

**Borsa di studio attivata ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021**

Titolo del progetto: Comprendere la termodinamica e la cinetica della bioproduzione cell-free di plastiche biodegradabili basata sul DNA tramite modelli coarse-grained

La borsa sarà attivata sul seguente corso di dottorato accreditato per il XXXVII ciclo:  
FISICA

Responsabile scientifico: Lorenzo Rovigatti

Area per la quale si presenta la richiesta: GREEN

Numero di mensilità da svolgere in azienda: 12

Numero di mensilità da svolgere all'estero: 12 presso FabricNano, 4th Floor, 184-192 Drummond Street London NW1 3HP (London, UK)

Azienda: FabricNano, 4th Floor, 184-192 Drummond Street London NW1 3HP (London, UK)

Il Dipartimento è disponibile a cofinanziare per un importo pari a euro: 10000

Dipartimento finanziatore: DIPARTIMENTO DI FISICA con delibera del 20/9/2021

Progetto di ricerca:

La bioproduzione cell-free si è evoluta negli ultimi anni per diventare un promettente insieme di procedure e metodi volti a sintetizzare una vasta gamma di prodotti chimici, dai farmaci agli idrocarburi. Sviluppi recenti suggeriscono che questa tecnologia può essere utilizzata per diminuire sostanzialmente l'impronta ecologica di molti processi produttivi[1].

Data la sua rapida evoluzione e le sue numerose incarnazioni, la modellazione della bioproduzione cell-free è ancora agli inizi, e consiste principalmente in strumenti che permettono di progettare percorsi enzimatici attraverso modelli cinetici e di bilancio di massa [2,3].

Qui proponiamo di affrontare il problema di capire come migliorare la bioproduzione cell-free applicando tecniche di modellazione ispirate alla fisica, basate sulla meccanica statistica e su modelli coarse-grained. In particolare, eseguiremo simulazioni al computer delle parti che compongono il wafer di DNA utilizzato per le reazioni con oxDNA, un modello coarse-grained e top-down di DNA[4]. I risultati ottenuti verranno contestualizzati utilizzando la teoria dell'elasticità e della termodinamica e della meccanica statistica del ligand binding.

Intendiamo applicare questi metodi alla piattaforma di bioproduzione sviluppata da FabricNano, una startup con sede a Londra che mira a produrre plastiche biodegradabili a un prezzo che possa competere con i materiali a base di petrolio[5]. Lo faremo comprendendo il ruolo che il design, l'auto-assemblaggio e le proprietà meccaniche del substrato di immobilizzazione basato sul DNA hanno sull'attività e la stabilità degli enzimi e quindi sulle metriche chiave del costo della produzione.

I risultati ottenuti durante il progetto saranno significativi da un punto di vista fondamentale, poiché faranno luce sull'effetto che le proprietà fisiche del substrato hanno sulla reazione che catalizza, ma anche dal punto di vista tecnologico e applicativo grazie alla collaborazione con FabricNano.

[1] B. J. Rasor et al., Toward sustainable, cell-free biomanufacturing, Curr. Op. Biotechnol.(2021)

[2] Q. M. Dudley et al., Cellfree metabolic engineering: biomanufacturing beyond the cell, Biotechnol. J. (2015)

[3] K. Petroll et al., Tools and strategies for constructing cell-free enzyme pathways, Biotechnol. Adv. (2019)

[4] J. P. K. Doye et al., Coarse-graining DNA for simulations of DNA nanotechnology, Phys. Chem. Chem. Phys. (2013)

[5] <https://fortune.com/2021/06/30/emma-watson-twitter-co-founder-biz-stone-back-startup-aiming-to-revolutionize-plastic/> (retrieved 18/09/2021)

Titolo del progetto (inglese): Understanding the thermodynamics and kinetics of DNA-based cell-free biomanufacturing of biodegradable plastics with coarse-grained models

Progetto di ricerca (inglese):

Cell-free biomanufacturing has, in the last years, evolved into a promising set of procedures and methods aimed at synthesising a vast range of chemical products, from therapeutics to aromatics. Intriguingly, recent results and developments seem to suggest that this technology can be used to substantially lower the carbon footprint of many manufacturing processes[1].

Given the rapid evolution and the many incarnations of cell-free biomanufacturing, its modelling is still in its infancy, and it consists mostly of tools that make it possible to design enzyme pathways through kinetic and mass-balance models [2,3].

Here we propose to tackle the problem of understanding how to improve cell-free biomanufacturing by using physics-inspired modelling techniques based on statistical mechanics and coarse-grained models. In particular, we will perform computer simulations of the parts that compose the DNA wafer used for the reactions with oxDNA, a top-down coarse-grained model for DNA[4]. We will rationalise the results in the context of the theory of elasticity and of the thermodynamics and statistical mechanics of ligand binding.

We intend to apply these methods to the biomanufacturing platform developed by FabricNano, a London-based startup that aims at producing biodegradable plastics at a price that can compete with petroleum-based materials[5]. We will do so by understanding the role that the design, self-assembly and mechanical properties of the DNA-based immobilisation substrate have on the enzymes' activity and stability and therefore on key reaction profitability metrics. The results obtained during the project will be significant from a fundamental point of view, since they will shed light on the effect that the physical properties of the substrate bear on the reaction it catalyses, but also from the technological and applicative point of view thanks to the collaboration with FabricNano.

[1] B. J. Rasor et al., Toward sustainable, cell-free biomanufacturing, *Curr. Op. Biotechnol.*(2021)

[2] Q. M. Dudley et al., Cellfree metabolic engineering: biomanufacturing beyond the cell, *Biotechnol. J.* (2015)

[3] K. Petroll et al., Tools and strategies for constructing cell-free enzyme pathways, *Biotechnol. Adv.* (2019)

[4] J. P. K. Doye et al., Coarse-graining DNA for simulations of DNA nanotechnology, *Phys. Chem. Chem. Phys.* (2013)

[5] <https://fortune.com/2021/06/30/emma-watson-twitter-co-founder-biz-stone-back-startup-aiming-to-revolutionize-plastic/> (retrieved 18/09/2021)