

SOBRE LA CONVENIENCIA DE EXPRESAR LAS REACCIONES DEL METABOLISMO EN BASE C-MOL AL REALIZAR ANÁLISIS DE FLUJOS METABÓLICOS

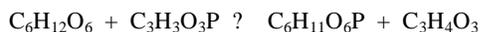
Oscar Soto-Cruz

Departamento de Ingenierías Química y Bioquímica. Instituto Tecnológico de Durango
Blvd. Felipe Pescador 1830 Ote., 34080, Durango, Dgo., Fax (618) 818 6936, e-mail: soto@itdurango.edu.mx

Palabras clave: *fisiología celular, análisis de sensibilidad, número de condición*

Introducción. El análisis de flujos metabólicos es una determinación fundamental en estudios cuantitativos de fisiología celular, ya que organiza el conocimiento metabólico en un modelo estequiométrico y provee una medida del grado de ajuste entre varias vías metabólicas (1). La información metabólica se colecta en una matriz estequiométrica (**A**), que es un modelo estequiométrico del metabolismo, el cual debe someterse a un análisis de sensibilidad, que establece que tan robusto es el sistema lineal (2). La robustez del sistema es una medida de cómo son afectados los flujos calculados por errores en las mediciones experimentales (2). El primer indicador es el número de condición del modelo estequiométrico, que se calcula multiplicando la norma de **A** por la norma de la pseudo inversa de **A** (3), y es un indicador del error numérico que puede acumularse al resolver el sistema (2). Un segundo indicador es el análisis de los elementos de la matriz de sensibilidad de flujos calculados con respecto a tasas medidas (que es igual a la pseudo inversa de **A**), en la cual si el *ij*-ésimo elemento de la matriz es mayor que 1, quiere decir que el flujo *i* es particularmente sensible a errores en la medición de la tasa *j* (4). Por otra parte, en la literatura sobre el tema pueden encontrarse tanto trabajos en los que el metabolismo se encuentra expresado en base mol, como aquellos en los que se expresa en base C-mol, sin que se justifique la elección de alguna de las dos formas. Como ejemplo, a continuación se muestra la reacción del sistema de la fosfotransferasa, en la que la glucosa es fosforilada por PEP para dar glucosa-6-fosfato y piruvato, expresada tanto en base mol, como en base C-mol.

En base mol:



En base C-mol:



El objetivo de este trabajo fue comparar los análisis de sensibilidad de los sistemas lineales obtenidos al expresar el metabolismo tanto en base mol como en base C-mol, para varios modelos estequiométricos encontrados en la literatura.

Metodología. Se tomaron seis modelos estequiométricos de la literatura (denominados I, II, III, IV, V y VI) tres en los que, en la referencia original, el metabolismo se encontraba expresado en base mol y tres expresados en base C-mol. Una vez que se contó con los seis modelos expresados en ambas formas, se procedió a calcular el número de condición y la matriz de sensibilidad de flujos calculados con respecto a tasas

medidas. Finalmente se compararon los cálculos para cada modelo.

Resultados y Discusión. La Tabla 1 presenta los resultados del cálculo de número de condición para los modelos estequiométricos I a VI.

Tabla 1. *Valores de número de condición para diferentes modelos estequiométricos.*

Modelo	Tamaño de A	Número de condición	
		Base mol	Base C-mol
I	20 X 19	60	24
II	41 X 38	89	31
III	22 X 21	95	65
IV	12 X 10	80	19
V	42 X 41	44	16
VI	33 X 31	62	23

Cuando el valor del número de condición es mayor a 100 (basado en normas Euclidianas), indica problemas de sensibilidad numérica en el sistema (2,3). En la Tabla 1 puede observarse que el número de condición es menor a 100 en todos los casos, pero es considerablemente menor cuando el metabolismo es expresado en base C-mol, lo que indica que en esta base, se obtienen sistemas lineales considerablemente más robustos. Cuando se calcularon las matrices de sensibilidad de flujos calculados con respecto a tasas medidas, se observó que las matrices correspondientes a los sistemas expresados en base mol contienen más elementos con valores cercanos a la unidad, que los correspondientes sistemas expresados en base C-mol, lo que también indica sistemas más robustos al expresar el metabolismo en base C-mol.

Conclusiones. Expresar las reacciones metabólicas en base C-mol, cuando se realizan trabajos sobre análisis de flujos metabólicos, representa una ventaja, ya que se obtienen sistemas lineales más robustos.

Bibliografía.

- Stephanopoulos, G., Nielsen, J. and Aristidou, A. (1998). *Metabolic engineering. Principles and methodologies*. Academic Press, N. Y.
- Vallino, J. J. and Stephanopoulos, G. (1990). Flux determination in cellular bioreaction networks: applications to lysine fermentation. In *Frontiers in bioprocessing*. Edited by S. K. Sikdar, M. Bierand P. Todd. CRC Press. Boca Raton, Florida. pp. 205-219.
- Noble, B. and Daniel, J. W. (1977). *Applied linear algebra*. Prentice-Hall. Englewood Cliffs, NJ.

4. Schulze, U. (1995). *Anaerobic physiology of Saccharomyces cerevisiae*. Ph. D. Thesis. Technical University of Denmark. Lyngby, Denmark.