

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1. Macroalgas pardas.....	3
2.1.1. <i>Saccharina japonica</i>	5
2.1.2. <i>Macrocystis pyrifera</i>	5
2.2. Microorganismo utilizado: <i>Escherichia coli</i> BAL1611	5
2.3. Producción de etanol mediante <i>E. coli</i> BAL1611	7
2.4. Modelos matemáticos en sistemas biológicos	8
2.4.1. Modelos matemáticos de <i>Escherichia coli</i>	12
2.5. Biología sintética	14
2.6. Productos biológicos de interés comercial	16
2.6.1. Ácido láctico.....	18
2.6.2. Ácido succínico.....	20
3. HIPÓTESIS.....	23
4. OBJETIVOS	23
4.1. Objetivo General	23
4.2. Objetivos Específicos	23
5. METODOLOGÍA	24
5.1. Mejora <i>in silico</i> de <i>Escherichia coli</i> BAL1611	24
5.1.1. Análisis <i>in silico</i> de <i>Escherichia coli</i> nativa	24
5.1.2. Construcción del modelo cinético de <i>E. coli</i> BAL1611	25
5.1.3. Comparación de las vías metabólicas entre <i>E. coli</i> nativa y BAL1611	25
5.1.4. Estudios para maximizar la producción de etanol.....	27
5.2. Búsqueda de nuevos productos generados por <i>E. coli</i> BAL1611	28
5.3. Propuestas para mejorar la producción mediante biología sintética	29
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	30
6.1. Mejora <i>in silico</i> de <i>Escherichia coli</i> BAL1611	30
6.1.1. Análisis <i>in silico</i> de <i>Escherichia coli</i> nativa	30
6.1.2. Construcción del modelo cinético de <i>E. coli</i> BAL 1611	32

6.1.3. Comprensión del modelo cinético de <i>E. coli</i> BAL1611 y búsqueda del problema metabólico para producción de etanol.....	37
6.1.4. Análisis de propuestas de mejora para producción de etanol en <i>E. coli</i> BAL1611	47
6.1.5. Análisis de la influencia del poder reductor en la producción de etanol.....	53
6.1.6. Estudios para maximizar la producción de etanol.....	55
6.2. Búsqueda de nuevos productos de interés comercial	63
6.2.1. Ácido láctico.....	63
6.2.2. Ácido succínico.....	69
6.3. Propuestas para mejorar la producción mediante biología sintética	74
7. CONCLUSIONES Y PROYECCIÓN	76
8. BIBLIOGRAFÍA	78
9. ANEXOS	85
9.1. Anexo A: Modelo de Millard et. al. (2017)	85
9.1.1. Ecuaciones diferenciales	85
9.1.2. Velocidades enzimáticas y sus parámetros	87
9.2. Anexo B: Matriz estequiométrica.....	106
9.3. Anexo C: Cambios en las cinéticas que involucran pH	108
9.4. Anexo D: Cálculo del crecimiento estándar de una <i>E. coli</i> nativa	108
9.5. Anexo E: Resultados análisis del flujo de alimentación de glucosa en <i>E. coli</i> nativa	109
9.6. Anexo F: Comparación de las reacciones de los modelos cinéticos existentes.....	121
9.7. Anexo G: Resultados simulaciones con enzimas nuevas incorporadas	125
9.8. Anexo H: Estimación del parámetro K_{cat} de la enzima KDGK de <i>Vibrio splendidus</i>	130
9.9. Anexo I: Estimación de la velocidad máxima de la enzima EDA de <i>Vibrio splendidus</i>	130
9.10. Anexo J: Modelo cinético de <i>E. coli</i> BAL1611	130
9.10.1. Nuevo sistema de ecuaciones diferenciales.....	130
9.10.2. Velocidades enzimáticas incorporadas	133
9.11. Anexo K: Esquemas de las simulaciones para estudiar <i>in silico</i> a la <i>E. coli</i> BAL1611	137
9.12. Anexo L: Comparación de los componentes de la velocidad de crecimiento	154

9.13.	Anexo M: Resultados de las simulaciones con poder reductor en la producción de etanol.....	155
9.14.	Anexo N: Simulaciones de la optimización de la producción de etanol	161
9.14.1.	Una mutación	161
9.14.2.	Dos mutaciones.....	192
9.14.3.	Tres o más mutaciones	207
9.15.	Anexo O: Simulaciones de la optimización de la producción de ácido láctico y ácido succínico	210
9.15.1.	Ácido láctico	210
9.15.2.	Ácido succínico	231
9.16.	Nomenclatura.....	256