

**Nombre del proyecto:** “Inferencia de actividad en redes metabólicas a partir de perfiles de metaboloma”

**Responsable principal:**

Osbaldo Resendis-Antonio, Ph D.

Human Systems Biology Laboratory

<https://resendislab.github.io/>

RAI-UNAM/ INMEGEN

Periferico Sur 4809, Arenal Tepepan, Tlalpan, 14610 Mexico City, Federal District

Phone: 01 55 5350 1900- Ext.1198

**Breve planteamiento del problema:**

Las alteraciones metabólicas en células de cáncer es un paso central para el diseño de nuevas estrategias contra esta enfermedad. La complejidad inherente al cáncer plantea la necesidad de implementar esquemas computacionales para estudiar redes metabólicas que integren tecnologías como metaboloma para identificar dichas alteraciones de forma sistemática y sistemática. Recientemente, hemos propuesto un algoritmo que permite realizar este objetivo, llamado Dycone. Las bases de este algoritmo son:

- 1) Suponemos que contamos con una reconstrucción metabólica (cuyas reacciones son representadas por la matriz estequiométrica  $S$ ) y un set de datos de metaboloma para una condición fisiológica específica (por ejemplo células o tejido de cáncer).
- 2) Consideramos que el flujo de todas las reacciones siguen una ley de acción de masas, de forma que el  $i$ -ésimo flujo se escribe como:

$$v_i = k_i \prod_j x_j^{s_{i,j}}$$

Donde hemos representado a  $k_i$  como la constante cinética del flujo  $v_i$ ,  $x_j$  representa las concentraciones del  $j$  reactante; y  $s_{i,j}$  es el coeficiente estequiométrico (+) del metabolito  $i$  participando en la reacción  $j$ .

En este contexto, uno puede mostrar que en el estado estacionario se cumple:

$$S \cdot \gamma \cdot k = 0$$

(1)

Where:

$$\gamma = \begin{pmatrix} \prod_j x_j^{s_{i,j}} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \prod_j x_j^{s_{i,j}} & 0 & 0 \\ 0 & \dots & \prod_j x_j^{s_{i,j}} & 0 \\ 0 & \dots & 0 & \prod_j x_j^{s_{i,j}} \end{pmatrix}$$

$$k = \begin{pmatrix} k_1 \\ k_2 \\ \vdots \\ k_n \end{pmatrix}$$

Así, el espacio de posibles constantes cinéticas ( $k$ ) consistentes con las concentraciones medidas de metaboloma se obtiene al resolver el espacio nulo de la ecuación (1). En general este espacio no tiene una solución única, sino hay varias soluciones cuya combinación lineal también es una solución.

### Objetivo del proyecto:

Los objetivos son dos:

- 1) Desarrollar un software que explore el espacio de posibilidades de constantes cinéticas asociadas a un conjunto de datos de metaboloma.
- 2) Identificar diferencias significativas en actividad metabólica ( $k$ ) entre un set de dos conjuntos de datos de metaboloma.

### Datos con los que se cuenta:

Se cuenta con ~ 200 metabolitos cuantificados por electroforesis capilar acoplada a espectrometría de masas en dos condiciones experimentales, cáncer y línea control. Cada condición cuenta con tres réplicas biológicas.

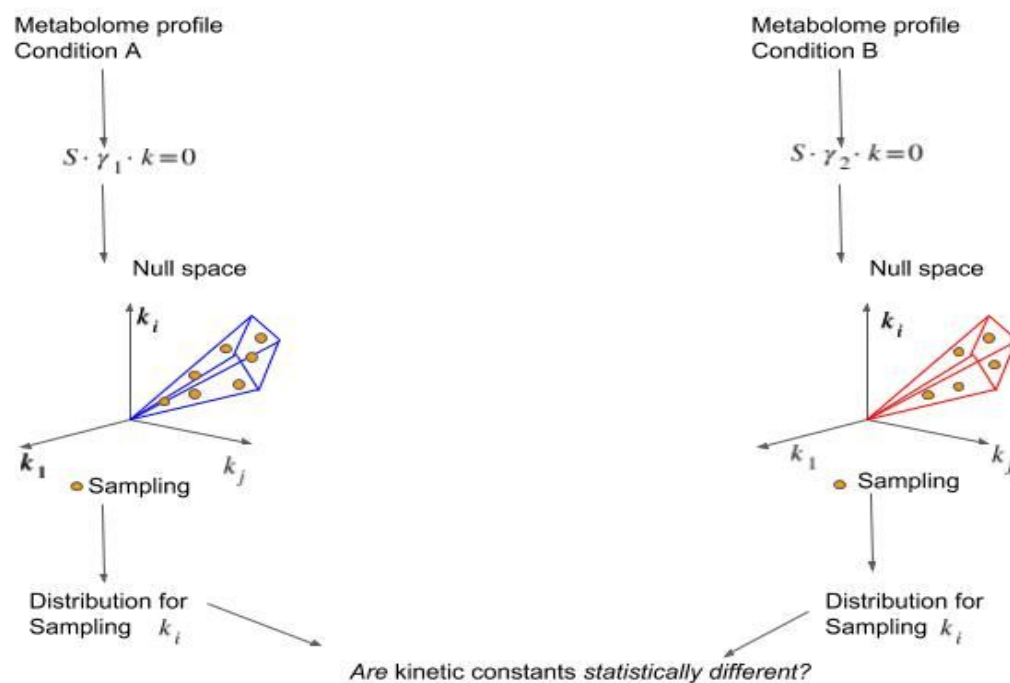
### Resultado ideal que debe generar el software:

Desarrollo software que permita:

- 1) explorar (muestrear) las soluciones de la ecuación (1) para dos conjuntos de datos de metaboloma asociados a dos condiciones fisiológicas. Esto nos permitirá obtener las distribuciones para cada constante cinética  $k_i$ .

- 2) Comparar las distintas distribuciones de las constantes cinéticas resultantes de datos de metaboloma asociados a dos condiciones fisiológicas distintas (Condición A y B), ver Figura.
- 3) Proponer las constantes que sugieren un cambio estadísticamente significativo entre las dos condiciones.

### Procedimiento:



### Referencias Útiles:

- The space of enzyme regulation in HeLa cells can be inferred from its intracellular metabolome. [Diener C<sup>1</sup>](#), [Muñoz-Gonzalez F<sup>1</sup>](#), [Encarnación S<sup>2</sup>](#), [Resendis-Antonio O.](#) [Sci Rep.](#) 2016 Jun 23;6:28415. doi: 10.1038/srep28415.
- Filling kinetic gaps: dynamic modeling of metabolism where detailed kinetic information is lacking. [Resendis-Antonio O.](#) [PLoS One.](#) 2009;4(3):e4967. doi: 10.1371/journal.pone.0004967. Epub 2009 Mar 23.