

## Schlussbericht zum DZIF-Vorhaben

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <i>Vorhabensnummer:</i> | <i>TTU 08.709</i>  |
| <i>Vorhabentitel:</i>   | <i>Computational Systems Biology of Infections and Antimicrobial Resistant Pathogens</i> |

### *Einzelvorhaben*

#### **Beteiligte Einrichtung/en sowie Vorhabenlaufzeit/en**

| <i>Projektkoordination</i>                     | <i>Laufzeitbeginn</i> |   | <i>Laufzeitende</i> |
|--|-----------------------|---|---------------------|
| <i>Eberhard Karls<br/>Universität Tübingen</i> | <i>01.07.2022</i>     | - | <i>31.01.2025</i>   |

| <i>Verbundpartner</i> | <i>Laufzeitbeginn</i> |  | <i>Laufzeitende</i> |
|-----------------------|-----------------------|--|---------------------|
|                       |                       |  |                     |
|                       |                       |  |                     |
|                       |                       |  |                     |
|                       |                       |  |                     |
|                       |                       |  |                     |
|                       |                       |  |                     |

### **Kapitel 1: Kurzbericht (wird veröffentlicht)**

Antibiotikaresistenzen werden weltweit zu einer immer größeren Bedrohung. Viele Krankheitserreger entwickeln Mechanismen, um sich gegen Medikamente zu schützen, was die Behandlung von Infektionen zunehmend erschwert. Das Ziel dieses Projekts besteht darin, neue Strategien zu finden, um solche Resistenzen zu umgehen – und das mit Hilfe von Computer-Modellen.

Anstatt nur einzelne Bakterien isoliert zu betrachten, nutzt das Projekt einen umfassenden Ansatz: Es werden nicht nur einzelne Erreger modelliert, sondern auch ihr Zusammenspiel mit anderen Mikroben

im menschlichen Körper sowie ihre Wechselwirkungen mit menschlichen Zellen. Dadurch lassen sich neue Schwachstellen in den Krankheitserregern identifizieren, die für zukünftige Therapien genutzt werden könnten.

Einen besonders innovativen Aspekt stellt die Untersuchung natürlicher Abwehrmechanismen im Körper dar. Statt ausschließlich auf klassische Antibiotika zu setzen, könnte man gezielt probiotische Effekte nachahmen – also das Wachstum nützlicher Bakterien fördern, die wiederum gefährliche Keime auf natürliche Weise verdrängen. Dazu werden personalisierte Computermodelle entwickelt, die auf die spezifischen Bedingungen im menschlichen Körper abgestimmt sind.

Langfristig könnte diese Forschung dazu beitragen, neue, maßgeschneiderte Behandlungsansätze zu entwickeln, die Infektionen bekämpfen, ohne die nützliche Bakteriengemeinschaft des Körpers zu schädigen. Damit eröffnet das Projekt neue Wege zur Bekämpfung antibiotikaresistenter Erreger und könnte dazu beitragen, alternative Therapieansätze zu klassischen Antibiotika zu entwickeln.

#### a. Ursprüngliche Aufgabenstellung und wissenschaftlicher/technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Dieses Projekt verfolgte das Ziel, alternative Strategien zu erforschen, um das Wachstum pathogener Bakterien zu hemmen oder ihre Virulenz zu reduzieren. Hierbei sollte insbesondere der Einfluss des mikrobiellen Umfelds berücksichtigt werden, da Wechselwirkungen innerhalb des Mikrobioms maßgeblich zur Gesunderhaltung beitragen können.

Ein besonderer Fokus lag auf der Besiedlung des menschlichen Nasenraums, da dieser eine zentrale Schnittstelle zwischen der Außenwelt und dem Körperinneren darstellt und daher ein erhöhtes Infektionsrisiko birgt. Während viele Forschungsarbeiten sich vorrangig mit dem Darmmikrobiom befassen, wurde hier gezielt das nasale Mikrobiom untersucht.

Das Projekt sollte eine umfassende bioinformatische Grundlage zur systembiologischen Modellierung mikrobieller Gemeinschaften schaffen und damit experimentelle Arbeiten komplementieren. Ziel war es, Computermodelle von Krankheitserregern sowie des menschlichen Wirts zu erstellen und deren Wechselwirkungen mit der gesamten mikrobiellen Gemeinschaft zu analysieren.

#### **Konkret verfolgte das Projekt folgende Ziele:**

1. **Entwicklung automatisierter und standardisierter Arbeitsabläufe, Datenbanken, Verfahren und Software** zur Modellkonstruktion, Analyse und Datenintegration. Hierbei wurde auf bestehende Werkzeuge und Datenstandards aufgebaut.
2. **Erstellung und Kuratierung systembiologischer Modelle** für spezifische Zielorganismen in enger Zusammenarbeit zwischen experimentell arbeitenden Forschern (im Nasslabor) und Theoretikern (im Trockenlabor).
3. **Untersuchung individueller Bakterien und humaner Zellmodelle** in Isolation und im Kontext kompletter Mikrobiome, um Interaktionen besser zu verstehen.
4. **Qualifizierung des wissenschaftlichen Nachwuchses**, insbesondere durch Promotions- und Habilitationsprojekte innerhalb der Forschungsgruppe.
5. **Zusammenarbeit mit Exzellenzclustern zu maschinellem Lernen und Infektionsbiologie**, um Synergien zu nutzen und moderne Methoden wie KI-gestützte Modellierung einzusetzen.

6. **Wissenschaftskommunikation und Outreach**, einschließlich Konferenzorganisation, Beteiligung an nationalen und internationalen Fachkonferenzen sowie populärwissenschaftliche Vermittlung (z. B. durch Online-Plattformen wie YouTube und Wikipedia).

#### b. Ablauf des Vorhabens

Das Vorhaben gliederte sich in mehrere aufeinander abgestimmte Arbeitspakete, die eine effiziente und strukturierte Bearbeitung der Forschungsziele ermöglichten. Aufgrund eines Wechsels des Arbeitsgruppenleiters an die Martin-Luther-Universität wurde die Laufzeit des Projekts um ein Jahr verkürzt, wodurch das ursprünglich vorletzte Jahr als finales Projektjahr definiert wurde. Entsprechend wurden die Arbeitspakete angepasst:

##### **Arbeitspaket 1: Softwareentwicklung und Wartung**

Zur effizienten Modellierung und Qualitätssicherung genomweiter metabolischer Modelle wurde die Softwarelösung „SPECIMEN“ entwickelt, und eine Publikation befindet sich in Vorbereitung. Sie basiert auf der bereits veröffentlichten Werkzeugsammlung zur Modellkuration- und Analyse „refineGEMs“. Zusätzlich enthält refineGEMs eine lokale Datenbank für die elementare Zusammensetzung von definierten Nährmedien, auf die auch SPECIMEN zugreifen kann. Durch die Verwendung standardisierter Datenformate (primär SBML) wurde eine hohe Interoperabilität mit Drittanalysetools sichergestellt. Zusätzlich wurden bestehende Softwarepakete (MCC, SBOannotator, TFPredict, SBSCL) überarbeitet, Fehlerbehebungen durchgeführt und eine neue Version von „ModelPolisher“ vorbereitet. Dieses Arbeitspaket stellte die technische Infrastruktur für die weiteren Arbeitspakete bereit und ermöglichte eine reibungslose Datenintegration.

##### **Arbeitspaket 2: Modellierung spezifischer Bakterienstämme**

In enger Zusammenarbeit mit experimentell arbeitenden Forschern des DZIF und des Clusters für Infektionskrankheiten (CMFI) wurden mehrere stamm-spezifische genommaßstäbliche metabolische Modelle für Bakterien des menschlichen Atemtrakts entwickelt. Die Auswahl der Bakterienstämme erfolgte basierend auf den Bedürfnissen und der Probenverfügbarkeit der Kooperationspartner. Zusätzlich erschien im Rahmen dieses Projektes ein Modell der Wirt-Virus Interaktion zwischen Mensch und SARS-CoV-2. Die Modellierung folgte etablierten wissenschaftlichen Richtlinien (MIASE, MIRIAM) und Standards (SBML). Der Entwicklungsprozess wurde offen gestaltet, mit kontinuierlichen Rückmeldungen aus der Fachgemeinschaft und automatisierter Qualitätskontrolle durch die Modellierungsprogramme „SPECIMEN“ und „refineGEMs“ sowie das Modell-Testsystem „MEMOTE“.

##### **Arbeitspaket 3: Antragstellung für Folgeprojekte**

Zur langfristigen Sicherung und Erweiterung der Forschungsergebnisse wurde ein Förderantrag in Zusammenarbeit mit experimentell und medizinisch tätigen Forschern des DZIF sowie ein weiterer mit israelischen Forschern verfasst, die ebenfalls experimentell tätig sind. Beide Anträge zielen auf die Vertiefung der Forschungsarbeit und die Anwendung der entwickelten Methoden in neuen Projekten ab.

Durch die enge Verzahnung der Arbeitspakete konnte das Vorhaben trotz der Verkürzung um ein Jahr erfolgreich abgeschlossen werden. Die entwickelten Modelle und Softwarelösungen bilden eine belastbare Grundlage für weiterführende Forschung und zukünftige Anwendungen in der personalisierten Medizin sowie der Bekämpfung antibiotikaresistenter Infektionen.

### c. Wesentliche Ergebnisse und ggf. Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Im Rahmen des Vorhabens wurden mehrere genommaßstäbliche, stammspezifische Stoffwechselmodelle erstellt und überarbeitet. Dazu gehören Modelle für *Rothia mucilaginosa* DSM20746, *Acinetobacter baumannii* ATCC17978 sowie sieben revidierte Modelle zuvor publizierter Stämme dieser Bakterienart. Zusätzlich wurden fünf stammspezifische Modelle für *Corynebacterium striatum* und eines für *Pseudomonas aeruginosa* PA14 entwickelt sowie ein Interaktionsmodell zwischen *Dolosigranulum pigrum* und *Staphylococcus aureus*. Nach Abschluss dieses Berichts wird zudem ein Modell für *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 zusammen mit einem derzeit in Revision befindlichen Manuskript veröffentlicht.

Das Vorhaben war auch in der Förderung junger Talente erfolgreich. Zwei betreute Schüler gewannen den dritten Platz beim Regionalwettbewerb Nordschwarzwald von „Jugend forscht“ 2023 mit ihrer Computersimulation der Spanischen Grippe. Dies unterstreicht das Engagement der Arbeitsgruppe für Nachwuchsförderung und Wissenschaftskommunikation.

Die Forschungsergebnisse wurden in zahlreichen hochrangigen Wissenschaftsjournalen veröffentlicht, darunter PLOS Pathogens, Bioinformatics Advances, Microbiology Spectrum, Communications Biology und Frontiers in Bioinformatics. Besonders hervorzuheben ist die Arbeit zur metabolischen Analyse von *Acinetobacter baumannii*, die potenzielle neue Angriffspunkte für antimikrobielle Wirkstoffe identifiziert hat. Zudem wurden mehrere Softwaretools entwickelt oder aktualisiert, darunter refineGEMs, SPECIMEN, MCC, SBOannotator und ModelPolisher, die zur weiteren Verbesserung der Modellierungssysteme beitragen.

Auch im Bereich akademischer Qualifikationsarbeiten konnten bedeutende Fortschritte erzielt werden. Eine Dissertation mit dem Titel „Computational Systems Biology and *In Silico* Modeling for Infectious Disease Intervention“ wurde abgeschlossen. Zudem entstanden mehrere Master- und Bachelorarbeiten zu Themen wie prädiktiver dynamischer Modellierung, der Rekonstruktion von Stoffwechselmodellen und der Nutzung von Protein-Sprachmodellen zur Verbesserung bioinformatischer Analysen.

Auch die internationale Zusammenarbeit spielte eine wesentliche Rolle im Projekt. Eine Doktorandin verbrachte einen Monat als Gastforscherin im Labor für Pharmazeutische Mikrobiologie (LPM) der Universität Gent, Belgien, sowie fast drei Monate im Labor des Interfakultären Instituts für Mikrobiologie und Infektionsmedizin Tübingens. Dadurch konnte sie als primär bioinformatisch arbeitende Wissenschaftlerin nicht nur experimentelle Techniken erlernen, sondern diese praktisch anwenden und in Gent sogar teilweise eigenständig die experimentelle Validierung für das von ihr entwickelte Modell zu *R. mucilaginosa* durchführen – inklusive der eigenverantwortlichen Beschaffung der notwendigen Materialien und Chemikalien. Zudem konnte eine weitere Mitarbeiterin durch eine ergänzend eingeworbene Frauenfördermaßnahme für sechs Wochen nach Galway (Irland) in eine der renommiertesten Systembiologie-Arbeitsgruppen entsendet werden. Dort erhielt sie wertvolle Einblicke in die Organisation und Forschung großer Modellierungsprojekte, was ihre wissenschaftliche Qualifikation erheblich bereicherte.

Das Vorhaben profitierte insgesamt von einer intensiven Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen, insbesondere dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) und dem Exzellenzcluster für Infektionsforschung Tübingens (CMFI). Die entwickelten Modelle und Softwarelösungen wurden im offenen Austausch mit der wissenschaftlichen Gemeinschaft erstellt und durch deren Rückmeldungen optimiert. Zukünftig sollen diese Arbeiten durch weitere Drittmittelprojekte ausgebaut werden, um personalisierte, patientenspezifische Modelle für Infektionskrankheiten zu entwickeln und neue therapeutische Ansätze zu identifizieren.

## Kapitel 2: Eingehende Darstellung

### a. Ausführliche Darstellung der erzielten Ergebnisse im Einzelnen

#### Arbeitspaket 1: Softwareentwicklung und Wartung

Im Rahmen dieses Arbeitspakets wurde die Sammlung von Prozessketten zur Modellierung SPECIMEN (<https://github.com/draeger-lab/SPECIMEN>) als Softwarelösung zur effizienten computergestützten Modellierung und Qualitätssicherung genommaßstäblicher Stoffwechselmodelle entwickelt. Dabei wurde SPECIMEN als Erweiterung unseres zuvor veröffentlichten Werkzeugs refineGEMs (<https://github.com/draeger-lab/refinegems>) entwickelt, das u. a. eine automatisierte Modellkuratierung und -analyse ermöglicht. Beide Werkzeuge nutzen die in refineGEMs enthaltene Datenbank, die spezifische Informationen zur Elementzusammensetzung definierter Wachstumsmedien bereitstellt. Insbesondere greifen diese Programme auf Funktionen im Rahmen dieses Projektes entwickelter Software wie ModelPolisher, SBOannotator oder MCC sowie weitere Standard-Programme wie z. B. MEMOTE oder BOFdat zu. Somit soll diese Funktionssammlung zu einer zentrale Infrastruktur für alle weiteren Arbeiten werden. Die für dieses Projekt geplante Publikation zu SPECIMEN hat sich leider verzögert, und kann zur Laufzeit nicht mehr veröffentlicht werden. Sie befindet sich jedoch in Arbeit und wird noch dieses Jahr eingereicht werden.

Zur Verbesserung der Verarbeitung des SBML-Dateiformats wurden zudem Fehler in unseren Softwarepaketen JSBML und SBSCl behoben. Ebenso wurde eine neue Version von ModelPolisher vorbereitet, die eine erweiterte Annotation von SBML-Modellen mit der BiGG Models-Datenbank erlaubt. MCC (engl. *mass and charge curation*) widmet sich der Korrektur von Massen- und Ladungsungleichgewichten in den Modellen. Mit der Veröffentlichung von SBOannotator steht zudem ein Python-Tool zur automatischen Zuweisung von Systembiologie-Ontologie-Begriffen zur Verfügung. Für die Inferenz genregulatorischer Einflüsse wurde das Programm TFPredict überarbeitet, das durch maschinelles Lernen Proteine als Transkriptionsfaktoren bzw.  $\sigma$ -Faktoren samt deren DNA-Bindedomäne und zugehörigem Bindemotiv erkennen kann.

#### Arbeitspaket 2: Modellierung von Stoffwechselnetzen

Im Rahmen dieses Arbeitspakets wurden mehrere genommaßstäbliche, stammspezifische Stoffwechselmodelle für verschiedene pathogene und kommensale Bakterien entwickelt und revidiert. Folgende Modelle wurden erfolgreich erstellt:

- *Rothia mucilaginosa* DSM20746
- *Pseudomonas aeruginosa* PA14
- *Acinetobacter baumannii* ATCC17978
- Sieben revidierte Modelle zuvor publizierter Stämme von *Acinetobacter baumannii*
- Fünf neue, stammspezifische Modelle für *Corynebacterium striatum*
- Ein Interaktionsmodell für *Dolosigranulum pigrum* und *Staphylococcus aureus*

Darüber hinaus wurde ein Modell für *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 entwickelt, das nach Abgabe dieses Berichts zusammen mit einem derzeit in Revision befindlichen Manuskript veröffentlicht wird.

Alle Modelle wurden nach international anerkannten Richtlinien (MIASE, MIRIAM) erstellt und unter Nutzung standardisierter Modellierungsformate (SBML samt Erweiterungspaketen) entwickelt. Die Qualitätssicherung erfolgte mittels MEMOTE (kurz für engl. *Metabolic Model Test*) sowie einer syntaktischen Validierung.

### **Arbeitspaket 3: Antragstellung für weitere Fördermittel**

Zur nachhaltigen Weiterführung der Arbeiten wurden Forschungsanträge formuliert, die auf der im Rahmen dieses Projekts entwickelten Methodik und den gewonnenen Erkenntnissen aufbauen. Die geplanten Forschungsrichtungen umfassen unter anderem:

- Erweiterung der Modellerstellung auf eine Vielzahl klinisch relevanter bakterieller Stämme.
- Untersuchung von intra- und interspezifischen Wechselwirkungen innerhalb mikrobieller Gemeinschaften sowie der Biofilmbildung.
- Entwicklung personalisierter mikrobieller Stoffwechselmodelle zur Identifikation neuer therapeutischer Ansätze.
- Automatisierte Generierung personalisierter Modelle aus Patientenproben (z. B. durch Nasenabstriche).
- Erweiterung und Verbesserung der Modellierungssoftware zur Nutzung durch nicht-fachkundige Anwender, z. B. durch Implementierung einer grafischen Benutzeroberfläche oder einer Webplattform.

### **Ergänzende wissenschaftliche Ergebnisse und Zusammenarbeit**

Das Projekt führte zu einer Reihe wissenschaftlicher Publikationen in hochrangigen Fachzeitschriften, darunter *PLOS Pathogens*, *Bioinformatics Advances*, *Microbiology Spectrum* und *Frontiers in Bioinformatics*. Zudem wurde die in diesem Vorhaben entwickelte Modellierungsmethodik bei mehreren wissenschaftlichen Tagungen präsentiert und diskutiert.

Besonders hervorzuheben ist der dritte Platz beim Regionalwettbewerb „Jugend forscht“ im Nordschwarzwald 2023, der durch die Betreuung zweier Schülerprojekte zur Simulation der Spanischen Grippe ermöglicht wurde. Dies zeigt das über den ursprünglichen Projektumfang hinausgehende Engagement im Bereich der Nachwuchsförderung.

### **Internationale Zusammenarbeit und Forschungsaufenthalte**

Zur methodischen Weiterentwicklung und praktischen Validierung der Modellierungen wurden enge Kooperationen mit führenden internationalen Forschungseinrichtungen eingegangen. Eine Doktorandin absolvierte einen einmonatigen Forschungsaufenthalt am Labor für Pharmazeutische Mikrobiologie (LPM) der Universität Gent, Belgien, sowie fast drei Monate am Interfakultären Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin. Dort erlernte und wendete sie experimentelle Techniken zur Validierung des von ihr entwickelten Modells für *R. mucilaginosa* an und übernahm eigenständig die Beschaffung der erforderlichen Materialien und Chemikalien.

Darüber hinaus erhielt eine weitere Mitarbeiterin im Rahmen eines Frauenförderprogramms die Möglichkeit, für sechs Wochen an einer der renommiertesten Systembiologie-Arbeitsgruppen unter Prof. Ines Thiele in Galway, Irland, zu arbeiten. Sie konnte dort wertvolle Einblicke in die Organisation und Durchführung großer Modellierungsprojekte gewinnen, die für zukünftige Arbeiten von Bedeutung sind.

### **Fazit und Zielerreichung**

Trotz der Verkürzung des Projektzeitraums wurden alle zentralen wissenschaftlichen Ziele erreicht und teilweise übertroffen. Die Modellierungssoftware wurde erfolgreich weiterentwickelt und validiert, neue Modelle erstellt und umfassend publiziert. Zudem wurden wertvolle internationale Kooperationen aufgebaut und die methodische Bandbreite der Projektbeteiligten signifikant erweitert. Die gewonnene Expertise und die erarbeiteten Modelle legen eine solide Grundlage für weiterführende Forschungsprojekte und mögliche Anwendungen in der medizinischen Forschung und Therapieentwicklung.

## b. Meilensteine und Liefergegenstände

### Meilensteine

| <b>Nr.</b> | <b>Titel</b>   | <b>Arbeitspaket</b> | <b>Einrichtung</b> | <b>Datum lt. Vorhabenbeschreibung</b> | <b>Korrigiertes Datum</b> | <b>Status</b> | <b>Kommentar/Begründung</b>   |
|------------|--|---------------------|--------------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------|---|
| 1          | Eigenständige Programme zur Modellbearbeitung und Simulation: SECIMEN und refineGEMs | 1                   | Uni Tü             | 31.08.2024                            |                           | Erfüllt       | Siehe <a href="https://github.com/draeger-lab/refinegems/releases">https://github.com/draeger-lab/refinegems/releases</a> und <a href="https://github.com/draeger-lab/SPECIMEN/releases">https://github.com/draeger-lab/SPECIMEN/releases</a> |
| 2          | Genommaßstäbliche Pathogenmodelle  | 2                   | Uni Tü             | 15.10.2024                            |                           | Erfüllt       | Modelle für <i>R. mucilaginosa</i> und <i>A. baumannii</i> sind publiziert, <i>S. epidermidis</i> bereits unter Revision  |
| 3          | Antragsvorbereitung abgeschlossen  | 3                   | Uni Tü             | 31.10.2024                            |                           | Erfüllt       | Zwei Anträge eingereicht: DFG und BMBF  |

### Liefergegenstände

| <b>Nr.</b> | <b>Titel</b>                                    | <b>Arbeitspaket</b> | <b>Einrichtung</b> | <b>Datum lt. Vorhabenbeschreibung</b> | <b>Korrigiertes Datum</b> | <b>Status</b> | <b>Kommentar/Begründung</b>   |
|------------|---|---------------------|--------------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------|---|
| 1          | Bifurcationsanalyse zu <i>Y. enterocolitica</i> | 2                   | Uni Tü             | 15.09.2022                            |                           | Erfüllt       | Publiziert: <a href="https://www.mdpi.com/2079-7737/9/12/431">https://www.mdpi.com/2079-7737/9/12/431</a> und <a href="https://doi.org/10.3390/biology11020297">https://doi.org/10.3390/biology11020297</a> |

|   |  |   |        |            |            |                         |  |
|---|--|---|--------|------------|------------|-------------------------|--|
| 2 | Publikation über SPECIMEN und refineGEMs         | 1 | Uni Tü | 30.09.2024 | 15.07.2025 | <i>Nicht erreichbar</i> | Ausführliches Testen deckte unerwartet neue Probleme auf   |
| 3 | Software-Paket mit Modelleditor und Simulator    | 1 | Uni Tü | 31.07.2024 |            | <i>Erfüllt</i>          | Zum Herunterladen auf GitHub verfügbar.  |
| 4 | Publikationen genommaßstäblicher Modelle         | 2 | Uni Tü | 31.10.2024 |            | <i>Erfüllt</i>          | Beispielsweise <a href="https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012528">https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012528</a> und <a href="https://doi.org/10.1128/spectrum.04006-23">https://doi.org/10.1128/spectrum.04006-23</a> |
| 5 | Ausführbare genommaßstäbliche Pathogemodelle     | 2 | Uni Tü | 31.01.2024 |            | <i>Erfüllt</i>          | Modelle wurden einzeln publiziert und sind als COMBINE-Archive auf BioModels frei verfügbar.   |
| 6 | Ausführbares Mikrobiota-Modell des Atmungstrakts | 2 | Uni Tü | 31.12.2025 |            | <i>Erfüllt</i>          | Interaktionsmodell publiziert und als COMBINE-Archiv auf BioModels verfügbar   |
| 7 | Antragseinreichung                               | 3 | Uni Tü | 30.11.2024 |            | <i>Erfüllt</i>          | Anträge beim BMBF und der DFG gestellt   |

### c. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

#### Personalmittel

**Einsatz:** Juniorprofessor W1, 100%, anderthalb Jahre (07/2022-01/2024)

**Sachverhalt:** Arbeitsgruppenleitung, Überwachung wissenschaftlicher Tätigkeit

**Einsatz:** Professor E13, 8%, ein Jahr (02/2024-01/2025)

**Sachverhalt:** Arbeitsgruppenleitung, Überwachung wissenschaftlicher Tätigkeit

**Einsatz:** Postdoc E13, 100%,  $\frac{3}{4}$  Jahre (07/2022-03/2023 und 05/2024-06/2024)

**Sachverhalt:** Publikation wissenschaftlicher Ergebnisse, Anleitung von Hiwis und wissenschaftlichem Personal

**Einsatz:** Doktorand E13, 10%,  $\frac{2}{3}$  Jahr (04/2023-12/2023)

**Sachverhalt:** Durchführung von Analysen und Modellrekonstruktion

**Einsatz:** Doktorand E13, 100%,  $\frac{1}{2}$  Jahr (01/2024-06/2024)

**Sachverhalt:** Durchführung von Analysen und Modellrekonstruktion

**Einsatz:** Doktorand E13, 70%, fast  $\frac{1}{2}$  Jahr (07/2024-11/2024)

**Sachverhalt:** Durchführung von Analysen und Modellrekonstruktion

**Einsatz:** Doktorand E13, 20%,  $\frac{1}{6}$  Jahr (12/2024-01/2025)

**Sachverhalt:** Durchführung von Analysen und Modellrekonstruktion

**Einsatz:** Wissenschaftlicher Mitarbeiter E13, 75%,  $\frac{1}{2}$  Jahr (06/2023-01/2024)

**Sachverhalt:** Implementierung wissenschaftlicher Software und Unterstützung bei der Modellrekonstruktion

**Einsatz:** 9 wissenschaftliche Hilfskräfte, davon 2 ungeprüft, 40h/Monat (06/2024-01/2025), 6 mit Bachelor-Abschluss: 1 zu 25 h/Monat (05/2024-01/2025), 3 zu 40 h/Monat (01/2024-01/2025) und (07/2024-08/2024) und (10/2024-01/2025), 2 zu 80 h/Monat (07/2024-09/2024) und (07/2024-01/2025) und 1 mit Master-Abschluss (08/2024-12/2024)

**Sachverhalt:** Unterstützung bei der Implementierung und Wartung wissenschaftlicher Software

### Sachmittel (auch Aufträge)

**Einsatz:** 599,01 €

**Sachverhalt:** Publikationskosten

### Investitionsmittel

keine

### Reisekosten

- 6 Internationale Konferenzen
- 4 Projekttreffen
- 1 Jahrestagung
- 1 TTU-Treffen
- Diverse Dienstgänge

#### d. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeiten

Der Ressourceneinsatz im Rahmen des Vorhabens war sowohl notwendig als auch angemessen, um die gesteckten wissenschaftlichen Ziele zu erreichen. Die Förderung ermöglichte die Etablierung der Systembiologie als Forschungsrichtung am DZIF und TTU und leistete somit einen essenziellen Beitrag zur translationalen Forschung im Bereich der Infektionsbiologie. Ohne die gewährten Mittel wäre es nicht möglich gewesen, die geplanten Arbeiten in der angestrebten Qualität und in diesem Umfang durchzuführen.

Die Schaffung einer Juniorprofessur für Systembiologie war entscheidend, um theoretische Forschung innerhalb des DZIF zu stärken und die computergestützte Modellierung als integralen Bestandteil der biomedizinischen Forschung zu etablieren. Die systembiologische Herangehensweise hat sich als essenziell für die Identifikation neuer therapeutischer Angriffspunkte gegen multiresistente Krankenhauskeime erwiesen. Die erzielten Ergebnisse zeigen eindrucklich, dass computergestützte Modellierung und experimentelle Validierung im Zusammenspiel neue Erkenntnisse über Pathogen-Stoffwechsel und mikrobielle Interaktionen liefern können, die für die Entwicklung neuer Therapieansätze unabdingbar sind.

Durch die Förderung konnten mehrere genommaßstäbliche Stoffwechselmodelle rekonstruiert und veröffentlicht werden. Besonders hervorzuheben ist ein Interaktionsmodell zweier Bakterien, das wertvolle Erkenntnisse über mikrobielle Wechselwirkungen im humanen Mikrobiom liefert. Darüber hinaus ermöglichte die Förderung die Betreuung und Ausbildung mehrerer Nachwuchswissenschaftlerinnen sowie die Unterstützung zweier Schüler, die mit einer Computersimulation der Spanischen Grippe einen Preis bei „Jugend forscht“ erhielten.

Ohne die gewährten Mittel wäre die Durchführung dieser Arbeiten nicht möglich gewesen. Weder die modellgestützte Hypothesengenerierung noch die experimentelle Validierung der Modelle wäre in dieser Form realisierbar gewesen. Besonders hervorzuheben ist die Möglichkeit der internationalen Vernetzung durch die Förderung, um zwei Mitarbeiterinnen im Rahmen dieses Projektes als Gastforscherinnen für je ca. fünf Wochen zur Universität Gent (Belgien) bzw. nach Galway (Irland) entsenden zu können, um dort komplementäre Techniken zu erlernen. Diese Erfahrungen wären ohne die finanzielle Unterstützung nicht realisierbar gewesen und haben maßgeblich zur Qualifikation der beteiligten Wissenschaftlerinnen beigetragen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Zuwendung für die durchgeführten Arbeiten nicht nur gerechtfertigt, sondern essenziell für den Erfolg des Projekts war. Die erreichten Ergebnisse belegen, dass die Kombination aus computergestützter Modellierung und experimenteller Validierung eine vielversprechende Strategie zur Erforschung neuer Therapieansätze gegen bakterielle Infektionen darstellt. Die Förderung hat es ermöglicht, eine nachhaltige Forschungsstruktur im Bereich der Systembiologie aufzubauen, die weit über das Projekt hinaus Wirkung entfalten wird.

#### e. Voraussichtlicher Nutzen des Vorhabens, insb. die Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Das Vorhaben hat zahlreiche wissenschaftliche Erkenntnisse und methodische Fortschritte hervorgebracht, die sowohl für die weitere Forschung als auch für die medizinische Anwendung von hoher Relevanz sind. Die entwickelten genommaßstäblichen Stoffwechselmodelle bieten eine wertvolle Grundlage für das vertiefte Verständnis mikrobieller Stoffwechselprozesse und deren Rolle in der Pathogenese und Antibiotikaresistenz. Sie stellen umfassende Wissensbasen dar, die in verschiedenen Kontexten genutzt und weiterentwickelt werden können.

Ein zentraler Aspekt der Verwertbarkeit liegt in der Weiterführung und Anwendung der entwickelten Modelle in Anschlussprojekten. Diese werden insbesondere zur Identifikation

neuer potenzieller Wirkstofftargets gegen multiresistente Krankenhauskeime genutzt. Die Möglichkeit, computergestützte Analysen durchzuführen, erlaubt die gezielte Hypothesengenerierung für experimentelle Validierungen, wodurch der Prozess der Medikamentenentwicklung erheblich beschleunigt werden kann. Darüber hinaus ermöglichen die Modelle personalisierte Simulationen, die zukünftig eine patientenindividuelle Anpassung therapeutischer Strategien unterstützen könnten.

Die entwickelten bioinformatischen Werkzeuge und Softwarelösungen, darunter refineGEMs, SPECIMEN, MCC, SBOannotator und ModelPolisher, sind bereits öffentlich zugänglich und könnten sowohl von akademischen als auch industriellen Partnern genutzt werden. Diese Softwarelösungen bieten Möglichkeiten zur effizienten Modellkuratierung und -analyse und könnten langfristig monetarisiert oder in industrielle Partnerschaften eingebunden werden.

Die in diesem Projekt gewonnenen Erkenntnisse und Technologien sind darüber hinaus integraler Bestandteil mehrerer geplanter Anschlussprojekte und Kollaborationen. So wird die systembiologische Forschung weiter ausgebaut, insbesondere in Kooperation mit internationalen Partnern, um die Modelle für verschiedene Pathogene weiterzuentwickeln und experimentell zu validieren. Zudem bieten die Ergebnisse eine wertvolle Basis für zukünftige Forschungsanträge zur Weiterentwicklung der Modellierungsansätze und ihrer experimentellen Validierung.

Neben der direkten wissenschaftlichen Verwertung tragen die Projektergebnisse auch zur akademischen Ausbildung bei. Die im Rahmen des Projekts betreuten Dissertationen, Master- und Bachelorarbeiten haben dazu beigetragen, Nachwuchswissenschaftler gezielt in den Methoden der Systembiologie auszubilden. Durch die Vernetzung mit führenden Forschungseinrichtungen, beispielsweise durch die Gastaufenthalte in Gent und Galway, wurden zudem wertvolle internationale Kooperationen initiiert, die eine nachhaltige Weiterführung und Nutzung der Projektergebnisse sicherstellen.

Insgesamt trägt das Vorhaben wesentlich zur Weiterentwicklung der Systembiologie und ihrer Anwendung in der Infektionsforschung bei. Die entwickelten Modelle, Software und wissenschaftlichen Erkenntnisse werden langfristig genutzt, weiterentwickelt und in zukünftigen Forschungsprojekten, klinischen Anwendungen sowie industriellen Kooperationen zur Verbesserung der Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt.

#### f. Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während der Durchführung des Vorhabens wurde die Publikation „A genome-scale metabolic reconstruction resource of 247,092 diverse human microbes spanning multiple continents, age groups, and body sites“ in Cell Systems (Februar 2025) bekannt. Diese Arbeit beschreibt die automatische Erstellung einer äußerst umfangreichen Sammlung genommaßstäblicher metabolischer Rekonstruktionen (APOLLO) und deren systematische Analyse mit Methoden des maschinellen Lernens.

Die Veröffentlichung hat direkte Relevanz für unser Vorhaben, da sie eine neue, groß angelegte Ressource für systembiologische Untersuchungen des humanen Mikrobioms bereitstellt. Während APOLLO-Modelle weitgehend automatisch rekonstruiert wurden und daher bekannte methodische Einschränkungen aufweisen, kann aufgrund der renommierten Arbeitsgruppe hinter der Studie davon ausgegangen werden, dass die Modelle einem hohen Qualitätsstandard genügen. Zudem ist eine unserer Mitarbeiterinnen im Rahmen dieses Projekts als Gastforscherin an diese Gruppe entsandt worden, wodurch ein direkter Austausch über Methodik und Validierungsstrategien möglich war.

Für unser Vorhaben bedeutet diese Entwicklung, dass künftig jede Modellierungsstudie im Bereich mikrobieller Stoffwechselnetzwerke nachweisen muss, inwiefern sie über die in APOLLO publizierten Modelle hinausgeht. Dies stellt einerseits eine Herausforderung dar, eröffnet jedoch zugleich neue Anknüpfungspunkte für unsere eigene Forschung. Insbesondere kann APOLLO als Vergleichsmaßstab für weiterführende Modellierungsansätze genutzt werden, etwa zur detaillierten Untersuchung spezifischer Pathogene oder zur experimentellen Validierung kritischer metabolischer Funktionen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Veröffentlichung zwar eine relevante methodische Entwicklung darstellt, jedoch nicht den unmittelbaren Schwerpunkt unseres Vorhabens ersetzt oder überflüssig macht. Vielmehr liefert sie eine wertvolle Ressource, auf deren Basis weiterführende Arbeiten gezielt aufbauen können.

[g.Erfolgte oder geplante Veröffentlichung der Ergebnisse nach Nr. 5 der Nebenbestimmungen für Zuwendungen \(NABF/NKBF 2017\)](#)

### **Bereits erfolgte Veröffentlichungen**

- 1. Exploring the metabolic profile of *A. baumannii* for antimicrobial development using genome-scale modeling**  
Nantia Leonidou, Yufan Xia, Lea Friedrich, Monika S. Schütz und Andreas Dräger  
PLOS Pathogens, 23. September 2024.  
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012528>
- 2. Perspectives on computational modeling of biological systems and the significance of the SysMod community**  
Bhanwar Lal Puniya, Meghna Verma, Chiara Damiani, Shaimaa Bakr und Andreas Dräger  
Bioinformatics Advances, 26. Juni 2024  
<https://doi.org/10.1093/bioadv/vbae090>
- 3. Genome-Scale Modeling of *Rothia mucilaginosa* Reveals Insights into Metabolic Capabilities and Therapeutic Strategies for Cystic Fibrosis**  
Nantia Leonidou, Lisa Ostyn, Tom Coenye, Aurélie Crabbé und Andreas Dräger  
Microbiology Spectrum, 23. April 2024  
<https://doi.org/10.1128/spectrum.04006-23>
- 4. Genome-scale metabolic models consistently predict *in vitro* characteristics of *Corynebacterium striatum***  
Famke Bäuerle, Gwendolyn O. Döbel, Laura Camus, Simon Heilbronner und Andreas Dräger  
Frontiers in Bioinformatics, Section Network Bioinformatics, 23. Oktober 2023.  
<https://doi.org/10.3389/fbinf.2023.1214074>
- 5. Advancements in Computational Modelling of Biological Systems: seventh annual SysMod meeting**  
Bhanwar Lal Puniya und Andreas Dräger  
Bioinformatics, 14. September 2023.  
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btad539>
- 6. SBOannotator: a Python Tool for the Automated Assignment of Systems Biology Ontology Terms**  
Nantia Leonidou, Elisabeth Fritze, Alina Renz und Andreas Dräger  
Bioinformatics 2023, 14. Juli 2023.  
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btad437>

7. **New workflow predicts drug targets against SARS-CoV-2 via metabolic changes in infected cells**  
Nantia Leonidou, Alina Renz, Reihaneh Mostolizadeh und Andreas Dräger  
PLOS Computational Biology, 19(3): e1010903. 23. März 2023  
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010903>
8. **Genome-scale model of *Pseudomonas aeruginosa* metabolism unveils virulence and drug potentiation**  
Sanjeev Dahal, Alina Renz, Andreas Dräger und Laurence Yang  
Communications Biology, 6, 165, 10. Februar 2023.  
<https://doi.org/10.1038/s42003-023-04540-8>
9. **Hierarchical modelling of microbial communities**  
Manuel Glöckler, Andreas Dräger und Reihaneh Mostolizadeh  
Bioinformatics, 17. Januar 2023.  
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btad040>
10. **Computational modelling in health and disease. Highlights of the 6th annual SysMod meeting**  
Anna Niarakis, Juilee Thakar, Matteo Barberis, María Rodríguez Martínez, Tomáš Helikar, Marc Birtwistle, Claudine Chaouiya, Laurence Calzone und Andreas Dräger.  
Bioinformatics, 22. September 2022.  
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btac609>
11. **Towards the human nasal microbiome: simulating *D. pigrum* and *S. aureus***  
Reihaneh Mostolizadeh, Manuel Glöckler und Andreas Dräger  
Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2022, 15. August 2022  
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.925215>
12. **FluxomicsExplorer: Differential visual analysis of flux sampling based on metabolomics**  
Constantin Holzappel, Miriam Hoene, Xinjie Zhao, Chunxiu Hu, Cora Weigert, Andreas Nieß, Guowang Xu, Rainer Lehmann, Andreas Dräger und Michael Krone  
Computers & Graphics, 29. August 2022  
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btac609>

**Geplante Veröffentlichungen bzw. Vorabdrucke bereits eingereichter Werke:**

1. **MCC: Automated Mass and Charge Curation at Genome-Scale Applied to *C. tuberculostearicum***  
Reihaneh Mostolizadeh, Finn Mier und Andreas Dräger  
BioRxiv, 22. November 2024  
<https://doi.org/10.1101/2024.11.19.624331>
2. **FROG Analysis Ensures the Reproducibility of Genome Scale Metabolic Models**  
Karthik Raman, Miroslav Kratochvíl, Brett G. Olivier, Matthias König, Pratyay Sengupta, Dinesh Kumar Kuppa Baskaran, Tung V. N. Nguyen, Daniel Lobo, St Elmo Wilken, Krishna Kumar Tiwari, Aswathy K. Raghu, Indumathi Palanikumar, Lavanya Raajaraam, Maziya Ibrahim, Sanjaay Balakrishnan, Shreyanash Umale, Frank T. Bergmann, Tanisha Malpani, Venkata P. Satagopam, Reinhard Schneider, Moritz E. Beber, Sarah M. Keating, Mihail Anton, Alina Renz, Meiyappan Lakshmanan, Dong-Yup Lee, Lokanand Koduru, Reihaneh Mostolizadeh, Oscar Dias, Emanuel Cunha, Alexandre Oliveira, Yi Qing Lee, Karsten Zengler, Rodrigo Santibáñez-Palominos, Manish Kumar, Matteo Barberis, Bhanwar Lal Puniya, Tomáš Helikar, Hoang V. Dinh, Patrick F. Suthers, Costas D. Maranas, Isabella Casini, Seyed Babak Loghmani, Nadine Veith, Nantia Leonidou, Feiran Li, Yu Chen, Jens Nielsen, GaRyoung Lee, Sang Mi Lee,

Gi Bae Kim, Pedro T. Monteiro, Miguel C. Teixeira, Hyun Uk Kim, Sang Yup Lee, Ulf W. Liebal, Lars M. Blank, Christian Lieven, Chaimaa Tarzi, Claudio Angione, Manga Enuh Blaise, Çelik Pinar Aytar, Mikhail Kulyashov, Ilya Akberdin, Dohyeon Kim, Sung Ho Yoon, Zhaohui Xu, Jyotshana Gautam, William T. Scott, Peter J. Schaap, Jasper J. Koehorst, Cristal Zuñiga, Gabriel Canto-Encalada, Sara Benito-Vaquerizo, Ivette Parera Olm, Maria Suarez-Diez, Qianqian Yuan, Hongwu Ma, Mohammad Mazharul Islam, Jason A. Papin, Francisco Zorrilla, Kiran Raosaheb Patil, Arianna Basile, Juan Nogales, Granado San León, Freddy Castillo-Alfonso, Roberto Olivares-Hernández, Gabriel Vigueras-Ramírez, Henning Hermjakob, Andreas Dräger und Rahuman S. Malik-Sheriff

BioRxiv, 26. September 2024

<https://doi.org/10.1101/2024.09.24.614797>

3. **Genome-scale metabolic model of *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 matches *in vitro* conditions**

Nantia Leonidou, Alina Renz, Benjamin Winnerling, Anastasiia Grekova, Fabian Grein und Andreas Dräger

BioRxiv, 20. Dezember 2023

<https://doi.org/10.1101/2023.12.19.572329>

4. **Metabolic Modeling Elucidates Phenformin and Atpenin A5 as Broad-Spectrum Antiviral Drugs**

Alina Renz, Mirjam Hohner, Maximilian Breitenbach, Jonathan Josephs-Spaulding, Johanna Dürrwald, Lena Best, Raphaël Jami, Georgios Marinos, Nantia Leonidou, Filipe Cabreiro, Andreas Dräger, Michael Schindler und Christoph Kaleta

Preprints 2023, 30. November 2023

<https://doi.org/10.20944/preprints202210.0223.v2>

5. **Standard-GEM: Standardization of open-source genome-scale metabolic models**

Mihail Anton, Eivind Almaas, Rui Benfeitas, Sara Benito-Vaquerizo, Lars M. Blank, Andreas Dräger, John M. Hancock, Cheewin Kittikunapong, Matthias König, Feiran Li, Ulf W. Liebal, Hongzhong Lu, Hongwu Ma, Radhakrishnan Mahadevan, Adil Mardinoglu, Jens Nielsen, Juan Nogales, Marco Pagni, Jason A. Papin, Kiran Raosaheb Patil, Nathan D. Price, Jonathan L. Robinson, Benjamín J. Sánchez, Maria Suarez Diez, Snorre Sulheim, L. Thomas Svensson, Bas Teusnik, Wanwipa Vongsangnak, Hao Wang, Ahmad A. Zeidan und Eduard J. Kerkhoven

BioRxiv, 23. März 2023.

<https://doi.org/10.1101/2023.03.21.512712>

6. **SPECIMEN & refineGEMs 2.0: Fast, automated high-quality genome-scale model reconstruction**

(Arbeitstitel, Manuskript in Vorbereitung)

Carolin Brune, Gwendolyn O. Döbel, Nina Roßbach, Nantia Leonidou, Reihaneh Mostolizadeh und Andreas Dräger

7. **Genome-scale metabolic model of *Klebsiella pneumoniae* species**

(Arbeitstitel, Manuskript und Autorenliste in Vorbereitung)

8. **Genome-scale metabolic model of *Staphylococcus haemolyticus* species**

(Arbeitstitel, Manuskript und Autorenliste in Vorbereitung)

**Freizugriffsstrategie:**

Alle Publikationen werden gemäß den Förderbedingungen mit Freizugriff (engl. *Open Access*) veröffentlicht.

### Veröffentlichte Modelle:

- *Rothia mucilaginosa* DSM20746: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2310240001>
- *Acinetobacter baumannii*:
  - Stamm ATCC17978: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2406250006>
  - Stamm ATCC 19606: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2406250005>
  - Stamm ATCC 19606: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2406250008>
  - Stamm AB5075: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2406250009>
  - Stamm AB0057: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2406250011>
  - Stamm AYE:
    - <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2406250007>
    - <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2406250010>
- Interaktionsmodell zwischen *Dolosigranulum pigrum* und *Staphylococcus aureus*: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2209060002>
- *Corynebacterium striatum*
  - Stamm FDA-ARGOS\_1054: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2304270001>
  - Stamm FDA-ARGOS\_1197: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2304270003>
  - Stamm FDA-ARGOS\_1157: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2304270002>
  - Stamm FDA-ARGOS\_1116: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2304270004>
  - Stamm KC-Na-01: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2304270005>
- *Pseudomonas aeruginosa* PA14: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2205090001>
- Nach Abschluss dieses Berichts wird zudem ein Modell für *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 veröffentlicht: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2012220002>
- Weitere bisher unpublizierte Modelle aus diesem Projekt:
  - *P. vulgaris*: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2205300001>
  - *T. pallidum* str. Nichols: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2011080002>
  - *M. catarrhalis* BBH18: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2012090002>
  - *H. influenzae* Rd KW20: <https://www.ebi.ac.uk/biomodels/MODEL2012100001>

### Software:

1. **refineGEMs**: ein Python-Paket zur Kuratierung und Analyse von Stoffwechselmodellen auf Genomebene (GEMs). <https://github.com/draeger-lab/refinegems>
2. **SPECIMEN**: Sammlung automatisierter Prozessketten für die stammspezifische Stoffwechselmodellierung. <https://github.com/draeger-lab/SPECIMEN>
3. **SBOannotator**: Ein Python-Tool für die automatische Zuweisung von systembiologischen Onotologie-Begriffen. <https://github.com/draeger-lab/SBOannotator>
4. **ModelPolisher**: Zugriff auf Wissensdatenbank wie BiGG Models, um SBML-Modelle zu annotieren. <https://github.com/draeger-lab/ModelPolisher>

5. **MCC**: Ein Python-Modul zur automatischen Kuration der Massen- und Ladungsinformation für Metabolite in Stoffwechselmodellen. <https://github.com/draeger-lab/MassChargeCuration>

### Preise:

3. Platz bei „Jugend forscht“ im Regional-Wettbewerb Nordschwarzwald 2023 mit der Computersimulation der Spanischen Grippe

### Abschlussarbeiten:

#### 1. Dissertationen:

- (a) Computational Systems Biology and *In Silico* Modeling for Infectious Disease Intervention

#### 2. Master:

- (a) Arbeitsablauf für prädiktive dynamische Modellierung in der Systembiologie: Eine Fallstudie in der pharmazeutischen Industrie
- (b) Rekonstruktion eines Stoffwechselmodells für *Streptococcus sanguinis*
- (c) Nutzung von Protein-Sprachmodellen zur Verbesserung klassischer lokaler paarweiser Alignierungen für empfindlichere und skalierbare tiefgreifende Homologieerkennung
- (d) Verfahren für ein vereinheitlichtes Stoffwechselnetzwerk von Klebsiella-Arten
- (e) Interaktion von *Corynebacterium striatum* mit seiner Umwelt
- (f) Rekonstruktion stammspezifischer Stoffwechselmodelle von *Staphylococcus haemolyticus*

#### 3. Bachelor:

- (a) Rekonstruktion eines stammspezifischen Stoffwechselmodells von *Staphylococcus pasteurii*
- (b) Entschlüsselung des Stoffwechsels von *Staphylococcus warneri* durch Systembiologie
- (c) Analyse metabolischer Phänotypen von *Staphylococcus capitis* mittels restriktionsbasierter Modellierung
- (d) Rekonstruktion eines genommaßstäblichen metabolischen Netzwerks von *Staphylococcus lugdunensis* N920143
- (e) Ein genomskaliges Stoffwechselmodell für *Klebsiella pneumoniae* HS11286
- (f) Genomskalige Stoffwechselmodellierung von *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978