BIER18

**Producción de bioetanol a partir de cianobacterias por medio de estrategias de optimización aplicando modelos de redes metabólicas**

Lasry Testa, R., Delpino, C., Estrada, V.y Díaz, M.S.

Planta Piloto de Ingeniería Química (PLAPIQUI), Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET. Departamento de Ingeniería Química (DIQ), Universidad Nacional del Sur (UNS). Email: romilasry@gmail.com

Dentro del ámbito de la biología de sistemas en la última década se ha comenzado a estudiar el metabolismo de las cianobacterias por medio del modelado matemático debido al aumento en la disponibilidad de modelos de redes metabólicas a escala genómica (GEMs). Para obtener un modelo de este tipo es necesario que el genoma del microorganismo a estudiar se encuentre completamente secuenciado, y una vez desarrollado contiene todas las reacciones, enzimas y genes de dicho genoma. Los GEMs sirven como base para el estudio de las capacidades metabólicas del micoorganismo y pueden utilizarse para realizar experimentos in silico que involucran el metabolismo completo.

Específicamente, la cianobacteria Synechocystis sp. PCC6803 (Synechocystis) ha sido muy estudiada por considerarse un microorganismo fotosintético modelo y debido a su capacidad de producir bioetanol por medio de una vía modificada con genes de Zymomonas mobilis. Una estrategia prometedora para la producción de bioetanol en Synechocystis es buscar el acoplamiento entre la producción de este biocombustible y el crecimiento por medio del knock-out de genes. Para lograr este objetivo, se formuló un problema de optimización bi-nivel minimizándose la producción de bioetanol sujeta a las restricciones de los balances de masa de la red en el problema interno y minimizándose las intervenciones requeridas para alcanzar el acoplamiento requerido en el problema externo. Las intervenciones son consideradas mediante variables binarias que representan los knock-outs de genes. También se requiere la inclusión de un mapeo entre las reacciones y los genes del modelo. El problema bi-nivel es reformulado en un problema lineal mixto entero (MILP) teniendo en cuenta la teoría de dualidad. Las restricciones del problema interno se aumentan con sus correspondientes restricciones duales y se impone la condición de dualidad fuerte. En la función objetivo del problema dual aparecen términos bilineales que se eliminan por medio de linealizaciones exactas, obteniéndose un problema MILP.

Esta estrategia se aplicó a una red metabólica a escala genómica de Synechocystis que involucra 671 reacciones y 523 metabolitos incluyendo las reacciones de intercambio con el medio y la vía de producción de etanol.

Los problemas fueron resueltos en GAMS usando CPLEX en un tiempo de aproximadamente 30 minutos, obteniéndose como resultado dos mutantes que acoplan satisfactoriamente la producción de biocombustible a la producción de biomasa. Los mutantes obtenidos con esta estrategia presentarían la ventaja de asegurar la producción de etanol durante toda la ventana de crecimiento del microorganismo. Los resultados numéricos aportan alternativas para la maximización de la producción de bioetanol en cianobacterias.