

Resum

La present investigació s'orienta a la reconstrucció i l'anàlisi dels models metabòlics a escala genòmica. Específicament, se centra en l'ús de les simulacions matemàtiques-computacionals per a predir el comportament del metabolisme cel·lular en la producció de bio-productes. Com a sistema biològic s'ha estudiat el cianobacteri fotosintètic *Synechococcus elongatus* PCC7942.

Aquest procariota ha sigut utilitzat en diversos estudis com a plataforma biològica per a la síntesi de diverses substàncies d'interès industrial. Aquests treballs parteixen de l'avantatge d'aquest sistema autòtrof, el qual sols requereix llum i CO₂ per al seu creixement. El principal objectiu d'aquesta tesi és la integració de diferents tipus d'informació biològica, de la interacció de la qual es pot extreure coneixement aplicable a interessos econòmics. Per a això, el nostre estudi s'ha dirigit a l'ús de mètodes per a modelar, analitzar i predir el comportament dels fenotips metabòlics del cianobacteri.

El treball ha estat estructurat en capítols organitzats seqüencialment, on el punt de partida fou la reconstrucció *in silico* de la xarxa metabòlica d'aquest microorganisme. Aquest procés intenta agrupar en un model totes les reaccions químiques pròpies del metabolisme cel·lular codificades al genoma. Els coeficients estequiomètrics de cadascuna de les reaccions del conjunt poden ser ordenats en una matriu dispersa (matriu estequiomètrica), on les columnes corresponen a les reaccions i les files als metabòlits. Com a resultat d'aquest procés s'obtingué un primer model (*iSyf646*) que posteriorment fou actualitzat a un altre (*iSyf715*). Ambdós foren generats a partir de dades òmiques publicades en bases de dades, revistes científiques i llibres de text. Per a validar-los, les matrius estequiomètriques de cadascun, així com les reaccions pertinents, foren utilitzades per tècniques de simulació basades en programació lineal. Els models havien de ser suficientment flexibles com per a simular el creixement autotròfic sota el qual aquest organisme creix a la natura.

Una vegada validades les reconstruccions, es pogueren simular variacions ambientals i estudiar els seus efectes mitjançant canvis en els paràmetres de contorn del sistema. Seguidament s'avaluaren les capacitats de síntesi dels models *in silico* amb la finalitat de dissenyar estratègies d'enginyeria

metabòlica. Amb aquesta finalitat es simularen variacions genètiques en la xarxa de reaccions, on les matrius estequiomètriques pertorbades foren objecte de mètodes d'optimització quadràtica. Com a resultats es generaren conjunts de solucions òptims cap a la producció millorada de diversos metabòlits d'interès energètic i industrial com ara: etanol, alcohols de cadena llarga, lípids i hidrogen.

S'identificaren qualitativament diferents patrons d'utilització de les vies metabòliques, mitjançant la generació de mapes de fases fenotípiques per al creixement de la biomassa i la síntesi de bio-productes com a funcions objectiu. Analitzàrem les variacions de les velocitats d'entrada de CO₂ i llum sobre el model metabòlic a escala genòmica.

Finalment, els models metabòlics a escala genòmica foren utilitzats per a trobar punts importants de regulació que poden ser objecte de modificació genètica. Aquests centres reguladors han sigut investigats sota canvis dràstics de la concentració de CO₂ en l'ambient i s'han inferit principis operacionals del metabolisme d'aquest cianobacteri.

En general, l'estudi realitzat en aquesta tesi presenta les capacitats metabòliques del cianobacteri fotosintètic *Synechococcus elongatus* PCC7942 per a produir substàncies d'interès, com a plataforma biològica potencial de producció neta i sostenible.