

Gegenseitige Synchronisation eines Brusselators und eines Goodwin-Oszillators als gekoppeltes chemisches Oszillationssystem

Friedrich-Schiller Universität Jena
Fakultät für Mathematik und Informatik
Modul: Molekulare Algorithmen 2024
Modulverantwortlicher: Thomas Hinze

David Baier

10.07.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	2
2	Versuchsaufbau	2
2.1	Goodwin Oszillator	2
2.2	Brüsselator	4
2.3	Verknüpfung	5
2.4	Arnold-Zunge	5
3	Ergebnisse und Diskussion	7
3.1	Goodwin-Oszillator	7
3.2	Brüsselator	7
3.3	Verknüpfte Oszillatoren	7
3.4	Arnold-Zungen	9
4	Zusammenfassung	11

1 Einleitung

Oszillierende Systeme spielen bei der Steuerung biologischer Systeme wie z.B. circadianer Uhren häufig eine entscheidende Rolle. Entsprechend lässt sich annehmen, dass chemische Oszillationssysteme auch zur Steuerung von analogen Berechnungen eingesetzt werden können.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Goodwin-Oszillator und einen Brüsselator zu verknüpfen und die Synchronisation des resultierenden Gesamtsystems zu untersuchen. Dazu wurden jeweils die Ausgabespezies der beiden einzelnen Oszillatoren durch eine Reaktion verknüpft. Das resultierende System wurde in **COPASI** [1] simuliert, die Simulationsergebnisse wurden anschließend in Python (Pandas, NumPy, SciPy) analysiert.

2 Versuchsaufbau

2.1 Goodwin Oszillator

Der Goodwin-Oszillator ist ein Oszillator, der eine regelmäßige Sinus- oder Plateauartige Schwingung erzeugt. Abb: 1 zeigt einen Typischen Goodwin-Oszillator. Der Oszillator besteht aus 3 Spezies, die durch Reaktionen ineinander überführt werden. Weiterhin fließen die drei Spezies mit einer konstanten Rate entsprechend Michaelis-Menten-Kinetik ab. Während den Übergangsreaktionen $X \rightarrow Y$ und $Y \rightarrow Z$ eine einfache Massenwirkungskinetik zugrunde liegt, tritt bei der Reaktion $Z \rightarrow X$ eine Endproduktthemmung auf.

2 Versuchsaufbau

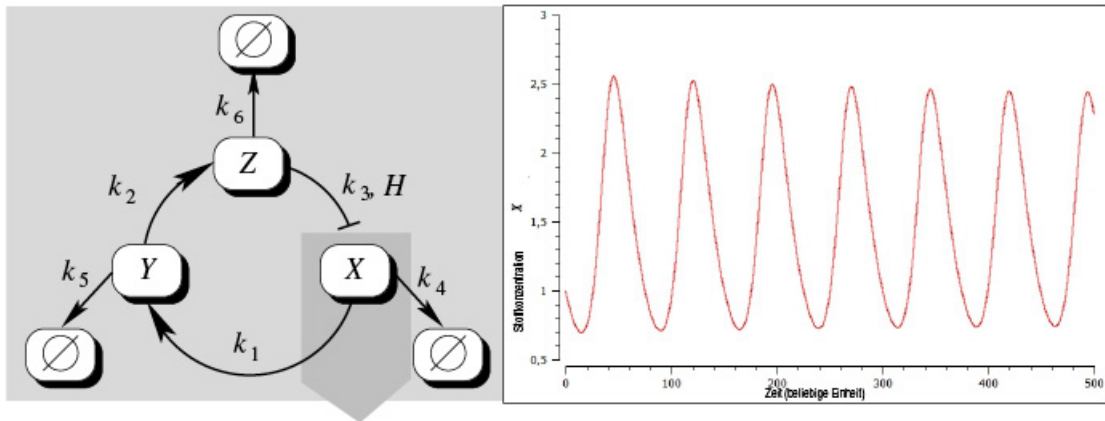


Abbildung 1: Goodwin-Oszillator mit typischer Ausgabe
Abbildung: T.Hinze: Computer der Natur [2]

Name	Reaction	Rate Law
X_out	X ->	Henri-Michaelis-Menten (irreversible)
Y_out	Y ->	Henri-Michaelis-Menten (irreversible)
Z_out	Z ->	Henri-Michaelis-Menten (irreversible)
X_Y	X -> X + Y	Mass action (irreversible)
Y_Z	Y -> Y + Z	Mass action (irreversible)
Z_X	Z -> Z + X; Z	Substrate inhibition (irr)

Abbildung 2: Implementierung des Goodwin-Oszillators in COPASI

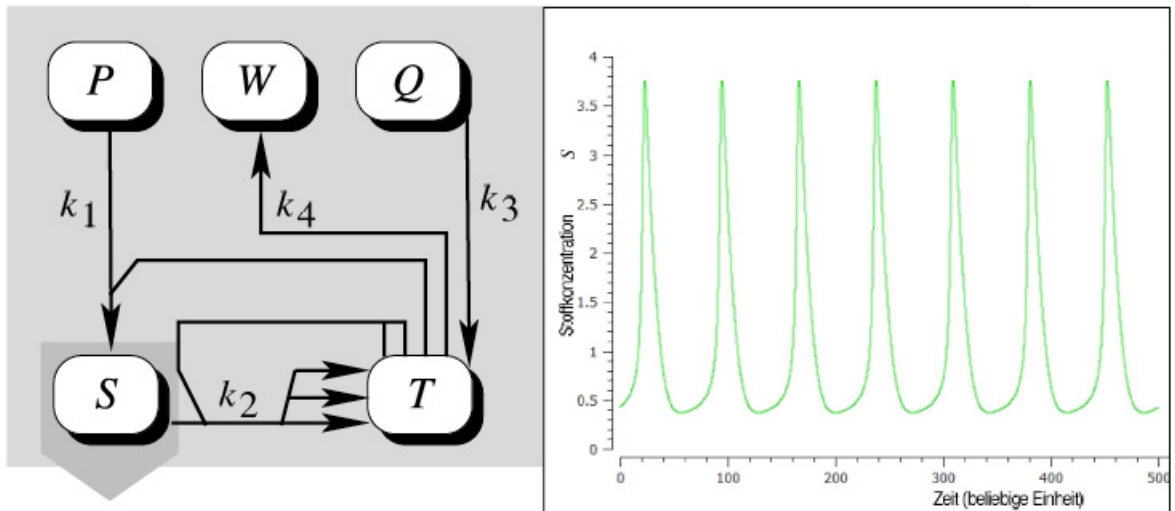


Abbildung 3: Brusselator mit Typischer Ausgabe

Abbildung: T.Hinze: Computer der Natur [2]

Der Goodwin-Oszillator wurde entsprechend Abb: 2 implementiert. Die Substrathemmung bei der Reaktion $Z \rightarrow X$ ist von der Hill-Kinetik abgeleitet. Die Initialkonzentration $[X]$ beträgt 0.4, $[Y] = [Z] = 0$. $k_{X \rightarrow Y} = 0.4 \frac{\text{mol}}{\text{l} \cdot \text{s}}$, $k_{Z \rightarrow X} = 0.5 \frac{\text{mol}}{\text{l} \cdot \text{s}}$, alle anderen Reaktionsgeschwindigkeiten wurden mit $0.1 \frac{\text{mol}}{\text{l} \cdot \text{s}}$ initialisiert. Z wurde als Ausgabespezies verwendet.

2.2 Brusselator

Beim Brusselator handelt es sich um einen Pulsgenerator. Die Konzentration der Ausgabespezies steigt sprunghaft an und fällt eben so schnell auch wieder. Abb: 3 zeigt das typische Ausgangsprofil eines Brusselators sowie die dahinterstehende Reaktionsnetzwerk. Beim Brusselator wird für alle Reaktionen Massenwirkungskinetik angenommen

Abb: 4 zeigt die Implementierung des Brusselators. Es wurden Zuflüsse für P und Q hinzugefügt ($k_P = 0.1 \frac{\text{mol}}{\text{l} \cdot \text{s}}$, $k_Q = 0.08 \frac{\text{mol}}{\text{l} \cdot \text{s}}$). Die Geschwindigkeit der Reaktionen $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = 0.1 \frac{\text{mol}}{\text{l} \cdot \text{s}}$. Als Initialkonzentrationen wurden zugewiesen: $[P] = 2 \text{ mol/l}$, $[Q] = 0.8 \text{ mol/l}$, $[S] = 5 \text{ mol/l}$, $[T] = 2 \text{ mol/l}$ und $[W] = 0 \text{ mol/l}$. T wurde als Ausgabespezies verwendet.

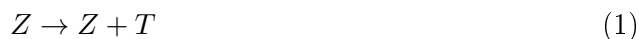
3 Ergebnisse und Diskussion

Name	Reaction	Rate Law
R_1	$P + T \rightarrow S$	Mass action (irreversible)
R_2	$S + 2 * T \rightarrow 3 * T$	Mass action (irreversible)
R_3	$Q \rightarrow T$	Mass action (irreversible)
R_4	$T \rightarrow W$	Mass action (irreversible)
P_in	$\rightarrow P$	Constant flux (irreversible)
Q_in	$\rightarrow Q$	Constant flux (irreversible)

Abbildung 4: Implementierung des Brüsselators in COPASI

2.3 Verknüpfung

Im folgenden wurden die Ausgabespezies der beiden Oszillatoren durch die Reaktionen



verknüpft. Dabei stellt Reaktion 1 die Kopplung vom Goodwin-Oszillator zum Brüsselator her, während Reaktion 2 die Kopplung vom Brüsselator zum Goodwin-Oszillator darstellt. Abb: 5 stellt das resultierende Reaktionsnetzwerk dar.

2.4 Arnold-Zunge

Abschließend wurden die Verknüpften Oszillatoren auf synchronisierte Oszillation geprüft und Arnold-Zungen für die Kopplungsintensitäten 0.01 und 0.001 erzeugt. Kopplungsintensität bezeichnet hier die Geschwindigkeit der Verknüpfungsreaktionen (1) und (2). Da er sich in vorhergehenden Betrachtungen als stabiler erwiesen hatte, wurde nur die Frequenz und Amplitude des Goodwin-Oszillator angepasst, während der Brüsselator unverändert blieb. Das System wurde für 20 Messpunkte jeweils über 10000s in COPASI simuliert. Die ersten 3000s jeder Simulation wurden verworfen, um möglichen Artefakten während des Einschwingens Vorzubeugen. Anschließend wurde mit Hilfe von SciPy's Signal-Prozessing Funktionalitäten jeweils die Frequenz ermittelt und anschließend die Arnold-Zunge generiert. Dazu wurde die Amplitude des Goodwin-Oszillator und das Frequenzverhältnis der ungekoppelten Oszillatoren verwendet. Anschließend wurde geprüft, ob bei gekoppelten Oszillatoren die Schwingungen von [T] und [Z] die gleiche Frequenz aufweisen [3].

3 Ergebnisse und Diskussion

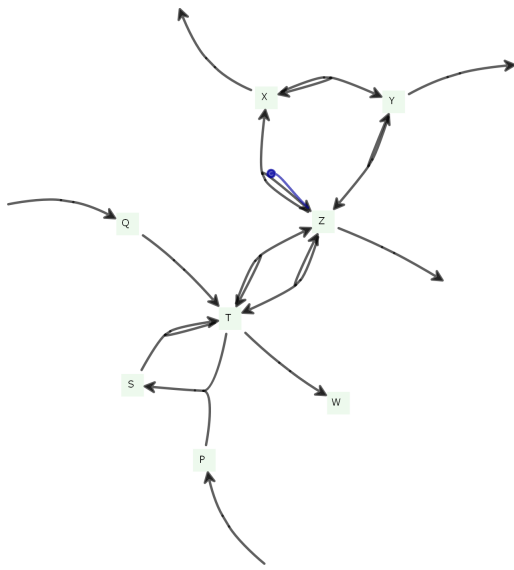


Abbildung 5: Aus der Verknüpfung von Brüsselator und Goodwin-Oszillator entstandenes Reaktionssystem

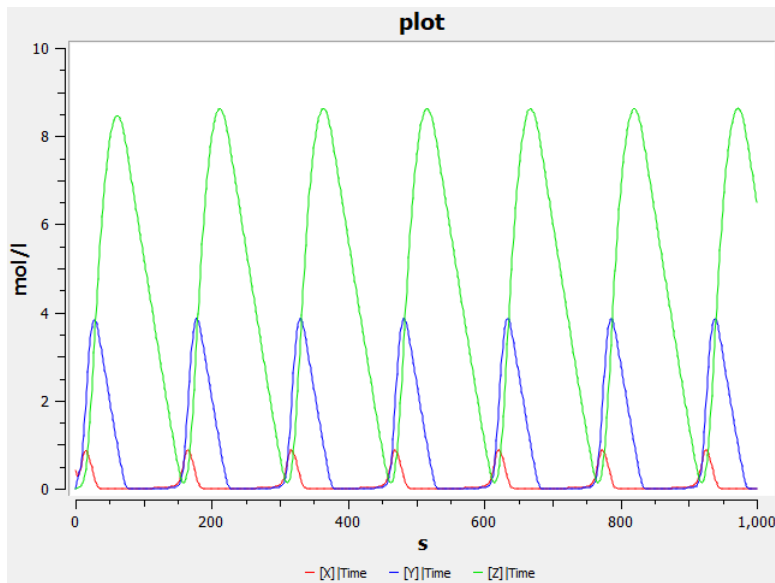


Abbildung 6: Simulationsergebnisse für den unverknüpften Goodwin-Oszillator bei einer Simulation über 1000s. Rot repräsentiert [X], Blau [Y] und Grün [Z]

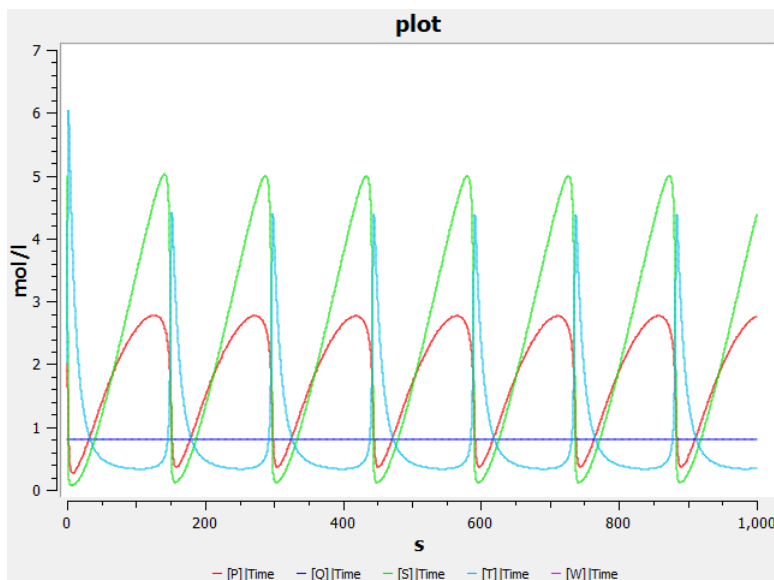


Abbildung 7: Simulationsergebnisse für den unverknüpften Brusselator bei einer Simulation über 1000s. Rot repräsentiert [P], dunkelblau [Q], grün [S], Hellblau [T], [W] ist nicht gezeigt.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Goodwin-Oszillator

Abb 6 zeigt das Schwingungsverhalten des unverknüpften Goodwin-Oszillator bei einer Simulation mit den in 2.1 beschriebenen Reaktionsparametern. Die sinusartige Schwingung von [Z] war gut zu erkennen. Die Amplitude betrug etwa 8,5 mol/l und war deutlich höher als die von [Y] und [X].

3.2 Brusselator

Abb: 7 zeigt zeigt das Schwingungsverhalten des unverknüpften Brusselators bei einer Simulation mit den in 2.2 beschriebenen Reaktionsparametern. Wie man sieht war am Anfang eine Einschwingphase erforderlich. [T] zeigte die erwarteten spikeförmigen Pulse, während [S] und in geringerem Maße [P] sägezahnförmige Oszillationen zeigten. Die Konzentration von [Q] blieb für die gegebenen Parameter konstant. Die Amplitude von [T] war mit ≈ 4 deutlich niedriger als die der Ausgabespezies des Goodwin-Oszillator.

3.3 Verknüpfte Oszillatoren

Abb: 8 zeigt das Schwingungsverhalten der Ausgabespezies [T] und [Z] bei verknüpften Oszillatoren. Die Simulation lief wie bisher über 1000s, die Kopplungsintensität betrug 0.01, die Parameter waren identisch zu den Simulationen mit ungekoppelten Oszillatoren. Erkennbar war die Amplitude beider Ausgabespezies deutlich verringert. Nach etwa 100s

3 Ergebnisse und Diskussion

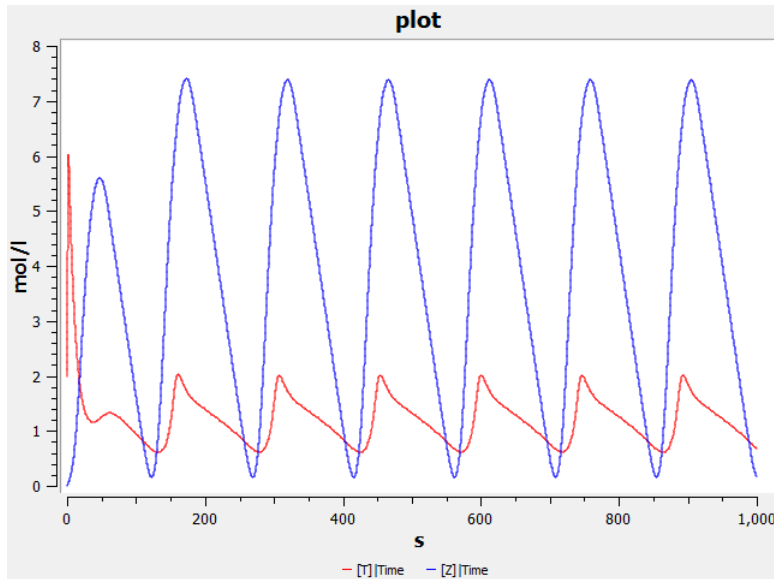


Abbildung 8: Simulationsergebnisse für verknüpfte Oszillatoren bei einer Simulation über 1000s. Rot repräsentiert [T], blau [Z]

Einschwingphase synchronisierten sich beide Ausgabespezies. Dabei war besonders die stark verformte Oszillation von [T] auffällig, allerdings konnte auch ein steilerer Anstieg von [Z] beobachtet werden. Es ist anzunehmen, dass [T] wegen seiner durchschnittlich deutlich niedrigeren Konzentration als [Z] von den Kopplungsreaktionen deutlich stärker beeinflusst wurde als umgekehrt der Fall war. Abzüglich der Einschwingphase blieb die Frequenz beider Ausgabespezies im Vergleich zu den ungekoppelten Oszillatoren konstant.

Bei weiteren Versuchen mit angepassten Frequenzen fiel auf, dass die beiden Oszillatoren einander stabilisieren bzw. destabilisieren können. In einigen Fällen behielt das Gesamtsystem sein Oszillationsverhalten bei, obwohl einer der Oszillatoren (vorallem Brüsselator) es für die gleichen Parameter im ungekoppelten Zustand verloren hatte. Seltener wurde beobachtet, dass das Gesamtsystem nicht oszilliert zeigte, obwohl beide Einzelozeillatoren für diese Parameter oszillierten. Es ist davon auszugehen, dass hier der Goodwin-Ozeillator den Brüsselator stabilisiert, da der Verlust des Schwingverhaltens bei sehr niedriger Amplitude des Goodwin-Ozeillators beobachtet wurde.

Abschließend konnte bei manchen Frequenzkombinationen beobachtet werden, dass die Amplitude einer der Ausgabespezies periodisch schwankte. Diese Schwankungen äußerten sich vor allem in der Höhe der Maxima, die Minima blieben konstant. Der Effekt trat bei starken Frequenzunterschieden auf, wenn für eine gegebene Kopplungsintensität kaum noch/keine Synchronisation mehr erreicht werden konnte.

3 Ergebnisse und Diskussion

Reaktion	Ratenkonstante
Z_{out}	0.1, 0.2, 0.05
Y_{out}	0.15, 0.05, 0.02
X_{out}	0.11, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03
$X \rightarrow Y$	0.6, 0.8, 1.0, 1.3, 1.6, 1.9

Abbildung 9: Parameterwerte für die Reaktionen des Goodwin-Oszillator, die für die Erzeugung der Messpunkte genutzt wurden.

3.4 Arnold-Zungen

Zur Erzeugung der Arnold-Zungen wurden jeweils 20 Messpunkte mit einer Kopplungsintensität von 0.01 und 0.001 erzeugt. Bei einer Kopplungsintensität von 0.05 ging das Schwingungsverhalten des verknüpften Systems verloren, nachdem sich die Amplituden zuvor immer stärker angenähert hatten. Die Messpunkte wurden durch Modifikation von jeweils einem Parameter des Goodwin-Oszillator erzeugt. Modifiziert wurden die Abflussreaktionen sowie die Reaktion $X \rightarrow Y$ (siehe Abb: 9). Leider führte die gewählte Vorgehensweise dazu, dass die meisten der Messpunkte auf einer Linie liegen und die Arnold-Zungen für höhere/niedrigere Amplituden abgeschätzt werden müssen.

Abb: 10 zeigt die Messpunkte und geschätzten Arnold-Zungen für eine Kopplungsintensität von 0.01. Auffällig war das Cluster aus zwei nicht synchronisierten und einem synchronisiertem Messpunkt bei einem Frequenzverhältnis von 1.9. Die Maxima der beiden Ausgabespezies waren bei diesen Frequenzen leicht gegeneinander verschoben und die Simulation endet zwischen den beiden Maxima, was zu unterschiedlichen berechneten Frequenzen führte. Die selbe Ursache war vermutlich auch für den nicht synchronisierten Messpunkt bei einem Frequenzverhältnis 1.1 verantwortlich, auch hier besteht die Abweichung in einem einzigen Peak. Generell lag hier eine starke Kopplung vor, sodass in einem Großteil der getesteten Fälle eine Synchronisation zustande kam. In den Fällen, in denen tatsächlich keine Synchronisation entsteht, lag es häufig daran, dass sich das Verhalten des Brusselators durch die Verknüpfung stark ändert und es zu Frequenzüberlagerungen kam.

Im Gegensatz dazu trat bei einer Kopplungsintensität von 0.001 kaum synchronisierte Oszillation auf. Wie Abb: 11 zeigt, kam es nur bei dem Frequenzverhältnis 1.1 zu einer Synchronisation. In allen anderen Fällen lagen die Frequenzen der beiden Ausgabespezies weit auseinander. In vielen Fällen konnte hier die in 3.3 beschriebene Schwankung der Maxima beobachtet werden. Vermutlich ist die Kopplungsintensität in diesem Fall zu schwach, um bei großen Frequenzunterschieden zu einer Synchronisation zu führen. Es war allerdings auffällig, dass die Messpunkte mit Synchronisation bei einem Frequenzverhältnis von 1.1 lagen, während Messpunkte näher an der Frequenzidentität keine Synchronisation erreichten. In diesem Fall unterschieden sich auch die resultierenden Frequenzen so stark, dass nicht von einem Fehler durch den Versuchsaufbau auszugehen war

3 Ergebnisse und Diskussion

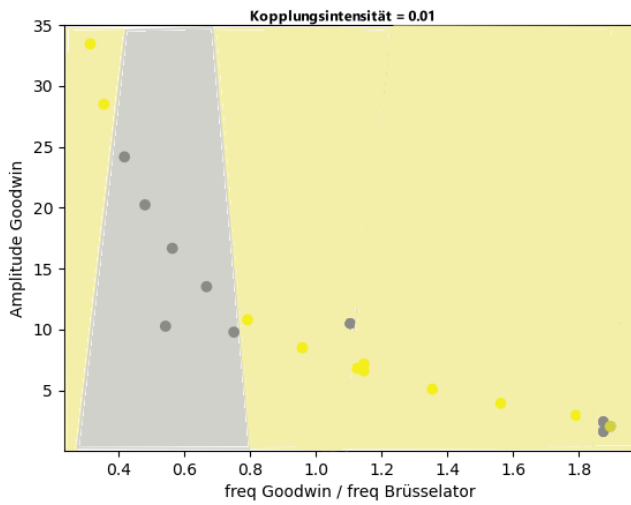


Abbildung 10: Arnold-Zungen für Kopplungsintensität = 0.01. Gelbe Punkte bedeuten Synchronisation, graue keine Synchronisation. Gelb durchscheinend die abgeschätzten Arnold-Zungen

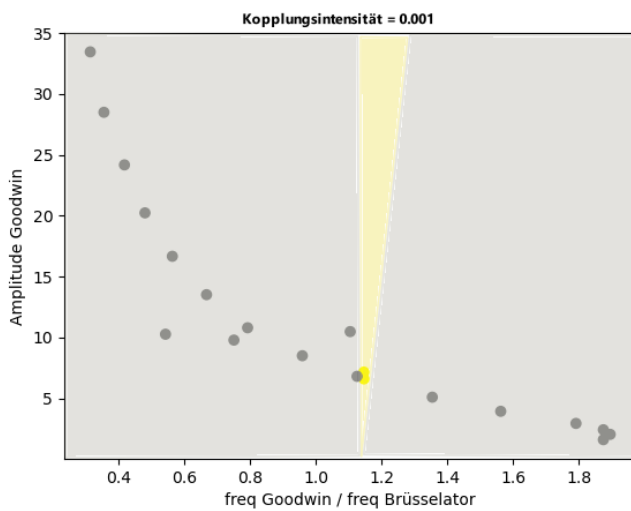


Abbildung 11: Arnold-Zungen für Kopplungsintensität = 0.001. Gelbe Punkte bedeuten Synchronisation, graue keine Synchronisation. Gelb durchscheinend die abgeschätzten Arnold-Zungen

4 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden ein Goodwin-Oszillator und ein Brüsselator erstellt und erfolgreich gekoppelt. Es wurde gezeigt, dass die Kopplungsintensität einen großen Einfluss auf das Zustandekommen von synchronisierter Oszillation hat. Bei hoher Kopplungsintensität war eine Synchronisation in den meisten untersuchten Fällen möglich, bei niedriger Kopplungsintensität nur in einem engen Frequenzbereich. Weiterhin zeigte sich, dass die Kopplung die gekoppelten Oszillatoren je nach Parameterwahl stabilisieren oder destabilisieren kann. Abschließend wurde gezeigt, dass sich die Kopplung stark auf das Oszillationsverhalten der gekoppelten Oszillatoren auswirken kann.

Literatur

- [1] S. Hoops, R. Gauges, C. Lee, J. Pahle, N. Simus, M. Singhal, L. Xu, P. Mendes, and U. Kummer, "Copasi - a complex pathway simulator," *Bioinformatics*, vol. 22, pp. 3067–3074, 12 2006.
- [2] T. Hinze, *Computer der Natur*. 2013.
- [3] E. W. Weisstein, "Arnold tongue."

Abbildungsverzeichnis

1	Goodwin-Oszillator mit typischer Ausgabe Abbildung: T.Hinze: Computer der Natur [2]	3
2	Implementierung des Goodwin-Oszillators in COPASI	3
3	Brüsselator mit Typischer Ausgabe Abbildung: T.Hinze: Computer der Natur [2]	4
4	Implementierung des Brüsselators in COPASI	5
5	Aus der Verknüpfung von Brüsselator und Goodwin-Oszillator entstandenes Reaktionssystem	6
6	Simulationsergebnisse für den unverknüpften Goodwin-Oszillator bei einer Simulation über 1000s. Rot repräsentiert [X], Blau [Y] und Grün [Z]	6
7	Simulationsergebnisse für den unverknüpften Brüsselator bei einer Simulation über 1000s. Rot repräsentiert [P], dunkelblau [Q], grün [S], Hellblau [T], [W] ist nicht gezeigt.	7
8	Simulationsergebnisse für verknüpfte Oszillatoren bei einer Simulation über 1000s. Rot repräsentiert [T], blau [Z]	8
9	Parameterwerte für die Reaktionen des Goodwin-Oszillator, die für die Erzeugung der Messpunkte genutzt wurden.	9
10	Arnold-Zungen für Koplungsintensität = 0.01. Gelbe Punkte bedeuten Synchronisation, graue keine Synchronisation. Gelb durchscheinend die abgeschätzten Arnold-Zungen	10

Abbildungsverzeichnis

11 Arnold-Zungen für Kopplungsintensität = 0.001. Gelbe Punkte bedeuten Synchronisation, graue keine Synchronisation. Gelb durchscheinend die abgeschätzten Arnold-Zungen 10