

Graphische Modellierung und Visualisierung von Poly-Omics Daten mit der Software „Omix–Visualization“

1 Antragsteller/in

Lehrstuhl Bioprozesstechnik

Dr. Georg Hubmann, Prof. Dr. Stephan Lütz

2 Kurzbeschreibung des Projektes

In der Systembiotechnologie sind zelluläre Netzwerke, die erstellt werden auf Basis von System umfassenden „-omics“ Analysen, aufgrund ihrer Komplexität und ihrer zahlreichen Interaktionen bisher nur begrenzt vorstellbar und verständlich darstellbar für Studierende. Um diese komplexen Beziehungen den Studierenden in einfacher und intuitiver Weise näherzubringen, sollen in der Lehrveranstaltung Systembiotechnologie zukünftig neue Methoden zur graphischen Modellierung und Visualisierung dieser zellulären Netzwerke angewandt werden. Die Studierenden werden dazu eingeführt in die Software Omix–Visualization¹, eine Standard- Software zur Modellierung und Visualisierung von metabolischen Netzwerken und Poly-Omics Daten im Bereich der Systembiotechnologie. Im Rahmen des Moduls Molekulare Biotechnik 1 für den Master Bioingenieurwesen werden die bestehenden Vorlesungs- und Übungseinheiten der Veranstaltung Systembiotechnologie grundlegend neu konzipiert, um die Grundlagen und Prinzipien der Modellierung und Analyse des Stoffflusses in Zellen durch graphische Modellierung und Visualisierung mittels Omix–Visualization besser an die Studierenden vermitteln zu können. Durch visuelles Lernen mit Hilfe der Software Omix–Visualization soll es den Studierenden ermöglicht werden, die Komplexität von zellulären Netzwerken und Interaktionen verschiedener „-omics“-Ebenen intuitiver und eindringlicher zu verstehen.

3 Details zum Projekt

3.1 Istzustand vor Beantragung

Die Vorlesung Systembiotechnologie beruht größtenteils noch auf dem Konzept der klassischen stöchiometrischen Modellierung und der Analyse biochemischer Netzwerke im Hinblick auf die Optimierung des Stoffflusses in industriellen Mikroorganismen. Die Basis der Veranstaltung bilden seither noch die Lehr- und Forschungstätigkeiten von Prof. Andreas Schmid, Prof. Lars Blank und Dr. Birgitta Ebert. In den letzten 10 Jahren hat sich jedoch die Systembio(techno)logie rasant weiterentwickelt im Bereich der genomweiten Systemanalysen von zellulären Ebenen wie dem Genom, Transkriptom und Metabolom. Daher ist eine grundlegende Überarbeitung der Veranstaltung notwendig, um die klassischen und neuen Methoden der Systembio(techno)logie für den Master Bioingenieurwesen auf den aktuellen Stand zu bringen. Durch ein bereits abgeschlossenes QVM-Projekt konnte dahingehend eine neue computerbasierte Übung mit der Simulationssoftware Optflux etabliert werden. In dieser Übung wird ein komplexes metabolisches Netzwerk für die Stoffproduktion optimiert (Metabolic Engineering). Als grundlegend neues Element sollen nun auch die in der bisherigen Vorlesung nur sehr peripher behandelten „-omics“

¹ <https://www.omix-visualization.com/index.jsp#sthash.8zMqIE6w.dpbs>

Methoden (Genom, Proteom, Metabolom, etc.) zum Lehrstoff hinzugefügt werden. Begleitend zur Vorlesung werden neue Übungen zur Bearbeitung und Analyse von „-omics“ Daten erstellt. Ziel dieser neuen Vorlesungs- und Übungseinheiten ist eine integrative Darstellung mehrerer „-omics“ Datensätze unter Verwendung der neuen Software Omix–Visualization. Mittels Visualisierung des Stoffwechsels und dessen Veränderungen in Kombination mit weiteren „omics“ Daten (Metabolom oder Transkriptom) soll den Studierenden in intuitiver Weise die Thematik der zellulären Systemebenen, deren Analyse und Interaktionen intuitiv verständlich gemacht werden. Durch die Überarbeitung der Veranstaltung Systembiotechnologie können den Studierenden die Grundlagen für das System umfassende Metabolic Engineering und das Verständnis für eine integrierte, systemweite Optimierung von Mikroorganismen für die Stoffproduktion vermittelt werden.

3.2 Projektziel/Projektbeschreibung

Ziel des Projektes ist die Verbesserung der Qualität der Veranstaltung Systembiotechnologie durch Aktualisierung und Erweiterung. Hierzu sollen geeignete Vorlesungs- und Übungseinheiten zur graphischen Modellierung und Visualisierung von zellulären Netzwerken in Kombination mit weiteren „omics“ Daten etabliert werden. Die neuen und überarbeiteten Vorlesungseinheiten sollen den Studierenden die Theorie und die Methoden der „-omics“ Technologien und deren Bedeutung für das Genom, Proteom und Metabolom vermitteln. Durch Übungseinheiten mit realen Datensätzen sollen Theorie und Methoden weiter vertieft werden. Die Software Omix–Visualization ermöglicht den Studierenden dabei ein intuitives Lernen durch die graphische Visualisierung und Modellierung von metabolischen Netzwerken. Die Analysemethoden der klassischen stöchiometrischen Modellierung und der integrativen Visualisierung mit „omics“ Daten wird anhand geeigneter Beispiele mit dieser Software vereinfacht in graphischer Form vermittelt werden können. Ebenso sollen die Vorlesungs- und Übungseinheiten den Studierenden die Grundlagen der metabolischen Stoffflussanalyse in Organismen mittels markierter Substrate vermitteln. Die Stoffflussanalyse kann ausgehend von bestehenden Modellen und Datensätzen zum Beispiel von Saldida et al. 2020² und weiteren verfügbaren Datensätzen in der Literatur durchgeführt werden.

3.3 Einzelmaßnahmen, Schritte etc.

Die folgenden Einzelmaßnahmen zur Überarbeitung der Veranstaltung Systembiotechnologie im Modul Molekulare Biotechnik 1 des Masterstudiengangs Bioingenieurwesen sind geplant:

1. Konzeption und Überarbeitung der bestehenden und neuen Vorlesungseinheiten für die Veranstaltung Systembiotechnologie in Eigenleistung
2. Beschaffung der Omix–Visualization Software und Implementierung der Software in Eigenleistung; Fortbildungsmaßnahmen für die Dozenten und Übungsleiter
3. Konzeption und Überarbeitung der Übungseinheiten im Hinblick auf die Integration der „omics“-Thematik und poly-omics Visualisierung:
 - a. Einführung in Omix–Visualization und graphische Modellierung der Glykolyse

² Saldida, J. et al. Unbiased metabolic flux inference through combined thermodynamic and ¹³C flux analysis. *bioRxiv* 2020.06.29.177063 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.177063>.

- b. Visualisierung der Stoffflussanalyse in Kombination mit Metabolomics für Hefe mit verschiedenen Substraten und im Alterungsprozess^{3,4}
 - c. Graphische Modellierung eines ¹³C Atomnetzwerkes und Visualisierung der ¹³C Stoffflussanalyse¹
4. Implementierung der Übungseinheiten im PC-Pool, Abstimmung der Vorlesung und Übungseinheit für den PC-Pool
 5. Durchführung der Übungen in der Veranstaltung Systembiotechnologie
 6. Evaluation der neuen Vorlesungs- und Übungseinheiten mittels Fragebogen und Einarbeitung der Kritik

3.4 Geplante Laufzeit

Das Projekt soll im Februar 2021 gestartet werden, um die neu konzipierte Veranstaltung Systembiotechnologie mit den überarbeiteten Vorlesungs- und Übungseinheiten bereits zum nächsten Termin im Sommersemester 2021 durchführen zu können. Dazu soll vorab eine erste Akademische Lizenz der Software Omix–Visualization erworben werden. Die Implementierung der Omix–Visualization Software im PCPool und die Übungseinheiten werden im März und April erstellt werden damit die neuen Übungen bereits für die nächste Veranstaltung Systembiotechnologie zur Verfügung stehen. Neben der Konzeption und Implementierung der Übungseinheiten, umfasst das Projekt die erste Durchführung der neuen Übungseinheiten im Sommersemester 2021 im PC Pool und die Überarbeitung der Vorlesungs- und Übungseinheiten auf Grundlage der Evaluation der Studierenden im Anschluss an das Sommersemester 2021. Die Durchführung des Projektes ist vom Februar 2021 bis einschließlich Oktober 2021 geplant und umfasst eine Gesamtlaufzeit von 9 Monaten.

3.5 Indikatoren zur Evaluation des Projektes

- Neue Vorlesungs- und Übungseinheiten sind erstellt für das kommende Sommersemester 2021
- Die Veranstaltung Systembiotechnologie ist im neuen Format im Sommersemester 2021 durchgeführt
- Die Vorlesungs- und Übungseinheiten wurden evaluiert und ggf. überarbeitet für die kommenden Veranstaltungen

3.6 Nachhaltigkeit/Verstetigung

Bei erfolgreicher Durchführung der Veranstaltung werden die Vorlesungs- und Übungseinheiten regelmäßig im Sommersemester für die Systembiotechnologie im Modul Molekulare Biotechnik 1 für den Master Bioingenieurwesen angeboten. Des Weiteren werden in der letzten Einzelmaßnahme (6. Evaluation und Überarbeitung) ein Übertrag und eine mögliche Verwendung der Software für andere Vorlesungen geprüft, wie zum Beispiel für die Veranstaltung Bioreaktionstechnik im Bachelor Bioingenieurwesen, für die Vertiefung im Wahlmodul „Data

³ Monteiro, F. et al. Measuring glycolytic flux in single yeast cells with an orthogonal synthetic biosensor. *Mol. Syst. Biol.* (2019) doi:10.15252/msb.20199071.

⁴ Leupold, S. et al. *Saccharomyces cerevisiae* goes through distinct metabolic phases during its replicative lifespan. *Elife* (2019) doi:10.7554/elife.41046.

Science in Bioprocess Engineering“ und andere Verknüpfung mit bestehenden Veranstaltungen der Fakultät BCI.