# novoPathFinder: a webserver of designing novel-pathway with integrating GEM-model

Pathway evaluation criteria（路径评价标准）

为了评估预测的途径，novoPathFinder使用了几种方法，包括总化学计量转化、理论产量、热力学可行性、酶混杂惩罚分数、中间体的合成复杂性分数（SCScore）和半数致死量（LD50）。

overall stoichiometric conversions（总化学计量转换）

总化学计量转换（例如）可以提取包括代谢物、离子和自由能在内的化学变化的全球元素资产负债表(the global elemental balance sheet)[26]。对于预测的路径，novoPathFinder可自动计算总化学计量转换。

[26] Chowdhury, A. and Maranas, C.D. (2015) Designing overall stoichiometric conversions and intervening metabolic reactions. Sci. Rep., 5, 16009.

theoretical yield（理论产量）

通过整合基因组规模的代谢模型，可以使用公式（2-6）计算特定生长条件下的最大理论产量，其中每个参数的含义已经在我们之前的研究[41，42]中得到描述。



其中，I为代谢物的集合，J为反应的集合，为第j个反应的碳通量，表示突变体类型的最小增长速度占WT类型的最大增长速度的百分比。

[41] Ding,S., Cai,P., Yuan,L., Tian,Y. and Hu,Q.-N. (2019) CF-targeter: a rational biological cell factory targeting platform for biosynthetic target chemicals. ACS Syntth. Biol., 8, 2280–2286.

[42] Ding,S., Liao,X., Tu,W., Wu,L., Tian,Y., Sun,Q., Chen,J. and Hu,Q.-N. (2017) EcoSynther: a customized platform to explore the biosynthetic potential in E. coli. ACS Chem. Biol., 12, 2823–2829.

thermodynamic feasibility analysis（热力学可行性分析）

反应方向的热力学可行性受细胞条件的影响很大。通过使用eQuilibrator[27]，可以在特定的物理条件下计算预测路径中每个反应的标准吉布斯能量，包括pH、离子强度和温度。对于代谢物浓度，所有反应物均以1 mM的浓度存在。

[27] Flamholz,A., Noor,E., Bar-Even,A. and Milo,R. (2011) eQuilibrator––the biochemical thermodynamics calculator. Nucleic Acids Res., 40, 770–775.

enzyme promiscuity penalty score（酶混杂惩罚分数）

对于已知反应，novoPathFinder设置默认的酶混杂惩罚分数为0，而对于推定的反应，基于来自UniProt[32]的酶序列，使用来自RetroPath2.0[9]的方法计算酶混杂惩罚分数。

[9] Delépinea,B., Duigouc,T., Carbonelld,P. and Faulon,J.-L. (2018) RetroPath2.0: A retrosynthesis workflow for metabolic engineers. Metab. Eng., 45, 158–170.

[32] Delépinea,B., Duigouc,T., Carbonelld,P. and Faulon,J.-L. (2018) RetroPath2.0: A retrosynthesis workflow for metabolic engineers. Metab. Eng., 45, 158–170.

synthetic complexity score (SCScore) and LD50 of intermediates（中间体的合成复杂性分数和半数致死量）

基于片段贡献和复杂性惩罚，可以使用先前研究[28]中的方法来计算预测路径中中间体的合成复杂性分数（SCScore）。SCScore的范围在0到5之间，得分越低表明化合物的复杂性越低。此外，还可以计算中间体的半数致死量（LD50）[29]。使用公式(7)计算整个路径惩罚分数。



其中，



[28] Caille,S., Cui,S., Faul,M.M., Mennen,S.M., Tedrow,J.S. and Walker,S.D. (2019) Molecular complexity as a driver for chemical process innovation in the pharmaceutical industry. J. Org. Chem., 84, 4583–4603.

[29] Dong,J., Wang,N.N., Yao,Z.J., Zhang,L., Cheng,Y., Ouyang,D., Lu,A.P. and Cao,D.S. (2018) ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. J. Cheminformatics, 10, 29–40.