

## **Análisis de rutas metabólicas sujeto, a incertidumbre paramétrica.**

Raúl Conejeros<sup>(1)</sup>, Marcelo Rivas-Astroza<sup>(1)</sup>, Vassilios S. Vassiliadis<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> *Escuela de Ingeniería Bioquímica, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso.  
Avenida Brasil 2147, Valparaíso, Chile, +56 32 2273653, rconejer@ucv.cl*

<sup>(2)</sup> *Chemical Engineering Department and Biotechnology, University of Cambridge.  
New Museums Site, Pembroke Street, CB2 3RA, Cambridge, UK, +44 1223 330142,  
vsv20@cam.ac.uk*

Este trabajo presenta el estudio del problema de la validación de la predicción de la modificación de rutas metabólicas para cultivos celulares. Las predicciones, tanto de modificación de la ruta como de la productividad metabólica, considerando integrados el sistema metabólico y de fermentación, pueden estar sujetas a la incertidumbre de los parámetros que definen el modelo. Se propone una metodología para cuantificar estos efectos, considerando las técnicas de simulación y optimización dinámica disponibles.

La cuantificación de los efectos de la incertidumbre se basa en la suposición de valores de parámetros por intervalos sin desviaciones hacia un valor promedio, de modo que es posible producir límites para las trayectorias de las variables, utilizando para esto métodos de control óptimo.

La formulación resultante fue aplicada a un proceso de fermentación por lotes alimentados, el cual es descrito por un conjunto de ecuaciones diferenciales y algebraicas, que corresponden a los balances de masa dinámicos para cada uno de los metabolitos considerados, tanto extra como intracelulares. El proceso específico de fermentación sobre el cual se aplicó la formulación corresponde al proceso de producción de penicilina V, utilizando Penicillium chrysogenum, de acuerdo a las condiciones experimentales reportadas en literatura.

La formulación de un problema de control óptimo a partir de este proceso específico y considerando un valor promedio de los parámetros, provee de un marco de evaluación de las sensibilidad paramétrica del sistema, de modo que a través de esta medida es posible determinar los cuellos de botella para la ruta metabólica microbiana y así obtener una guía útil para una posible modificación genética de la ruta metabólica que permita incrementar la productividad de penicilina. Los efectos de la incertidumbre paramétrica sobre esta productividad y predicción de modificación son evaluados a través de un nuevo problema de control óptimo en el cual se considera los parámetros inciertos como variables de control. Esto permite obtener los límites de la trayectoria de producción y los valores de los parámetros que los determinan. Una posterior reevaluación de la predicción de modificación genética realizada originalmente para los valores promedio de los parámetros es llevada a cabo, con la finalidad de verificar cambios en la predicción de las reacciones que hacen de cuello de botella en el sistema productivo.

Este trabajo resulta en una propuesta novedosa a partir de conceptos existentes, que los combina y los extiende en una metodología aplicable a un proceso fermentativo, considerando toda la complejidad de sus rutas metabólicas.