

Metabolómica e integración multiómica. Hacia la comprensión de sistemas biológicos

Tesis Doctoral

David Rojo Blanco

Directora: Dra. Coral Barbas Arribas

Universidad San Pablo-CEU

Facultad de Farmacia

Departamento de Química y Bioquímica

Centro de Metabolómica y Bioanálisis

Madrid 2014

Resumen

El objetivo de la presente tesis doctoral es la exploración, desde distintas aproximaciones, de las diversas posibilidades de la metabolómica al servicio del estudio de varios organismos unicelulares.

En el primer capítulo se aborda un caso de análisis dirigido en el cual se ha buscado la detección y estimación del contenido de betaína y de acetato, todo ello dentro del marco planteado para el estudio de la vida microbiana de la fosa marina Medee. El capítulo dos es un trabajo enfocado desde la óptica del *fingerprinting* estudiando el efecto del tratamiento antibiótico sobre la microbiota intestinal. En los capítulos tres y cuatro se muestran dos ejemplos del potencial de la combinación de ambas perspectivas cuando, tras un análisis por *fingerprinting*, se realiza una búsqueda dirigida de ciertos biomarcadores. En esta línea, en el capítulo tres, se ahonda en las causas de la resistencia de *Leishmania spp.* al tratamiento con antimoniales así como en su mecanismo de acción para, a continuación, monitorizar el flujo de ^{13}C y así contrastar la hipótesis planteada sobre su origen metabólico. Finalmente, en el capítulo cuatro, se estudian las diferencias en el metabolismo microbiano de distintas zonas contaminadas del mar Mediterráneo y del mar Rojo para, en un segundo paso, cuantificar relativamente los compuestos implicados en dicho proceso.

A lo largo de estos cuatro capítulos, ha sido posible contribuir, con un cierto éxito, a la explicación de aquello que está pasando en los distintos sistemas biológicos estudiados, cuyo denominador común son los organismos unicelulares. A nivel particular, en cada uno de ellos se exponen diversas conclusiones individuales.

De modo global, en primer lugar, se remarca la necesidad de la combinación de varias plataformas analíticas si lo que se desea es una cobertura metabólica global, o al menos tan amplia como sea posible. Cada analito rige un cierto tipo de técnica ideal para su medición, de lo que son ejemplo los capítulos I y IV y, especialmente, el III, en el cual se demuestra de manera rotunda la ventaja de contar con tres plataformas de análisis complementarias tales como GC-MS, LC-MS y CE-MS.

En segundo término, se muestra la potencia explicativa del análisis no dirigido. De ello son buena muestra los capítulos II y III, en los cuales el *fingerprinting* ha contribuido satisfactoriamente a aumentar el conocimiento sobre dos escenarios biológicos cuyo estudio no se había sesgado con ninguna hipótesis previa.

Y, finalmente, en relación al paradigma que rige el dogma central de la biología molecular, si el DNA está en la base de aquello que es posible que ocurra, si el RNA muestra lo que parece estar ocurriendo y aun cuando las proteínas, particularmente las enzimas, son las herramientas que lo posibilitan; son únicamente los metabolitos los responsables de la situación final, antes y después, de un sistema biológico, estableciendo relaciones de retroalimentación con el resto de niveles de la jerarquía funcional. Por ello, un ser vivo es un todo integrado y es esta la principal conclusión a la que se puede llegar tras recorrer los cuatro capítulos de la presente tesis, en los que, en cuatro situaciones distintas, ha sido posible atisbar la convergencia y concordancia de los resultados procedentes de las tres principales disciplinas ómicas; siendo la metabolómica la validación empírica de las conclusiones derivadas de las dos primeras.