



## bachelor thesis

im Fach theoretischer Biophysik zum Erlangen des Abschlusses B.Sc.  
Biophysik an der Humboldt-Universität zu Berlin

Ein kombiniertes Modell für die Messung von extrazellulären Biomarkern  
mit Rückschluss auf die Aktivität des Hog-Pathways im Modellsystem  
*saccharomyces cerevisiae*

02. Juli 2018

**Name:** Jan Piotraschke (572797)

**Gutachter:** Prof. Dr. Dr. h.c. Edda Klipp

# Contents

<b>1</b>	<b>Danksagung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Introduction</b>	<b>2</b>
2.1	system biology . . . . .	2
2.2	Saccharomyces cerevisiae . . . . .	2
2.3	state of the art . . . . .	3
2.4	theory . . . . .	3
<b>3</b>	<b>Discussion</b>	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>4</b>

# 1 Danksagung

Herzlich möchte ich mich zunächst bei Dr. Friedemann Uschner bedanken, der mich bei meiner Bachelor-Arbeit betreut hat. Ohne ihn hätte ich mehrere technische Probleme, die der Modellierungsprozess mit sich bringt, nicht lösen können. Des Weiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. h.c. Edda Klipp für die Bereitstellung der Originaldatei des Ionenmodels in Copasi bedanken, worüber ich einen Fehler im entsprechenden Paper auffinden konnte, was zur erfolgreichen Implementierung des Modells schließlich führte. Jorin Diemer danke ich dafür, dass er mich auf einen Programmierfehler hinwies und er mir seine Gedanken und Schriften zum Ionenmodel darbot.

Bei Björn Goldenbogen möchte ich mich für die Bereitstellung des Volumenmodels bedanken, welches sich noch im Veröffentlichungsprozess befindet. Mein allgemeiner Dank gilt der Gruppe von Edda Klipp, die mich freundlich in ihren Räumlichkeiten empfangen haben und mit vielen kleinen Unterstützungen mir die Bachelor-Arbeit erleichtert haben. Danken möchte ich meinen Eltern, die mich Zeit meines Lebens, auch wenn es mal ungewöhnlich schwer wurde, mit all ihrer Kraft liebevoll unterstützt haben.

Besonders möchte ich mich abschließend bei der Liebe meines Lebens, meiner Verlobten, bedanken. Du musstest mit mir jetzt schon ungeheure Tiefen durchgehen, die bei mir in den letzten Jahren aufgeklafft sind. Wir beide wissen, dass diese sich wohl nie mehr schließen werden können. Dank dir habe ich aber einen unheimlich starken Willen zum Kämpfen entwickelt, womit ich jede Dunkelheit durchstehen kann.

## 2 Introduction

### 2.1 system biology

System biology is there for the extraction of a system wide understanding of living organisms. This includes the interaction of multiple proteins, genes, metabolites et cetera, which are measured in the laboratory. This approach gets more significant in the analysis of executed omics experiments which easily results in data in the gigabyte range (Zitieren: Toward an integrated ...).

Currently limitations of the system biology approach are the usages and constructions of mathematical equations which should represent the biological system. This is a trade off between reduction of the system of interest without diminishing the quality of the information value or reasonableness intended digital twin. Another important problem is that there does not exist a complete biological understanding and knowledge of all system component. The system biological approach is therefore only a heuristic approach (zitieren!!!)

In-depth insights of an investigated system are e.g. useful for medicine and the biotechnology sector (cite: Toward an integrated software platform for systems pharmacology!!!!) because this results in the improvement of well constructed mathematical models of a cell system could be useful for the design of target-oriented medications.

Mathematical models are further helpful to test laboratory experiments *in silico* to identify meaningful experiments by construction of DoE (Design of Experiment). This helps to save the resources (e.g. money, time) of the experimentalist and could result in a deeper understanding of the underlying biological system.

### 2.2 *Saccharomyces cerevisiae*

The yeast *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) is a unicellular eucaryotic organism and belongs to the class of fungi. It was the first eucaryotic organism where the whole genome had been fully sequenced. In nature, the environment of *S. cerevisiae* varies in factors like temperature, nutrient levels or osmolarity with the time and the cell must adapt with these changes. The Hog-Pahtway in yeast has a significant role in the adaptation process after an osmotic stress exposure. It normalizes the volume of the cell with an accumulation of the osmolyte glycerol inside, by closing the glycerol membrane transporter Fps1 and the production of glycerol.

## 2.3 state of the art

It already exists multiple models for the hog pathway (signal module), ion transport (transport module) and the volume regulation (volume module) (!!! alles hier noch mit Zitaten belegen).

Each of these models describe a part of the cell system while assuming other important aspects of the system as constant (see picture 1).

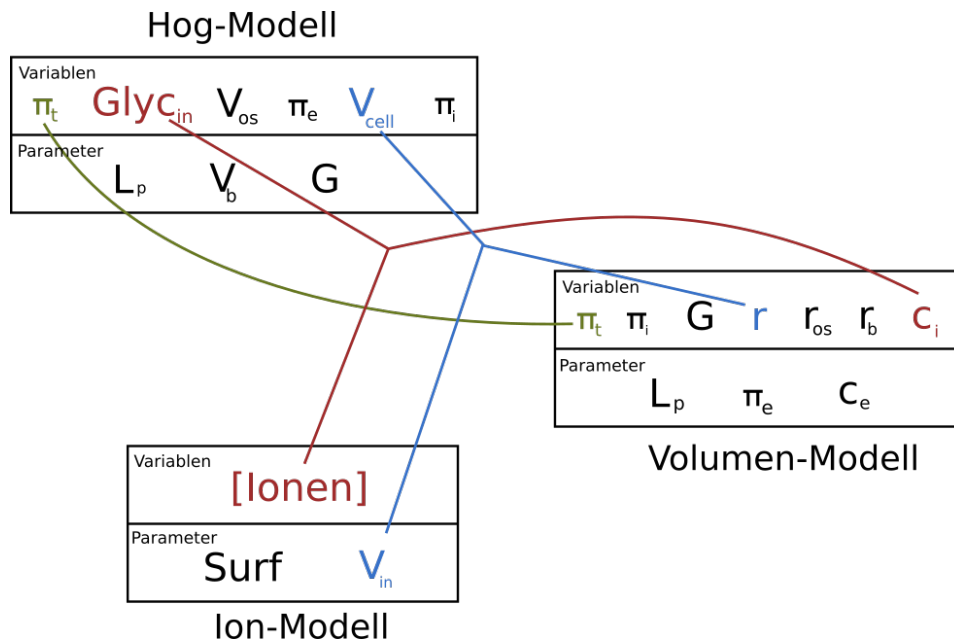


Figure 1: intersections of the three models

In our momentan state of knowledge, there is not yet a model which integrate this three modules into a single model. The combined model simulates the interaction between extra- and intracellular ionconcentration, changes in cell volume and the activity of the MAP cascade (???). The model senses the differences in the osmolarity between the cell and its environment and adapt with the important Hog pathway with the MAP cascade the cell volume and the intracellular osmolyt concentrations.

## 2.4 theory

test

## 3 Results

### 3.1 results of single models

Before merging the three models together it must be controlled whether each model is implemented correctly for itself. The pictures of the models simulation results are the guide for this. Sometimes there are discrepancies between the published model and the picture which should represent the model. Hereafter, the implementation process for each of the models is described.

#### 3.1.1 Ion model

The challenges with the implementation of the ion model where, that the presented equation, initial values and parameters did not result in the intended system behaviour. After an in-depth analysis of the equation there were two anomalies:

1. the calculation of the change of the inner hydrogen ion concentration has  $Bf$  as an undefined parameter
2. the fluxes have the wrong units

The published ion model has discrepancies in the parameter values of the phenomenological and stoichiometric coefficients and the calculation of the ion fluxes have the wrong units

## 4 Discussion

Discussion: It is assumed that there are not any temperature gradient which would result in a heat flux.

## 5 Literaturverzeichnis

- [1] Zhike Zi, Wolfram Liebermeister, and Edda Klipp. A quantitative study of the hog1 MAPK response to fluctuating osmotic stress in *saccharomyces cerevisiae*. *PLoS ONE*, 5(3):e9522, mar 2010.
- [2] André Goffeau, Bart G Barrell, Howard Bussey, RW Davis, Bernard Dujon, Heinz Feldmann, Francis Galibert, JD Hoheisel, Cr Jacq, Michael Johnston, et al. Life with 6000 genes. *Science*, 274(5287):546–567, 1996.