

# Desarrollo y evaluación del modelado in-silico del metabolismo de *Cannabis sp.*

**Autor:** Manuel Da Ponte

## Resumen

La planta *Cannabis sativa* (*Cannabis*) es una especie sumamente conocida y con una importancia económica y medicinal en aumento. Tanto en Argentina como en otros países se está avanzando hacia la legalización comercial de dicho cultivo, a medida que los gobiernos toman conciencia de su potencial. Hoy en día, *Cannabis* se está investigando para tratar diversas enfermedades, dolencias y trastornos debido al efecto psicoactivo que producen algunos de sus metabolitos secundarios. Algunos de estos metabolitos están bien caracterizados, sobre todo los denominados fitocannabinoides. Sin embargo, existen muchos otros que aún siguen siendo una incógnita, especialmente en lo que se refiere a su síntesis biológica y mecanismos de acción.

En este contexto de interés creciente en el metabolismo secundario de *Cannabis* y, a su vez, de falta de información sobre el mismo, el modelado metabólico surge como una alternativa idónea para avanzar en la comprensión del funcionamiento de esta planta, así como generar una herramienta innovadora para el desarrollo racional de nuevas variedades con alto valor económico. Un modelo metabólico captura la conectividad de la red metabólica del organismo a estudiar. Existen diferentes tipos de modelos matemáticos para representar el metabolismo, entre los cuales los modelos más útiles y representativos son los modelos de escala genómica o GEMs (*GE*nome scale *ME*tabolic models), que incluyen información del genoma completo del organismo que se esté estudiando, tomando en cuenta todos los genes, enzimas y reacciones que forman parte del mismo.

Teniendo en cuenta que gran parte del metabolismo primario es común entre las plantas, en el presente trabajo se propuso desarrollar un modelo metabólico de *Cannabis sativa* basado en un modelo previamente desarrollado, actualizado y curado, de *Arabidopsis thaliana* denominado *iRS1597*. A este modelo, luego de reemplazar por medio de un blast los identificadores de los genes de *Arabidopsis* por los de *Cannabis*, se le agregaron reacciones específicas de *Cannabis*, así como datos de nutrición vegetal y datos transcriptómicos, con el objetivo de adaptar dicho modelo de base a uno de *Cannabis*. Desafortunadamente, luego de todo este proceso, se detectaron, mediante el uso de diversas herramientas específicas de modelado metabólico, errores generalizados en el modelo de *Arabidopsis* utilizado.

Si bien al momento de entrega del presente el modelo de base no pudo ser corregido, este trabajo deja sentadas guías de trabajo para la generación de un modelo a escala genómica prototipo de *Cannabis*, demostrando en el proceso el valor que una herramienta *in silico*, como es el modelado metabólico, puede aportar a la investigación de organismos poco estudiados. Queda como tarea futura, entonces, la corrección más exhaustiva del modelo de base para la puesta a prueba final de este prototipo.

**Palabras claves:** *Cannabis sativa*; cannabinoides; modelado metabólico a escala genómica; *Arabidopsis thaliana*.

## Abstract

*Cannabis sativa* (*Cannabis*) is a well-known species of growing economic and medicinal importance. Both in Argentina and in other countries, progress is being made towards the commercial legalization of this crop, as governments become aware of its potential. Today, *Cannabis* is being investigated to treat various diseases, ailments and disorders due to the psychoactive effect produced by some of its secondary metabolites. Some of these metabolites are well characterized, especially the so-called phytocannabinoids. However, there are many others that are still unknown, especially regarding their biological synthesis and mechanisms of action.

In this context of growing interest in the secondary metabolism of *Cannabis* and, at the same time, of lacking information about it, metabolic modeling emerges as an ideal alternative to advance in the understanding of the functioning of this plant, as well as to generate an innovative tool for the rational development of new varieties with high economic value. A metabolic model captures the connectivity of the metabolic network of the organism to be studied. There are different types of mathematical models to represent metabolism, among which, the most useful and representative models are genomic scale models or GEMs (GEnome scale Metabolic models), which include information on the complete genome of the organism being studied, taking into account all the genes, enzymes and reactions that are part of it.

Considering that much of the primary metabolism is common among plants, in the present work a metabolic model of *Cannabis sativa* will be developed based on a previously crafted, updated and curated model of *Arabidopsis thaliana* called *iRS1597*. To this model, after replacing the *Arabidopsis* gene identifiers with those of *Cannabis* utilizing blast, *Cannabis*-specific reactions were added, as well as plant nutrition data and transcriptomic data, with the aim of adapting said model to one of *Cannabis*. Unfortunately, after all this process, widespread errors in the *Arabidopsis* model were detected through the use of various specific metabolic modeling tools.

Although at the time of delivery of this present work the base model could not be corrected, this work establishes working guidelines for the generation of a prototype genomic scale model of *Cannabis*, demonstrating in the process the value that an in-silico tool, such as the metabolic modeling, can contribute to the investigation of little-studied organisms. Therefore, the most exhaustive correction of the base model for the final testing of this prototype remains as a future task.

**Key words:** *Cannabis sativa*; cannabinoids; genome scale metabolic modeling; *Arabidopsis thaliana*.