



Christoph Wittmann (Autor)

**Entwicklung und Einsatz neuer Tools zur metabolischen
Netzwerkanalyse des industriellen Aminosäure-Produzenten
*Corynebacterium glutamicum***



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/671>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1 ZUSAMMENFASSUNG | 1 |
| 2 EINLEITUNG..... | 2 |
| 2.1 CORYNEBACTERIUM GLUTAMICUM ALS ZELLFABRIK IN DER BIOTECHNOLOGIE | 4 |
| 2.1.1 Zentralstoffwechsel und Produktsynthese..... | 4 |
| 2.1.2 Optimierung von Produktionsstämmen | 6 |
| 2.1.3 Neue Tools für die metabolische Charakterisierung..... | 7 |
| 2.2 ZIELE DER ARBEIT | 15 |
| 3. ÜBERSICHT ÜBER DIE ERHALTENEN ERGEBNISSE..... | 16 |
| 3.1 SIMULATION BIOLOGISCHER NETZWERKE FÜR DIE METABOLISCHE ¹³ C-STOFFFLUSSANALYSE | 16 |
| 3.1.1 Isotopomeren-Modell in Matlab/Simulink für ¹³ C-Bioflux-Analyse mit MS | 18 |
| 3.1.2 Experimentelles Design von ¹³ C-Tracer-Experimenten..... | 22 |
| 3.1.3 Bestimmung und statistische Auswertung von Flussparametern | 25 |
| 3.1.5 Weitere Entwicklungen zur numerischen Simulation biologischer Netzwerke..... | 28 |
| 3.1.6 Modellierung des Zentralstoffwechsels von <i>Corynebacterium glutamicum</i> | 30 |
| 3.1.7 Entwicklung eines Software-Tools zur Auswertung von GC/MS-Spektren..... | 32 |
| 3.2 ¹³ C-MARKIERUNGSANALYSE FÜR DIE METABOLISCHE STOFFFLUSSANALYSE | 32 |
| 3.2.1 Neue MALDI-TOF MS-Methoden zur ¹³ C-Markierungsanalyse..... | 33 |
| 3.2.2 GC-MS zur ¹³ C-Markierungsanalyse..... | 35 |
| 3.2.3 Isotopomeren-Respirometrie mit Membraneinlass-MS | 36 |
| 3.3 METABOLIT-ANALYSE | 37 |
| 3.3.1 Probenahme und Quenching | 37 |
| 3.3.2 Quantifizierung von Metaboliten mit MALDI-TOF MS..... | 39 |
| 3.3.3 Quantifizierung von intrazellulären Metaboliten..... | 40 |
| 3.4 MINIREAKTOREN ZUR KULTIVIERUNG VON MIKROORGANISMEN | 41 |
| 3.5 ONLINE MESSUNG VON GELÖSTSauerstoff IN MINIREAKTOREN..... | 42 |
| 3.5.1 Kultivierung und Sauerstofftransport in Mikrotiterplatten | 43 |
| 3.5.2 Kultivierung und Sauerstofftransport in Schüttelkolben | 44 |
| 3.5.3 Sauerstofftransport in Test Tubes | 46 |
| 3.6 METABOLISCHE UNTERSUCHUNGEN VON <i>C. GLUTAMICUM</i> | 48 |
| 3.6.1 Metabolische Flüsse in <i>C. glutamicum</i> bei der Batch-Produktion von Lysin..... | 48 |
| 3.6.2 Vergleichende Flussanalyse einer Genealogie Lysin produzierender Stämme..... | 50 |
| 3.6.3 In-depth Profiling von <i>C. glutamicum</i> | 52 |

| | |
|--|-----------|
| 3.6.4 Lysin-Produktion von <i>C. glutamicum</i> auf verschiedenen C-Quellen..... | 54 |
| 3.6.5 ¹³ C-Stoffflussanalyse von <i>C. glutamicum</i> in Mikrotiterplatten..... | 60 |
| 3.6.6 Untersuchungen zur Synthese von Aminosäuren auf Komplexsubstraten..... | 63 |
| 3.6.7 Quantifizierung der Respiration von <i>C. glutamicum</i> mit Membran-MS..... | 66 |
| 4 PERSPEKTIVEN UND AUSBLICK | 70 |
| 5 LITERATUR | 74 |
| 6 WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN ZUR HABILITATION | 88 |