

Berichte aus der Biotechnologie

Dirk Müller

**Model-Assisted Analysis of Cyclic AMP Signal
Transduction in *Saccharomyces cerevisiae* –
cAMP as Dynamic Coordinator of Energy Metabolism
and Cell Cycle Progression**

D 93 (Diss. Universität Stuttgart)

Shaker Verlag
Aachen 2006

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Zugl.: Stuttgart, Univ., Diss., 2006

Copyright Shaker Verlag 2006

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN-10: 3-8322-5097-2

ISBN-13: 978-3-8322-5097-3

ISSN 1434-4556

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • eMail: info@shaker.de

Abstract für den Shaker-Verlag: Dissertation Dirk Müller

Eines der zentralen Ziele der Systembiologie ist es, ein vertieftes Verständnis biologischer Prozesse und Organismen auf der Grundlage einer systemorientierten Betrachtung zu erreichen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde dieser Ansatz verfolgt, um durch eine Kombination aus experimentellen Analysen und mathematischer Modellierung einen tieferen Einblick in die Wirkungsweise der durch zyklisches AMP (cAMP) vermittelten Signalübertragung auf die Koordination von Zellwachstum- und -teilung in der Backhefe *Saccharomyces cerevisiae* zu erhalten. Ein Hauptziel dieser Untersuchung war die Erstellung eines Modells einer Einzelzelle, das eine kombinierte Beschreibung der Stoffwechsel- und Signaltransduktionsprozesse im Zusammenhang mit der Dynamik des mitotischen Zellzyklus ermöglicht.

In Untersuchungen in glukose-limitierten kontinuierlichen Kulturen und Synchronkulturen konnte eine deutliche Zellzyklusdynamik von cAMP sowie von Nucleotiden der ATP- und GTP-Familie nachgewiesen werden. Ebenfalls wurde die assoziierten Änderungen im Zentralstoffwechsel während des Zellzyklus durch die Quantifizierung extrazellulärer Metabolite sowie der zellulären Sauerstoffaufnahme und CO₂-Produktion erfasst. Analysen der Populationsverteilung der verschiedenen Zellzyklusstadien ergänzten diese Studien.

Die gewonnenen experimentellen Daten dienten als Basis für eine Reihe mathematischer Modelle, die im Rahmen dieser Arbeit entworfen wurden. Hierzu zählt u.a. eine Analyse der Stoffflussverteilung im Zellzyklus der Hefe mittels metabolischer Flussanalyse. Weiterhin wurde ein modulares Einzelzellmodell konzipiert, das auf der Integration teilautonomer Submodelle für verschiedene zelluläre Prozesse beruht. Auf der Basis von gewöhnlichen Differentialgleichungen wurden dynamische Teilmodelle für den Einfluss der durch cAMP regulierten Proteinkinase A (PKA) auf die Zellzyklusmaschinerie sowie für das Zellwachstum entworfen und anhand von Literatur- und eigenen Messdaten parametrisiert.

Ein Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf der Entwicklung von Modellen der cAMP-PKA-Signaltransduktion selbst, wobei Modellvarianten mit unterschiedlichem Detailgrad zum Einsatz kamen. Diese Modelle wurden verwendet, um sowohl das dynamische Antwortverhalten des Signalwegs bei diversen Stimuli als auch das Verhalten von Defektmutanten abzubilden.

Die Aussagekraft der verschiedenen Modelle wurde vor dem Hintergrund der experimentellen Resultate evaluiert und die Bedeutung des cAMP für die Modulation der Stoffwechsel- und Zellzyklusprozesse in Abhängigkeit der Umgebungsbedingungen auf Ebene der Einzelzelle analysiert.