC80Complex → csa86_degraded	re1046	0,1	Estimado	aurkagen → aurka mRNA	re90	0,1	Estimado
CENPK → sa1041_degraded	re1050	0,1	Estimado	ccna2gen → ccna2 mRNA	re11	0,02	Estimado https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011

NDC80/CENPKComplex → csa87_degraded	re1051	0,1	Estimado	cdkn1agen → cdkn1a mRNA	re6	0	10.1016/j.biosystems.2008.05.016 https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011
CENPT → sa1046_degraded	re1055	0,1	Estimado	CCNB3/CDK1Complex → CCNB3/CDK1 Complex	re44	10	10.1016/s0301-4622(98)00132-X; https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ;
CENPA/CENPTComplex → csa88_degraded	re1056	0,1	Estimado	GSK3B → sa70_degraded	re121	0,2	Estimado
NDC80/MIS12Complex → csa89_degraded	re1059	0,1	Estimado	CCND → CCND	re1448	0,72	10.1186/1750-1326-5-7
CENPA/CENPHComplex → csa91_degraded	re1061	0,1	Estimado	CDC25A → CDC25A	re1445	0,04	sec 10.1186/1752-0509-5-3
CENPN → sa1044_degraded	re1065	0,1	Estimado	cdc25cgen → cdc25c mRNA	re83	0,1	Estimado
CENPA/CENPNComplex → csa92_degraded	re1066	0,1	Estimado	PLK1 → PLK1	re142	66	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ; 10.1039/c0mb00004c;
KNL1/MIS12Complex → csa93_degraded	re1068	0,1	Estimado	e2fgen → e2f mRNA	re199	0	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011
CENPL → sa1042_degraded	re1072	0,1	Estimado	CCNB3/CDK1Complex → CCNB3/CDK1 Complex	re82	0,1	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011 ; https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
CENPA/CENPLComplex → csa94_degraded	re1073	0,1	Estimado	DLGAP5 → DLGAP5	re161	66	https://doi.org/10.1074/jbc.M111.312090 ; Estimado;
CENPM → sa1043_degraded	re1077	0,1	Estimado	CONDENSINI → CONDENSINI	re630	66	https://doi.org/10.1074/jbc.M111.312090 ; Estimado;
CENPA/CENPMComplex → csa95_degraded	re1078	0,1	Estimado	TP53 → TP53	re1392	0	Estimado
CENPA/MIS12Complex → csa96_degraded	re1080	0,1	Estimado	AURKB → AURKB	re1384	0,2	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
CENPO → sa1045_degraded	re1088	0,1	Estimado	RPS6KB1 → RPS6KB1	re1421	0,2	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
CENPO → sa1294_degraded	re1089	0,1	Estimado	CCNB → CCNB	re41	3	Estimación de actividad quinasa (re152)
CENPA → sa1289_degraded	re1091	0,1	Estimado	FOXM1 → FOXM1	re154	3	Estimación de actividad quinasa (re152)
RANBP1 → sa1055_degraded	re1099	0,1	Estimado	COHESIN → COHESIN	re543	3	Estimación de actividad quinasa (re152)
RANGAP1 → sa1056_degraded	re1100	0,1	Estimado	KIF2C → KIF2C	re801	3	Estimación de actividad quinasa (re152)
NUF2 → sa1053_degraded	re1108	0,1	Estimado	CENPO → CENPO	re1090	3	Estimación de actividad quinasa (re152)
XPO1 → sa1061_degraded	re1116	0,1	Estimado	WEE1 → WEE1	re111	0	sec 10.1186/1752-0509-5-3
OIP5 → sa1054_degraded	re1125	0,1	Estimado	BUB1B → BUB1B	re878	72,9	https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.067 ; Estimación de actividad quinasa (re152);

ATM → sa137_degraded	re1138	0,1	Estimado	CDC25C → CDC25C	re152	3	10.1021/bi702134c;https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733; https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733;https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011;
ATR → sa138_degraded	re1206	0,1	Estimado	TGFBR1 → TGFBR1	re1390	2,7	Estimado re1396
BRCA1 → sa139_degraded	re1207	0,1	Estimado	SMAD2 → SMAD2	re1396	2688	doi: 10.1016/j.bpj.2008.11.050
CCNC → sa140_degraded	re1208	0,1	Estimado	cdkn2bgen → cdkn2b mRNA	re1153	0,1	Estimado
CDC14A → sa144_degraded	re1212	0,1	Estimado	RB1 → RB1	re198	2	10.1111/j.1742-4658.2009.07473.x
CDC25A → sa145_degraded	re1213	0,1	Estimado	foxm1gen → foxm1 mRNA	re4	0	Estimado; https://doi.org/10.1016/j.biostems.2010.11.011;
CDC45 → sa146_degraded	re1214	0,1	Estimado	ccne1gen → ccne1 mRNA	re671	0	Estimado; https://doi.org/10.1016/j.biostems.2010.11.011;
CDC6 → sa147_degraded	re1215	18	10.1371/journal.pcbi.1000783	DNA topoisomerase(ATP-hydrolysing) → DNA topoisomerase (ATP-hydrolysing)	re628	72,9	https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.067
CDC7 → sa148_degraded	re1216	0,1	Estimado	INCENP → INCENP	re1082	72,9	https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.067
CDK7 → sa149_degraded	re1217	0,1	Estimado	CENPE → CENPE	re1432	72,9	https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.067
CDK8 → sa150_degraded	re1218	0,1	Estimado	CENPA → CENPA	re1085	72,9	https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.067; https://doi.org/10.1074/jbc.M111.312090;
CDKN1C → sa151_degraded	re1219	1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	Laminincomplex → Laminin complex	re195	1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
CDKN2B → sa152_degraded	re1220	0,1	Estimado	PPP1 → PPP1	re197	4	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
CDKN2C → sa153_degraded	re1221	0,1	Estimado	NUCLEARPORE → NUCLEAR PORE	re201	1	Estimado
CDKN2D → sa154_degraded	re1222	0,1	Estimado	HISTONEH1 → HISTONE H1	re209	1	Estimado
CDT1 → sa155_degraded	re1223	0,1	Estimado	PARP1 → PARP1	re632	1	Estimado
CHEK1 → sa156_degraded	re1224	0,1	Estimado	NUMA1 → NUMA1	re881	1	Estimado
CHEK2 → sa157_degraded	re1225	0,1	Estimado	PTTG1 → PTTG1	re1425	5	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
CHFR → sa158_degraded	re1226	0,1	Estimado	APC/C → APC/C	re222	0,3	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733; https://doi.org/10.1016/j.biostems.2010.11.011; https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733;
CLSPN → sa159_degraded	re1227	0,1	Estimado	CDC20 → CDC20	re224	12	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733

DBF4 → sa160_degraded	re1228	0,1	Estimado	RB1 → RB1	re163	2,4	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011
FOS → sa161_degraded	re1229	0,1	Estimado	AURKB → AURKB	re656	3	Estimado (PLK1/cdk1)
GADD45A → sa162_degraded	re1230	0,1	Estimado	DYRK1A → DYRK1A	re731	3	Estimado (PLK1/cdk1)
GADD45B → sa163_degraded	re1231	0,1	Estimado	RBL2 → RBL2	re703	0,15	Estimado
GADD45G → sa164_degraded	re1232	0,1	Estimado	mybl2gen → mybl2 mRNA	re673	0,1	Estimado
GMNN → sa165_degraded	re1233	0,1	Estimado	birc5gen → birc5 mRNA	re675	0,1	Estimado
JUN → sa166_degraded	re1234	0,1	Estimado	cdk1gen → cdk1 mRNA	re13	0,1	Estimado; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011 ;
MAPK1 → sa167_degraded	re1235	0,1	Estimado	LIN52 → LIN52	re728	3	Estimado (PLK1/cdk1)
MAPK3 → sa168_degraded	re1236	0,1	Estimado	COHESIN → COHESIN	re800	0,2	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
MDM2 → sa169_degraded	re1237	15588	https://doi.org/10.1186/1752-0509-2-75	COHESIN → COHESIN	re799	1	Estimado
MNAT1 → sa170_degraded	re1238	0,1	Estimado	PTTG1 → PTTG1	re877	0,3	Estimado (APC, ubiquitinacion)
MOB1B → sa171_degraded	re1239	0,1	Estimado	MAD2L1 → MAD2L1	re1433	3	Estimado (PLK1/cdk1)
MYC → sa172_degraded	re1307	0,1	Estimado	CLSPN → CLSPN	re1423	60	Estimado
NET1 → sa173_degraded	re1308	0,1	Estimado	CHEK1 → CHEK1	re1453	60	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011
NPAT → sa174_degraded	re1309	0,1	Estimado	RAD17 → RAD17	re1420	0	10.1186/1752-0509-2-75
NPM1 → sa175_degraded	re1310	0,1	Estimado	CHEK2 → CHEK2	re1393	0	10.1186/1752-0509-2-75
PPP2CA → sa176_degraded	re1311	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	H2AFX → H2AFX	re1415	0	10.1186/1752-0509-2-75
PPP3R1 → sa177_degraded	re1312	0,1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733	BRCA1 → BRCA1	re1385	0	10.1186/1752-0509-2-75
PRKDC → sa178_degraded	re1313	0,1	Estimado	FZR1 → FZR1	re1447	1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733
RPS6KB1 → sa179_degraded	re1314	0,1	Estimado	MCMCOMPLEX → MCM COMPLEX	re1529	2880	10.1371/journal.pcbi.1000783
SFN → sa180_degraded	re1315	0,1	Estimado	CCNH → CCNH	re1211	0,15	Estimado re703
SKP2 → sa181_degraded	re1316	0,12	10.1016/j.cels.2016.01.001	RNAPOLIMERASAII → RNA POLIMERASA II	re1535	0,15	Estimado re703
SMAD2 → sa182_degraded	re1317	0,039	Estimado; doi: 10.1016/j.bpj.2008.11.050 ;	TP53 → TP53	re1394	0	10.1186/1752-0509-2-75
SMAD3 → sa183_degraded	re1318	0,1	Estimado	CDC25A → CDC25A	re1399	0,1	10.1073/pnas.96.20.11352
SMAD4 → sa184_degraded	re1319	0,072	Estimado; doi: 10.1016/j.bpj.2008.11.050 ;	AURKA → AURKA	re1438	3	Estimado (PLK1/cdk1)
TGFB1 → sa186_degraded	re1321	0,1	Estimado	ccndgen → ccnd mRNA	re660	0,24	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011
TGFB2 → sa187_degraded	re1322	0,1	Estimado	FOS → FOS	re1440	3	Estimado (PLK1/cdk1)
TGFB3 → sa188_degraded	re1323	0,1	Estimado	JUN → JUN	re1398	3	Estimado
TGFBR1 → sa189_degraded	re1324	1,68	Estimado	MYC → MYC	re1429	2,3	https://doi.org/10.1186/s12859-019-2846-x
TGFBR2 → sa190_degraded	re1325	1,68	Estimado; doi: 10.1016/j.bpj.2008.11.050 ;	SMAD3 → SMAD3	re1417	2688	Estimado, basado en doi: 10.1016/j.bpj.2008.11.050

XRCC6 → sa191_degraded	re1326	0,1	Estimado	mycgen → myc mRNA	re1241	0,1	Estimado
ZBTB17 → sa192_degraded	re1327	0,1	Estimado	GSK3B → GSK3B	re1339	0,72	Estimado re1448
CDCA3 → sa193_degraded	re1328	0,1	Estimado	zbtb17gen → zbtb17 mRNA	re1261	0,1	Estimado
H2AFX → sa194_degraded	re1329	0,1	Estimado	CDKN1B → CDKN1B	re1386	3	https://doi.org/10.1038/sj.emb.0j.7600554 ; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011 ;
RAD17 → sa195_degraded	re1330	0,1	Estimado	CDC6 → CDC6	re1405	3	https://doi.org/10.1038/sj.emb.0j.7600554 ; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011 ;
MAPRE1 → sa196_degraded	re1331	0,1	Estimado	NPM1 → NPM1	re1412	3	Estimado
MED13 → sa199_degraded	re1333	0,1	Estimado	NPAT → NPAT	re1414	3	Estimado
TFIIH → sa201_degraded	re1335	0,1	Estimado	gadd45agen → gadd45a mRNA	re1163	0,24	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011
TFDP2 → sa203_degraded	re1337	0,1	Estimado	sfngen → sfn mRNA	re1249	0,24	https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011
HISTONE → sa204_degraded	re1338	0,1	Estimado	histonegen → histone mRNA	re1272	0,1	Estimado
SMAD2/3/4Complex → csa97_degraded	re1340	0,1	Estimado	RNAPOLIMERASAI → RNA POLIMERASA II	re1517	0,3	Estimado APC (ubiqui)
TFIIH/CDK7Complex → csa98_degraded	re1342	0,1	Estimado	CDC25B → CDC25B	re1428	1	10.1073/pnas.96.20.11352; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011 ;
CDK8/MED13Complex → csa99_degraded	re1344	0,1	Estimado	CDC25C → CDC25C	re1441	1	10.1073/pnas.96.20.11352; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011 ;
TFDP1 → sa202_degraded	re1350	0,1	Estimado	CCNB → CCNB	re173	1	https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007733 ; https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.11.011 ;
E2F/TFDP1Complex → csa100_degraded	re1351	0,1	Estimado	NEK2 → NEK2	re880	0,3	Estimacionre173

Anexo 2. Lista de especies biológicas presentes en el modelo propuesto. Las especies del modelo se dividen en 185-genes, 185-ARNm, 192-proteínas (No se incluyen las 55 versiones modificadas por enzimas), 70-complejos proteicos, 1-molécula simple y 28-procesos biológicos (fenotipos en CellDesigner)

Genes									
<i>akt1</i> Gen	<i>cdc14a</i> Gen	<i>cdkn2a</i> Gen	<i>chek1</i> Gen	<i>esr1</i> Gen	<i>kif2c</i> Gen	<i>minus-end-directed kinesin atpase</i> Gen	<i>pcna</i> Gen	<i>rna polymerase ii transcription factor</i> Gen	<i>tgfb3</i> Gen

<i>apc</i> Gen	<i>cdc20</i> Gen	<i>cdkn2b</i> Gen	<i>chek2</i> Gen	<i>fbxo5</i> Gen	<i>knl1</i> Gen	<i>mis12</i> Gen	<i>pds5b</i> Gen	<i>rps6kb1</i> Gen	<i>tgfbr1</i> Gen
<i>atm</i> Gen	<i>cdc25a</i> Gen	<i>cdkn2c</i> Gen	<i>chfr</i> Gen	<i>fbxo7</i> Gen	<i>lats1</i> Gen	<i>mnat1</i> Gen	<i>pka</i> Gen	<i>sfn</i> Gen	<i>tgfbr2</i> Gen
<i>atr</i> Gen	<i>cdc25b</i> Gen	<i>cdkn2d</i> Gen	<i>clspn</i> Gen	<i>fos</i> Gen	<i>lats2</i> Gen	<i>mob1b</i> Gen	<i>pkmyt1</i> Gen	<i>sgo1</i> Gen	<i>tp53</i> Gen
<i>aurka</i> Gen	<i>cdc25c</i> Gen	<i>cdt1</i> Gen	<i>cohesin</i> Gen	<i>foxm1</i> Gen	<i>lin37</i> Gen	<i>muvb</i> Gen	<i>plk1</i> Gen	<i>skp1</i> Gen	<i>tpx2</i> Gen
<i>aurkb</i> Gen	<i>cdc45</i> Gen	<i>cenpa</i> Gen	<i>condensin i</i> Gen	<i>fzr1</i> Gen	<i>lin52</i> Gen	<i>mxdl</i> Gen	<i>pp2a</i> Gen	<i>skp2</i> Gen	<i>ttk</i> Gen
<i>birc5</i> Gen	<i>cdc6</i> Gen	<i>cenpb</i> Gen	<i>cull1</i> Gen	<i>gadd45a</i> Gen	<i>lin54</i> Gen	<i>mybl2</i> Gen	<i>ppp2ca</i> Gen	<i>slk</i> Gen	<i>wapl</i> Gen
<i>brca1</i> Gen	<i>cdc7</i> Gen	<i>cenpc</i> Gen	<i>cytoplasmic dynein</i> Gen	<i>gadd45b</i> Gen	<i>lin9</i> Gen	<i>myc</i> Gen	<i>ppp3r1</i> Gen	<i>smad2</i> Gen	<i>wee1</i> Gen
<i>btrc</i> Gen	<i>cdca3</i> Gen	<i>cenpe</i> Gen	<i>daxx</i> Gen	<i>gadd45g</i> Gen	<i>mad11l</i> Gen	<i>ndc80</i> Gen	<i>prkdc</i> Gen	<i>smad3</i> Gen	<i>xpo1</i> Gen
<i>bub1</i> Gen	<i>cdca8</i> Gen	<i>cenpf</i> Gen	<i>dbf4</i> Gen	<i>gmn</i> Gen	<i>mad21l</i> Gen	<i>nek2</i> Gen	<i>pttg1</i> Gen	<i>smad4</i> Gen	<i>xrcc6</i> Gen
<i>bub1b</i> Gen	<i>cdk1</i> Gen	<i>cenph</i> Gen	<i>dlgap5</i> Gen	<i>gsk3b</i> Gen	<i>mapk1</i> Gen	<i>net1</i> Gen	<i>rad17</i> Gen	<i>spc24</i> Gen	<i>zbtb17</i> Gen
<i>bub3</i> Gen	<i>cdk2</i> Gen	<i>cenpi</i> Gen	<i>dna topoisomerase</i> Gen	<i>h2afx</i> Gen	<i>mapk3</i> Gen	<i>nipbl</i> Gen	<i>ranbp1</i> Gen	<i>spc25</i> Gen	<i>zw10</i> Gen
<i>ccna1</i> Gen	<i>cdk4</i> Gen	<i>cenpk</i> Gen	<i>dream complex</i> Gen	<i>histone</i> Gen	<i>mapre1</i> Gen	<i>npat</i> Gen	<i>rangap1</i> Gen	<i>stk4</i> Gen	<i>zwilch</i> Gen
<i>ccna2</i> Gen	<i>cdk6</i> Gen	<i>cenpl</i> Gen	<i>dynactin complex</i> Gen	<i>histone deacetylase</i> Gen	<i>mau2</i> Gen	<i>npm1</i> Gen	<i>rb1</i> Gen	<i>tbp</i> Gen	<i>zwingt</i> Gen
<i>ccnb1</i> Gen	<i>cdk7</i> Gen	<i>cenpm</i> Gen	<i>dyrk1a</i> Gen	<i>histone h1</i> Gen	<i>mcm complex</i> Gen	<i>nuf2</i> Gen	<i>rbbp4</i> Gen	<i>tfdp1</i> Gen	
<i>ccnc</i> Gen	<i>cdk8</i> Gen	<i>cenpn</i> Gen	<i>e2f</i> Gen	<i>histone h3</i> Gen	<i>mdm2</i> Gen	<i>numa1</i> Gen	<i>rbl1</i> Gen	<i>tfdp2</i> Gen	
<i>ccnd</i> Gen	<i>cdkn1a</i> Gen	<i>cenpo</i> Gen	<i>esco1</i> Gen	<i>incnp</i> Gen	<i>med12</i> Gen	<i>oip5</i> Gen	<i>rbl2</i> Gen	<i>tfiih</i> Gen	
<i>ccne1</i> Gen	<i>cdkn1b</i> Gen	<i>cenpt</i> Gen	<i>esco2</i> Gen	<i>jun</i> Gen	<i>med13</i> Gen	<i>origin of replication recognition complex</i> Gen	<i>rbx1</i> Gen	<i>tgfb1</i> Gen	
<i>ccnh</i> Gen	<i>cdkn1c</i> Gen	<i>cenpw</i> Gen	<i>espl1</i> Gen	<i>kif20a</i> Gen	<i>microtubule</i> Gen	<i>parp1</i> Gen	<i>rna polimerasa ii</i> Gen	<i>tgfb2</i> Gen	
ARNm									
<i>akt1</i> ARNm	<i>cdc14a</i> ARNm	<i>cdkn2a</i> ARNm	<i>chek1</i> ARNm	<i>esr1</i> ARNm	<i>kif2c</i> ARNm	<i>minus-end-directed kinesin atpase</i> ARNm	<i>pcna</i> ARNm	<i>rna polymerase ii transcription factor</i> ARNm	<i>tgfb3</i> ARNm
<i>apc</i> ARNm	<i>cdc20</i> ARNm	<i>cdkn2b</i> ARNm	<i>chek2</i> ARNm	<i>fbxo5</i> ARNm	<i>knl1</i> ARNm	<i>mis12</i> ARNm	<i>pds5b</i> ARNm	<i>rps6kb1</i> ARNm	<i>tgfbr1</i> ARNm

<i>atm</i> ARNm	<i>cdc25a</i> ARNm	<i>cdkn2c</i> ARNm	<i>chfr</i> ARNm	<i>fbxo7</i> ARNm	<i>lats1</i> ARNm	<i>mnat1</i> ARNm	<i>pka</i> ARNm	<i>sfn</i> ARNm	<i>tgfbr2</i> ARNm
<i>atr</i> ARNm	<i>cdc25b</i> ARNm	<i>cdkn2d</i> ARNm	<i>clspn</i> ARNm	<i>fos</i> ARNm	<i>lats2</i> ARNm	<i>mob1b</i> ARNm	<i>pkmyt1</i> ARNm	<i>sgo1</i> ARNm	<i>tp53</i> ARNm
<i>aurka</i> ARNm	<i>cdc25c</i> ARNm	<i>cdt1</i> ARNm	<i>cohesin</i> ARNm	<i>foxm1</i> ARNm	<i>lin37</i> ARNm	<i>muvb</i> ARNm	<i>plk1</i> ARNm	<i>skp1</i> ARNm	<i>tpx2</i> ARNm
<i>aurkb</i> ARNm	<i>cdc45</i> ARNm	<i>cenpa</i> ARNm	<i>condensin i</i> ARNm	<i>fzr1</i> ARNm	<i>lin52</i> ARNm	<i>mxdl1</i> ARNm	<i>pp2a</i> ARNm	<i>skp2</i> ARNm	<i>ttk</i> ARNm
<i>birc5</i> ARNm	<i>cdc6</i> ARNm	<i>cenpb</i> ARNm	<i>cul1</i> ARNm	<i>gadd45a</i> ARNm	<i>lin54</i> ARNm	<i>mybl2</i> ARNm	<i>ppp2ca</i> ARNm	<i>slk</i> ARNm	<i>wapl</i> ARNm
<i>brca1</i> ARNm	<i>cdc7</i> ARNm	<i>cenpc</i> ARNm	<i>cytoplasmic dynein</i> ARNm	<i>gadd45b</i> ARNm	<i>lin9</i> ARNm	<i>myc</i> ARNm	<i>ppp3r1</i> ARNm	<i>smad2</i> ARNm	<i>wee1</i> ARNm
<i>btrc</i> ARNm	<i>cdca3</i> ARNm	<i>cenpe</i> ARNm	<i>daxx</i> ARNm	<i>gadd45g</i> ARNm	<i>mad111</i> ARNm	<i>ndc80</i> ARNm	<i>prkdc</i> ARNm	<i>smad3</i> ARNm	<i>xpo1</i> ARNm
<i>bub1</i> ARNm	<i>cdca8</i> ARNm	<i>cenpf</i> ARNm	<i>dbf4</i> ARNm	<i>gmn</i> ARNm	<i>mad211</i> ARNm	<i>nek2</i> ARNm	<i>pttg1</i> ARNm	<i>smad4</i> ARNm	<i>xrcc6</i> ARNm
<i>bub1b</i> ARNm	<i>cdk1</i> ARNm	<i>cenph</i> ARNm	<i>dlgap5</i> ARNm	<i>gsk3b</i> ARNm	<i>mapk1</i> ARNm	<i>net1</i> ARNm	<i>rad17</i> ARNm	<i>spc24</i> ARNm	<i>zbtb17</i> ARNm
<i>bub3</i> ARNm	<i>cdk2</i> ARNm	<i>cenpi</i> ARNm	<i>dna topoisomerase</i> ARNm	<i>h2afx</i> ARNm	<i>mapk3</i> ARNm	<i>nipbl</i> ARNm	<i>ranbp1</i> ARNm	<i>spc25</i> ARNm	<i>zw10</i> ARNm
<i>ccna1</i> ARNm	<i>cdk4</i> ARNm	<i>cenpk</i> ARNm	<i>dream complex</i> ARNm	<i>histone</i> ARNm	<i>mapre1</i> ARNm	<i>npat</i> ARNm	<i>rangap1</i> ARNm	<i>stk4</i> ARNm	<i>zwilch</i> ARNm
<i>ccna2</i> ARNm	<i>cdk6</i> ARNm	<i>cenpl</i> ARNm	<i>dynactin complex</i> ARNm	<i>histone deacetylase</i> ARNm	<i>mau2</i> ARNm	<i>npm1</i> ARNm	<i>rb1</i> ARNm	<i>tbp</i> ARNm	<i>zwint</i> ARNm
<i>ccnb1</i> ARNm	<i>cdk7</i> ARNm	<i>cenpm</i> ARNm	<i>dyrk1a</i> ARNm	<i>histone h1</i> ARNm	<i>mcm complex</i> ARNm	<i>nuf2</i> ARNm	<i>rbbp4</i> ARNm	<i>tfdp1</i> ARNm	
<i>ccnc</i> ARNm	<i>cdk8</i> ARNm	<i>cenpn</i> ARNm	<i>e2f</i> ARNm	<i>histone h3</i> ARNm	<i>mdm2</i> ARNm	<i>numa1</i> ARNm	<i>rb1l1</i> ARNm	<i>tfdp2</i> ARNm	
<i>ccnd</i> ARNm	<i>cdkn1a</i> ARNm	<i>cenpo</i> ARNm	<i>esco1</i> ARNm	<i>incenp</i> ARNm	<i>med12</i> ARNm	<i>oip5</i> ARNm	<i>rb1l2</i> ARNm	<i>tfiih</i> ARNm	
<i>ccne1</i> ARNm	<i>cdkn1b</i> ARNm	<i>cenpt</i> ARNm	<i>esco2</i> ARNm	<i>jun</i> ARNm	<i>med13</i> ARNm	<i>origin of replication recognition complex</i> ARNm	<i>rbx1</i> ARNm	<i>tgfb1</i> ARNm	
<i>ccnh</i> ARNm	<i>cdkn1c</i> ARNm	<i>cenpw</i> ARNm	<i>espl1</i> ARNm	<i>kif20a</i> ARNm	<i>microtubule</i> ARNm	<i>parp1</i> ARNm	<i>rna polimerasa ii</i> ARNm	<i>tgfb2</i> ARNm	
Proteínas									
CDKN1B	CENPO	DLGAP5	GADD45B	LATS1	MIS12	NUMA1	PTTG1	SKP2	TP53
CDKN1C	CENPO	DNA TOPOISOMERASE (ATP-HYDROLYSING)	GADD45G	LATS2	MNAT1	OIP5	RAD17	SLK	TPX2

CDKN2A	CENPT	DNA TOPOISOMERASE (ATP-HYDROLYSING)	GMNN	LIN37	MOB1B	ORIGIN OF REPLICATION RECOGNITION COMPLEX	RANBP1	SMAD2	TTK
CDKN2B	CENPW	DREAM COMPLEX	GSK3B	LIN52	MUVB	PARP1	RANGAP1	SMAD2	WAPL
CDKN2C	CHEK1	DYNACTIN COMPLEX	GSK3B	LIN52	MXD1	PARP1	RB1	SMAD3	WEE1
CDKN2D	CHEK1	DYRK1A	H2AFX	LIN54	MYBL2	PCNA	RB1	SMAD4	WEE1
CDT1	CHEK2	DYRK1A	H2AFX	LIN9	MYC	PDS5B	RBBP4	SPC24	XPO1
CENPA	CHFR	E2	HISTONE	MAD1L1	NDC80	PKA	RBL1	SPC25	XRCC6
CENPA	CLSPN	E2F	HISTONE DEACETYLASE	MAD2L1	NEK2	PKMYT1	RBL2	STK4	ZBTB17
CENPB	CLSPN	ESCO2	HISTONE H1	MAPK1	NEK2	PLK1	RBL2	TBP	ZW10
CENPC	COHESIN	ESPL1	HISTONE H1	MAPK3	NET1	PLK1	RBX1	TFDP1	ZWILCH
CENPE	COHESIN	ESR1	HISTONE H3	MAPRE1	NIPBL	PP2A	RNA POLIMERASA II	TFDP2	ZWINT
CENPE	COHESIN	FBXO5	INCENP	MAU2	NPAT	PPP1	RNA POLIMERASA II	TFIIH	
CENPF	CONDENSIN I	FBXO7	INCENP	MCM COMPLEX	NPAT	PPP1	RNA POLIMERASA II	TGFB1	
CENPH	CONDENSIN I	FOS	JUN	MCM COMPLEX	NPM1	PPP2CA	RNA POLYMERASE II TRANSCRIPTION FACTOR	TGFB2	
CENPI	CUL1	FOXM1	KIF20A	MDM2	NPM1	PPP3R1	RPS6KB1	TGFB3	
CENPK	CYTOPLASMIC DYNEIN	FOXM1	KIF2C	MED12	NUCLEAR PORE	PRKDC	RPS6KB1	TGFBR1	
CENPL	DAXX	FZR1	KIF2C	MED13	NUCLEAR PORE	PROTEASOME ENDOPEPTIDASE COMPLEX	SFN	TGFBR2	
CENPM	DBF4	FZR1	KNL1	MICROTUBULE	NUF2	PTTG1	SGO1	TP53	
CENPN	DLGAP5	GADD45A	LAMININ	MINUS-END-DIRECTED KINESIN ATPASE	NUMA1	PTTG1	SKP1	TP53	

Complejos proteicos									
ORIGIN OF REPLICATION RECOGNITION/CDT1	SKP2/SCF	PARP1/CONDENSIN I	MUVB-DREAM	HISTONE H3/CONDENSIN I	DNA TOPOISOMERASA/PCNA	CENPF/CENPE	CENPA/CENPT	CDC6/CDT1	CCNB1/TGFB2
ZWINT/DYNACTIN	SCF	NUMA1/TPX2	MICROTUBULE/CYTOPLASMIC DYNEIN	HISTONE DEACETYLASE/CCND1	DLGAP/FBXO7	CENPE/ZW10	CENPA/CENPN	CDC20/AURKB	BUB/MAD2/CDC20
ZW10/ZWILCH	RNA POLYMERASE II TRANSCRIPTION FACTOR/RNA POLYMERASE II	NDC80/MIS12	LAMININ	ESCO1/PCNA		CENPE/MICROTUBULE	CENPA/CENPM	CCNE2/CDK2	BTRC/SCF
TFIIH/CDK7	RBL2/MUVB	NDC80/CENPK	LAMININ	E2F/TFDP1	CYTOPLASMIC DYNEIN/NUMA1	CENPC/DAXX	CENPA/CENPL	CCNC/MED13	BIRC5/INCEP
TFDP2/E2F	RBL2/CCNE1	MUVB CORE	KNL1/MIS12	DYNACTIN	COHESIN/ND C80	CENPB/CENPA	CENPA/CENPH	CCNC/MED12	AURKB/MAPRE1
TBP/MED13	PEC/	MXD1/MAD1L1	KNL1/MICROTUBULE	DYNACTIN	CENPW/CENPC	CENPA/MIS12	CDK8/MED13	CCNB3/CDK1	APC/C
SMAD2/3/4	PDS5B/COHESIN	MUVB/MYBL2	INCENP/CDCA8	DNA TOPOISOMERASA/PDS5B	CENPH/CENPI	CENPA/KIF20A	CDK8/MED12	CCNB3/CDK1	APC/C
Procesos biológicos (fenotipos)									
sister chromatid exchange	cytokinesis	chromosome breakage	Sister chromatid cohesion	Protein degradation	Microtubule sliding	G2 phase	G0'	Cytoskeleton organization and biogenesis	Apoptosis
polymerase II transcription	chromosome segregation	centriole duplication	S phase	Mitotic spindle checkpoint	Kinetochores assembly	G1/S transition	DNA replication	Cell proliferation	Molecular simple: ATP
exit from mitosis	chromosome condensation	Spindle assembly	Quiescence	Mitosis	G2/M transition	G1 phase	DNA damage checkpoint	Cell cycle	