

Abstract- Siguiendo ecuaciones relacionadas con la dinámica de distintos metabolitos implicados en la generación de ATP, se ha generado Atpsimulator2, un programa capaz de simular la generación de ATP en una célula normal o tumoral a partir de glucosa-6-fosfato. El programa cuenta con una interfaz gráfica que hace más amena la visualización de la dinámica que siguen los metabolitos implicados en el proceso, añadiendo además la posibilidad de editar distintos datos para que el usuario pueda simular la situación que desee. El objetivo final es la facilitación de todo estudio relacionado con la célula cancerosa y la generación de energía que ésta lleva a cabo, la cual se mantiene (en contra de lo que se pudiera pensar) en un perfecto equilibrio, tal y como se observa en los resultados.

Palabras clave- Metabolismo, glucosa, glucosa-6-fosfato, ATP, simulación.

Introducción

Toda célula de mamífero obtiene su energía del ATP.

Dicho ATP puede obtenerse de diversas maneras, pero, la más común, es a partir de la glucólisis. La glucólisis es el sistema más óptimo que poseen las células de los mamíferos y otros animales para obtener ATP, en ella, la glucosa sufre una serie de transformaciones enzimáticas hasta acabar convertida en piruvato.

Este piruvato puede seguir dos vías, la vía aeróbica, en la cual el piruvato pasará a la mitocondria donde tendrá lugar el ciclo de Krebs, y la vía anaeróbica, donde el piruvato sufrirá un proceso de fermentación láctica.

En el primer caso, la célula conseguirá un beneficio de 32 ATP, en el segundo, tan solo de 2.

En una célula con mitocondrias, en condiciones de equilibrio, es la vía aerobia la que se sigue para conseguir energía, pues es la más óptima (de cada mol de glucosa se obtienen 32 de ATP), sin embargo, en las células tumorales aparece un comportamiento anómalo derivado del aumento de ROS (radicales de oxígeno libre), tiene lugar una aparición espontánea de la glucólisis anaerobia, la cual compite por el piruvato con la glucólisis aerobia mientras esta sigue funcionando (aunque en la mayoría de los casos acaba por desaparecer).

En este estudio se ha empleado un sencillo aparataje matemático para modelar computacionalmente la generación de ATP a través de la cantidad de moles que se generan de G-6-P en determinadas circunstancias, así como la aparición espontánea de la glucólisis aerobia debido al aumento de ROS, junto a todo el desbalance del proceso fisiológico que esto conlleva.

Materiales y métodos

El problema se aborda según la premisa de que por cada mol de glucosa-6-fosfato (G-6-P), se generan 32, o 2 moles de ATP según siga la ruta aeróbica o anaeróbica de la glucosa, respectivamente. Siguiendo esto, se obvia todo paso intermedio entre la aparición de la molécula de G-6-P y la generación de ATP, teniéndose en cuenta sólo la entrada de glucosa en la célula (a partir de una concentración constante de glucosa extracelular), la transformación de ésta glucosa en G-6-P, y el paso ya mencionado de G-6-P a ATP (figura 1).

Según lo ya explicado, se emplea el siguiente aparataje matemático:

1.-Entrada y consumo de glucosa:

$$\frac{d[Gi]}{dt} = (kd([Ge] - [Gi])) - \frac{k2 * [Gi]}{k3 + [G6P]}$$

2.-Generación y consumo de G-6-P

$$\frac{d[G6P]}{dt} = \left(\left(\frac{k2 * [Gi]}{k3 + [G6P]} \right) * km \right) - \left(\frac{k4 * [G6P]}{k5 + [ATP]} \right)$$

3.-Generación y consumo de ATP.

$$\frac{d[ATP]}{dt} = \left(\left(\frac{k4 * [G6P]}{k5 + [ATP]} \right) * kp \right) - ([ATP] * kc)$$

Donde [ATP]: concentración de ATP, [G6P]: concentración de glucosa-6-fosfato, [Gi]: concentración de glucosa intracelular, [Ge]: concentración de glucosa extracelular.

Las constantes utilizadas en la formulación matemática son los siguientes.

kd: Constante en el equilibrio del transportador de glucosa, se considera un valor medio debido a la variación del dato en la bibliografía. $kd=1$.

k2: Constante de unión de glucosa a la hexoquinasa. Se considera un valor promedio debido a la variación del dato en la bibliografía. $k2=1$.

k3: Constante de unión de la G-6-P a la hexoquinasa. Se considera un valor promedio debido a la variación del dato en la bibliografía. $k3=0.5$.

k4: Constante de consumo de G-6-P para la formación de ATP. Debido a que el sistema se considera aislado $k4=1$.

k5: Constante inhibición de formación de ATP. Es un valor promedio entre los valores de dos constantes de unión de ATP a intermediarios de su formación. $k5=0,527$

km: Cuando la célula sufre una mutación y se

vuelve cancerígena, ésta metaboliza 10 veces más glucosa. En el modelo, cuando la célula se considera cancerígena $km=10$, en caso contrario $km=1$.

kp: Constante de producción de ATP. $Kp=ka+kan$, siendo ka la constante de producción de ATP en la glucólisis aeróbica ($ka=32$) y kan la constante de producción de ATP en la glucólisis anaeróbica ($kans=2$).

Kc: Constante de consumo de ATP. $Kc=0.99$.

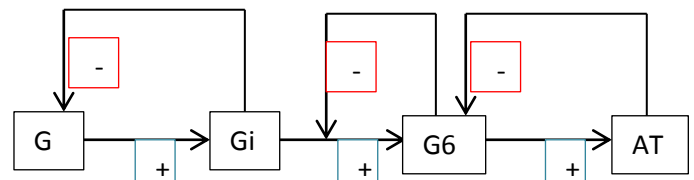


Figura 1. Esquema del proceso que sigue el modelo.

Resultados

El resultado final se dividirá en dos partes, en una primera parte se hablará sobre los resultados obtenidos con el modelo matemático, y en una segunda sobre la interfaz gráfica.

Modelo matemático

Cuando se pone a prueba el modelo matemático se puede observar gráficamente como varían en el tiempo los metabolitos implicados, es decir, puede observarse la dinámica que sufre cada uno de ellos.

Debido a que el modelo considera aislados todos los procesos implicados (excepto el consumo de ATP), los valores que se observan no son reales y no deben tomarse como datos usables, y esto ha de entenderse. Desde un primer momento, se insiste en que el modelo permite una interpretación gráfica de la dinámica de los metabolitos, por lo que lo que consigue el modelo es dejar ver esa variación que sufren los metabolitos en el tiempo, no la cantidad exacta

de metabolito que existe en un momento determinado, ya que para que los datos de concentraciones fueran exactos tendrían que tenerse en cuenta todos los procesos fisiológicos en los que se ven involucrados los distintos metabolitos, meta que no es la perseguida por este estudio.

Para comprobar lo explicado se exponen a continuación algunas representaciones gráficas obtenidas con el modelo, así como su debida explicación:

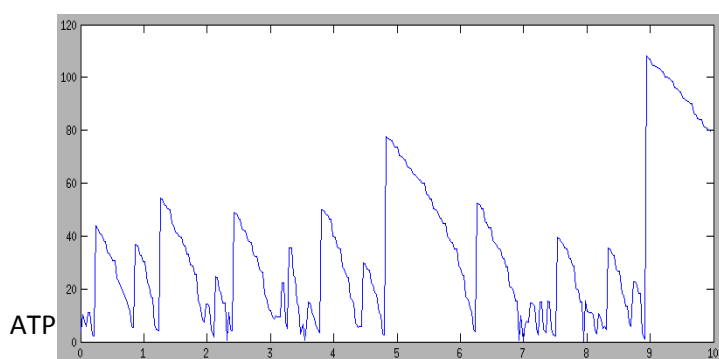


Figura 2. En la gráfica vemos la variación de ATP con respecto al tiempo en una célula normal y con parámetros estándar. Se observa como la concentración de ATP oscila en el tiempo de forma estable, aumentando rápidamente cuando hay poco, y disminuyendo más lentamente según se equilibra el sistema.

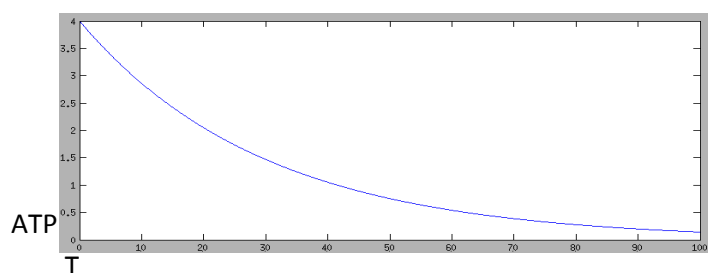


Figura 3. En este caso, se representa la concentración de ATP en el tiempo en una célula normal que ha perdido su actividad mitocondrial en un instante 0. La concentración de ATP va cayendo conforme pasa el tiempo.

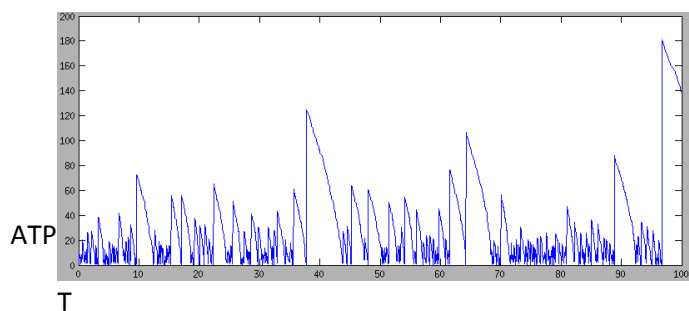


Figura 4. Concentración de ATP en el tiempo en una célula cancerosa sin actividad mitocondrial. En el caso anterior la concentración de ATP caía inexorablemente, en este caso, debido a la aparición de la glucólisis anaerobia y a la mayor metabolización de glucosa, la concentración de ATP consigue oscilar equilibradamente de una manera similar a como lo hace en una célula normal.

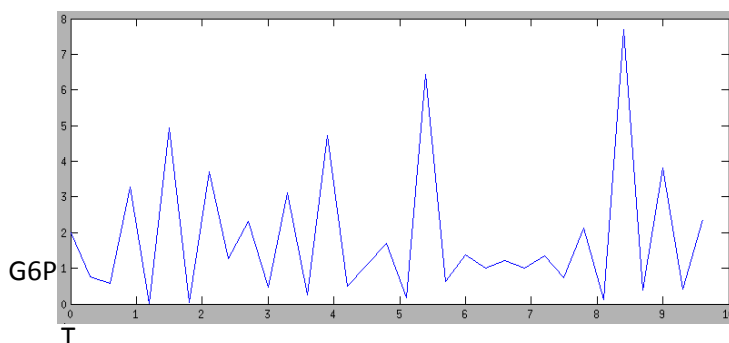


Figura 5. Concentración de G-6-P en el tiempo en una célula normal. Se observa como oscila en el tiempo equilibradamente.

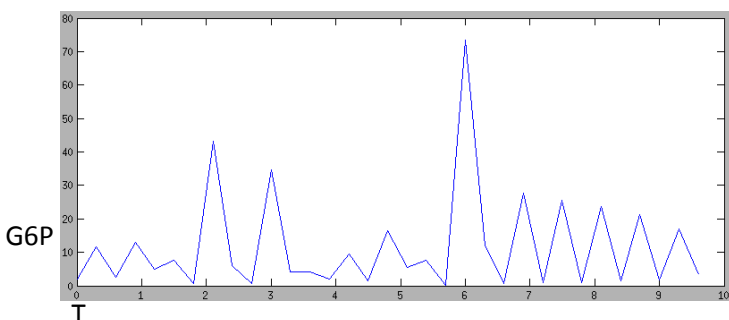


Figura 6. Concentración de G-6-P en el tiempo en una célula cancerosa sin actividad mitocondrial. Se observa como la célula es capaz de mantener un equilibrio similar al de la célula sin mutación.

Interfaz gráfica

Con tal de que cualquier investigador pueda emplear el modelo para simular la dinámica del metabolito que le interese se ha generado una interfaz gráfica que facilita el uso del modelo, haciéndolo más cercano al usuario (figura 7).

La interfaz dispone de dos zonas gráficas con idénticas funciones y que trabajan independientemente. El objetivo de tener dos zonas es el poder comparar resultados de distintas simulaciones de una forma más cómoda.

La interfaz cuenta con distintos cuadros de texto editable en los que se pueden variar datos para que la simulación se dé bajo las condiciones que el usuario desee. Encima de cada cuadro de texto editable hay un cuadro de texto fijo que indica el dato que ha de introducirse en cada cuadro de texto editable. Dejar claro, que el tiempo es “relativo” porque el modelo no mide un paso del tiempo exacto, sino una variación de los metabolitos en el tiempo.

El popup “Mutación” permite seleccionar si se desea que la célula esté bajo las condiciones de una célula mutada (aparición espontánea de glucólisis anaerobia y una metabolización 10 veces superior de glucosa), o no.

Tras introducir los datos y seleccionar si la célula estará bajo condiciones de mutación o no, el botón “Ejecutar” pondrá a funcionar el aparataje matemático del modelo para su posterior visualización gráfica, la cual se da seleccionando lo que el usuario desea ver en cada eje (con los popups “Eje X” y “Eje Y”) y pulsando en el botón “Generar Gráfico”.

Además, para facilitar aún más el uso, existen dos botones que copian los datos introducidos en la zona gráfica 1 para pegarlos en la 2 (botón “Copiar 1->2”) y viceversa (botón “Copiar 1<-2”).

Para finalizar, la interfaz cuenta con unas instrucciones que el usuario puede encontrar pulsando el botón “?”.

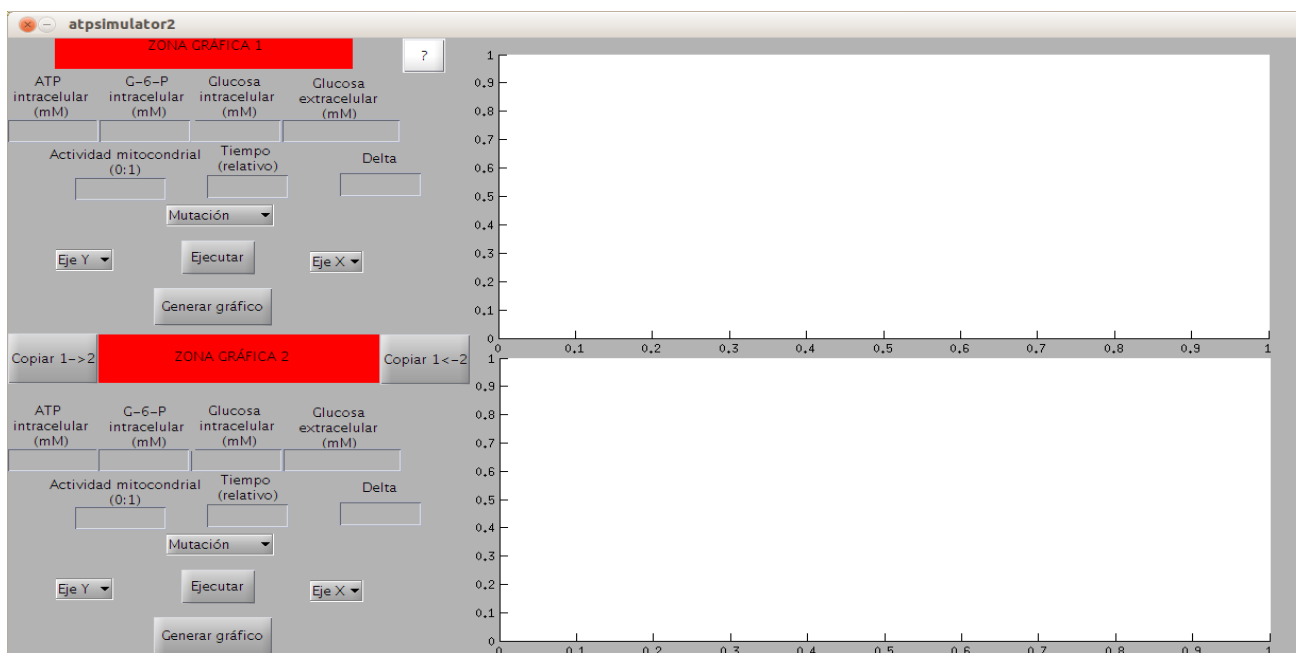


Figura 7. Imagen de la interfaz gráfica de ATPsimulator2.

Conclusiones

Aun sabiendo que hay muchos factores que no se tienen en cuenta a la hora de simular la generación de ATP, este modelo consigue simular de una manera bastante fiel la dinámica que sufren la glucosa, la G-6-P, y el ATP en el proceso.

No obstante el que se haya obviado un número tan elevado de pasos en la generación de ATP, así como todos los otros procesos fisiológicos en los que los metabolitos implicados pueden verse implicados, hace que tenga que tenerse muy en cuenta que este modelo no puede ser usado para simular ni predecir concentraciones exactas de los metabolitos implicados en la generación de ATP, ya que, de hecho, éste nunca ha sido el objetivo del modelo, el cual pretende simular dicha generación para poder observar gráficamente la dinámica que siguen los metabolitos implicados, y sobre todo el propio ATP, para así aplicar estos datos a distintos estudios.

El conocer esta dinámica es casi más importante que conocer la cantidad exacta que habrá de estos metabolitos para estudios, por ejemplo farmacológicos o enzimáticos, que pretenden ver cómo fluctuará un metabolito determinado, o el proceso de generación de ATP en sí, atacando específicamente alguno de los metabolitos implicados, y por lo tanto variando su concentración y dinámica, que es precisamente de lo que es capaz el modelo.

Bibliografía

1. C. Costello L, K. Singh K. *Mitochondria and cancer; warburg and his legacy; mitochondrial respiration and differentiation. In: Springer; 2009. P. 1-23;23-39;93-103.*
2. Díaz hernández dp, burgos herrera lc. *¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular? . 2002;15(IATREIA):179-89.*
3. Gerhard G, Heidemarir P, Reinhart H, Samuel M. R. *Hexokinase of human erythrocytes. . 1974;Eur. J. Biochem.(45):39-52.*
4. Kim J, Saidel GM, Kirwan JP, Cabrera ME. *Computational model of glucose homeostasis during exercise. . 2006;EMBS Annual International Conference(28).*
5. Lambeth Mj., Kushmerick Mj,. *A computational model for glycogenolysis in skeletal muscle. . 2002; Annals of Biomedical Engineering(30):808-27.*
6. Marín-Hernández A, López-Ramírez SY, Del Mazo-Monsalvo I, Gallardo-Pérez JC, Rodríguez-Enríquez S, Moreno-Sánchez R, et al. *Modeling cancer glycolysis under hypoglycemia, and the role played by the differential expression of glycolytic isoforms. FEBS Journal. 2014:n/a,n/a.*
7. Nelson DL, Cox MM. *Principios de regulación metabólica; glucólisis, gluconeogénesis y ruta de las pentosas fosfato. In: lehninger. Principios de bioquímica. 5th ed. Omega; 2008. P. 527-68.*
8. Southworth ,Richard. *Hexokinase-mitochondrial interaction in cardiac tissue: Implications for cardiac glucose uptake, the 18FDG lumped constant and cardiac protection.*
9. Milo et al. *Nucl. Acids Res. (2010) 38: D750-D753. When using a specific entry from the database it is highly recommended that you also specify the bionumbers 6 digit ID, e.g. "BNID 100986, Milo et al 2010".*

