

Resumen

La presente investigación se orienta a la reconstrucción y análisis de los modelos metabólicos a escala genómica. Específicamente, se centra en el uso de las simulaciones matemático-computacionales para predecir el comportamiento del metabolismo celular hacia la producción de bio-productos. Como sistema biológico fue estudiado la cianobacteria fotosintética *Synechococcus elongatus* PCC7942.

Este procarionta ha sido utilizado en diversos estudios como plataforma biológica para la síntesis de varias sustancias de interés industrial. Estos trabajos parten de la ventaja de este sistema autótrofo, el cual solo requiere de luz y CO₂ para su crecimiento. El principal objetivo de esta tesis es la integración de diferentes tipos de información biológica, de cuya interacción se pueda extraer conocimiento aplicable a intereses económicos. Para ello, nuestro estudio se dirigió al uso de métodos para modelar, analizar y predecir el comportamiento de los fenotipos metabólicos de la cianobacteria.

El trabajo ha sido estructurado en capítulos organizados secuencialmente, donde el punto de partida fue la reconstrucción *in silico* de la red metabólica de este microorganismo. Este proceso intenta agrupar en un modelo todas las reacciones químicas propias del metabolismo celular codificadas en el genoma. Los coeficientes estequiométricos de cada una de las reacciones del conjunto, pueden ser ordenados en una matriz dispersa (matriz estequiométrica), donde las columnas corresponden a las reacciones y las filas a los metabolitos. Como resultado de este proceso se obtuvo un primer modelo (*iSyf646*) que posteriormente fue actualizado a otro (*iSyf715*). Ambos fueron generados a partir de datos-ómicos publicados en bases de datos, revistas científicas así como en libros de texto. Para validarlos, las matrices estequiométricas de cada uno, junto a restricciones pertinentes, fueron utilizadas por técnicas de simulación basadas en programación lineal. Los modelos tenían que ser lo suficientemente flexible como para simular el crecimiento autotrófico bajo el cual este organismo crece en la naturaleza.

Una vez validadas las reconstrucciones, se pudieron simular variaciones ambientales y estudiar sus efectos mediante cambios en los parámetros de

contorno del sistema. Seguidamente fueron evaluadas las capacidades de síntesis de los modelos *in silico* con la finalidad de diseñar estrategias de ingeniería metabólica. Para ello fueron simuladas variaciones genéticas en la red de reacciones, donde las matrices estequiométricas perturbadas fueron objeto de métodos de optimización cuadrática. Como resultados se generaron conjuntos de soluciones óptimos hacia la producción mejorada de varios metabolitos de interés energético e industrial como son: etanol, alcoholes de cadena larga, lípidos e hidrógeno.

Fueron identificados cualitativamente distintos patrones de utilización de las vías metabólicas, mediante la generación de planos de fases fenotípicas para el crecimiento de la biomasa y la síntesis de bio-productos como funciones objetivos. Analizamos las variaciones de las velocidades de entrada de CO₂ y luz sobre el modelo metabólico a escala genómica.

Finalmente, los modelos metabólicos a escala genómica fueron utilizados para encontrar puntos importantes de regulación que pueden ser objeto de modificación genética. Estos centros reguladores han sido investigados bajo cambios drásticos de la concentración de CO₂ en el ambiente y se han inferido principios operacionales del metabolismo de esta cianobacteria.

En general, el estudio realizado en esta tesis presenta las capacidades metabólicas de la cianobacteria fotosintética *Synechococcus elongatus* PCC7942 para producir sustancias de interés, siendo una plataforma biológica potencial de producción limpia y sostenible.