

# LA PRODUCCIÓN DE ENTROPÍA EN LA GLICÓLISIS DEL CÁNCER

THE ENTROPY PRODUCTION IN THE GLYCOLYSIS OF CANCER

A. GUERRA, L. TRIANA, S. MONTERO, R. MARTIN, J. RIEUMONT Y J. M. NIETO-VILLAR<sup>†</sup>

Departamento de Química-Física, Cátedra Química M.V. Lomonosov, Facultad de Química, Universidad de La Habana, La Habana 10400 Cuba. nieto@fq.uh.cu<sup>†</sup>

<sup>†</sup> autor para la correspondencia

(Recibido 7/5/2014; Aceptado 1/11/2014)

**PACS:** Cancer glycolysis, 87.19.xj; Irreversible thermodynamics, 05.70.Ln; Entropy thermodynamics, 05.70.-a; Complex systems, 82.39.Rt.

El cáncer es una forma genérica de nombrar a un grupo de células malignas que han perdido el control normal del crecimiento y su especialización, en comparación con las células normales, y que se auto-organizan fuera del equilibrio termodinámico caracterizadas por exhibir una alta complejidad, robustez y adaptabilidad [1,2,3].

El cáncer en la actualidad constituye, según reporte de la OMS, la primera causa de muerte a nivel mundial [4], por lo cual, la búsqueda de nuevas terapias más efectivas y menos invasivas representa un propósito básico en las investigaciones del cáncer.

La gran mayoría de las células tumorales muestran una acelerada velocidad glicolítica comparada con células normales - acuñado en la literatura como "efecto Warburg" - sin que esto sea consecuencia de una afectación en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos (CAT) o la cadena de transporte electrónica (CTE) [5]. Esto es una consecuencia de un desbalance entre máximas velocidades de glicólisis y mínimas de oxidación de piruvato. Durante la rápida proliferación celular la velocidad glicolítica puede exceder la velocidad máxima de la Piruvato deshidrogenasa. Para evitar la acumulación del producto las células convierten el mismo en lactato por el lactato deshidrogenasa (LDH) oxidando el NADH a NAD<sup>+</sup>. Puesto que el lactato puede ser secretado al medio extracelular y el NAD<sup>+</sup> es requerido para la glicólisis, la expresión de la LDH permite a las células en proliferación continuar recogiendo los beneficios de una alta velocidad glicolítica [5,6].

En los últimos años la glicólisis del cáncer ha constituido una de las dianas fundamentales para su tratamiento [6]; por lo cual resulta de gran utilidad conocer, de todas las reacciones que conforman el mecanismo glicolítico, aquellas que representen objetivos potenciales para el desarrollo de terapias anticancerígenas [7].

En trabajos anteriores, hemos mostrado como la producción

de entropía por unidad de tiempo, puede emplearse para seleccionar los pasos fundamentales en un mecanismo de una red compleja de reacciones químicas - como la reacción de Belousov-Zhabotinsky [8,9] - y a su vez, cómo ésta representa un comportamiento distintivo asociado a la robustez del cáncer [2], asociado con la capacidad de pronóstico.

El objetivo de la presente comunicación es determinar las reacciones fundamentales del mecanismo de glicólisis en la línea tumoral HeLa, a través del cálculo de la velocidad de producción de entropía, las cuales serían en principio, dianas potenciales en el tratamiento del cáncer.

Para este propósito se empleó el modelo metabólico propuesto por Marín *et al.* [7] a partir de estudios experimentales realizados en la línea tumoral HeLa, bajo condiciones de normoxia e hipoxia respectivamente. Para la modelación de la red metabólica fue utilizado el software COPASI v. 4.6.32, disponible en el sitio web <http://www.copasi.org> y fueron utilizados los valores de los parámetros y las concentraciones reportadas por Marín *et al.* [7].

La producción de entropía por unidad de tiempo  $\dot{S}_i \equiv \frac{\delta S_i}{dt}$ , a  $T, p$  constantes y despreciando efectos difusivos y viscosos, de cada una de las reacciones del proceso de glicólisis se evaluó sin pérdida de generalidad [10] como

$$\dot{S}_i = -\frac{1}{T} \Delta G_k \dot{\xi}_k \quad (1)$$

donde:  $\dot{\xi}_k$  representa el flujo generalizado, la velocidad de reacción  $\frac{d\xi}{dt} \equiv \dot{\xi}_k$ , y  $\frac{1}{T} \Delta G_k$  la fuerza generalizada, o sea la variación de la energía libre de Gibbs, de la reacción  $k$ -ésima del proceso de glicólisis.

La energía libre de Gibbs, de la reacción  $k$ -ésima se expresa [2] como

$$\Delta G_k = \Delta G_k^\theta + RT \sum_i v_i \ln c_i, \quad (2)$$

Donde:  $v_i, c_i$  representan los coeficientes estequiométricos y las concentraciones respectivamente de las especies que involucradas en cada una de las reacciones y  $\Delta G_k^\theta$  es la energía libre de Gibbs estándar, la cual se corrige, considerando su dependencia con la temperatura, el  $pH$  y la fuerza iónica  $I$  [11,12], a las condiciones fisiológicas, utilizadas experimentalmente [7]:  $T = 310,15K$ ,  $I = 0,18M$ , y  $pH = 7$ .

El postulado fundamental, según hemos mostrado en trabajos anteriores [8,13], que se sigue es: aquellas reacciones que exhiban un mayor valor de producción de entropía por unidad de tiempo, son consideradas fundamentales en el proceso, lo cual, puede considerarse como una extensión del llamado “principio de máxima entropía” [14].

Debido a que no existe ningún criterio físico que permita establecer un valor mínimo para la velocidad de producción de entropía, se normalizó en porcentaje a partir del mayor valor y se tomó como criterio empírico el 10% como cuantía mínima, tal y como se muestra en la tabla 1.

Por una parte, se aprecia (ver tabla 1) que la producción de entropía por unidad de tiempo del proceso glicolítico prácticamente se duplica en condiciones de hipoxia, lo cual es indicativo, de cómo se favorece el proceso bajo condiciones de privación de oxígeno. Se conoce que bajo estas condiciones, los tumores se hacen más resistentes y más agresivos [15].

Por otra parte, de las 20 reacciones (ver tabla 1), se identifican ocho fundamentales (II, III, IV, VI, VII, X, XI, XII). Es interesante señalar que de las ocho reacciones identificadas, tres de ellas, II, IV y XI, son denominadas puntos de control debido a que sus enzimas son alostéricas y regulan la velocidad de la vía [16]. Estas se han identificado por muchos autores como dianas fundamentales para el tratamiento del cáncer [6,17].

Además, se observa cómo, para el caso particular de las reacciones II y XI, crece su importancia relativa dentro del proceso glicolítico en condiciones de hipoxia.

Sin embargo, no aparece identificada la reacción XIII (la degradación del glucógeno) que es la reacción principal que sirve para controlar tanto el flujo como la concentración de ATP en el proceso de glicólisis, al parecer es debido a que la misma es una reacción directa lo cual constituye una de las limitaciones fundamentales del método propuesto. Por lo cual, sugerimos en trabajos futuros, complementar el estudio con el uso de los métodos de análisis de control metabólico (MCA) y el análisis de sensibilidad de ecuaciones diferenciales [18].

Estos resultados, no obstante, muestran la eficacia del empleo de la velocidad de producción de entropía, por una parte en la identificación de dianas fundamentales en el proceso de glicólisis del cáncer.

Tabla 1.

Velocidad de producción de entropía y su valor normalizado (%) con respecto al valor máximo, en el modelo de glicólisis [7] de células tumorales del tipo (HeLa)

Número/Reacción	Normoxia		Hipoxia	
	$\dot{s}_i \left[ \frac{J}{mM.K.min} \right]$	(%)	$\dot{s}_i \left[ \frac{J}{mM.K.min} \right]$	(%)
I. Glu <sub>out</sub> = Glu <sub>in</sub>	0.088	5	0.102	4
II. Glu <sub>in</sub> + ATP = G6P + ADP	0.367	20	0.939	34
III. G6P = F6P; Ery4P, FBP, 6PG	0.435	24	0.334	12
IV. F6P = FBP; ATP	0.680	37	0.932	34
V. FBP = DHAP + G3P	-0.692	-	-1.017	-
VI. DHAP = G3P	0.527	29	0.782	28
VII. NAD + G3P + Pi = 1,3BPG + NADH	1.822	100	2.751	100
VIII. 1,3BPG + ADP = 3PG + ATP	0.039	2	0.058	2
IX. 3PG = 2PG	-0.347	-	-0.515	-
X. 2PG = PEP	0.777	43	1.155	42
XI. PEP + ADP = Pyr + ATP; FBP	0.075	4	2.410	88
XII. NADH + Pyr = Lac + NAD	0.188	10	0.285	10
XIII. glycogen + Pi -> G6P	0.006	0	0.006	0
XIV. ATP -> ADP + Pi	0.025	1	0.035	1
XV. ATP + AMP = 2 * ADP	≈0	0	≈0	0
XVI. NADH = NAD	0.017	1	0.017	0
XVII. G6P -> 6PG	≈0	0	≈0	0
XVIII. G6P + ATP -> glycogen + ADP + 2 * Pi	≈0	0	≈0	0
XIX. Pyr + 13 * ADP + 13 * Pi -> 13 * ATP	≈0	0	≈0	0
XX. Xy5P + Ery4P -> G3P + F6P	≈0	0	≈0	0
TOTAL	4,01		8,27	

Glu<sub>out</sub> -glucosa extracelular, Glu<sub>in</sub> - glucosa intracelular, ATP- Trifosfato de Adenosina, G6P- glucosa 6 fosfato, ADP- Bifosfato de Adenosina, F6P- Fructosa 6 fosfato, Ery4P- Eritrosa 4 fosfato, FBP- Fructosa bifosfato, 6PG- 6 fosfoglicerato, DHAP- Dihidroxiacetona fosfato, G3P- gliceraldehido 3 fosfato, NAD- Nicotinamida adenina dinucleótido (oxidado), NADH- Nicotinamida adenina dinucleótido (reducida), P<sub>i</sub>-fósforo inorgánico, 1,3BPG-1,3-bifosfoglicerato, 3PG- 3-fosfoglicerato, 2PG-2-fosfoglicerato, PEP-fosfoenolpiruvato, Pyr- piruvato, Lac- Lactato, AMP- monofosfato de adenosina, Xy5P- xilosa 5 fosfato

Por otra parte, el hecho de que, en la glicólisis del cáncer en condiciones de hipoxia, la velocidad de producción de entropía es mayor en comparación con la normoxia, es decir, mayor complejidad y robustez [1,2,3], conducen a la tesis de que cualquier tipo de terapia que se pretenda emplear debe ser por tanto en condiciones de normoxia, lo cual representa un factor clave de cara a perfeccionar las terapias del cáncer.

Agradecemos al Prof. Dr. A. Alzola *in memoriam*. El trabajo fue parcialmente financiado por el MICS y Geo Estratos S.A. de México. A los árbitros anónimos por sus valiosas críticas y recomendaciones.

- [1] E. Izquierdo-Kulich & J.M. Nieto-Villar, Chapter 49 "Morphogenesis and Complexity of the Tumor Patterns", R.G. Rubio et al. (eds.), *Without Bounds: A Scientific Canvas of Nonlinearity and Complex Dynamics, Understanding Complex Systems*, (Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013).
- [2] E. Izquierdo-Kulich, E. Alonso-Becerra & J.M. Nieto-Villar, *J. Modern Physics*. **2**, 615 (2011).
- [3] E. Izquierdo-Kulich, I. Rebelo, E. Tejera & J.M. Nieto-Villar, *Physica A* **392**, 6616 (2013).
- [4] [http://: www.oms.org](http://www.oms.org), 2013.
- [5] Th. N. Seyfried, R. E. Flores, A. M. Poff and D. P. D'Agostino, *Carcinogenesis* **35**, 515 (2014).
- [6] R. Gatenby & R. Gillies, *Int. J. Biochem. Cell B.* **39**, 1358 (2007).
- [7] A. Marín, J.C. Gallardo, S. Rodríguez, R. Encalada, R. Moreno, E. Saavedra, *Biochim. Biophys. Acta* **1807**, 755 (2011).
- [8] J. Rieumont, J.M. Nieto-Villar, J.M. García, *An. Quím.* **93**, 147 (1997).
- [9] J.M. Nieto-Villar & M.G. Velarde, *J. Non-Equil. Thermody.* **25**, 269 (2000).
- [10] G. Nicolis & I. Prigogine, *Self-Organization in nonequilibrium systems*, (Wiley, New York, 1977).
- [11] I. Li, R.K. Dash, et al., *J. Phys. Chem. B* **114**, 16068 (2010).
- [12] R. A. Alberty, *Biochemical Thermodynamics: Applications of Mathematica*. (Hoboken, Wiley, New York, 2006).
- [13] J.M. Nieto-Villar, E. Izquierdo-Kulich, R. Quintana y J. Rieumont, *Rev. Mex. Fis.* **59**, 527 (2013).
- [14] L.M. Martyushev & V.D. Seleznev, *Phys. Rep.* **264**, 1 (2006).
- [15] S.K. Parks, N.M. Mazure, L. Counillon and J. Pouysségur, *J. Cell. Physiol.* **228**, 1854 (2013).
- [16] D.L. Nelson & M. Cox Lehninger. *Principles of Biochemistry*; (5th Edition; W. H. Feeman and Company; New York, 2008).
- [17] R. B. Hamanaka & N. S. Chandel, *Journal Express Medicine* **209**, 211 (2012).
- [18] P. A. Iglesias and B. P. Ingalls. *Control Theory and Systems Biology*; (The MIT Press Cambridge, Massachusetts London, England 2010).