

Метаболическая инженерия

Метаболическая инженерия – это изучение специфических особенностей метаболизма различных организмов и конструирование новых организмов и систем с направленно измененными метаболическими превращениями субстратов в целевые продукты.

Направление деятельности метаболической инженерии:

- Повышение эффективности биоконверсии традиционных субстратов в естественные метаболиты, имеющие практическое значение

- Биосинтез новых для данного организма веществ: рекомбинантные белки, новые антибиотики, полимеры и др.

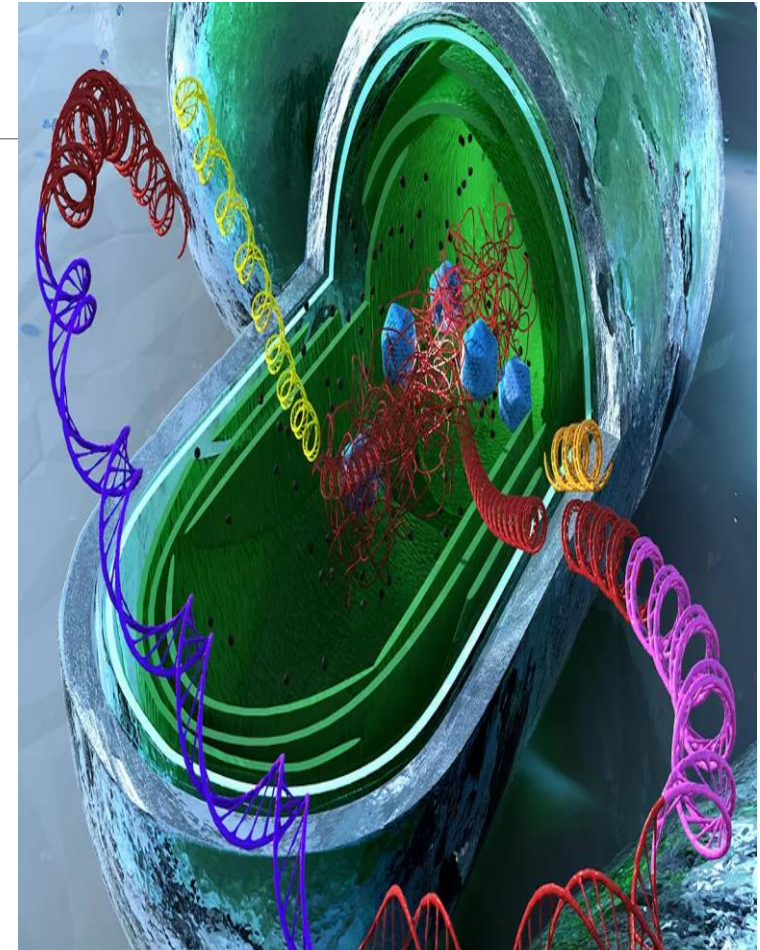
- Утилизация отходов
- Использование возобновляемых источников сырья для традиционных производств

Необходимо знать различные специфические особенности метаболизма различных организмов, чтобы иметь возможность комбинировать отдельные участки метаболических цепей, создавая оптимальный искусственный вариант метаболизма нового организма, приспособленный для решения конкретной прикладной задачи.

(аминокислоты, нуклеотиды, витамины,

Эта технология:

- анализирует метаболический путь организма
- определяет ограничения и их влияние на продукцию желаемых соединений.
- используется генетическая инженерия для снятия этих ограничений.



Метаболическая инженерия – это работа по изменению генов и метаболических путей внутри клетки или микроорганизма с целью увеличения продукции конкретного вещества.

Производство активных фармацевтических веществ, где метаболическая инженерия обладает определенным преимуществом перед синтетической органической химией.

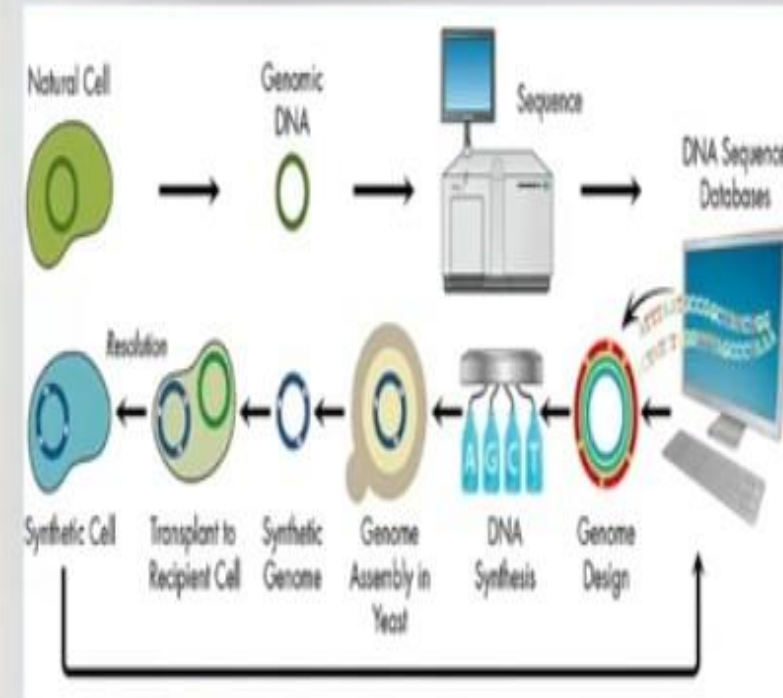
Сюда относятся три класса веществ:

- алкалоиды, которые изначально происходят из растений;
- поликетиды и нерибосомальные пептиды, которые продуцируются различными бактериями и грибами;
- изопреноиды, которые также обычно продуцируются микроорганизмами.

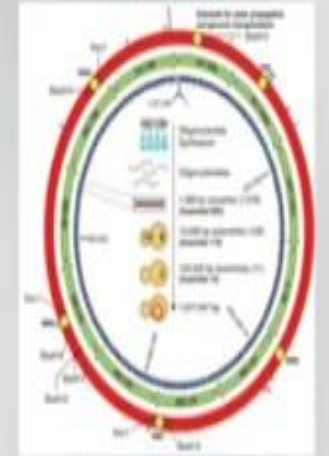
Основные этапы изучения метаболизма:

1. Анализ отдельных биохимических превращений.
2. Изучение ферментов, катализирующих эти превращения и их регуляция.
3. Исследования генов, кодирующих эти ферменты, и регуляции их экспрессии.
4. Определение пула интермедиатов метаболизма.
5. Установление эффективности потоков внутриклеточных метаболитов и выделяемых в среду продуктов жизнедеятельности.

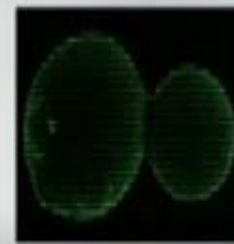
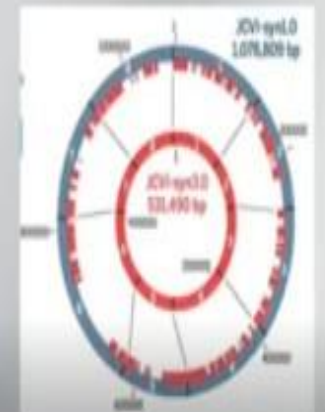
Схема синтеза организмов *de novo*



JCVI-syn1.0.



JCVI-syn3.0.



Synthetic Yeast 2.0



Julius Fredens et al., Total synthesis of *Escherichia coli* with a recoded genome. *Nature*, 2019

Gibson et al., 2010 *Science*

Создание миметиков



- ▶ **Моделирование в метаболической инженерии**
- ▶ **Цель метаболической инженерии** - разработка целевых методов для направленного изменения метаболизма соответствующих микроорганизмов для получения целевого продукта в промышленных масштабах.
- ▶ Для достижения этой амбициозной цели необходимы мощные инструменты.
- ▶ С инженерной точки зрения математическое моделирование является одним из самых успешных научных инструментов, доступных для выполнения этой задачи.
- ▶ В некоторых областях, как, например, при проектировании аналоговых электрических цепей, эти инструменты разработаны достаточно детально, что дает возможность использовать их в качестве физического прототипа.

Интерпретация и оценка экспериментальных данных.

Воспроизведение экспериментальных данных с помощью математических моделей является хорошо зарекомендовавшим себя инструментом во всех научных дисциплинах.

Характеристика роста, поглощения питательных веществ и образование целевого продукта при помощи макрокинетических моделей стала стандартной процедурой в развитии биотехнологических исследований.

В большинстве случаев это всего лишь воспроизведение экспериментальных данных.

Таким образом не обладает никакой предсказательной силой и в основном служит для анализа эмпирических результатов

Биосенсоры в системной биологии

Взаимодействие генетических и метаболических процессов для высокопроизводительных биокомпьютеров.

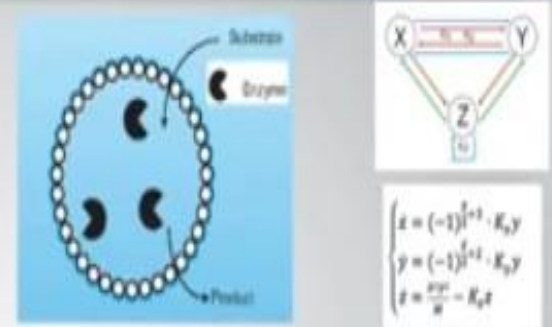
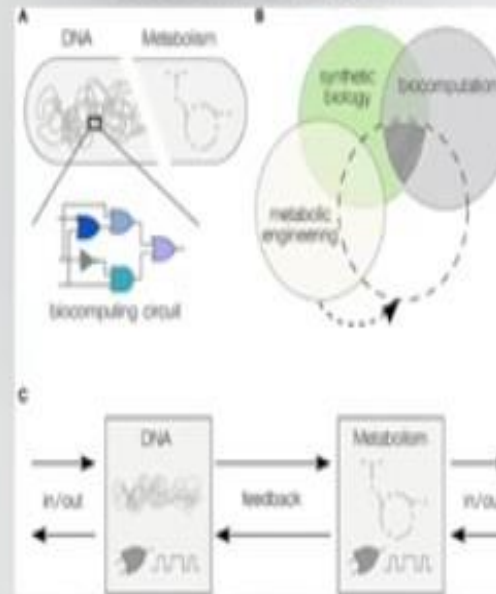
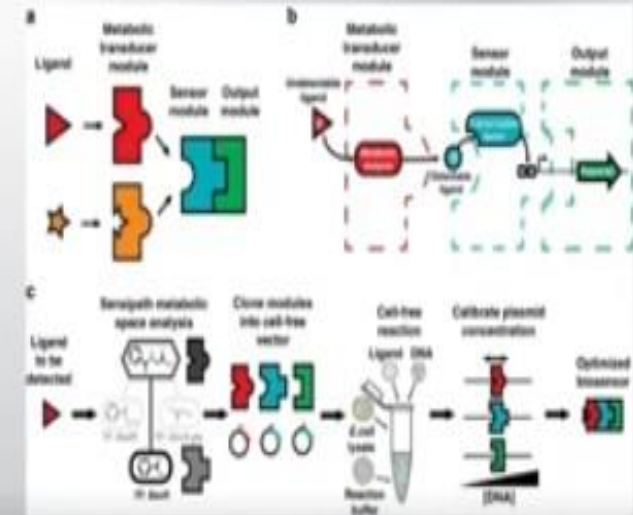


Схема модульного конструирования бесклеточных биосенсоров.

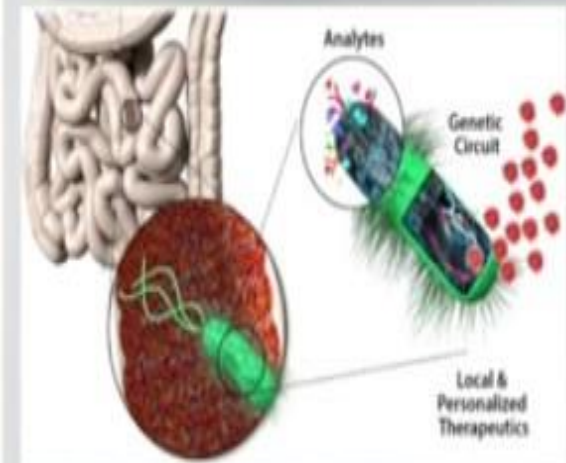


Angel Goñi-Moreno and Pablo I. Nikel
High-Performance Biocomputing in Synthetic Biology—
Integrated Transcriptional and Metabolic Circuits
Front. Bioeng. Biotechnol., 2019



Voyvodic, P.L., et al. Plug-and-play metabolic transducers expand the chemical detection space of cell-free biosensors. *Nat Commun* 10, 1697 (2019).

синтетическая биология ≠ синтетическая клетка

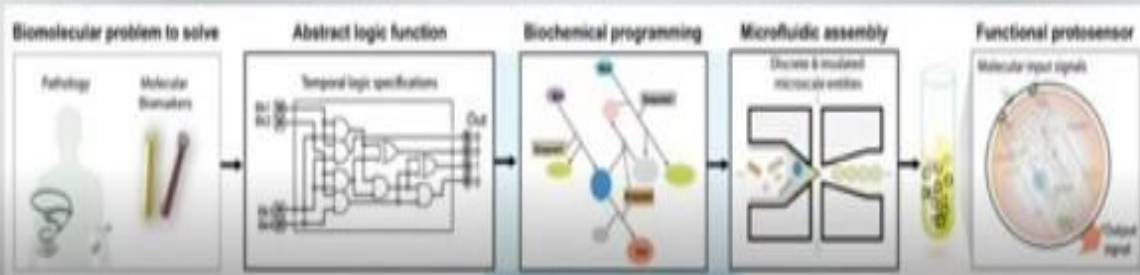


Биосенсоры в медицине

Применение: неинвазивное молекулярное профилирование в сложных и труднодоступных средах (непрерывный мониторинг биомаркеров заболеваний, связанных с воспалительными, иммунологическими и метаболическими нарушениями)

Cell-based biosensors for immunology, inflammation, and allergy

Maria Eugenia Inda, Mark Mimee, Timothy K. Lu, MD.
Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019



► Системный анализ:

► На основе данной математической модели можно получить не только лучшее понимание структуры системы, но и понять и предсказать ее качественное поведение.

► Основной интерес представляют методы идентификации функциональных блоков в метаболических и генетических системах:

► - для вычисления устойчивых состояний,

► - для определения переменных параметров,

► - для исследования динамического поведения системы,

► - для теоретического вычисления предельных возможностей системы в интенсивности обмена веществ.

►

Прогнозирование и дизайн

На основании предложенной модели можно предсказать возможный результат планируемых экспериментов.

Цель этого метода - оптимизация и снижение стоимости проектирования метаболических путей.

Однако, предсказательная сила метаболических моделей часто ограничивается неполной информацией об исследуемой системе.

инженерии

- ▶ Цель метаболической инженерии - разработка целевых методов для направленного изменения метаболизма соответствующих микроорганизмов для получения целевого продукта в промышленных масштабах.
- ▶ Для достижения этой амбициозной цели необходимы мощные инструменты.
- ▶ С инженерной точки зрения математическое моделирование является одним из самых успешных научных инструментов, доступных для выполнения этой задачи.
- ▶ В некоторых областях, как, например, при проектировании аналоговых электрических цепей, эти инструменты разработаны достаточно детально, что дает возможность использовать их в качестве физического прототипа.
- ▶ .