



**Curso de Posgrado, de actualización y perfeccionamiento:**

*Optimización de sistemas biotecnológicos. Herramientas computacionales aplicadas en la obtención de bioproductos microbianos.*

**Director:** Dr. Rodolfo Gabriel Dondo.

**Coordinador:** Dr. Rodolfo Gabriel Dondo.

**Docentes:** Dr. Rodolfo G. Dondo (INTEC. UNL-CONICET; FBCB-UNL), Dra. Vanina E. Márquez (FBCB-UNL); Dr. Alejandro J. Beccaria (FBCB-UNL); Dra. Claudia A. Studdert (IAL. UNL-CONICET; FBCB-UNL); Dr. Matías Asencion Diez (IAL. UNL-CONICET; FBCB-UNL).

**Objetivos del Curso:**

**Objetivo general:**

Introducir herramientas computacionales que utilizan optimización matemática en el análisis y rediseño de redes metabólicas y en la optimización de procesos para obtención de productos biotecnológicos.

**Objetivos particulares:**

- Explicar los fundamentos de optimización y de las técnicas algorítmicas relevantes.
- Realizar una breve introducción a la biología de sistemas, una descripción compacta y general de redes metabólicas, así como también de algunos microorganismos particulares tomados como ejemplos, a fin de abordar el modelado del metabolismo microbiano.
- Desarrollar los conceptos relacionados al diseño, optimización, operación y preparación de biorreactores, haciendo especial énfasis en el modelado y la optimización con modelos que consideran no-idealidades que son comunes en la práctica biotecnológica.
- Llevar a la práctica los conceptos antes mencionados, aplicándolos al procesamiento de datos obtenidos para microorganismos productores de metabolitos de interés biotecnológico tomados como ejemplos.

**Perfil de los alumnos a quienes está orientado el curso:** egresados y alumnos avanzados de carreras universitarias relacionadas a la biotecnología.

**Requisitos de formación previa de los alumnos:** se requieren conocimientos de operaciones y procesos biotecnológicos e informática, así como también nociones de análisis matemático y de álgebra matricial-vectorial. Tales requisitos son debidos a la

2021 ~ Año de homenaje  
al Premio Nobel de Medicina  
Dr. César Milstein



necesidad de un tratamiento formal de problemas de optimización y de sus aplicaciones en biotecnología.

**Número de vacantes:** Hasta 15 alumnos.

**Fecha de dictado:** 18 al 31 de octubre de 2021.

**Carga horaria y horarios propuestos:** 60 horas divididas en 45 horas de teoría y 15 horas de práctica. Se prevé que el dictado se realice de manera intensiva durante dos semanas, coordinando los horarios con los interesados.

**Acceso a la bibliografía:** Se proporcionará a los alumnos copia electrónica de los apuntes del curso, capítulos de libros y publicaciones utilizados.

**Requisito mínimo de asistencia:** 75%

**Método de evaluación y promoción del curso:** los alumnos serán evaluados mediante un trabajo monográfico en el que se integrarán los conceptos vertidos a lo largo del curso, aplicados en uno o más trabajos publicados. Tales publicaciones serán indicadas durante el cursado.

**Derecho de inscripción:** Curso no arancelado.

**Link de inscripción:** <https://forms.gle/3L8m7AkYpTSAWUDj8>



## PROGRAMA ANALÍTICO

### Parte 1

**Introducción. Motivaciones para el modelado y la optimización de sistemas biotecnológicos.**

### Parte 2

**Fundamentos matemáticos y herramientas computacionales.** Conceptos básicos. Estados, variables de control y parámetros. Estados estacionarios y transientes. Programación lineal. Problemas de optimización no lineal que se pueden transformar en problemas lineales. Programación mixta entero-lineal. Modelado con variables binarias. Estrategias de formulación eficientes de problemas mixtos entero-lineales. Ejemplos. Optimización no lineal no-restringida. Optimización no lineal restringida. Métodos de resolución. Programación mixta entero-no lineal. Problemas de programación dinámica y de control óptimo.

**Ajuste de modelos y regresión de datos.** Identificación de parámetros en ecuaciones algebraicas y en ecuaciones diferenciales ordinarias.

**Software.** Programas de cálculo numérico de alto nivel. Programas de modelado algebraico. Software para resolución de problemas de control óptimo: MATLAB y GNU OCTAVE. GAMS. GPOPS.

**Modelado a escala microscópica.** Modelado del metabolismo microbiano. Modelado cinético y modelado basado en estequiometría. Análisis del balance de flujo (FBA). Análisis del balance de flujo formulado como un problema de programación lineal. Máximo rendimiento teórico. Análisis de la variabilidad de flujo. Análisis de acoplamientos de flujos. Restricciones termodinámicas en redes metabólicas. Diseño computacional de cepas. Minimización del ajuste metabólico. Incorporación de expresiones cinéticas en modelos estequiométricos. Análisis de flujo metabólico (MFA).

**Aplicaciones a escala macroscópica.** Balances macroscópicos. Ecuaciones de balance de materia total y de componentes. Principios para el modelado de sistemas biotecnológicos. Modelos cinéticos no estructurados y estructurados. Cálculo y verificación de rendimientos estequiométricos y macroscópicos. Inserción de ecuaciones cinéticas en balances macroscópicos para el modelado de biorreactores ideales. Integración de balances de escalas macroscópicas y microscópicas.

**Biorreactores.** Biorreactores ideales tipo tanque agitados y de flujo pistón. Modos de operación: *batch*, *fed batch* y continuos en modo transiente y estacionario. Modelado de no idealidades. Otros tipos de biorreactores. Optimización de biorreactores continuos en modos estacionario y transiente. Optimización de biorreactores dinámicos (*batch* y *fed batch*).

### Parte 3

2021 ~ Año de homenaje  
al Premio Nobel de Medicina  
**Dr. César Milstein**



**Enzimas y regulación de la actividad enzimática.** Un acercamiento al entendimiento del metabolismo microbiano y su aplicación como herramienta biotecnológica. Definición de metabolismo, vía metabólica y enzima. Descripción de la actividad enzimática, parámetros, variables de medidas. Cálculo de parámetros y análisis comparativo de enzimas. Regulación de enzimas. Modulación alostérica. Modificaciones postraduccionales. Contexto metabólico de la regulación. Promiscuidad de enzimas. Análisis de sustratos



alternativos a una reacción. Metabolismo *underground*. Enzimas recombinantes y tecnología enzimática. Síntesis de precisión de oligo y polisacáridos. Transglucosilación de moléculas. Aplicación del entendimiento del metabolismo microbiano a procesos de biorrefinerías y biorremediación. El caso de *Rhodococcus* para la producción de precursores de biocombustibles y de nanopartículas biogénicas.

#### **Parte 4**

**Bacterias del género *Halomonas* como productoras de bioplásticos.** Polihidroxialcanoatos como polímeros de reserva; tipos y características. Microorganismos productores, rol fisiológico. Rutas biosintéticas y de degradación. Alteración de las propiedades del polímero por intervención en estas rutas. Bacterias del género *Halomonas* como productoras de bioplásticos o metabolitos derivados. Tolerancia a salinidades y pH elevados; procesos no estériles. Factores que afectan costos de producción: fuentes de carbono de desecho; procedimientos de extracción de polímero; excreción de hidroxiácidos como precursores quirales al medio de cultivo.

#### **Parte 5**

**Estudio y modelado de redes metabólicas en microalgas oleaginosas.** Generalidades sobre los metabolismos autotrófico, heterotrófico y mixotrófico en microalgas. Redes metabólicas centrales del carbono y el nitrógeno en microalgas. Rutas biosintéticas involucradas en la acumulación de aceites. Cultivos de microalgas en biorreactores en diferentes modos de operación. FBA aplicados al estudio de metabolismos en microalgas modelo de los géneros *Chlamydomonas* y *Chlorella*. Aplicaciones del modelado metabólico basado en restricciones. Comparación con modelos a escala de genomas. Aplicación de modelos a escala genómica a la ingeniería metabólica de microalgas.

#### **Parte 6**

##### **Prácticas.**

- Desarrollo computacional de un modelo metabólico-macroscópico de microalgas unicelulares y cianobacterias para la producción de biocombustibles. Optimización de su producción continua.
- Desarrollo de cultivos de microorganismos productores aceite unicelular y bioplástico. Desarrollo de cultivos de microorganismos unicelulares productores de aceite y bioplástico. Muestreos. Análisis específicos de biomasa y productos. Aplicación de los datos colectados en el modelado.