



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: El metabolismo en movimiento: desarrollo de una herramienta para simular rutas metabólicas

Descripción general (resumen y metodología):

Las rutas metabólicas suelen representarse como mapas estáticos formados por metabolitos, enzimas y reacciones. Sin embargo, en una célula real las concentraciones cambian continuamente, las enzimas se regulan entre sí y pequeñas modificaciones en una reacción pueden alterar el comportamiento del conjunto. Los modelos matemáticos y las simulaciones computacionales permiten transformar estos mapas en sistemas dinámicos y estudiar cómo evoluciona el metabolismo a lo largo del tiempo [1-4].

En este TFG se desarrollará un prototipo de aplicación capaz de simular una ruta metabólica o un fragmento de ella a partir de un conjunto de ecuaciones que describan la velocidad de sus reacciones. La herramienta permitirá modificar parámetros como concentraciones iniciales, velocidades enzimáticas o constantes cinéticas y observar gráficamente cómo responden los distintos metabolitos.

El trabajo se iniciará con modelos sencillos y bien caracterizados, como fragmentos de la glucólisis, para comprender de forma progresiva la relación entre las reacciones bioquímicas, las ecuaciones del modelo y los resultados de la simulación. Los cálculos se realizarán mediante métodos numéricos disponibles en lenguajes como Python, R, C++ o Free Pascal/Lazarus, sin que sea necesario desarrollar desde cero los algoritmos matemáticos de integración.

La aplicación se diseñará con una interfaz visual que facilite la selección del modelo, la modificación de parámetros y la representación temporal de las concentraciones. En función del progreso alcanzado, podrán incorporarse nuevas rutas, análisis de sensibilidad, comparación entre escenarios, etc [5,6].

Tipología: Estudio de casos, teóricos o prácticos, relacionados con la temática del Grado.

Objetivos planteados:

Desarrollar y evaluar un prototipo de herramienta informática que permita simular y visualizar la evolución temporal de rutas metabólicas mediante modelos matemáticos.

Objetivos específicos

1. Comprender cómo se representa una ruta metabólica mediante ecuaciones diferenciales y parámetros cinéticos.
2. Seleccionar e implementar un modelo metabólico sencillo, utilizando inicialmente una ruta o fragmento de ruta bien caracterizado.
3. Integrar un método numérico que permita calcular la evolución temporal de las concentraciones de los metabolitos.
4. Desarrollar una interfaz para modificar parámetros, ejecutar simulaciones y representar gráficamente los resultados.
5. Evaluar el comportamiento del modelo ante cambios en concentraciones iniciales, velocidades enzimáticas u otros parámetros relevantes.
6. Incorporar, cuando sea posible, funciones adicionales.

Plan de trabajo

1. **Revisión y selección del modelo.**

Estudio de los fundamentos de la modelización dinámica del metabolismo y selección de una ruta sencilla como caso inicial.

2. **Implementación de la simulación.**

Definición de las ecuaciones y parámetros del modelo e integración de un método numérico para resolverlas.

3. **Interfaz y visualización.**

Desarrollo de una interfaz que permita modificar parámetros, ejecutar simulaciones y representar la evolución de los metabolitos.

4. **Validación y documentación.**

Comprobación del funcionamiento con casos publicados, análisis de distintos escenarios y elaboración de la documentación y la memoria final.

Bibliografía básica:

1. Hynne F, Danø S, Sørensen PG. Full-scale model of glycolysis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biophysical Chemistry*. 2001;94(1-2):121-163. doi:10.1016/S0301-4622(01)00229-0.
2. Termonia Y, Ross J. Oscillations and control features in glycolysis: numerical analysis of a comprehensive model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1981;78(5):2952-2956. doi:10.1073/pnas.78.5.2952.
3. Lambeth MJ, Kushmerick MJ. A computational model for glycogenolysis in skeletal muscle. *Annals of Biomedical Engineering*. 2002;30(6):808-827. doi:10.1114/1.1492813.
4. Kourdis PD, Steuer R, Goussis DA. Physical understanding of complex multiscale biochemical models via algorithmic simplification: glycolysis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 2010;239(18):1798-1817.
5. Kloska SM, Pałczyński K, Marciniak T, Talaśka T, Wysocki BJ, Davis P, Wysocki TA. Integrating glycolysis, citric acid cycle, pentose phosphate pathway, and fatty acid beta-oxidation into a single computational model. *Scientific Reports*. 2023;13:14484. doi:10.1038/s41598-023-41765-3.
6. Hoops S, Sahle S, Gauges R, Lee C, Pahle J, Simus N, Singhal M, Xu L, Mendes P, Kummer U. COPASI—a COmplex PATHway Simulator. *Bioinformatics*. 2006;22(24):3067-3074. doi:10.1093/bioinformatics/btl485.

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

Se recomienda que el estudiante tenga interés por el metabolismo, la Biología de Sistemas y la simulación computacional. No es necesario disponer de conocimientos avanzados de análisis numérico, aunque será conveniente haber cursado Biología Molecular de Sistemas y contar con nociones básicas de programación o disposición para adquirirlas durante el desarrollo del TFG.

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: FERNANDO JESÚS REYES ZURITA

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR I

Correo electrónico: ferjes@ugr.es

3. COTUTOR/A DE LA UGR (en su caso):

Nombre y apellidos: LIDIA FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

Ámbito de conocimiento/Departamento: MATEMÁTICA APLICADA

Correo electrónico: lidiafr@ugr.es

4. COTUTOR/A EXTERNO/A (en su caso):

Nombre y apellidos:

Correo electrónico:

Nombre de la empresa o institución:

Dirección postal:

Puesto del tutor en la empresa o institución:

Centro de convenio Externo:

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos:

Correo electrónico: