



EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LA RED DEL METABOLISMO PRIMARIO DE *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*.

Labastida Martínez, A., y del Río Guerra, G., Instituto de Fisiología Celular, UNAM, Ciudad Universitaria S/N, CP. 04510, México, D.F. fax 56225630, alabasti@gmail.com.

Palabras clave: Teoría de gráficos, redes metabólicas, modelos a nivel genético.

Introducción. Una herramienta útil para representar las interacciones entre enzimas y metabolitos es la teoría de gráficos (1). Se han estudiado varias reconstrucciones metabólicas, sin embargo, estos modelos no siempre se validan con datos experimentales.

Se ha propuesto que los modelos a nivel genético (2) son una buena alternativa para la representación. En estos modelos los elementos participantes (los nodos) son genes, que se relacionan a través de los metabolitos catalizados por las enzimas correspondientes. Estos gráficos permiten relacionar al modelo con información genética obtenida experimentalmente.

Nosotros evaluamos diferentes formas de construir redes genéticas del metabolismo primario de *Saccharomyces cerevisiae*, variando tres características en la reconstrucción: la reversibilidad de las reacciones enzimáticas, la modularidad ó división en rutas metabólicas (1) y la especificidad de sustrato de las enzimas. Cada una de nuestras redes fue comparada con datos experimentales con el objetivo de definir la forma de representar al metabolismo que se aproxima más al funcionamiento metabólico celular.

Metodología. Los datos para construir las redes se obtuvieron de la base de datos KEGG y los programas utilizados en la construcción y análisis de las redes se codificaron en Java.

Existen varios parámetros para definir cuales son los nodos más importantes para la estructura de una red (medidas de centralidad). Nosotros ordenamos los nodos de cada red del más importante al menos importante según varias medidas de centralidad. Se espera que los nodos más importantes para la red correspondan con los genes que son esenciales para el funcionamiento celular, por lo tanto los nodos centrales se compararon con una lista de genes cuya mutación es letal utilizando como parámetro a la sensibilidad (Proporción de los genes predichos que resultaron experimentalmente letales entre el número total de genes experimentalmente letales).

Resultados y discusión.

Tabla 1. Características de las redes construidas.

Red	Direccionada	Modularizada
KEGG	-	-
KEGGtype	Si	-
KEGGpath	-	Si
KEGGtypepath	Si	Si

Construimos redes direccionadas, donde se tomó en cuenta la reversibilidad o irreversibilidad de las reacciones, redes modularizadas, donde se tomó en cuenta la división por rutas metabólicas (Tabla 1) y redes donde se disminuyó la especificidad enzimática al permitir que todos los genes que compartían los tres primeros dígitos de la clasificación enzimática compartieran sus sustratos y productos (Datos no mostrados). Cuando analizamos la correspondencia entre los nodos centrales y los genes letales se encontró que la direccionalidad es irrelevante en la representación del metabolismo. Por otro lado, la especificidad enzimática no afecta de forma significativa la relación estructura/función del metabolismo. La modularidad mejora esta relación (los nodos centrales predichos para la red KEGGpath según varias medidas de centralidad correlacionan en forma significativa con los genes cuya mutación es letal, a diferencia de lo ocurrido con la red KEGG). Esto tiene sentido si se piensa en que la célula está compartimentalizada y las vías metabólicas se regulan en forma independiente.

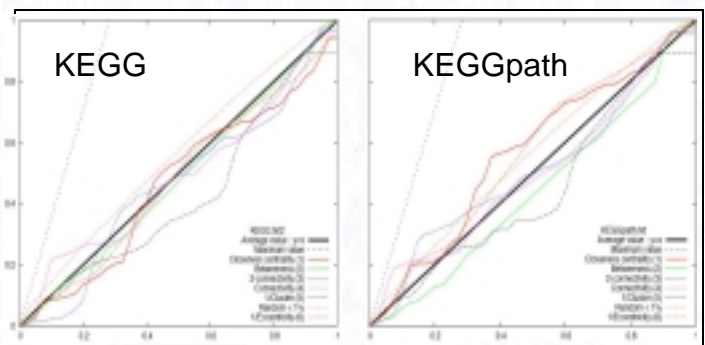


Fig. 1. Correlación nodos centrales – genes letales para las redes KEGG y KEGGpath. Se graficó la sensibilidad (y) para cada corte de la lista de aminoácidos predichos (x) según 7 medidas de centralidad (anotadas abajo a la derecha).

Conclusiones. La modularidad es esencial para reconstruir el metabolismo. La direccionalidad parece irrelevante y la especificidad de las enzimas no es suficiente para una reconstrucción funcional adecuada.

Bibliografía.

- Barabasi, AL, Oltvai, ZN. (2004). Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nat Rev Genet.* 5(2):101-13.
- Borodina, I, Nielsen, J. (2005). From genomes to *in silico* cells via metabolic networks. *Curr Opin Biotechnol.* 16(3):350-5.