

## **EU-Forschungsprojekt des Zentrums für Dynamische Systeme zur Förderung ausgewählt**

01.06.2015 - Im ERA-Net Programm „Transfer systembiologischer Kenntnisse in Anwendungen“ (ERASysAPP) wurde ein am Zentrum für Dynamische Systeme der OvGU koordiniertes Projekt zur Förderung empfohlen. Die Koordination des Projekts obliegt Jun. Prof. Steffen Waldherr, der im Namen einer Nachwuchsgruppeninitiative des CDS gewonnen werden konnte. Mit einer Fördersumme von insgesamt knapp 1 Million € sollen neue Methoden zur Züchtung robuster biotechnologischer Mikroorganismen entwickelt werden. Grundlage für diese Methoden sind systembiologische Modelle und Optimierungsalgorithmen, die bei den beteiligten Partnern etabliert sind. Das Projekt wird zusätzlich vom Transfer- und Gründerzentrum (TUGZ) der OvGU unterstützt, um eine wirtschaftliche Verwertung der Projektergebnisse zu beschleunigen.

### **Beteiligte Wissenschaftler:**

- der Systemingenieur Steffen Waldherr von der OvGU als Koordinator
- der Mathematiker Alexander Bockmayr von der Freien Universität Berlin
- der Biologe Frank Bruggeman von der Freien Universität Amsterdam
- der Bioverfahrenstechniker Vassily Hatzimanikatis von der Schweizer Technischen Hochschule in Lausanne

### **Projekttitle:**

Optimizing metabolic regulation in yeast production strains for dynamic conditions

(dt: Optimierung der Stoffwechselregulation in Hefestämmen unter dynamischen Bedingungen in der biotechnologischen Produktion)

### **Projektkronym:**

ROBUSTYEAST

### **Warum an der OvGU?**

Die Arbeitsgruppe „Theorie komplexer Netzwerke“ um Steffen Waldherr verbindet Expertise in mathematischen Modellen biologischer Netzwerke mit dem Einsatz moderner Netzwerkanalyse- und Optimierungsverfahren. Dieses Profil bietet eine Schnittstelle zu den verschiedenen beteiligten Disziplinen von der Mathematik zur Biologie. Die Fäden für das Projekt laufen dabei über den Koordinator Steffen Waldherr an der OvGU zusammen.

### **Projektziel im Detail:**

Die in der Biotechnologie verwendeten Mikrobenstämme sollen Produkte mit einer hohen Ausbeute herstellen und gleichzeitig robust gegenüber Schwankungen in der Nährstoffversorgung sein. Solche Schwankungen treten in großen Bioreaktoren als transiente Unterversorgung mit Kohlenstoff und Sauerstoff auf. Bisher ist allerdings die Stoffwechselrobustheit gegenüber Nährstoffschwankungen nicht gut verstanden. Das ROBUSTYEAST-Konsortium wird einen systembiologischen Ansatz verwenden, um diese Mechanismen aufzudecken und für die Optimierung von Mikrobenstämmen in biotechnologischen Anwendungen nutzbar zu machen. Damit sollen evolutionäre Optimierungsprotokolle etabliert werden, die Mikrobenstämme robuster gegenüber Nährstoffschwankungen machen.

Das Konsortium wird die Robustheit der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* gegenüber Schwankungen in zwei Typen von zyklischen Nährstoffwechseln experimentell untersuchen, die für die Industrie von großer Bedeutung sind, nämlich sich wiederholende Wechsel zwischen Glukose- und Ethanol-basiertem Wachstum, bzw. aerobem und anaerobem Wachstum. Das Konsortium entwickelt dazu theoretische und rechnerische Methoden, mit denen die Optimierung des Stoffwechselübergangs von einem stationären Zustand zu einem anderen über eine dynamische Regulation abgebildet werden kann.

Im Teilprojekt an der OvGU werden wir dynamische Optimierungsprobleme mit stöchiometrischen Modellen aufstellen, welche die untersuchten Stoffwechseltransitionen beschreiben, und diese für Trajektorien der optimalen Stoffwechselflüsse und Enzymmengen lösen. Aus einer Robustheitsanalyse von kinetischen Modellen werden wir regulatorische Interaktionen bestimmen, die für die Robustheit gegenüber Nährstoffschwankungen relevant sind. Um die Entwicklung von evolutionären Optimierungsprotokollen zu unterstützen, werden wir Experimental Design Methoden für stöchiometrische Modelle entwickeln.