

## ¿Cómo podemos estudiar el metabolismo celular utilizando enfoques teóricos?

**M.C. César Poot Hernández**

Estudiante del Doctorado en C. Bioquímicas, Instituto de Biotecnología, UNAM.

**M.C. Dagoberto Armenta Medina**

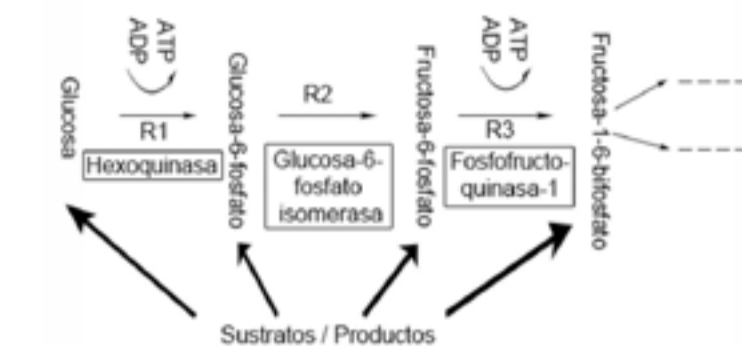
Estudiante del Doctorado en C. Bioquímicas, Instituto de Biotecnología, UNAM.

**Dr. Ernesto Pérez Rueda**

Investigador en el Instituto de Biotecnología, UNAM.

Miembro de la Academia de Ciencias de Morelos.

Cada vez que comemos un taco de canasta o bebemos un jugo de naranja, el cuerpo debe trabajar de forma intensa para procesar los nutrientes. Posteriormente, dichos nutrientes se transformarán en los componentes básicos y energéticos que el cuerpo necesita para funcionar adecuadamente. El proceso a través del cual el cuerpo obtiene la energía necesaria de los alimentos se denomina "metabolismo" y está constituido por las transformaciones que sufren diversas sustancias, tales como las grasas en ácidos grasos, los carbohidratos de las harinas y los azúcares en azúcares simples (como la glucosa) y las proteínas de la carne en aminoácidos, para colaborar con las funciones básicas. Desde una perspectiva más general, podemos decir que el metabolismo es la forma en el que todos los seres vivos, desde los microorganismos hasta el humano, pasando por los insectos y las plantas, convierten la comida en energía por medio de procesos o reacciones químicas. De esta forma, el metabolismo se puede visualizar como una gran red de interacciones, donde cada reacción química involucra la transformación de un compuesto A (por ejemplo, el azúcar de mesa o la sacarosa) a un compuesto B (fructosa y glucosa) mediante la participación de las diversas proteínas o enzimas. Siguiendo esta misma lógica, el producto de una reacción puede ser el sustrato de múltiples reacciones y así sucesivamente, formando un gran entramado (ver la figura 1). En este sentido, las rutas metabólicas que se han caracterizado son un reflejo de cómo los organismos han evolucionado a través del tiempo; así, en nuestro grupo de investigación estamos interesados en entender cómo es que el metabolismo celular ha evolucionado desde que apareció en la tierra. Diversos estudios sugieren que la Tierra tiene una edad de 4 mil quinientos millones de años y que la vida se inició hace aproximadamente 3 mil ochocientos millones de años. Las primeras evidencias de la existencia de procesos metabólicos lo constituyen los *estromatolitos* o estructuras estratificadas formadas



**1. Segmento de la ruta metabólica de la glucosa. Esta vía metabólica transforma la glucosa en energía. Podemos observar que hay tres reacciones en el segmento (R1, R2 y R3), y cada una tiene una enzima asociada (rectángulos). El producto de R1 es el sustrato de R2 y así sucesivamente. Tomado de Ortegon-Cano, 2011. Tesis Maestría en Ciencias de la Computación.**

por la captura y fijación de carbono por parte de un grupo de microorganismos denominados "Cianobacterias". Estos microorganismos, que inclusive existen actualmente, tienen la peculiaridad de realizar la fotosíntesis y de liberar oxígeno al ambiente. Cabe mencionar que los estromatolitos más antiguos tienen una edad aproximada de 3,800 millones de años.

Imaginemos por un momento que nos remontamos a los orígenes de la vida y posteriormente a las primeras rutas metabólicas. ¿Cómo serían dichas rutas y cuáles las enzimas involucradas? Como el metabolismo es el producto de la actividad de numerosas proteínas (enzimas), debemos considerar que todas las enzimas que conforman la diversidad de rutas metabólicas pudieron haberse derivado de un conjunto pequeño de proteínas organizadas en pocas rutas muy sencillas que se han ido alargando, ramificando y aumentado en número hasta la situación actual, debido a la aparición de nuevas proteínas –a partir de la de las anteriores y de la selección de las más adecuadas. Adicionalmente, debemos considerar que las primeras enzimas tenían la capacidad de degradar diversos sustratos (como por ejemplo, un "cocktail" de azúcares y/o de grasas), es decir, eran promiscuas, y posteriormente se especializaron para realizar funciones más particulares.

En las últimas dos décadas, gracias a la gran cantidad de información derivada de grandes proyectos genómicos que han permitido la determinación de la secuencia de los genes y las proteínas que conforman a un organismo, ha sido posible llevar a cabo estudios comparativos a escala global. La rama de la biología dedicada a estos estudios se denomina "Genómica comparativa" y se utiliza para abordar temas diversos, desde aquellos problemas de ciencia básica, como son el identificar los genes comunes a todos los organismos o los genes específicos de ciertos organismos o grupos de organismos, hasta problemas aplicados, como la identificación

de aquellos genes que sean blancos potenciales para fármacos. En este sentido, el metabolismo también se ha analizado utilizando la genómica comparativa y particularmente desde una perspectiva global, es decir, a manera de una red. De este tipo de enfoques, se ha evidenciado que la evolución del metabolismo ha involucrado eventos de duplicación (un gen se duplica y lleva a cabo una función nueva) o de pérdida de genes. En esta dirección, la reconstrucción de la historia del metabolismo nos permite, entre otras muchas cosas, identificar las rutas que pudieron haberse originado primero y las rutas que surgieron en etapas más tardías.

En nuestro grupo de investigación identificamos aquellos elementos que han permanecido sin muchos cambios desde la aparición de las primeras células hasta aquellos que han variado en cierta medida o que han surgido como necesidad de adaptación a nuevos ambientes. Adicionalmente, utilizamos información que nos permite localizar estos elementos en el contexto de las vías metabólicas y comparar su conservación y/o variación entre diferentes organismos. Realizamos este tipo de análisis empleando diversas fuentes de información. Por un lado, extraemos la información funcional

y de secuencias de aminoácidos asociadas al metabolismo que esta disponible en diversos sitios web para la comunidad científica y que es pública. Por otro lado, recurrimos a información sobre aquellos organismos cuyo repertorio de genes y proteínas se conoce en su totalidad y que han sido identificados en una gran cantidad de ambientes, tales como aquellas bacterias que viven dentro de los moluscos (*Ruthia magnifica*), como aquellos que son patógenos de mamíferos (géneros *Yersinia* y *Vibrio*), organismos de vida libre (*Bacillus subtilis*), la levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) u organismos que habitan en ambientes extremos, tales como aquellos que viven en ambientes con altas concentraciones de sal (*Halobacterium salinarum*).

En este sentido, hemos implementado dos enfoques complementarios para el estudio de las vías metabólicas. El primero, involucra la utilización de las secuencias de aminoácidos de las enzimas que forman parte del entramado de reacciones químicas de cada célula. Esto es como comparar textos y encontrar aquellas palabras que son parecidas entre sí. Este enfoque nos permite evaluar de forma precisa el destino de las enzimas a través del tiempo, es decir, la presencia y/o ausencia de las enzimas en una serie de organismos, lo que se denomina perfil filogenético. Así, este tipo de comparaciones son ideales para reconstruir el pasado a partir del presente y nos permite identificar aquellos parecidos actuales que sugieren un origen común. Con este enfoque hemos determinado cómo un conjunto de enzimas y/o proteínas pueden haberse perdido o ganado en los diferentes organismos a través del tiempo y, adicionalmente, evidenciamos la existencia de un núcleo metabólico universal común a todas las células actuales. Así, hemos identificado qué tan antiguas son las rutas de síntesis o de fabricación de aminoácidos y más recientemente las del me-

tabolismo de los nucleótidos, que son los pilares de las proteínas y el ADN y ARN respectivamente.

El segundo enfoque, involucra un método de comparación NO basado en la *secuencia* de aminoácidos, sino más bien en la *función* de las enzimas. ¿Cómo se hace este análisis? De forma general, comparamos las rutas metabólicas a través de alinear las enzimas que forman parte de una ruta metabólica contra otra. Obviamente, estas rutas son secuencias de pasos o *cadena de caracteres*, que consideran a las reacciones enzimáticas usando su clasificación funcional, es decir, sus números enzimáticos o *Enzyme Commission numbers*. Para llevar a cabo este tipo de comparaciones, utilizamos un enfoque computacional muy robusto: los *algoritmos genéticos*. Estos algoritmos se inspiran en procesos biológicos de genética y evolución y han demostrado ser métodos muy eficientes para encontrar soluciones a problemas en distintas áreas de trabajo; tales como para la planificación óptima de los exámenes o de los calendarios de cursos en las Universidades y la asignación de los turnos de trabajo en las empresas, entre otras aplicaciones. Así, con base en el estudio de estos eventos biológicos utilizando herramientas computacionales inspiradas en otros procesos biológicos, podemos identificar la presencia de módulos de secuencias enzimáticas conservadas entre distintas rutas metabólicas y módulos conservados entre los metabolismos de diferentes organismos, identificando rutas alternativas o específicas de alguna especie.

¿Para qué nos sirve este tipo de comparaciones? Tomando en cuenta las comparaciones basadas en secuencias y en la función, podemos identificar las similitudes y diferencias entre el metabolismo de distintos organismos, ya sean bacterias, plantas o animales. Así, pretendemos entender el proceso evolutivo por medio del cual el metabolismo ha llegado a su forma actual (ver la figura 2). Por otra parte, utilizando este conocimiento se podrán identificar enzimas o series de enzimas que pueden ser utilizadas como blancos farmacológicos especie-específicos o enzimas importantes para la degradación de nuevas sustancias, tales como el plástico o el unicel.

*Reconocimiento*

El trabajo de investigación que se realiza en el grupo del autor está financiado por DGAPA-UNAM y CONACyT.



**2. Metabolismo de la bacteria *Escherichia coli*. Los colores muestran rutas metabólicas relacionadas, por ejemplo la región en amarillo, corresponde al metabolismo de los aminoácidos. Tomado de Diaz-Mejia, J. et al 2007. Genome Biol, 8, R26.**

Para actividades recientes de la Academia y artículos anteriores puede consultar: [www.acmor.org.mx](http://www.acmor.org.mx)