Metabolische Modellierung und
systembiologische Analysen
des Pathogen- und Wirtsmetabolismus
am Beispiel von *Salmonella enterica* und
Arabidopsis thaliana

Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Astrid Fieselmann

geboren in Minden

Würzburg, 2015

Als Dissertation genehmigt
von der Fakultät für Biologie
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Tag der Einreichung:	8. Oktober 2015
Tag des Promotionskolloquiums:	13. Januar 2016
Vorsitzender:	Prof. Dr. Manfred Alsheimer
Erstgutachter:	Prof. Dr. Thomas Dandekar
Zweitgutachter:	Prof. Dr. Wolfgang Eisenreich

Berichte aus der Medizinischen Informatik und Bioinformatik

Astrid Fieselmann

**Metabolische Modellierung und systembiologische
Analysen des Pathogen- und Wirtsmetabolismus**

Am Beispiel von *Salmonella enterica* und *Arabidopsis thaliana*

Shaker Verlag
Aachen 2016

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

Zugl.: Würzburg, Univ., Diss., 2016

Copyright Shaker Verlag 2016

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

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-4602-1

ISSN 1432-4385

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

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

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	7
Abstract	9
1 Einleitung	11
1.1 Die Pathophysiologie von <i>Salmonella</i> und Wirtszelle	11
1.1.1 Das Humanpathogen <i>Salmonella</i>	11
1.1.2 Abwehrreaktionen der Wirtszellen	15
1.2 Die Pathophysiologie von <i>Arabidopsis</i> und <i>Pseudomonas</i>	17
1.2.1 Das Pflanzenpathogen <i>Pseudomonas syringae</i>	17
1.2.2 Die pflanzliche Immunantwort	18
1.3 Analyse komplexer Stoffwechselgeschehen	20
1.3.1 Warum Metabolismus?	20
1.3.2 Techniken zur Analyse des Stoffwechsels	21
1.4 Motivation und Aufgabenstellung	24
2 Material und Methoden	27
2.1 Metabolische Modellierung	27
2.1.1 Rekonstruktion von metabolischen Modellen	27
2.1.2 Die stöchiometrische Matrix	29
2.1.3 Die Elementarmoden- und Extreme Pathway-Analyse	30
2.1.4 Vorhersage der Enzymaktivität	31
2.1.5 Kompartimentalisierung	32
2.2 Labormethoden	32
2.2.1 Isotopologanalyse	32
2.2.2 Wachstumskinetiken und Replikationsassay	33
2.2.3 Genexpressionsanalyse	34
3 Ergebnisse	37
3.1 Pathogen-Metabolismus: <i>Salmonella enterica</i>	38
3.1.1 Methode zur Auswertung von Isotopolog-Rohdaten . .	38
3.1.2 Metabolische Modelle für <i>Salmonella</i> Typhimurium . .	42
3.1.3 Robustheit und Wachstumsvorhersage	47
3.1.4 Methode zur Analyse von Stoffwechsel-Engpässen . .	50
3.1.5 Der reduktive TCA liefert Succinat und Succinyl-CoA unter neutralen Infektionsbedingungen	52
3.1.6 Die Herstellung von Oxalacetat über die anapleroti- sche Phosphoenolpyruvatcarboxylase ist essenziell für <i>Salmonella</i> Typhimurium in SCV-ähnlichen Bedingun- gen	54
3.1.7 Systemweite, metabolische Anpassung an die <i>Salmo-</i> <i>nella containing vacuole</i>	56
3.1.8 Schlüsselenzyme bei Infektion von Wirtszellen	59
3.2 Wirts-Metabolismus: <i>Arabidopsis thaliana</i>	64

3.2.1	Metabolisches Modell für <i>Arabidopsis thaliana</i>	64
3.2.2	Immunreaktion von <i>Arabidopsis thaliana</i> bei Infektion mit <i>Pseudomonas syringae</i>	68
4	Diskussion und Ausblick	77
4.1	Pathogenmetabolismus	77
4.2	Wirtsmetabolismus	81
4.3	Methoden zur Analyse des Stoffwechsels unter komplexen Bedingungen	84
4.4	Ausblick	92
5	Anhang	95
	Literatur	131
	Abbildungsverzeichnis	151
	Tabellenverzeichnis	153
	Abkürzungsverzeichnis	154
	Eidesstattliche Erklärung	159