Human gut meta-omics data integration and visualization

Youssef Darzi

The human gut microbiota consists of trillions of microorganisms that have a vital role in health and disease and recent advancements in high-throughput sequencing facilitated the exploration of its structure and therefore its potential function by means of metagenomic sequencing. Metagenomics unlocked several novel aspects of this microbiota, but today reaches the limits of its predicted potential as a standalone discipline. Yet it built the foundation for a new era of environmental -omics where its integration with metaproteomics and meta-metabolomics (meta-omics) may give a better understanding and unravel the remaining hidden mysteries of the human gut microbiota.

Taking advantage of early access to a meta-omics dataset of Crohn's disease (CD), we explored several integration strategies and we found that several genes, proteins, and pathways were depleted in CD. This difference was not only due to a decreased species abundance (metagenomics) in CD but sometimes to a more important difference in gene expression (metaproteomics). This shows that multiple factors could be affecting changes in phenotypes, emphasis the importance of meta-omics integration to find the reasons behind these changes, and finally confirms that metagenomics on its own is a partial answer to how the human gut microbiota is involved in health and disease.

We also moved beyond the state of the art and developed the first human gut specific analysis web application, GOmixer, that builds upon a human gut specific metabolic pathway modules (GMMs) to investigate the metabolic repertoire of the microbiota. GOmixer provides substantial advantages over the state of the art in human gut microbiome research, by facilitating interpretation, and careful hypothesis generation. It offers fine-grained metabolic modules inference by mapping -omics abundance profiles to the GMMs, thus increasing sensitivity and specificity, and filters low coverage modules to lower the likelihood of artefacts. GOmixer also provides comparative meta-omics analysis of two or more groups of samples using robust distribution free statistics and provides several high quality interactive visuals to inspect microbiome composition and dynamics from different angles (i.e. metabolic diagrams, species function association, species metabolic investment, diversity analysis), at high level and in detailed resolution.

With the increasing availability of gut meta-omics data GOmixer contributes to both the methodological competence and specific microbial metabolism knowledge needed when analyzing meta-omics data, and facilitate interpretation and therefore should help scientists bypass the technical limitations required to analyze their data and help drive omics-based microbial ecology forward.

Humane darm meta-omics data integratie en visualisatie

Youssef Darzi

De humane darm microbiota bestaat uit triljoenen micro-organismen die een vitale rol spelen in zowel ziekte als gezondheid. Recente vooruitgang in high-throughput sequencing maakte metagenomische studies mogelijk en vereenvoudigde zo de exploratie van de structuur en potentiele functie van deze micro-organismen. Metagenomics bracht vele nieuwe aspecten van de microbiota aan het licht, maar stuit vandaag als op zichzelf staande discipline op de limiet van zijn eens voorspelde potentieel. Een nieuw era van meta-omics waarbij metagenomics integreert met meta-proteomics en meta-metabolomics zou echter een nog beter begrip kunnen
opleveren en de nog niet ontrafelde geheimen van de humane darm microbiota kunnen prijsgeven.

Gebruikmakend van de vroegtijdige toegang die ons werd verleend tot een meta-omics dataset afkomstig van patiënten met de ziekte van Crohn (CD), onderzochten we verschillende integratie-strategieën en vonden dat verschillende genen, proteïnen, en pathways ontbraken in CD. Dit verschil was niet alleen te wijten aan een verminderde soortenrijkdom (Metagenomics) bij CD, maar soms ook aan een belangrijk verschil in genexpressie (MetaProteomics). Dit toont aan dat er bij een verandering in fenotype meerdere factoren van invloed kunnen zijn en benadrukt het belang van de integratie van omics-technieken om de redenen hiervan te achterhalen. Tenslotte bevestigt het dat metagenomics op zichzelf slechts een gedeeltelijk antwoord kan geven op de vraag hoe de menselijke darmflora betrokken is bij gezondheid en ziekte.

Daarnaast droegen we ook bij aan de vooruitgang in kennis wat betreft het metabole repertoire van de microbiota door de ontwikkeling van de eerste menselijke darm specifieke analyse webapplicatie GOmixer, voortbouwend op een set menselijke darm specifieke metabole pathway modules (GMM). GOmixer biedt aanzienlijke voordelen ten opzichte van de state-of-the-art in darm microbiome onderzoek, door het vergemakkelijken van interpretatie en zorgvuldige hypothese vorming. Door omics abundance profielen te mappen op de GMMs maakt het gedetailleerde gevolgtrekkingen van de metabolische modules mogelijk waardoor gevoeligheid en specificiteit verhogen en de kans op artefacten vermindert door het uitfilteren van minder wijdverspreide modules. GOmixer biedt ook de mogelijkheid om twee of meer groepen stalen te vergelijken met behulp van gratis beschikbare robuuste statistiek en de ingegeven data te visualiseren met een aantal interactieve visuals. Deze laten toe om microbioom samenstelling en dynamiek vanuit verschillende hoeken te inspecteren (vb. metabole diagrammen, soort functie associatie, metabolische investering van soorten, diversiteit analyse), en dit op hoog niveau en met gedetailleerde resolutie.

GOmixer draagt bij aan zowel methodologische competentie als specifieke kennis van het microbiële metabolisme, beide noodzakelijk bij het analyseren van metaomics data. Het vergemakkelijkt zo de interpretatie en helpt wetenschappers - door het omzeilen van de technische beperkingen – de in toenemende mate beschikbare gut metaomics data te analyseren en microbiële ecologie vooruit te stuwen.