

Потоковое моделирование для задач биотехнологии

Акбердин И.Р.

АНО ВО «Университет Сириус», Сириус, Россия

akberdin.ir@talantiuspeh.ru

Разработка математической модели, описывающей динамику изменений внутри- и внеклеточных метаболитов клетки в ответ на генетическую модификацию и/или изменение условия внешней среды, является существенным этапом в процессе инжиниринга метаболических путей – современной, бурно развивающейся отрасли клеточной биологии, направленной на поиск и оптимизацию путей наработки целевых биотехнологических продуктов в живых системах или теоретического определения функциональных взаимосвязей генотип–фенотип на уровне всего организма. Такая модель позволяет *in silico* предсказать генетические модификации (нокаут гена, модификация промотора), необходимые для увеличения скорости роста культуры клеток, выхода целевого продукта при росте культуры клеток в оптимальных условиях и в зависимости от различных субстратов [1, 2]. В этом направлении развития системной биологии создание метаболических сетей на основе целого генома (GENRE, GENome-scale Network REconstruction) является наиболее перспективным. Реконструкция GENRE позволяет объединить в себе омиксные данные о метаболизме, основываясь на возможности связать информацию о целом геноме и генной экспрессии с предсказаниями модели по распределению потоков или скоростей реакций, составляющих метаболические пути, о биомассе и энергетических затратах, специфичных для каждого изучаемого организма [3]. На данный момент уже созданы и опубликованы математические модели метаболизма модельных организмов: *E. coli*, *B. subtilis*, *C. elegans*, *D. rerio*, *D. melanogaster*, *M. musculus*, *R. norvegicus*, которые были реконструированы на основе полногеномных данных и успешно верифицированы на разнообразных экспериментальных данных. Для дальнейшего развития этой области знаний необходимо развитие методов построения полногеномных моделей и построение моделей для новых, не модельных организмов, имеющих как фундаментальное, так и прикладное значение.

В рамках доклада будут представлены основные этапы создания метаболических моделей, обзор методов интеграции омиксных данных в соответствующие модели и проблемы их дальнейшего анализа и верификации на примере немодельного организма – метанотрофной бактерии *Methylovulum microbium alcaliphilum* 20Z^R.

Работа поддержана грантом РФФИ № 23-24-00606.

Литература

1. Gu C., Kim G.B., Kim W.J., Kim H.U., Lee S.Y. Current status and applications of genome-scale metabolic models, *Genome Biology*, 2019, vol. 20, P. 1-18.
2. Walakira A., Rozman D., Režen T., Mraz M., Moškon M. Guided extraction of genome-scale metabolic models for the integration and analysis of omics data, *Computational Structural Biotechnology Journal*, 2021, vol. 19, P. 3521-3530.
3. Richelle A., Kellman B.P., Wenzel A.T., Chiang A.W., Reagan T., Gutierrez J.M., ... Lewis N.E. Model-based assessment of mammalian cell metabolic functionalities using omics data, *Cell Reports Methods*, 2021, vol. 1, no. 3, 100040.

Genome-scale metabolic modeling for biotechnology

Akberdin I.R.

Sirius University, Sirius, Russia

akberdin.ir@talantiuspeh.ru

Development of a mathematical model describing the dynamics of changes in intra- and extracellular cell metabolites in response to genetic modification and/or changes in environmental conditions is an essential step in the process of metabolic pathway engineering, a modern, rapidly developing branch of cell biology aimed at identification and optimizing the ways to produce target biotechnological products in living systems or theoretically determining the functional genotype–phenotype relationships at the organism level. Such a model enables to get *in silico* prediction of genetic modifications (gene knockout, promoter modification) required to increase cell culture growth rate, target product yield during cell culture growth under optimal conditions and depending on different substrates [1, 2]. In this direction of systems biology development, whole genome-based metabolic networks (GENRE, GENome-scale Network REconstruction) are the most promising. GENRE reconstruction allows to combine omics data on metabolism, based on the ability to link whole-genome information and gene expression with model predictions on the distribution of fluxes or rates of reactions constituting the metabolic pathways, on biomass and energy expenditure specific to each organism under study [3]. Currently, mathematical models of the metabolism of model organisms: *E. coli*, *B. subtilis*, *C. elegans*, *D. rerio*, *D. melanogaster*, *M. musculus*, *R. norvegicus* have been built and published. These models were reconstructed based on whole genomic data and successfully verified on a variety of experimental data. For further development of this field of knowledge, it is necessary to develop methods for the construction of whole-genome models and the construction of models for new, non-model organisms of both fundamental and applied importance.

The report will present the main stages in the construction of metabolic models, a review of methods for the integration of omics data into the relevant models and the problems of their further analysis and verification by the example of a non-model organism – the methanotrophic bacterium *Methylobacterium alcaliphilum* 20Z^R.

This work was supported by the Russian Science Foundation grant # 23-24-00606.

References

1. Gu C., Kim G.B., Kim W.J., Kim H.U., Lee S.Y. Current status and applications of genome-scale metabolic models, *Genome Biology*, 2019, vol. 20, P. 1-18.
2. Walakira A., Rozman D., Režen T., Mraz M., Moškon M. Guided extraction of genome-scale metabolic models for the integration and analysis of omics data, *Computational Structural Biotechnology Journal*, 2021, vol. 19, P. 3521-3530.
3. Richelle A., Kellman B.P., Wenzel A.T., Chiang A.W., Reagan T., Gutierrez J.M., ... Lewis N.E. Model-based assessment of mammalian cell metabolic functionalities using omics data, *Cell Reports Methods*, 2021, vol. 1, no. 3, 100040.

生物技術問題的流動建模

Akberdin I.R.

ANO VO 天狼星大學，天狼星，俄羅斯

akberdin.ir@talantiuspeh.ru

開發描述細胞內和細胞外代謝物響應基因修飾和/或環境條件變化的動態變化的數學模型是工程化代謝途徑過程中的一個重要步驟 –

一個現代的，快速的細胞生物學的發展分支，旨在尋找和優化在生命系統中生產目標生物技術產品的方法，或在整個生物體水平上對功能基因型–表型關係的理論定義。

該模型允許在計算機上預測提高細胞培養物生長速率所必需的遺傳修飾（基因敲除、啟動子修飾），以及在最佳條件下並取決於各種底物的細胞培養物生長過程中目標產物的產量 [1,

2]。在系統生物學的這個發展方向中，基於全基因組的代謝網絡的創建（GENRE, GENome-scale Network REconstruction）是最有前途的。GENRE重建基於將整個基因組和基因表達的信息與構成代謝途徑的流量分佈或反應速率的模型預測、特定於每個研究生物體的生物量和能量成本的模型預測相結合的代謝組學數據 [3]。目前，模式生物代謝的數學模型已經創建並發表：大腸桿菌、枯草芽孢桿菌、秀麗隱桿線蟲、斑紋線蟲、黑腹果蠅、小家鼠、褐家鼠，它們是基於重建的在全基因組數據上，並在各種實驗數據上成功驗證。為了進一步發展這一知識領域，需要開發構建全基因組模型和構建新的非模式生物模型的方法，這既具有基礎意義，也具有應用意義。

報告將介紹創建代謝模型的主要階段，將 omix 數據整合到相應模型的方法的回顧，以及它們進一步分析和驗證的問題，以非模式生物，甲烷氧化細菌 *Methylovibrio alcaliphilum* 20ZR 為例。

這項工作得到了 RSF 資助號 23-24-00606 的支持。

文學

1. Gu C., Kim G.B., Kim W.J., Kim H.U., Lee S.Y. Current status and applications of genome-scale metabolic models, *Genome Biology*, 2019, vol. 20, P. 1-18.
2. Walakira A., Rozman D., Režen T., Mraz M., Moškon M. Guided extraction of genome-scale metabolic models for the integration and analysis of omics data, *Computational Structural Biotechnology Journal*, 2021, vol. 19, P. 3521-3530.
3. Richelle A., Kellman B.P., Wenzel A.T., Chiang A.W., Reagan T., Gutierrez J.M., ... Lewis N.E. Model-based assessment of mammalian cell metabolic functionalities using omics data, *Cell Reports Methods*, 2021, vol. 1, no. 3, 100040.

DOI 10.18699/sblai2023-16

Методы глубокого машинного обучения в феномике растений

Афонников Д.А.

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия
ada@bionet.nsc.ru

Современная генетика сельскохозяйственных растений основана на поиске генов, контролирующих важные признаки, на основе полногеномных ассоциаций «генотип–фенотип». Для повышения точности анализа требуется оценка сотен и тысяч образцов в одном эксперименте. Для этого необходима обработка больших данных по фенотипам растений. Эти задачи активно решаются в рамках феномики – новой области науки, направленной на автоматическую массовую оценку фенотипа растений. Методы феномики основаны, прежде всего, на анализе цифровых изображений, как с помощью обычных алгоритмов, так и с помощью методов глубокого машинного обучения.

Методы глубокого машинного обучения направлены на более точное извлечение фенотипических характеристик растений на основе машинного обучения и применяются как в решении задачи сегментации, классификации изображений, так и в поиске объектов на изображении. В докладе будут представлены применение методов глубокого машинного обучения для распознавания грибных заболеваний пшеницы, в задаче анализа и классификации колосьев пшеницы, подсчета колосьев на изображениях посевов пшеницы, полученных с помощью БПЛА.

Работа частично поддержана грантом РНФ № 23-14-00150.