

# Ingeniería Metabólica

## Programa analítico

### Primera parte

- 1- Análisis estadístico de datos experimentales, detección de errores, reconciliación, matriz elemental.
- 2- Modelos metabólicos simples, análisis bioenergético de metabolismo aerobio y anaerobio. Balances de ATP y de poder reductor (NADH y NADPH). Determinación de rendimiento en base al ATP y de la relación P/O operativa. Modelos para *Penicillium chrysogenum*, *Saccharomyces cerevisiae* (aerobio y anaerobio), modelo compartimentalizado. Expresión de la ecuación de Pirt en función de parámetros bioenergéticos.
- 3- Determinación de flujos metabólicos. Finalidad, metodología de cálculo. Matriz estequiométrica. Sistemas determinados y redundantes, grados de libertad. Número de condición.
- 4- Análisis de la fermentación Láctica, balance de poder reductor.
- 5- Modelo metabólico para la producción de ácido cítrico por *Candida lipolitica* (Modelo de Aiba y col). Análisis de configuraciones metabólicas alternativas (ciclo del glioxalato o carboxilación del piruvato). Determinación de flujos y de las configuraciones más probables.
- 5- Caso de análisis: estudio de la distribución de flujos para una bacteria creciendo en mezclas de glucosa – glutamato. Análisis de distintos modelos. Evaluación del grado de ajuste.
- 6- Aplicación del análisis de la distribución de flujos metabólicos al mejoramiento de cepas productoras, determinación de rendimientos máximos teóricos para distintas configuraciones metabólicas, detección de posibles sitios de mejoramiento por técnicas de ingeniería genética. Ejemplos: lisina y ácido cítrico.

### Segunda parte

Vías metabólicas de síntesis y degradación de biomoléculas, asimilación de nutrientes y excreción de desechos y metabolitos. Procesos metabólicos y su relación con los estadios fisiológicos celulares.

Modelos de estudio:

1. Producción de solventes (acetona, butano, y etanol). Comparación de sistemas levaduras y bacterias. Asimilación y toxicidad.
2. Producción de aminoácidos. Modelos fisiológicos de interacción e integración metabólica. Aminoácidos aromáticos.
3. Biopolímeros. Diferencias estructurales y funcionales. Vías metabólicas de síntesis y degradación. Estrategias desarrolladas para realizar cambios en composición química y cantidad. Mecanismos de exportación extracelulares.

4. Bio-colorantes. Quinonas y carotenoides, Azul de Indigo. Vías de síntesis de precursores, implicaciones biológicas y citotoxicidad. Modificaciones enzimáticas.
5. Antibióticos. Rutas generales de síntesis y su accionar. Penicilinas, evolución y modificaciones de su estructura y función. Macrólidos y otros. Estrategias generales de los procesos de Ingeniería Metabólica. Sitos de regulación primarios, y secundarios, condiciones biológicas de contornos y vías metabólicas asociadas.

### **Bibliografía:**

Metabolic Engineering. Principles and methodologies. Stephanopoulos G N, Aristidou A A, Nielsen J. Academic Press 1998

- Biorreaction Engineering Principles. Nielsen J, Villadsen J. Plenum Press 1994.

- Metabolic Engineering. ED: Lee S Y, Papoutsakis E. Marcel Dekker 1999

- Pathway analysis and optimization in metabolic engineering. NV Torres, EO Voit. Cambridge University Press. 2002.

- Publicaciones periódicas relacionadas, las cuales pueden accederse a través de la biblioteca electrónica del MinCyT-UNLP de libre acceso desde cualquier computadora que posea acceso a internet:

<http://www.biblioteca.secyt.gov.ar/>

*Metabolic Engineering*

*Current Opinion in Biotechnology*

*Biotechnology Letters*

*Biochemical Engineering Journal*

*Nature Chemical Biology*

*Nature Biotechnology*

*Macromolecular Biosciences*

Dr. Guillermo R. Castro  
Profesor titular  
Área de Biotecnología