

Benedict Schau

Reverse-Engineering circadianer
Oszillationssysteme als Frequenzregelkreise
mit Nachlaufsynchronisation

Diplomarbeit

BEI GRIN MACHT SICH IHR WISSEN BEZAHLT



- Wir veröffentlichen Ihre Hausarbeit, Bachelor- und Masterarbeit
- Ihr eigenes eBook und Buch - weltweit in allen wichtigen Shops
- Verdienen Sie an jedem Verkauf

Jetzt bei www.GRIN.com hochladen
und kostenlos publizieren



Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:

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

Dieses Werk sowie alle darin enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsschutz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlanges. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen, Auswertungen durch Datenbanken und für die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systeme. Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks, der fotomechanischen Wiedergabe (einschließlich Mikrokopie) sowie der Auswertung durch Datenbanken oder ähnliche Einrichtungen, vorbehalten.

Impressum:

Copyright © 2011 GRIN Verlag
ISBN: 9783640947591

Dieses Buch bei GRIN:

<https://www.grin.com/document/174212>

Benedict Schau

**Reverse-Engineering circadianer Oszillationssysteme
als Frequenzregelkreise mit Nachlaufsynchronisation**

GRIN - Your knowledge has value

Der GRIN Verlag publiziert seit 1998 wissenschaftliche Arbeiten von Studenten, Hochschullehrern und anderen Akademikern als eBook und gedrucktes Buch. Die Verlagswebsite www.grin.com ist die ideale Plattform zur Veröffentlichung von Hausarbeiten, Abschlussarbeiten, wissenschaftlichen Aufsätzen, Dissertationen und Fachbüchern.

Besuchen Sie uns im Internet:

<http://www.grin.com/>

<http://www.facebook.com/grincom>

http://www.twitter.com/grin_com

Friedrich-Schiller-Universität Jena

Fakultät für Mathematik und Informatik



**Reverse-Engineering circadianer
Oszillationssysteme als
Frequenzregelkreise mit
Nachlaufsynchronisation**

Diplomarbeit

Zur Erlangung des akademischen Grades
Diplom-Bioinformatiker

Zusammenfassung

Die Komplexität der biochemischen Reaktionsnetzwerke, auf denen alles Leben basiert, verständlich zu machen, ist Kernanliegen der Systembiologie. Im Rahmen dieser Arbeit wird ein Ansatz aus den Ingenieurwissenschaften, nämlich die Nachlaufsynchronisation, genutzt, um das Verhalten circadianer Oszillationssysteme zu simulieren und zu analysieren. Die Nachlaufsynchronisation (*Phase-locked loop, PLL*) ist ein Spezialfall einer Frequenzregelung, wie sie in den Ingenieurwissenschaften definiert ist: ein dynamisches System wird innerhalb eines geschlossenen Wirkungskreises zielgerichtet beeinflusst (1). Die Regelungstechnik fand bereits früh Eingang in die theoretische Biologie. Regelkreise sind gut zur Beschreibung von biologischen Systemen geeignet; sie profitieren von einer strengen Modularisierung, die eine klare Aufteilung eines komplexen Systems in funktionale Untereinheiten, die durch Signalpfade verbunden sind, ermöglicht. In dieser Diplomarbeit wird ein regelkreis-basierter Modellierungsansatz vorteilhaft zur Beschreibung und Analyse eines circadianen Oszillators einschließlich seiner Fähigkeit zum Entrainment angewendet. Oszillationen eignen sich besonders für die Modellierung mithilfe von Regelkreisen, da zahlreiche Methoden zur Analyse des Verhaltens von Frequenzregelkreisen existieren.

Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle zunächst bei meinen beiden Betreuern, Dr. Thomas Hinze und Dipl. Bioinf. Christian Bodenstein bedanken. Sie haben mir stets gute Ratschläge vermittelt und ihre Unterstützung war für mich beim Verfassen dieser Arbeit außerordentlich hilfreich. Ebenso möchte ich meiner gesamten Familie, besonders meinen Eltern und meinem Stiefvater, danken, für ihre moralische und auch finanzielle Unterstützung. Schließlich sei auch meinen Freunden Adrian Schaar, Ariane Loesch und Anna-Sophie Oberthür an dieser Stelle für ihre Hilfe gedankt, sowie allen Wingolfiten, die mir zur Seite standen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Circadiane Rhythmen	4
2.1	Rhythmen in der Natur	4
2.2	Molekularer Mechanismus circadianer Rhythmen	6
2.3	Entrainment	10
3	Analyse des dynamischen Verhaltens biochemischer Reaktionsnetzwerke	14
3.1	Modellierung mittels Differentialgleichungen	14
3.2	Analyse von Differentialgleichungssystemen	19
3.3	Oszillierende Systeme	21
3.4	Periode und Frequenz einer Oszillation und deren Bestimmung	22
3.5	Der Goodwin-Oszillator	23
4	Frequenzregelkreise nach dem Prinzip der Nachlaufsynchronisation	30
4.1	Grundbegriffe der Regelungstechnik	30
4.2	Wirkungsprinzip der Regelung	31
4.3	Frequenzregelung	32
4.4	Nachlaufsynchronisation	37
5	Circadiane Uhren als Frequenzregelkreise mit Nachlaufsynchronisation - eine Fallstudie	44
5.1	Aufbau der Simulation	45
5.2	Beschreibung der Simulationen	57
6	Diskussion und Ausblick	73
	Literaturverzeichnis	v

Kapitel 1

Einleitung

Ziel der Systembiologie ist es, ein ganzheitliches Verständnis der betrachteten, in ihrem Rahmen untersuchten komplexen biologischen Systeme zu gewinnen (2). Dabei betrachtet man das komplexe Gesamtsystem als die Summe seiner einfacheren Teile. Die Analyse von Reaktionsnetzwerken mithilfe informatischer und mathematischer Methoden und Modelle bietet einen Anfangspunkt, der im Rahmen der Systembiologie oft genutzt wird, um Aspekte des komplexen Gesamtsystems „Zelle“ zu verstehen. Dabei eröffnet sich jedoch ein weites Spektrum von sehr unterschiedlichen Möglichkeiten; die Grenzen dieses Spektrums stellen die Modellierung mittels Differentialgleichungssystemen auf der einen Seite und booleschen Netzwerken auf der anderen Seite dar. Differentialgleichungssysteme enthalten viele, detaillierte Informationen über das System, zum Teil sind sehr genaue Angaben über den Zustand des Systems zu einem bestimmten Zeitpunkt möglich. Diese Genauigkeit hat allerdings den Nachteil, dass Modellierung und Verifikation mit hohem Rechenaufwand verbunden sind. Während Differentialgleichungssysteme also sehr gut geeignet sind, das dynamische Verhalten kleinerer Systeme zu berechnen und vorherzusagen, stellen größere Netzwerke aufgrund des hohen Rechenaufwands und der oft unvollständigen Beschreibungsdaten eine schwierige Herausforderung dar. Boolesche Netzwerke basieren hingegen auf der Annahme, dass ein Gen entweder eingeschaltet ist und das Genprodukt hergestellt wird, oder dass dies nicht der Fall ist. So lassen sich auch größere Netzwerke mit verhältnismäßig geringem Rechenaufwand simulieren. Die Vereinfachung, mit der man sich diesen Vorteil erkauft, entspricht jedoch nicht der biologischen Realität: Gene können verschieden stark aktiviert werden, sie sind nicht einfach entweder ein- oder ausgeschaltet. Andere Modellierungsmethoden liegen mit ihrer Detailtreue und Komplexität zwischen diesen beiden Polen, und natürlich gibt es auch Ansätze, die auf mehreren dieser Grundmethoden aufbauen. So lässt sich etwa die Granularität von booleschen Netzen durch Hinzufügen eines weiteren Aktivierungszustandes, der z.B. einer mittelgroßen Aktivierung entspricht, erhöhen (3).