

Modelado matemático de las relaciones de aditividad y dominancia en rutas metabólicas

Augusto Argentino Melgarejo¹, Alejandro Ramón Roig¹, Bárbara Sofía Ramírez¹ y Anibal Roberto Lodeiro^{2,3}

1. Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ingeniería, UNLP, Argentina. (augusto.melgarejo@ing.unlp.edu.ar).

2. Cátedra de Genética, Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, UNLP. 3. Instituto de Biotecnología y Biología Molecular, UNLP y CCT-La Plata, CONICET, Argentina.

Resumen

La problemática de la genética en los seres vivos abarca dos aspectos fundamentales: la herencia de los genes y la manifestación fenotípica resultante de la expresión de los mismos. Los genes son secuencias de ADN que codifican la información biológica para el desarrollo y la reproducción del organismo. Entre los más importantes se encuentran los que codifican las enzimas que catalizan y regulan el metabolismo celular. En este aspecto, comprender la relación entre fenotipo y genotipo implica asociar la información genética con la actividad enzimática. La biodiversidad al nivel de un gen dado se presenta como las diferentes alternativas o alelos que ese gen puede asumir. En el caso de los organismos diploides, como los humanos, que portan dos copias de cada cromosoma, normalmente coexisten alelos diferentes para el mismo gen. Así, uno de los alelos puede codificar la enzima activa y el otro una forma defectuosa de la misma enzima. En el ámbito de la genética cuantitativa, que estudia genes cuya manifestación fenotípica es cuantificable, se habla de efectos aditivos a para indicar cuánto añade cada alelo normal al fenotipo y de dominancia d , para indicar cómo se relacionan entre sí los alelos de un gen. En este trabajo se intenta vincular el contenido de enzima E expresada por distintos genotipos con la producción de cierto metabolito que será responsable por el fenotipo cuantitativo y, de esta manera, encontrar explicaciones para a y d a nivel molecular. Para esto se modela matemáticamente una ruta metabólica mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas en estados estacionarios fuera del equilibrio. Estos cálculos se realizan para diferentes valores de flujo metabólico, lo cual permite representar, además, la manera en que la ruta se relaciona con el entorno.

Conceptos introductorios

Sean:

- ▶ P_1 y P_2 : valores fenotípicos de dos genotipos homocigotos parentales contrastantes
- ▶ H : valor fenotípico de la progenie híbrida
- ▶ M : valor fenotípico medio entre P_1 y P_2

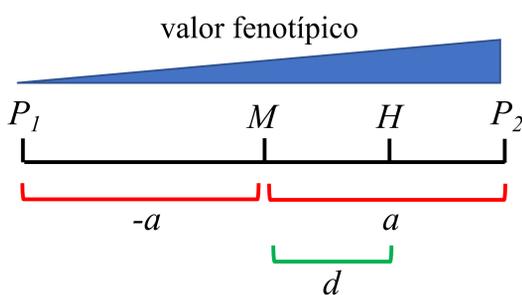
Se definen:

$$\begin{array}{ll} \text{aditividad} & \text{dominancia} \\ a = (P_1 - P_2)/2 & d = H - M \\ & 0 \leq d \leq a \end{array}$$

grado de dominancia

$$p = d/a$$

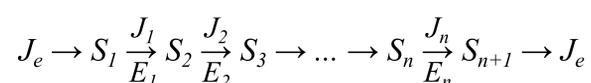
$$0 \leq p \leq 1$$



Modelo de Mather y Jinks

Modelo matemático

Representación esquemática de ruta metabólica sencilla como una serie de reacciones metabólicas.



Los flujos externos e internos se expresan con las ecuaciones de Michaelis-Menten irreversible y reversible respectivamente.

$$J_e = k_{cat,e} E_e \frac{S_n}{S_n + k_{M,e}}$$

$$J_i = \frac{k_{cat,i} E_i (S_i - S_{i+1}/k_{eq})}{S_i + k_{M,S_i} (1 + S_{i+1}/k_{M,S_{i+1}})}$$

Modelado matemático de una ruta con $n = 3$ como un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias.

$$\frac{dS_1}{dt} = J_e - J_1$$

Un estado queda definido por la solución del sistema:

$$\frac{dS_2}{dt} = J_1 - J_2$$

$$S = \langle S_1(t), S_2(t), S_3(t), S_4(t) \rangle$$

$$\frac{dS_3}{dt} = J_2 - J_3$$

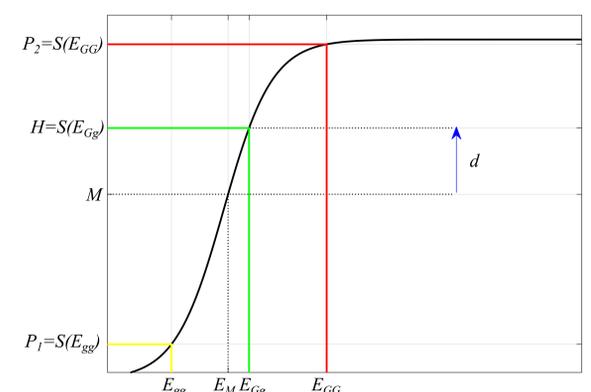
Se buscan particularmente estados estacionarios, para los cuales $(dS_i/dt) = 0$.

$$\frac{dS_4}{dt} = J_3 - J_e$$

Para este caso, el modelo permite calcular las concentraciones metabólicas S_i en función de la concentración de las enzimas catalizadoras E_i

Modelo, fenotipo y genotipo

Sean $S_{n+1} = S$ y $E_n = E$. Vinculamos el genotipo con la concentración E , asociada con la decodificación de la información genética, y el fenotipo con la concentración S . Así, se relacionan en forma directa los valores fenotípicos con la información genética, lo cual, a su vez, establece una conexión entre el modelo y la dominancia genética d . En la figura se muestran valores de S calculados numéricamente en función de E . Allí se puede apreciar la dominancia representada por la flecha azul.



Referencias

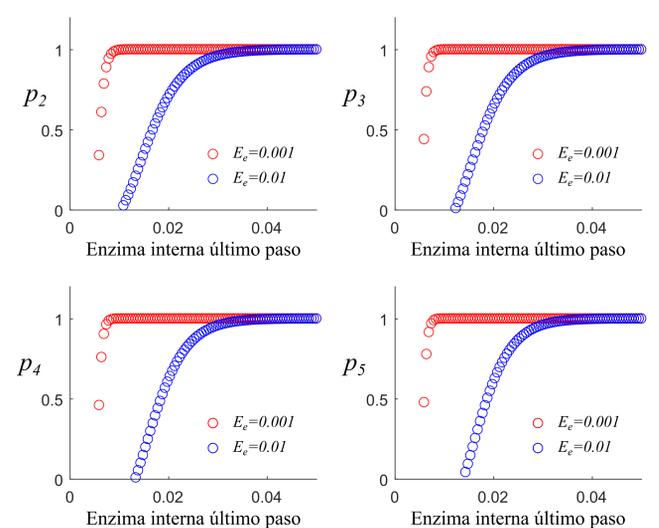
- [1] Kearsy MJ and Pooni HS, 1996. The Genetical Analysis of Quantitative Traits. Chapman and Hall, London. <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4899-4441-2>.
- [2] Kornish-Bowden A., 1984. Enzyme specificity: Its meaning in the general case. J. Theor. Biol. 108:451-457. [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(84\)80045-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(84)80045-4)
- [3] Kacser H., Burns J.A., 1981. The molecular basis of dominance. Genetics 97: 639-666. <https://doi.org/10.1093/genetics/97.3-4.639>.
- [4] Agutter P.S., 2008. The flux-summation theorem and the 'evolution of dominance'. J Theor Biol. 254:821-825. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2008.07.027>.
- [5] de Vienne D., Coton C., Dillmann C., 2023. The genotype-phenotype relationship and evolutionary genetics in the light of the Metabolic Control Analysis. Biosystems. 232:105000. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2023.105000>
- [6] Frances C Sussmilch, John J Ross, James B Reid Mendel: From genes to genome Plant Physiol. 2022 Nov 28;190(4):2103-2114. doi: 10.1093/plphys/kiac424.
- [7] Anibal Lodeiro y Augusto Melgarejo, Robustness in Escherichia coli glutamate and glutamine synthesis studied by a kinetic model. Journal of Biological Physics 34 91-106 (2008).

Resultados

A partir de resultados numéricos se observa que las curvas $S(E)$ son suaves y continuas, con lo cual, mediante una aproximación lineal, se obtuvo una relación analítica que vincula directamente el grado de dominancia p con concentraciones enzimáticas.

$$p = \frac{E_{Gg} - E_m}{E_{Gg} - E_{gg}}$$

Por otro lado, en la figura se muestran los valores de p , calculados en forma numérica a través del modelo, en función de E para cuatro rutas con diferente cantidad de metabolitos (2, 3, 4 y 5), cada una evaluada en dos condiciones ambientales distintas representadas por los valores de enzima externa E_e .



Conclusiones y perspectiva

- ▶ El grado de interacción con el entorno tiene un fuerte impacto en la dominancia, lo cual no sucede con el número de metabolitos intervinientes.
- ▶ La relación entre p y las concentraciones enzimáticas E_{gg} , E_{Gg} y E_m permite conectar aspectos macroscópicos observables (fenotipo) con aspectos microscópicos asociados a la decodificación genética.
- ▶ A modo de perspectiva, se está estudiando una formulación analítica que reemplace algunas estrategias numéricas utilizadas hasta ahora.