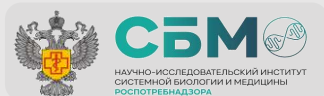


Заседание Бюро Секции медико-биологических наук
Отделения физиологических и медико-биологических наук РАН
16 сентября 2026

Проект «МИНИМАЛЬНАЯ КЛЕТКА»: Эволюция от изучения к созданию

Вадим Говорун

Научно-исследовательский институт системной
биологии и медицины



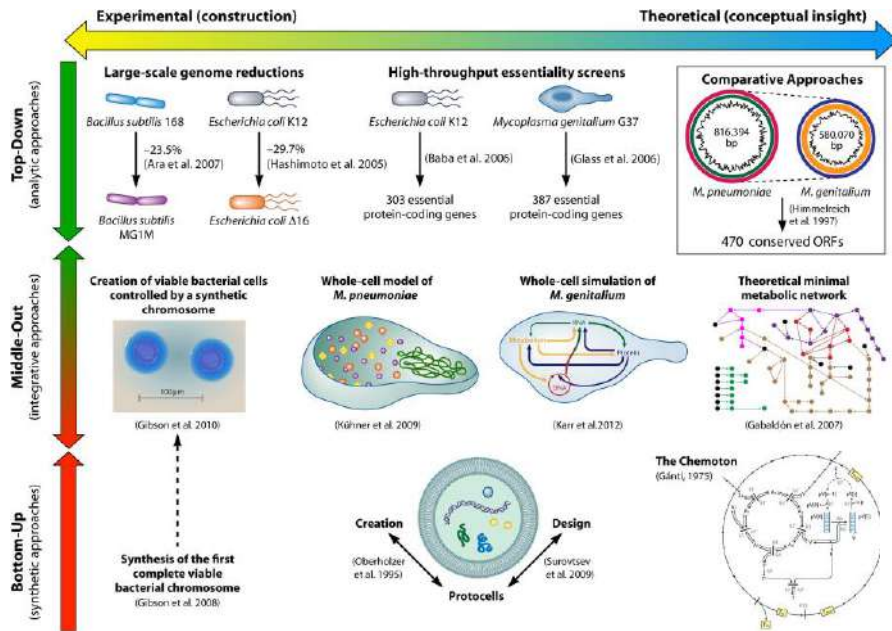
ЧТО ТАКОЕ МИНИМАЛЬНАЯ КЛЕТКА?

Минимальная клетка — это простейшая возможная клеточная конструкция, которая проявляет свойства живого организма:

- Самоподдержание (метаболизм)
- Самовоспроизведение
- Эволюция

На основе теории аутопоэза жизнь определяется как **самоограниченная биохимическая сеть, способная к самовоспроизведению посредством собственных реакций**

Центральный вопрос: сколько и каких молекул действительно необходимо для жизни?

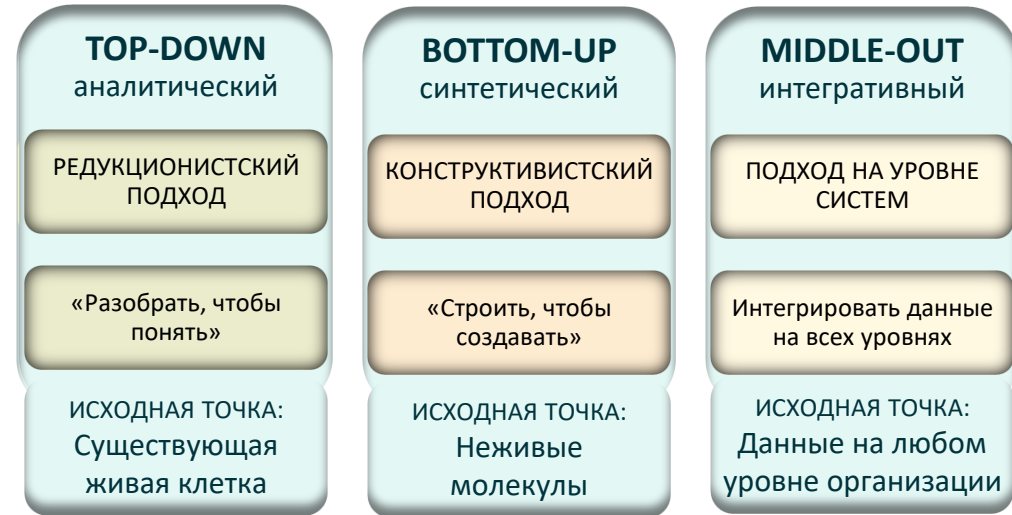


ДЛЯ СОЗДАНИЯ JCVI-syn1.0 ПОТРЕБОВАЛОСЬ РАЗРАБОТАТЬ ТРИ КЛЮЧЕВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- ✓ Сборка по Гибсону
- ✓ Сборка полных бактериальных геномов в виде центромержных плазмид дрожжей
- ✓ Трансплантация генома

Xavier JC, Patil KR, Rocha I. Systems biology perspectives on minimal and simpler cells. *Microbiol Mol Biol Rev.* (2014)

ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ МИНИМАЛЬНОЙ КЛЕТКИ



После JCVI-syn1.0 были созданы новые версии минимальной клетки (с помощью транспозонного мутагенеза):

JCVI-syn2.0 – геном размером 576 т.п.н., кодирует 475 генов, кодирующих белок.

JCVI-syn3.0 – геном размером 531 т.п.н., кодирует 438 генов (Hutchison et al., 2016). **Этот геном меньше, чем самый маленький известный природный геном независимо реплицирующейся бактерии.**

JCVI-syn3A – геном размером 543 т.п.н., кодирует 493 гена. Получен путём добавления 19 генов к шасси JCVI-syn3.0 для улучшения клеточного деления и стабильности.

JCVI-syn3B – геном размером 544 т.п.н., кодирует 493 гена. Генетически идентичен JCVI-syn3A, но сконструирован с двойной посадочной площадкой loxP для более легкого введения новых генов.

ВОПРОСЫ ЭССЕНЦИАЛЬНОСТИ ГЕНОВ

Транскриптом M. pneumoniae в целом устойчив к геномным возмущениям — строгая регуляция в значительной степени не требуется при нормальном росте

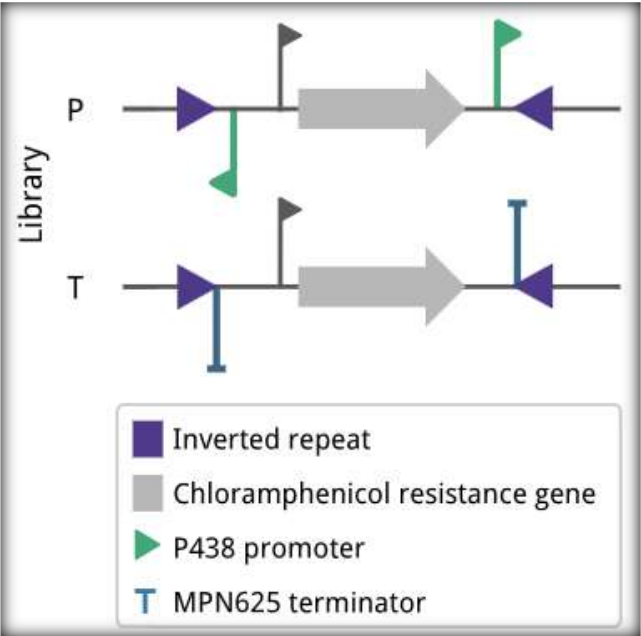
- Некоторые гены, которые выглядят существенными, оказываются несущественными, например гены тРНК.
- Некоторые гены могут быть разделены, при этом их продукты останутся функциональными.
- Белки могут иметь домены, менее существенные, чем остальная часть белка.
- Некоторые существенные гены могут быть нарушены, в то время как запасы соответствующего белка могут быть достаточными для нескольких пассажей.
- Целостность регуляторных последовательностей не важна.
- ДНК-связывающие белки могут влиять на доступность ДНК.

Miravet-Verde et al, Quantitative essentiality in a reduced genome: a functional, regulatory and structural fitness map. *Molecular Systems Biology* (2025)

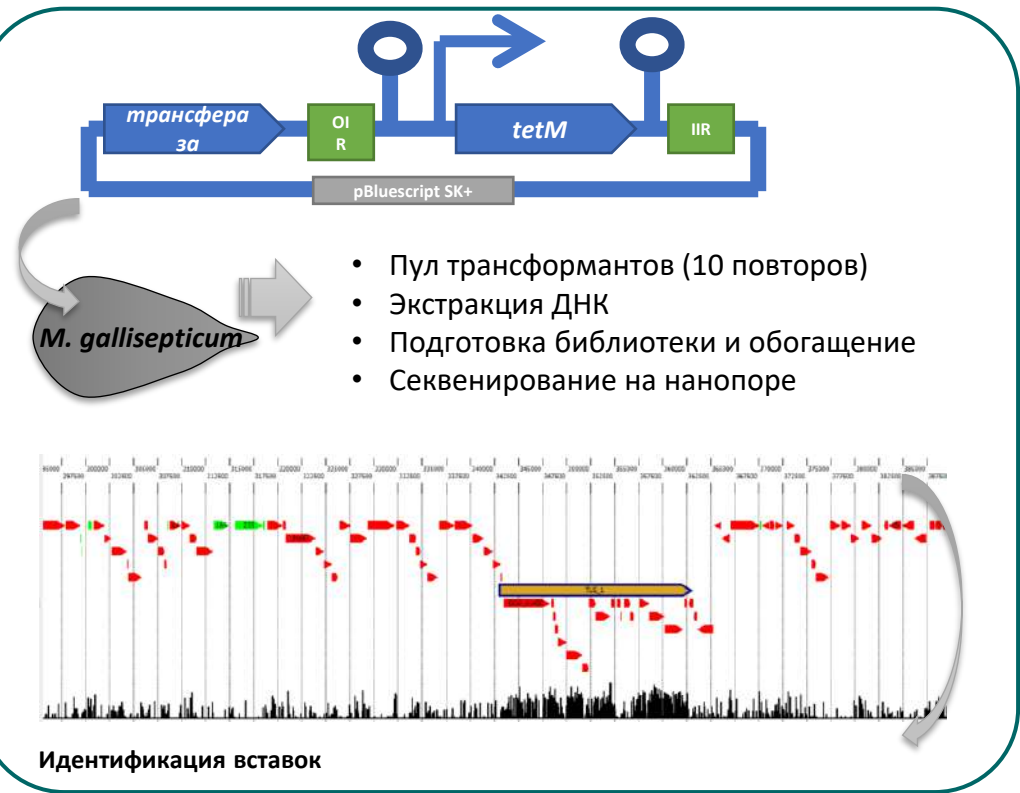
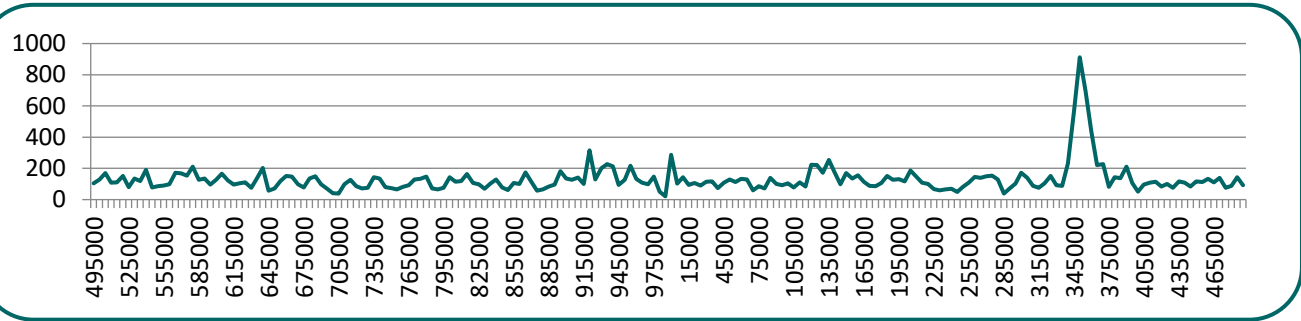


КОЛИЧЕСТВЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОСТИ

Категория	Гены (n)	Описание
E (эссенциальные)	255	Вставки не допускаются
F1 (квази-эссенциальные)	90	Ограниченная толерантность к вставкам
F2 (квази-неэссенциальные)	86	Частичная толерантность
NE (неэссенциальные)	319	Вставки сохраняются



ПЛОТНОСТЬ ТРАНСПОЗОНОВ ПО ГЕНОМУ *M. GALLISEPTICUM*



Эссенциальность (75 эссенциальных генов среди первых 400)	%	
Плотность транспозонных вставок	49/75	65,3%
Неравномерность покрытия	42/75	56,0%
Нормированная плотность транспозонов (на плотность AATATT)	64/75	85,3%
Нормированная плотность с объединением близко расположенных вставок	60/75	80,0%
Нормированная плотность с фильтрацией по покрытию (>10 на вставку)	56/75	74,7%
Нормированная плотность без первых и последних 10% CDS	56/75	74,7%

СРАВНЕНИЕ Tn-Seq *M. PNEUMONIAE* И *M. GALLISEPTICUM*

<i>M. pneumoniae</i> (Serrano L. et al.)	<i>M. gallisepticum</i> (Fisunov G. et al.)
Геном 816,394 п.о.	Геном 987,967 п.о.
Транспозон, фланкированный терминаторами транскрипции	Транспозон, фланкированный терминаторами транскрипции
Транспозон, фланкированный промоторами транскрипции	
453 879 вставок на набор данных	25 622 вставки на набор данных
1 вставка на 2 п.о.	1 вставка на 40 п.о.
1-10 пассажей после трансформации	1 пассаж после трансформации
	Нормировка плотности вставок на локальную вероятность вставки!!!

Fisunov G. et al, не опубликовано

ПОДХОД ВОТТОМ-UP (синтетический)

Сборка минимальной или более простой клетки в лабораторных условиях из неживого материала.

Почему полностью искусственная клетка ещё не создана?

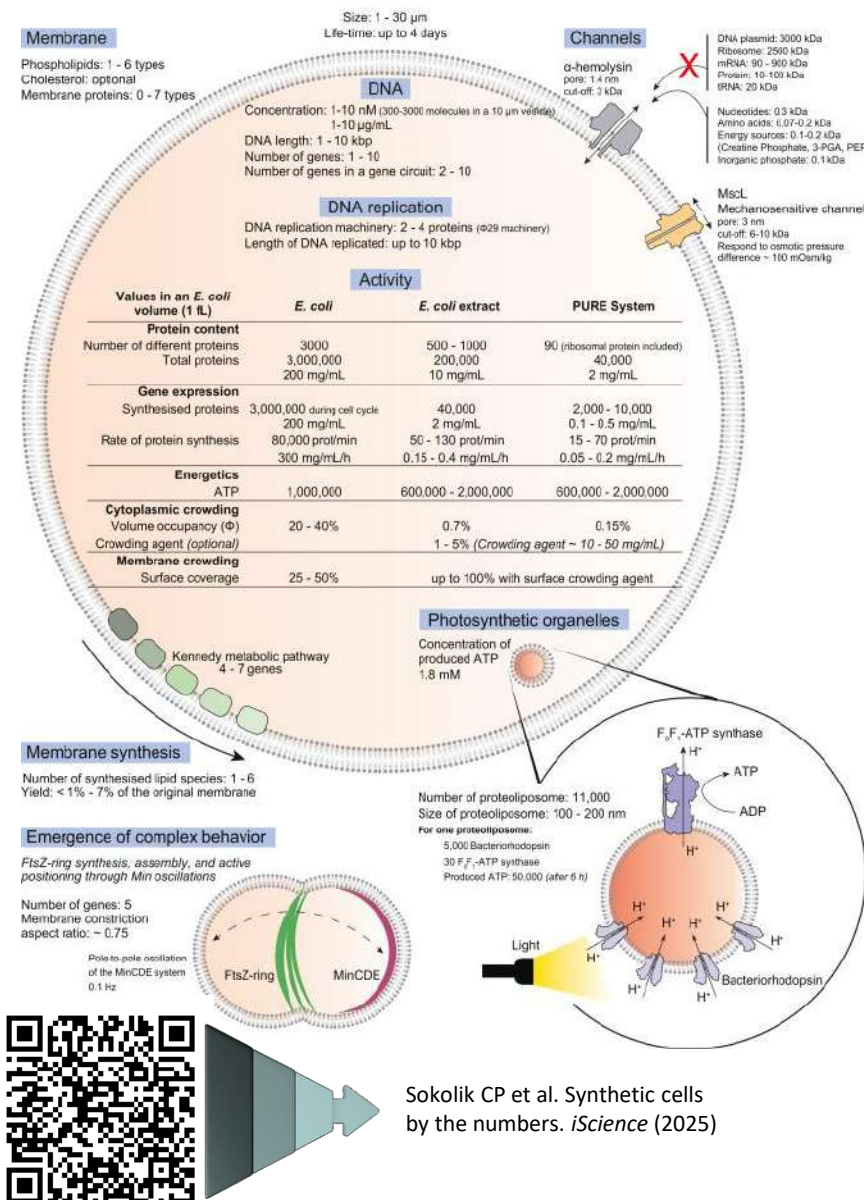
ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

- Эффективность инкапсуляции
 - ✓ Неравномерное распределение компонентов
 - ✓ Потеря активности при инкапсуляции
 - Совместимость подсистем
 - ✓ Метаболизм → Энергия → Репликация → Деление
 - ✓ Все процессы должны быть скоординированы
 - Самовоспроизведение
 - ✓ Координация деления мембраны и репликации ДНК
- Как сопрячь деление оболочки с полной сегрегацией заранее наработанных генетических матриц?
- Масштабирование
 - ✓ Переход от отдельных протоклеток к популяциям
 - ✓ Поддержание стабильности

ОТКРЫТЫЕ ВОПРОСЫ В ВОТТОМ-UP

- 1 Возможно ли самовоспроизведение без ферментов?
- 2 Каков минимальный липидный состав мембраны, необходимый для самовоспроизведения?
- 3 Как сопрячь выработку метаболической энергии с репликацией и делением?
- 4 Могут ли протоклетки подвергаться дарвиновской эволюции?
- 5 Как объединить все подсистемы в единое функциональное целое?

СИНТЕТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ В ЦИФРАХ



Sokolik CP et al. Synthetic cells by the numbers. *iScience* (2025)

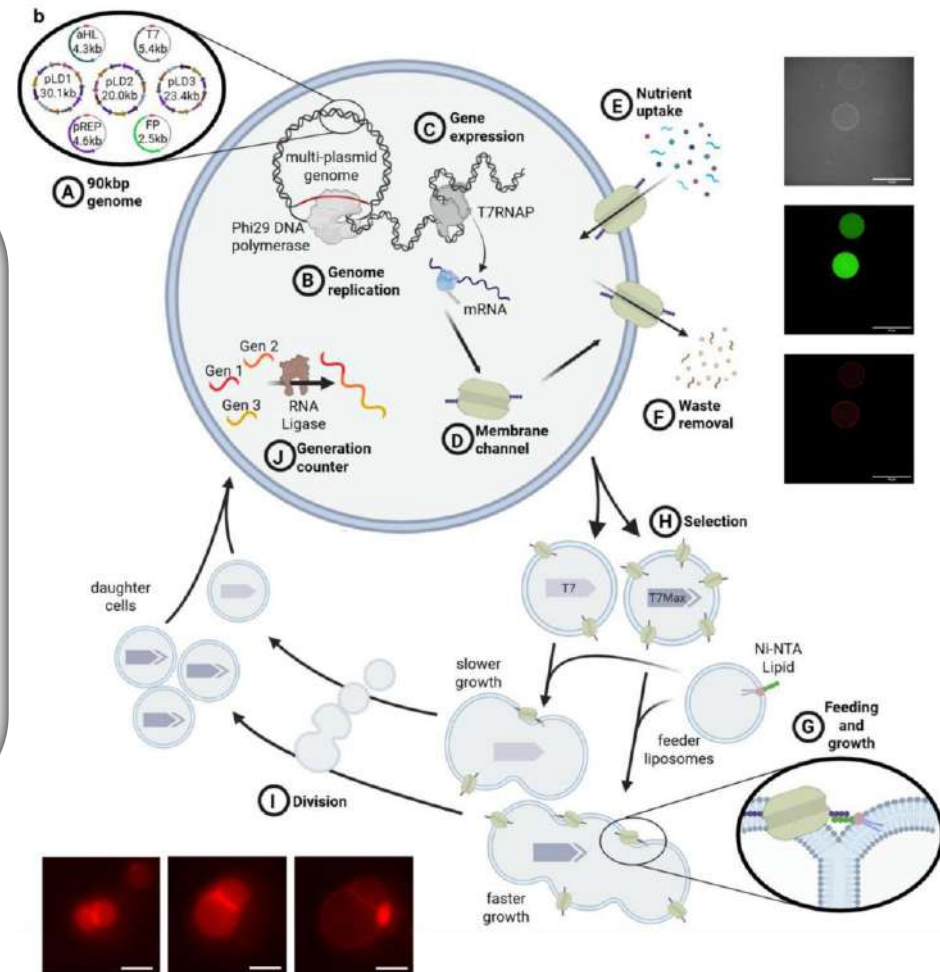
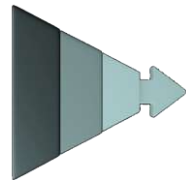
СИНТЕТИЧЕСКАЯ КЛЕТКА, СПОСОБНАЯ К РОСТУ И РАЗМНОЖЕНИЮ

Впервые химически определённая синтетическая клетка (bottom-up) выполнила ПОЛНЫЙ клеточный цикл: питание/рост, репликацию генома, деление и отбор

- «Цитоплазма» — химически определённая система PURE; репликация генома — ДНК-полимераза Phi29 (реакция rREP), совместимая с трансляцией.
- Геном ~90 тыс. п.н., разнесённый на 7–8 плазмид (каждый ген в нескольких копиях снижает потери при делении без цитоскелета).
- Генетически кодируемое питание/рост: модифицированный α -гемолизин выставляет His-метку на поверхность $\rightarrow$ связывает Ni-NTA-липиды кормовых везикул $\rightarrow$ слияние мембран.
- Деление — за счёт белкового краудинга (стрептавидин на поверхности); ортогональные системы His/FLAG позволяют совместить рост и деление в одной клетке.
- Отбор: вариант с сильным промотором T7Max вытесняет T7 за 5 поколений (старт 1:1 $\rightarrow$ ~61 % T7Max), усиливаясь при ограничении ресурсов.

Значение: прямое сопряжение генотип $\rightarrow$ фенотип в полностью определённой системе — ключевой шаг в «bottom-up» подходе при создании искусственной клетки.

НО: клетка неавтономна, рибосомы, малые молекулы и стрептавидин поступают извне).



Gaut N.J., Deich C., Cash B., Hoog T., Engelhart A.E., Adamala K.P. A Chemically Defined Synthetic Cell Capable of Growth and Replication. bioRxiv, (2026)

ПОДХОД MIDDLE-OUT (ИНТЕГРАТИВНЫЙ)

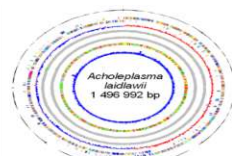
Подход, который начинается на любом уровне (ген, РНК, белок, метаболические или регуляторные пути) для которого имеются достаточные данные и есть связи с другими уровнями и компонентами.

МИКОПЛАЗМА – ИДЕАЛЬНАЯ «МОДЕЛЬНАЯ СИСТЕМА» ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ОСНОВ ЖИЗНИ.

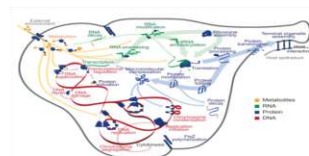


C.A. Hutchison III et al.
Глобальный транспозонный мутагенез и минимальный геном *Mycoplasma genitalium*
375 гена
1999

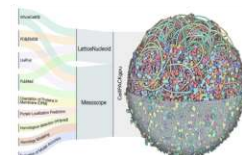
D.G. Gibson et al.
Полный химический синтез, сборка и клонирование генома *Mycoplasma genitalium*.
2008



Секвенирование первого бактериального генома в России
V. Lazarev et al.
2011



J.R. Karr et al.
Полноклеточная вычислительная модель предсказывает фенотип по генотипу
2012

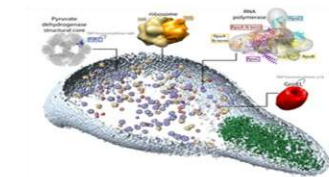


M. Maritan et al.
Построение структурных моделей целой клетки микоплазмы
2022

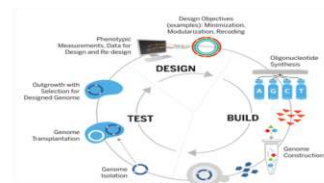
1996
A.R. Mushegian, E.V. Koopin
Минимальный набор генов для клеточной жизни, выведенный сравнением полных бактериальных геномов. *Mycoplasma genitalium* и *Haemophilus influenzae*
256 консервативных гена



2004
Gil et al.
Определение ядра минимального набора бактериальных генов *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis*
206 консервативных генов

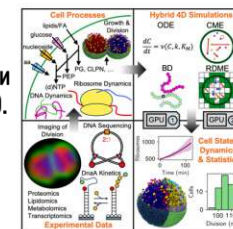


2011
T. Maier et al.
Количественное определение мРНК и белка и интеграция с обменом белков в бактерии.



2016
C.A. Hutchison III et al.
Определение ядра минимального набора бактериальных генов *Mycoplasma mycoides*
473 гена

2026
Z.R. Thornburg et al.
Оживление генетически минимальной клетки на компьютере в 4D.



ЭВОЛЮЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ

Сравнительная геномика, LUCaPedia

ГЕНОМНЫЙ УРОВЕНЬ

Секвенирование, аннотирование, сравнение геномов

ТРАНСКРИПТОМНЫЙ УРОВЕНЬ

RNA-seq, экспрессия генов, регуляторные сети

ПРОТЕОМНЫЙ УРОВЕНЬ

Масс-спектрометрия, взаимодействия, пространственная организация (крио-ЭМ)

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ

Метабомика, флаксомика, модели GENRE (FBA)

КЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ

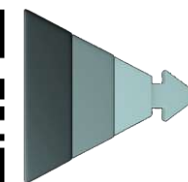
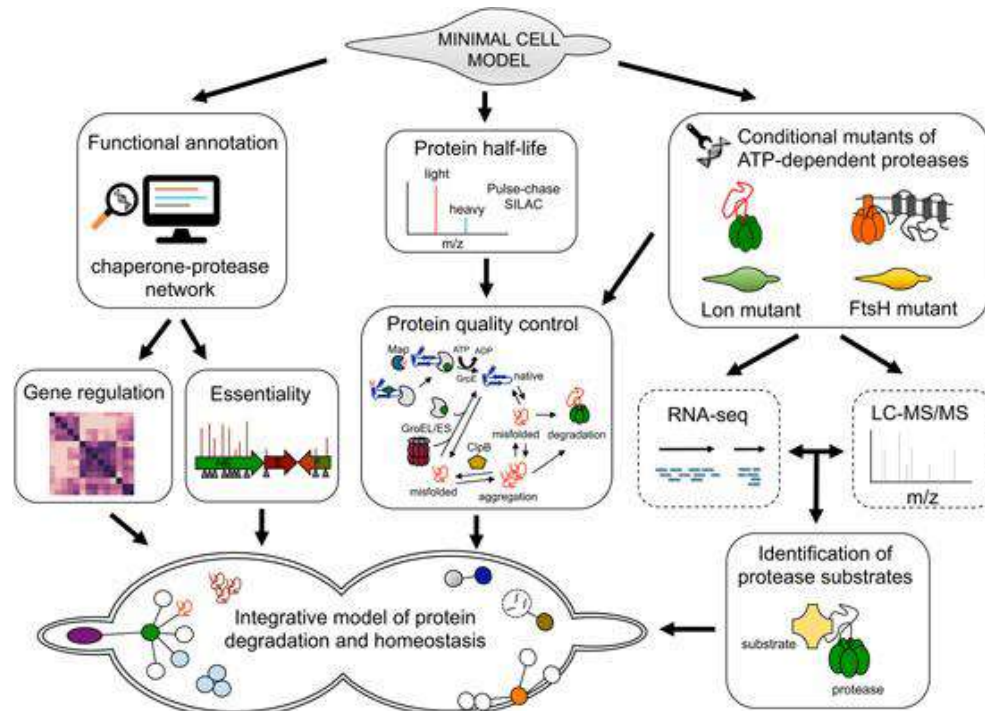
Модели целой клетки, интегративные симуляции

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ *Mycoplasma pneumoniae*

Первые попытки интеграции данных "омиксов" были предприняты в EMBL группой Луиса Серрано с использованием модели *Mycoplasma pneumoniae*.



Burgos R, Serrano L. Protein quality control and regulated proteolysis in the genome-reduced organism *Mycoplasma pneumoniae*. Mol Syst Biol. 2020



MyMpn (<http://mympn.crg.eu>) Онлайн-ресурс, посвященный изучению патогена человека *Mycoplasma pneumoniae*

КЛЮЧЕВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСКРИПТОМНОГО АНАЛИЗА

Открытие	Находка	Значимость
Альтернативные транскрипты	42% в оперонах	Значительно превосходит ожидания для «простой» бактерии
Антисмысловая РНК	89 антисмысловых транскриптов обнаружено	Указывает на сложные механизмы регуляции
Транскрипционная организация	Больше похоже на эукариоты, чем на другие бактерии	Бросает вызов представлениям о простоте прокариот

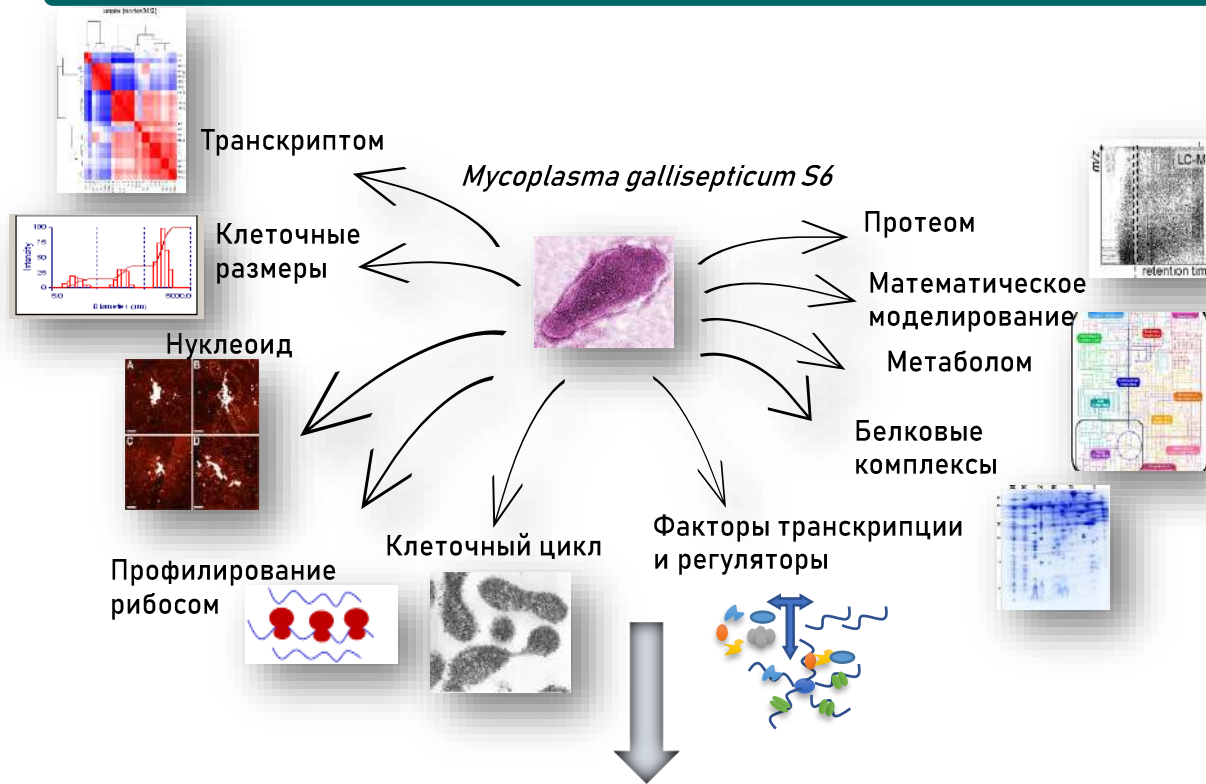
По сравнению с более сложными бактериями метаболическая сеть *M. pneumoniae* имеет более линейную топологию и содержит более высокую долю многофункциональных ферментов.

«Путем интеграции наборов данных из этих различных подходов мы показываем, что эта небольшая бактерия содержит неожиданную сложность с такими особенностями, как частое возникновение альтернативных транскриптов и антисмысловой РНК, небольшая, но строго контролируемая метаболическая сеть и высокий уровень организации протеома.»

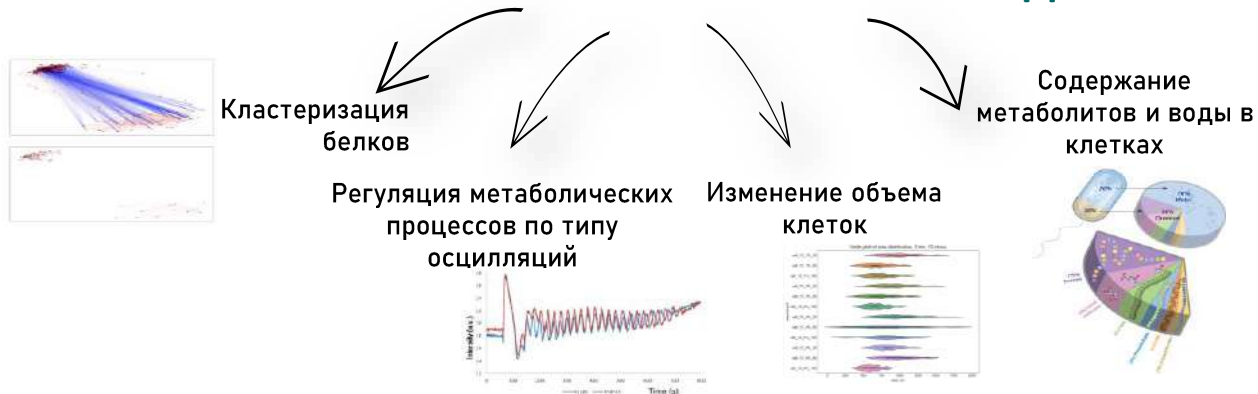
Наш опыт



55
публикаций
по изучению
бактерий
класса
Mollicutes



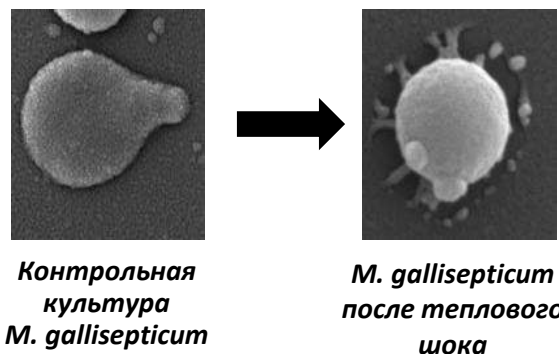
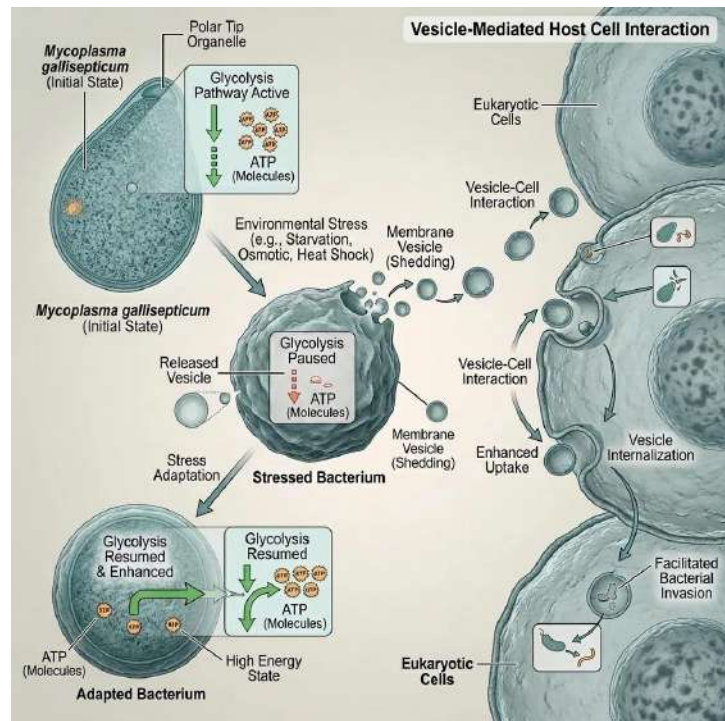
ПОИСК НОВЫХ СМЫСЛОВ В «ОМИКСНЫХ» ДАННЫХ



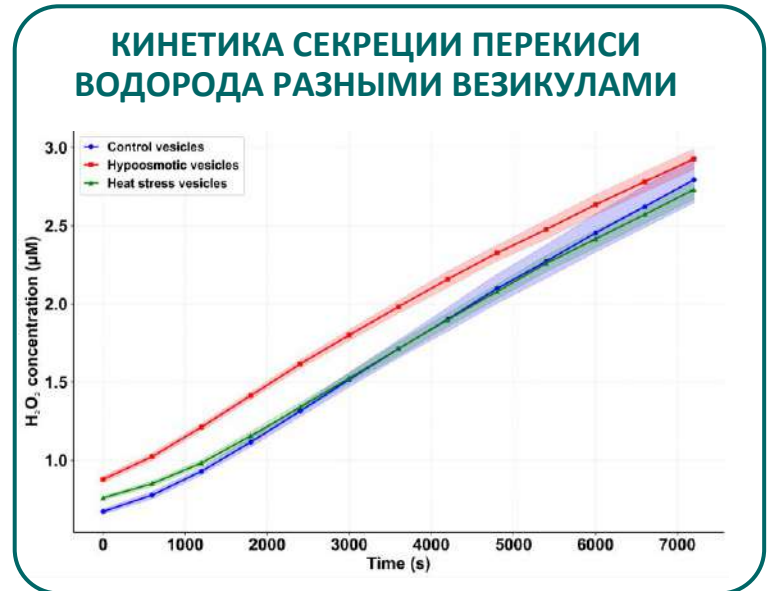
НЕКОТОРЫЕ ИЗ НАШИХ ДОСТИЖЕНИЙ

- Была выявлена сложность структуры оперона. (Помимо основных, каждый кодирующий оперон содержит в среднем один внутренний TSS и ТЗЕ.) Была определена структура промоторов. *Mazin PV, Fisunov GY, Gorbachev AY, Kapitskaya KY, Altukhov IA, Semashko TA, Alexeev DG, Govorun VM. Transcriptome analysis reveals novel regulatory mechanisms in a genome-reduced bacterium. Nucleic Acids Res. 2014*
- Используя машинное обучение, была разработана модель для расчета виртуального транскриптома на основе последовательности генома. (Она позволяет предсказать распределение активности промоторов в геноме *M. gallisepticum*). *Fisunov GY, Garanina IA, Evsyutina DV, Semashko TA, Nikitina AS, Govorun VM. Reconstruction of transcription control networks in Mollicutes by high-throughput identification of promoters. Front Microbiol. 2016*
- При протеомном анализе клеточный ответ минимален при различных стрессовых воздействиях. *Butenko I, Vanyushkina A, Pobeguts O, Matyushkina D, Kovalchuk S, Gorbachev A, Anikanov N, Fisunov G, Govorun V. Response induced in Mycoplasma gallisepticum under heat shock might be relevant to infection process. Sci Rep. 2017*
- Существует автокорреляция в поведении белков в клетке. *Lazareva et al., The Proteome as a Whole: From a Passive Reflection of the Transcriptome to an Active Cellular Organizer. eLife, sent to the editor*
- Изменение размера и плотности цитоплазмы является одним из механизмов ответа клетки на стресс. *Matyushkina D. et al., When Less is More: Cell Size Reduction as a Metabolic Lifeline in Mycoplasma gallisepticum, Front. Microbiol, 2026*

ИЗМЕНЕНИЕ ОБЪЕМА КЛЕТКИ КАК МЕХАНИЗМ БАКТЕРИАЛЬНОГО ОТВЕТА НА СТРЕСС



Везикулы, выделенные из подвергнутых стрессу клеток *M. gallisepticum*, обогащены адгезинами и белками вирулентности.

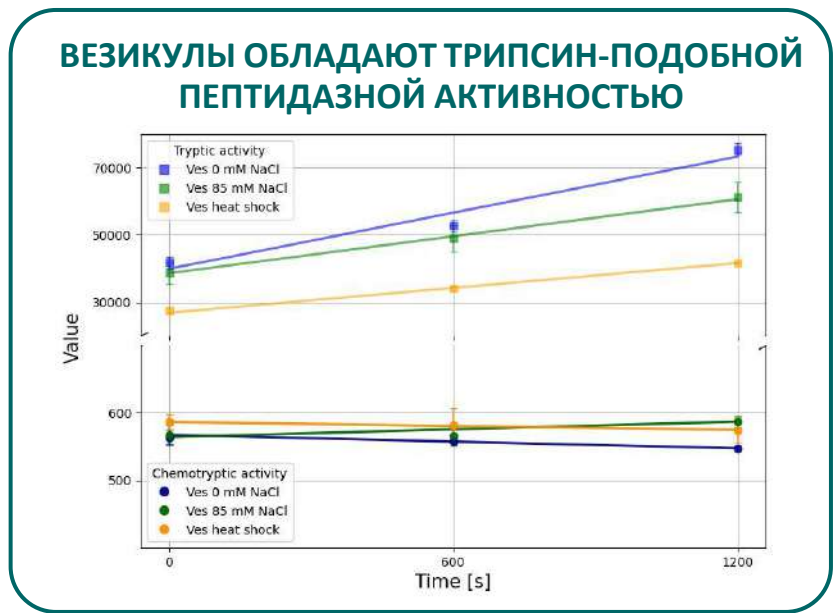


Под воздействием стресса клетки уменьшаются в объеме примерно в три раза.

Matyushkina D et al. When Less is More: Cell Size Reduction as a Metabolic Lifeline in *Mycoplasma gallisepticum*, *Front. Microbiol.*, 2026

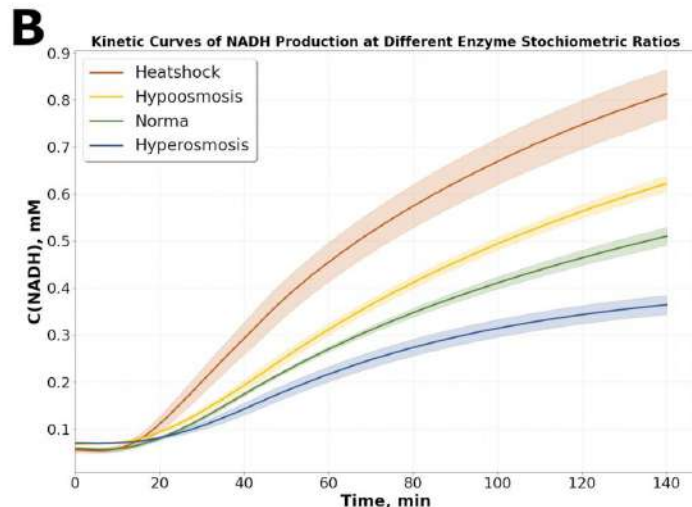
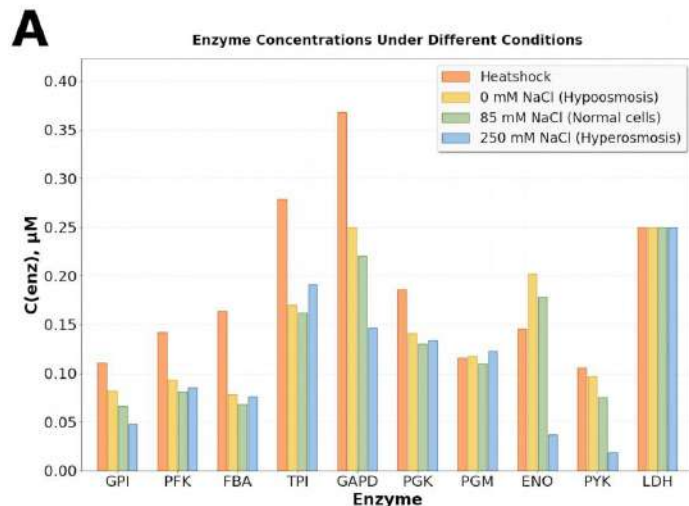
Adhesin	0.01	1.85	VihA GCW_03350	1.3	0.46
Cytadherence protein A	5.48	3.8	VihA GCW_02615	2.84	1.76
Cytadherence high molecular weight protein 2	1.98	3.28	NADH oxidase	2.77	18.62
Cytadherence high molecular weight protein 3	1.85	9.53	FMN dependent NADH:quinone oxidoreductase	∞	∞
Uncharacterized protein GCW_00850	∞	∞	Putative peptidase (DUF31) GCW_00080	1.98	9.45
Uncharacterized protein GCW_02930	1.28	0.66	Putative peptidase (DUF31) GCW_03900	ND	∞
30S ribosomal protein S5	1.06	4.71	Peptidase S8 GCW_00525	1.87	0.46
30S ribosomal protein S6	13.52	0.87	Peptidase S8 GCW_00960	3.84	1.36
30S ribosomal protein S7	0.0	3.19	Aminopeptidase	ND	∞
30S ribosomal protein S8	ND	∞	ATP-dependent zinc metalloprotease FtsH	1.34	3.87
30S ribosomal protein S10	ND	∞	Lon protease	ND	∞
30S ribosomal protein S13	0.4	0.19	UvrABC system protein A	0.23	3.56
30S ribosomal protein S15	ND	∞	Probable endonuclease 4	2.82	1.27
30S ribosomal protein S16	∞	∞	CRISPR-associated endonuclease Cas9	3.04	0.13
30S ribosomal protein S17	ND	∞	PTS sugar transporter	0.73	1.91
30S ribosomal protein S18	ND	∞	Glucose-6-phosphate isomerase	ND	∞
30S ribosomal protein S20	ND	∞	6-phosphofructokinase	∞	∞
50S ribosomal protein L1	0.17	0.1	Fructose-bisphosphate aldolase	2.03	3.3
50S ribosomal protein L2	ND	∞	Triosephosphate isomerase	ND	∞
50S ribosomal protein L3	ND	∞	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	2.44	2.14
50S ribosomal protein L4	1.02	2.37	putA	4.83	9.99
50S ribosomal protein L5	ND	∞	Phosphoglycerate kinase	40.85	40.76
50S ribosomal protein L6	0.98	0.04	Phosphoglycerate mutase	0.63	1.87
50S ribosomal protein L11	ND	∞	Pyruvate kinase	0.84	5.06
50S ribosomal protein L20	∞	∞	Lactate dehydrogenase	2.73	1.55

Legend: adhesins (blue), lipoproteins (orange), ribosomes (yellow), vih-antigens (green), oxidases and oxidoreductases (light green), peptidases and proteases (dark green), nucleases (red), glycolysis (pink)



УМЕНЬШЕНИЕ РАЗМЕРА *M. GALLISEPTICUM* ПРИВОДИТ К ОПТИМИЗАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА

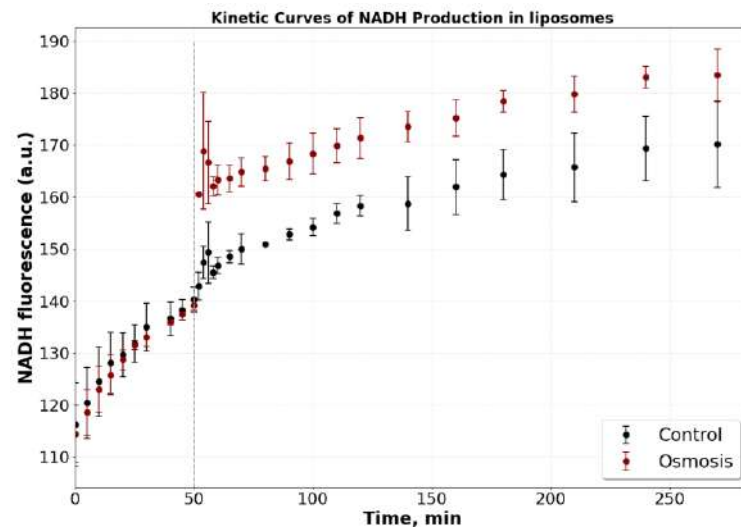
С помощью изменения стехиометрического соотношения гликолитических белков и уменьшения объема *Mycoplasma gallisepticum* адаптирует свой метаболизм к стрессовым условиям.



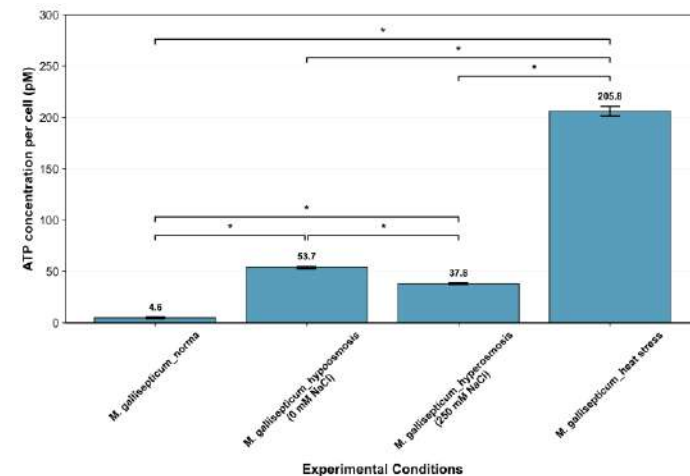
(A): Относительные стехиометрические соотношения гликолитических белков в клетках *M. gallisepticum* в контрольных условиях и при стрессе, определённые методом масс-спектрометрии.

(B): Кинетические кривые *in vitro* производства НАДН, измеренные при фиксированной концентрации АТФ 5 мМ с использованием стехиометрических соотношений ферментов, полученных из измерений *in vivo*.

Эксперименты *in vitro* с гликолитическими белками, инкапсулированными в липосомы, показали, что уменьшение объема вызывает резкое увеличение НАДН.



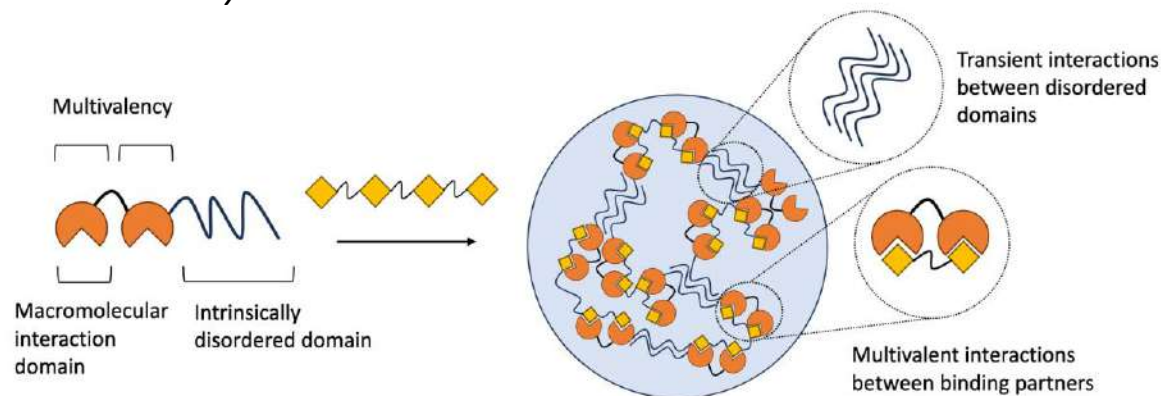
Под воздействием стрессовых условий АТФ накапливается в клетках.



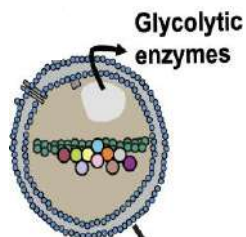
*Статистически значимые различия ($p < 0,05$)

ФАЗОВАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ В КЛЕТКЕ

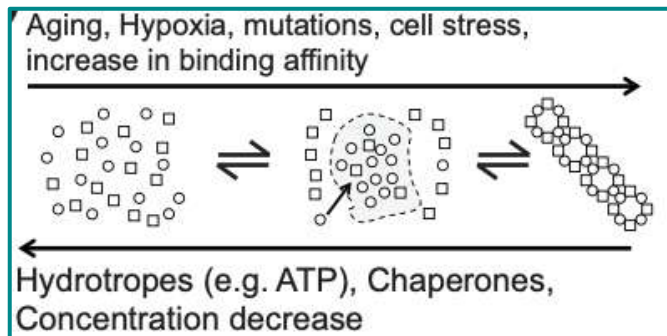
Внутренне неупорядоченные белки или белки, содержащие области внутренней неупорядоченности, могут подвергаться жидко-жидкостному фазовому разделению (ЖЖФР, LLPS) посредством слабых мультивалентных взаимодействий и образовывать конденсаты. Кроме того, белки с мультивалентными доменами связывания могут дополнительно способствовать ЖЖФР.



ОРГАНИЗОВАНЫ ЛИ ГЛИКОЛИТИЧЕСКИЕ БЕЛКИ В ГЛИКОСОМЫ?

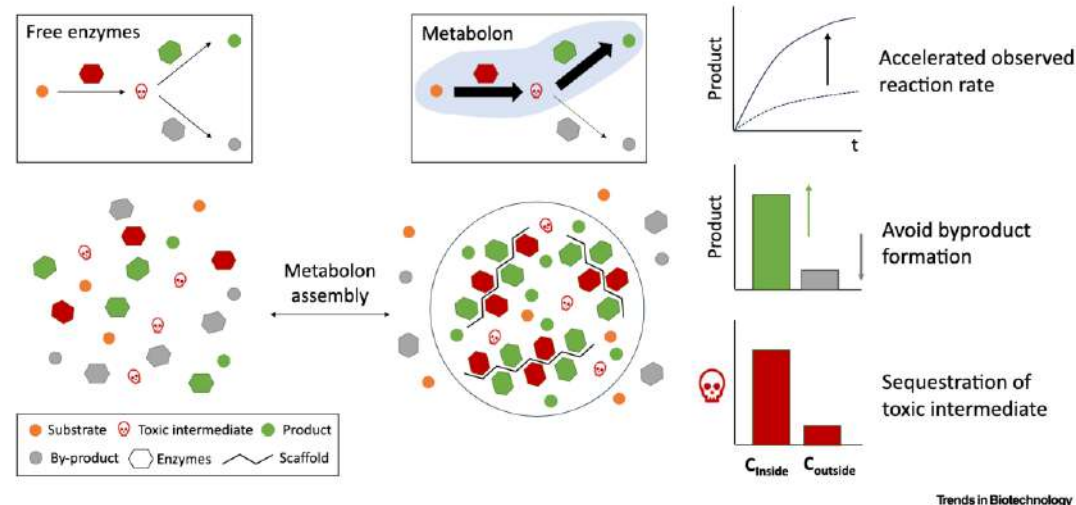


НА ФАЗОВЫЕ ПЕРЕХОДЫ МОГУТ ВЛИЯТЬ РАЗЛИЧНЫЕ УСЛОВИЯ



ЧТО ЕЩЕ ВАЖНО УЧИТЫВАТЬ ПРИ ПРОЕКТИРОВАНИИ ИСКУССТВЕННОЙ КЛЕТКИ?

Benefits of enzyme spatial organization via metabolon formation

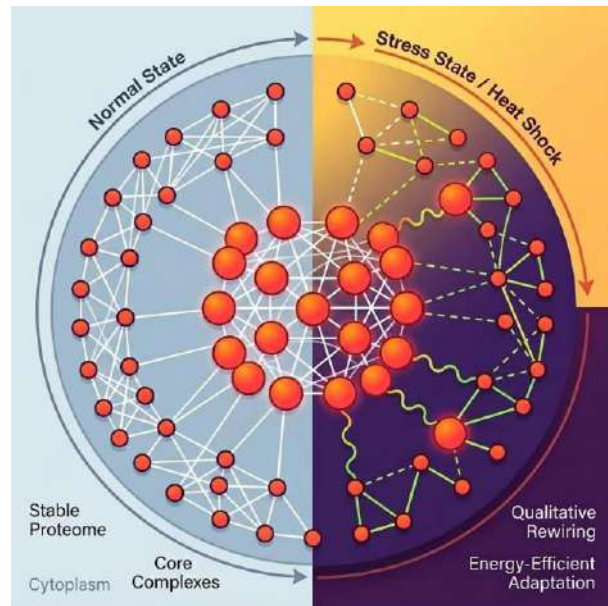


Динамически собираемые многоферментные комплексы, называемые метаболонами, часто встречаются в природе. Компартиментализация ферментативных реакций в метаболонах предоставляет несколько преимуществ, включая ускоренную кажущуюся кинетику реакций, облегченную субстратным каналированием, снижение побочных реакций для уменьшения образования побочных продуктов и секвестрацию токсичных интермедиатов.



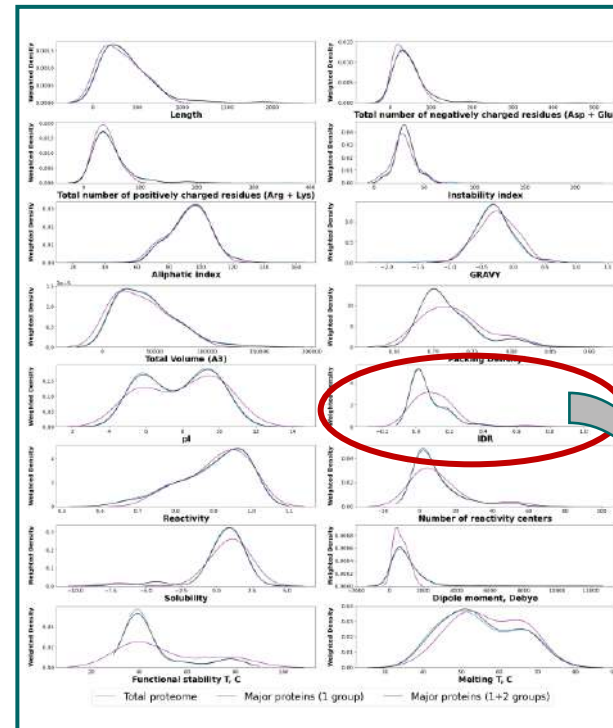
Lim S, Clark DS. Phase-separated biomolecular condensates for biocatalysis. *Trends in Biotechnology* (2024)

ПРОТЕОМ МИКОПЛАЗМ — АКТИВНЫЙ ОРГАНИЗАТОР КЛЕТКИ



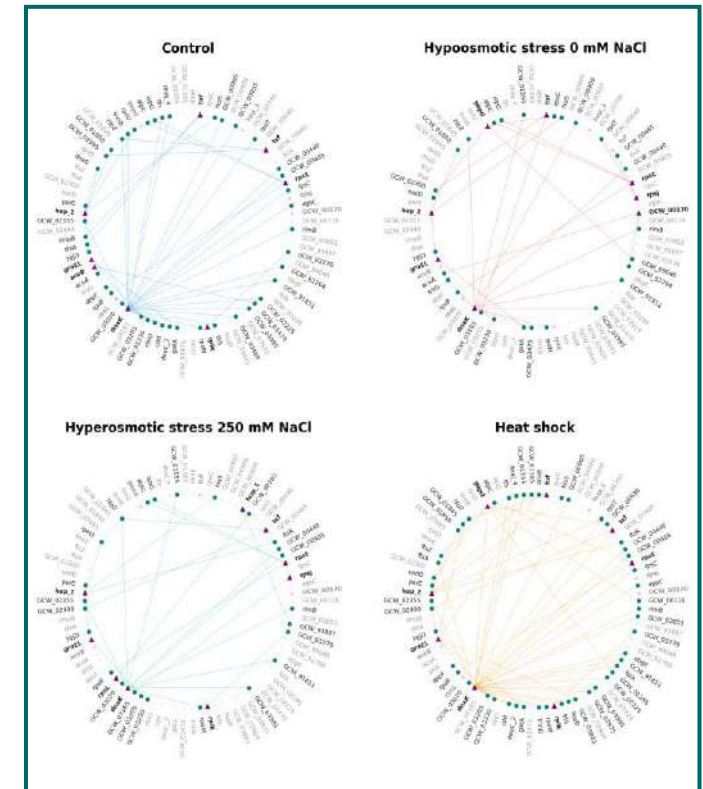
Полный протеом микоплазмы можно разделить на несколько групп на основе количественного представления белков в клетке.

Распределения физико-химических свойств для всех белков протеома *M. gallisepticum*

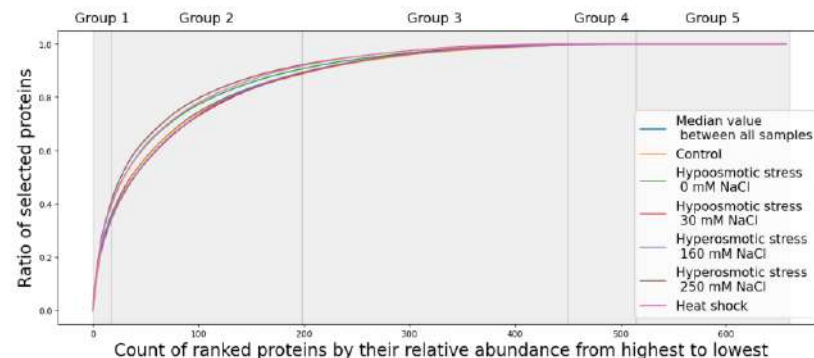


Внутренне неупорядоченные области (IDRs) — это аминокислотные последовательности, лишённые стабильных трехмерных структур.

Адаптация к стрессу происходит за счёт перестройки комплексов с основными «ядерными» белками



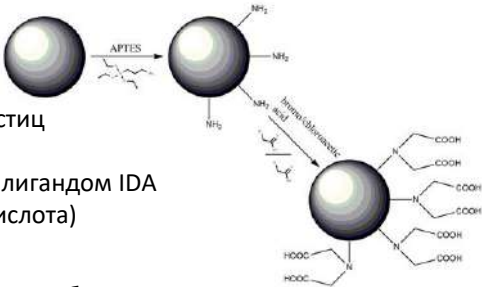
Lazareva et al. The proteome as a whole: From a passive reflection of the transcriptome to an active cellular organizer. *eLife*, sent to the editor



ГЛИКОЛИЗ — ХИМИЧЕСКОЕ СЕРДЦЕ МИКОПЛАЗМЫ

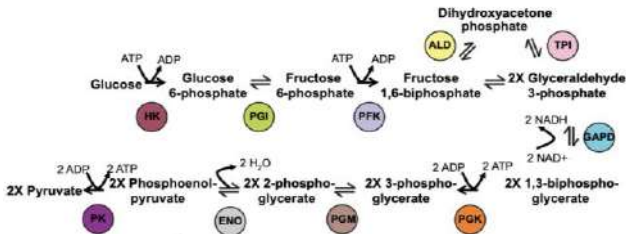
Мы реконструировали гликолиз *M. gallisepticum* *in vitro*.

Ферменты	pI	m, кДа	Радиус гирации, А	Четвертичная структура (по гель-фильтрации)	Компонент	K _m , mM	K _i , mM	K _{cat} , c ⁻¹
Глюкозо-6-фосфат изомераса (GPI; EC 5.3.1.9)	8,95	50,9	23,193	Dimer	Глюкозо-6-фосфат	1,3±0,6	—	12,0±1,0
Фосфофруктокиназа (PFK; EC 2.7.1.11)	6,91	38,7	22,786	Тетрамер/димер	Фруктозо-6-фосфат	2,9	—	9,1
					АТФ	1,9	—	
Фруктозо-1,6-бисфосфатная альдолаза (FBA; EC 4.1.2.13)	6,95	33,37	19,212	Тетрамер/димер	Фруктозо-1,6-бисфосфат	7,1±2,0	—	8,4±0,7
Триозофосфатизомераса (TPI; EC 5.3.1.1)	8,37	30,358	17,476	Dimer	Дигидроксиацетонфосфат	22,8±8,4	—	80±19
Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH; EC 1.2.1.12)	9,16	39,37	20,688	Тетрамер/димер	Глицеральдегид-3-фосфат	1,1±0,3	—	13,5±1,2
					НАД ⁺	0,45±0,05	—	
Фосфоглицерат киназа (PGK; EC 2.7.2.3)	6,95	48,0	23,339	Dimer	3-фосфоглицерат	6,9±1,9	—	40±4
					АТФ	2,6±0,5	—	
Фосфоглюкомутаза (PGM; EC 5.4.2.12)	6,68	58,95	26,679	Dimer	3-фосфоглицерат	8,2±2,0	—	10,2±1,0
Енолаза (ENO; EC 4.2.1.11)	9,17	53,6	24,802	Октамер/тетрамер/димер				
Пируваткиназа (PYK; EC 2.7.1.40)	7,0	60,2	24,391	Тетрамер/димер	Фосфоенолпируват (при 5 mM АДФ)	2,7±0,1	82,8±7,4	24,8±0,8
					Фосфоенолпируват (при 20 mM АДФ)	4,4±0,4	145,0±16,0	
					АДФ (при 5 mM ФЕП)	2,3±0,1	145,0±10,0	
					АТФ (при 5 mM АДФ и 5 mM ФЕП)	—	40,5	

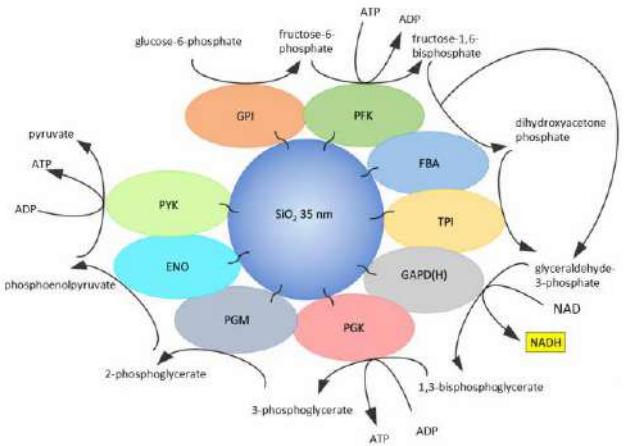


Поверхность наночастиц модифицирована Ni²⁺-хелатирующим лигандом IDA (иминодиуксусная кислота)

Частицы способны специфически иммобилизовать ферменты за счёт 6-His-метки

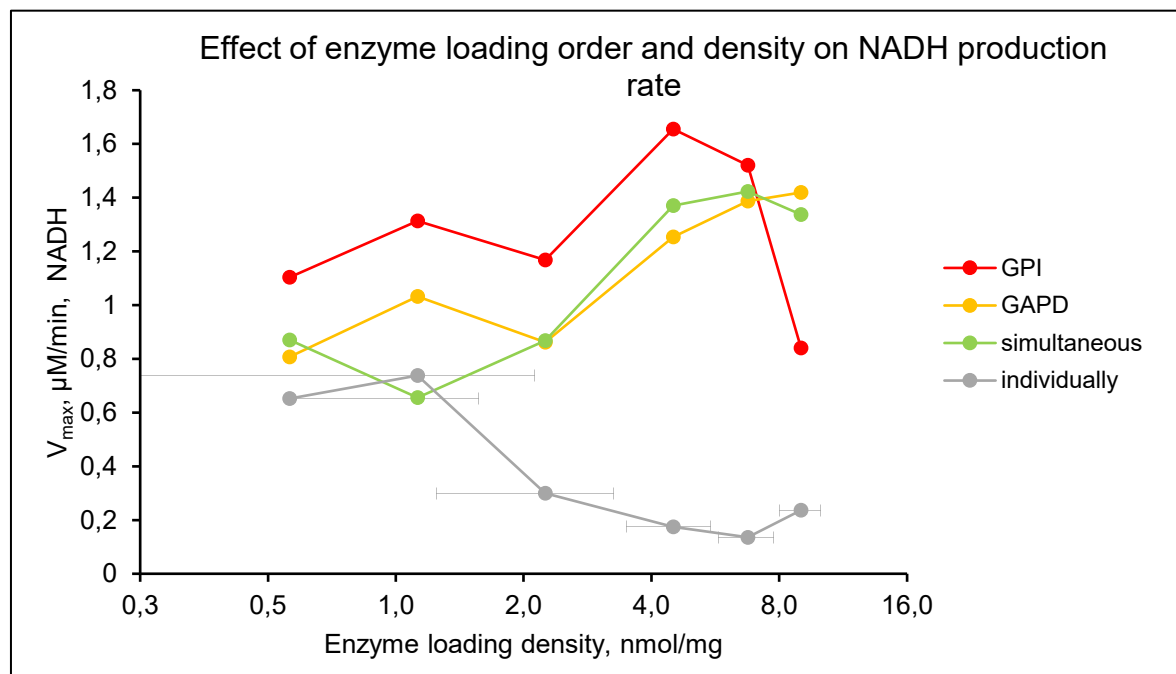


На наночастицах Ni²⁺-модифицированных размером 35 нм мы конденсируем рекомбинантные ферменты гликолиза.



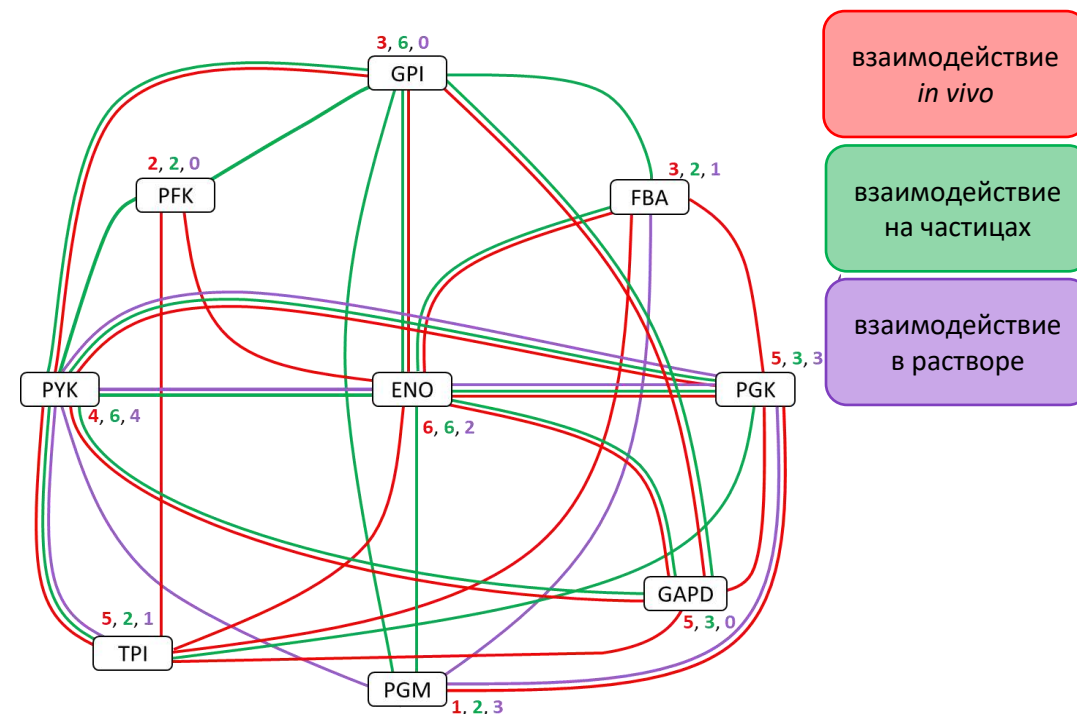
САМООРГАНИЗАЦИЯ ГЛИКОЛИТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА НА НАНОЧАСТИЦАХ ВЫЯВЛЯЕТ ПРОГРАММИРУЕМЫЕ СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Мы установили, что в зависимости от порядка и плотности осаждения фермента на частицах максимальные скорости производства НАДН могут различаться более чем в четыре раза.



Мы предполагаем, что эти различия в скорости реакции вызваны структурными различиями в ферментативных комплексах, образующихся на поверхности частицы.

КАРТА ПОПАРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ГЛИКОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ *M. GALLISEPTICUM*



Карта взаимодействия была получена на основе перекрестных сшивок *in vivo* и *in vitro* с использованием бифункциональных агентов сшивки с последующим анализом МС.

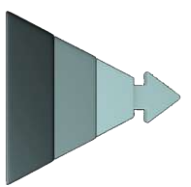
Zavalko F., Svistunov A. et al., not published

МИНИМАЛЬНАЯ КЛЕТКА: ОТ ИЗУЧЕНИЯ К СОЗДАНИЮ

2007

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ГЕНОМ *Acholeplasma laidlawii* PG8-A
(accession number CP000896) **СОБРАН В 2007 ГОДУ.**

*Работа выполнена совместно с М.С. Гельфандом



Lazarev et al, Complete genome and proteome of *Acholeplasma laidlawii*,
J. of Bacteriology, 2011

1,5 Kb генные
блоки

Сборка генных блоков
по 7,5 Kb в дрожжах

Проверка с помощью
нанопрового секвенирования

Сборка целого генома в
дрожжах

Проверка с помощью
нанопрового секвенирования

Apal

N4 genome

pRS426

Apal

2024

**В 2024 ГОДУ НА БАЗЕ НИИ СБМ БЫЛ СИНТЕЗИРОВАН ГЕНОМ
БАКТЕРИОФАГА N4 (39 KB) ПРОТИВ *VIBRIO CHOLERA*E**

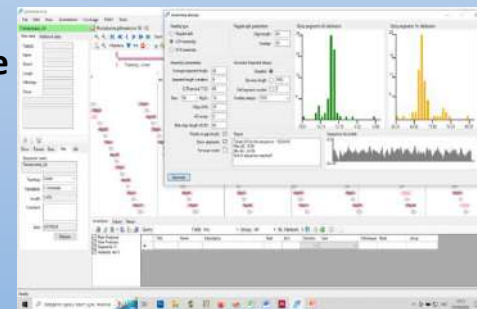


Massive parallel
oligonucleotide
synthesis

Online sequence repository

Download & edit bacteriophage
sequence

Assembly design



Genome assembly

In vitro assembly

TAR cloning

Lytic plaques

Host transformation

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СБОРКА ГЕНОМОВ

Аналог Tecan EVO / Hamilton Microlab

Сборка последовательностей >10 000 п.н.

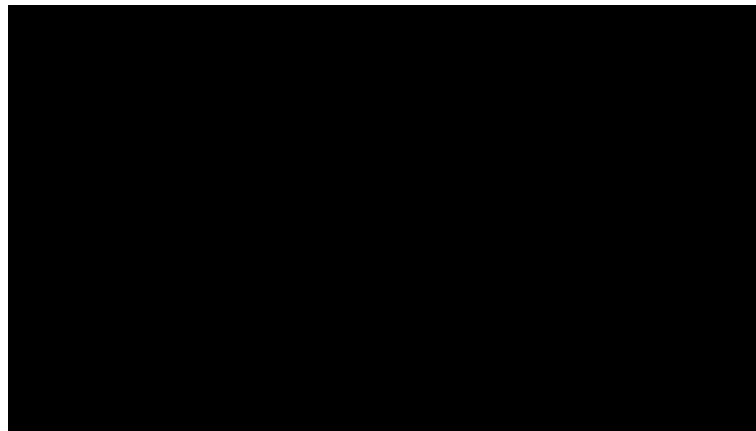
Точность дозирования ≤5% (5–50 мкл)

96-луночные планшеты

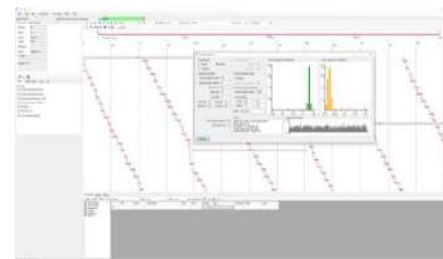
Расходники российского производства



- **4-канальный пипеттор**
Независимые каналы, шаг 8 мм, полностью собственная разработка станции
- **Манипулятор планшетов**
Автоматический перенос планшетов между модулями станции
- **Модульность**
От базовой пробоподготовки до включения дополнительных блоков и приборов
- **Амплификатор**
Автоматическая крышка, поддержка 96-луночных ПЦР-планшетов
- **Собственное ПО**
Управление всеми элементами станции + разбиение последовательности на олигонуклеотиды
- **Доступные расходники**
Наконечники, ПЦР- и глубоколуночные планшеты российского производства



СОБСТВЕННЫЕ РАЗРАБОТКИ



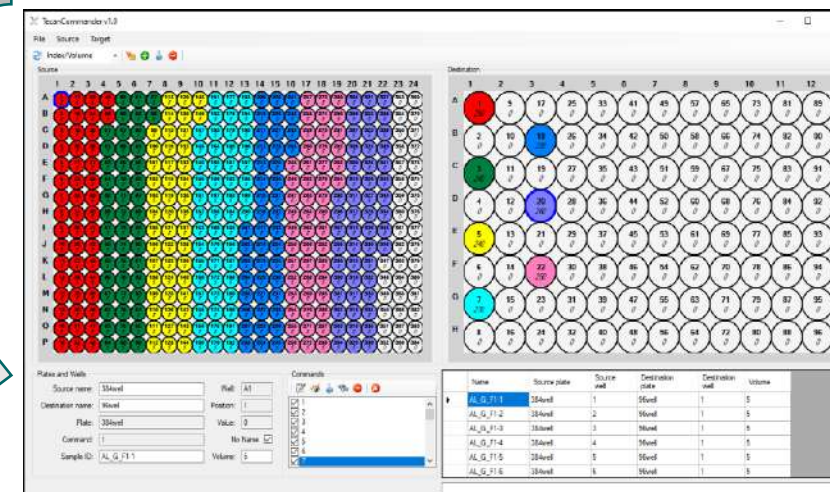
Дизайн
олигонуклеотидов



Пулирование олигонуклеотидов и амплификация — лимитирующие факторы скорости синтеза. Автоматизация и оптимизация этих процессов позволяет в разы увеличить скорость и качество синтеза, что критически важно при работе с последовательностями длиной более 10 тыс. п.н.



Автоматическое
программирование
команд робота



10 Кб синтетической ДНК на 384-луночный планшет.

МИНИМАЛЬНАЯ КЛЕТКА: ОТ ИЗУЧЕНИЯ К СОЗДАНИЮ

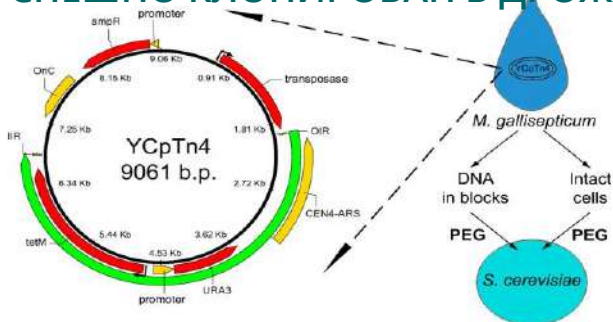
ДИЗАЙН СБОРКИ СИНТЕТИЧЕСКОГО ГЕНОМА *M. GALLISEPTICUM*

- Укороченный геном за счёт удаления VlhA-антигенов, RM-системы и участка из *M. synoviae*
- Замена кодона TGA на TGG
- 32879 олигонуклеотидов
- 561 блок генов (1500 п.н.)
- 10×90 тыс. п.н. фрагментов, собранных в YAC



BAC-browser 2.1

ГЕНОМ *M. GALLISEPTICUM* БЫЛ УСПЕШНО КЛОНИРОВАН В ДРОЖЖАХ



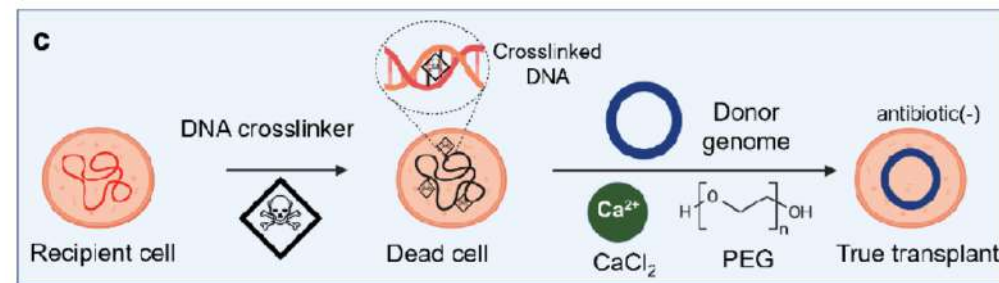
Kharrasov DR et al. Cloning of *Mycoplasma gallisepticum* genome in *Saccharomyces cerevisiae* cells. *Molecular Biology*, 2026



Колонии трансплантантов

- Следующий шаг — выделить геном *Mycoplasma gallisepticum* из дрожжей и трансплантировать его в клетки-реципиенты.
- Разработана процедура трансплантации аутологических геномов *M. gallisepticum*. Ведётся работа по повышению эффективности трансформации.
- Выбор оптимальных клеток-реципиентов в настоящее время находится в процессе (**необходимы знания об оптимальном для трансплантации физическом состоянии цитоплазмы клетки-реципиента!**).

Последний вариант реципиентных клеток, предложенный группой Крейга Вентера, — это зомби-клетки (*Mycoplasma capricolum*, обработанные митомицином C).



Seidel ZP et al. Selection-free whole genome transplantation revives dead microbes. *bioRxiv* (2026).

СИНТЕТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ + ИИ: ПРИМЕНЕНИЕ В БИОМЕДИЦИНЕ



ФАРМПРЕПАРАТЫ — ИИ-ДИЗАЙН МОЛЕКУЛ

- Mprosevir (Westlake, 2026) — первый в Китае препарат класса 1, созданный с ИИ; условно одобрен NMPA (COVID-19).
- Метод: ИИ + технология ДНК-кодируемых библиотек (DEL) — скрининг ~49 млрд соединений → более 100 кандидатов → ИИ сузил выбор до 9 молекул за считанные дни.
- Первый в мире низкомолекулярный инновационный препарат, одобренный на основе DEL-технологии; весь путь от открытия до завершения клинических испытаний — около 3,5 лет.



НЕОАНТИГЕНЫ — ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ОНКОТЕРАПИЯ

- ИИ-предсказание неоантигенов по геному опухоли и аффинности к MHC/HLA.
- Отбор эпитопов для персональных мРНК/пептидных противораковых вакцин.
- Синтетическая биология обеспечивает быстрый синтез и доставку конструкций.



АНТИБИОТИКИ — ПРОТИВ УСТОЙЧИВОСТИ

- ML-скрининг химических пространств открывает новые классы (напр. halicin, abaucin).
- Синтетико-биологические платформы для новых скаффолдов и небiosинтетических путей.
- ИИ предсказывает активность и токсичность, резко сужая экспериментальный перебор.



БИОСЕНСОРЫ — ДЕТЕКЦИЯ И ДИАГНОСТИКА

- Генетически кодируемые сенсоры (клеточные и бесклеточные) на основе синтетической биологии.
- ИИ-дизайн рибопереклюателей, аллостерических и флуоресцентных белков-репортёров.
- Портативная диагностика и мониторинг метаболитов/патогенов в полевых условиях.

БЛАГОДАРНОСТИ



НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
СИСТЕМНОЙ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ
РОСПОТРЕБНАДЗОРА

ЛАБОРАТОРИЯ ПРОСТЫХ СИСТЕМ

Дарья Матюшкина
Анастасия Лазарева
Ольга Щербакова
Анастасия Полякова
Федор Завалко
Антон Свистунов

ЛАБОРАТОРИЯ БИОЭЛЕКТРОХИМИИ

Павел Башкиров
Раис Павлов
Мария Сумарокова

ЛАБОРАТОРИЯ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА МИКРООРГАНИЗМОВ

Глеб Фисунов
Данис Харрасов
Руслан Кутуков
Елизавета Семенова
Татьяна Семашко
Екатерина Цой

ЛАБОРАТОРИЯ ДИЗАЙНА ИСКУССТВЕННЫХ ФЕРМЕНТОВ

Олег Фёдоров
и все сотрудники
лаборатории!

ЛАБОРАТОРИЯ МУЛЬТИОМИКСНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Иван Бутенко
Алексей Коваленко
Наталья Кициловская
Вероника Гремячева
Анастасия Вакарюк
Елена Корнеевко
Иван Чудинов
Ирина Рог
Диана Петухова
Анфиса Козырева
Дарья Сандалова



ЛАБОРАТОРИЯ ПЕРЕДОВЫХ РЕШЕНИЙ В ОБЛАСТИ БИОФИЗИКИ И АВТОМАТИЗАЦИИ

Михаил Носов
Валерия Голодная
Даниил Браташов
Алексей Каблуков

Татьяна Калинина
Даниил Черкасов
Александр Савин
Андрей Симаков

Егор Кутейников
Алексей Алёшин
Лыгун Олеся

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!