

Quasi-Integrals and the Origin of Bursting pH Oscillations in an Enzyme Model System

Dipl. Phys. Ronny Straube

Deutsche Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist in der Theorie dynamischer Systeme angesiedelt. Sie befasst sich einerseits mit der Modellreduktion komplexer (bio-)chemischer Reaktionsnetzwerke, wobei die wesentlichen dynamischen Eigenschaften der ursprünglichen Systeme weitestgehend erhalten werden sollen und andererseits mit einer Untersuchung über den Ursprung burstartiger Oszillationen im Hämin-Wasserstoffperoxid-Sulfit-Reaktionssystem (Hämin-System). Das Hämin-System ist ein so genanntes minimales Ein-Enzym-Modell-System, das nur aus einem Enzym-Modellkomplex (Hämin) und seinen Substraten besteht. Es gehört zu einer Familie von pH Oszillatoren, die periodische Änderungen des pH Wertes in ihrer Umgebung hervorrufen können, was im Weiteren zur Änderung physiologischer Parameter wie der Permeabilität von Membranen oder der Aktivität anderer Enzyme führen kann. Somit besitzt das Hämin-System als pH Oszillator eine gewisse biologische Bedeutung, insbesondere da der Enzym-Modellkomplex Hämin in ähnlicher Form in vielen natürlich vorkommenden Enzymen vorhanden ist.

Neben einfachen periodischen Oszillationen wurden im Hämin-System experimentell auch sogenannte burstartige Oszillationen beobachtet. Letztere sind periodische Zyklen, innerhalb derer einer gewissen Anzahl an Oszillationen großer Amplitude, eine im Allgemeinen davon verschiedene Anzahl an Oszillationen kleinerer Amplitude folgen. Wegen ihrer typischen Wellenform mit abwechselnd großen und kleinen Amplituden jeweils unterschiedlicher Frequenz werden sie oft mit Signalübertragungsvorgängen in zellulären Netzwerken in Verbindung gebracht und besitzen deshalb potentiell eine gewisse physiologische Bedeutung.

Entsprechend ihrer thematischen Ausrichtung, ist die vorliegende Arbeit in zwei Teile gegliedert, die durch einen Anhang ergänzt werden.

Im ersten Teil wird die Methode der *Quasi-Integrale* beispielhaft anhand des Hämin-Systems entwickelt. Diese Methode ist numerischer Art und dient dem Auffinden langsamer invarianter Mannigfaltigkeiten in Systemen gewöhnlicher nichtlinearer Differentialgleichungen, welche häufig zum Modellieren räumlich homogener chemischer Reaktionsnetzwerke verwendet werden. Sie erweist sich insbesondere bei realistischen und deshalb meistens höherdimensionalen Systemen von Vorteil, da jene analytischen Methoden im Allgemeinen nicht mehr zugänglich sind.

Die Existenz langsamer Mannigfaltigkeiten ist charakteristisch für dissipative Systeme, in denen sich die Zustände auf zwei stark unterschiedlichen Zeitskalen entwickeln. Um diese zu finden, prüfen wir systematisch, ob Verhältnisse bestimmter Komponenten des Reaktionsgeschwindigkeitsvektors, welche die nichtlineare Kinetik der Elementarreaktionen beschreiben, entlang der durch numerische Integrationsroutinen gewonnenen Lösungskurven einen annähernd konstanten Wert annehmen. Jedem annähernd konstanten Verhältnis entspricht ein Quasi-Integral und damit eine langsame Mannigfaltigkeit. Letztere sind durch algebraische Gleichungen gegeben und können im Folgenden dazu benutzt werden, die Dimension des ursprünglichen Differentialgleichungssystems und damit die Anzahl dynamischer Freiheitsgrade um die Anzahl gefundener Quasi-Integrale zu verringern. Dieses Vorgehen wird durch die Theorie singulär gestörter Systeme motiviert, deren Grundideen wir zu Beginn des ersten Teiles der Arbeit kurz darstellen, um im Anschluss daran auch den Bezug zu den Quasi-Integralen aufzuzeigen.

Die Dynamik des Hämin-Systems wird aufbauend auf einem experimentell gut bestätigten Reaktionsmechanismus durch ein 6-dimensionales gewöhnliches Differentialgleichungssystem modelliert. Die Methode der Quasi-Integrale liefert in Anwendung auf das Hämin-System die Existenz einer langsamen Mannigfaltigkeit. Diese wird, unter Berücksichtigung zweier Massen-Erhaltungsgrößen, zur Reduktion des ursprünglich 6-dimensionalen Systems auf ein Drei-Variablen-Modell benutzt. Im Folgenden vergleichen wir die dynamischen Eigenschaften beider Systeme auf der Grundlage ihrer lokalen Bifurkationen, die als quantitatives Maß für die topologische Äquivalenz beider Systeme angesehen werden können. Dazu berechnen wir mit Hilfe numerischer Kontinuationsroutinen Ein- und Zwei-Parameter Bifurkationsdiagramme, die für beide Systeme praktisch identisch sind.

Im zweiten Teil der Arbeit untersuchen wir den Ursprung der burstartigen Oszillationen im Hämin-System in seiner 3-dimensionalen Approximation.

Dazu benutzen wir eine von Rinzel und Ermentrout entwickelte Methode, bei der eine langsame dynamische Variable als quasi-statischer Bifurkationsparameter für das restliche, sich auf einer schnelleren Zeitskala entwickelnde Untersystem fungiert. In Abhängigkeit vom aktuellen Wert der langsamen Variablen gibt es unterschiedliche anziehende Zustände im schnellen Untersystem, denen die Trajektorien des 3-dimensionalen Flusses folgen, was ein geometrisches Verständnis des Flusses im Phasenraum ermöglicht. Insbesondere läßt sich der das Bursting-Verhalten charakterisierende Mechanismus nach einem von Izhikevich vorgeschlagenen Schema durch gewisse Bifurkationen im schnellen Untersystem erklären, die zum Entstehen und Verschwinden der burstartigen Oszillationen führen.

Entsprechend diesem Schema, zeigt das Hämin-System an einem fest gewählten Satz von Parameterwerten, so genanntes SubHopf/Fold-Cycle Bursting, da eine subkritische Hopf-Bifurkation zusammen mit einer Saddle-Knoten Bifurkation periodischer Lösungen, die für dicht benachbarte Werte der langsamen Variablen im schnellen Untersystem auftreten, für das Bursting-Verhalten des Hämin-Systems verantwortlich sind.

Durch eine systematische Zwei-Parameter-Bifurkationsanalyse des schnellen Untersystems, die in dieser Form bisher noch nicht benutzt worden zu sein scheint, finden wir einen Übergang im Bursting-Verhalten des Hämin-Systems von einem sogenannten SubHopf/Fold-Cycle Burster zu einem Fold/SubHopf Burster entsprechend der Klassifikation von Izhikevich. Solche Übergänge im Bursting-Verhalten in Abhängigkeit von äusseren Parametern können von physiologischer Bedeutung sein.

Schließlich untersuchen wir mit der von Rinzel und Ermentrout entwickelten Analysemethode den Phasenfluß auf einem 2-Torus im Hämin-System und finden dadurch eine Erklärung für den Ursprung quasi-periodischen Verhaltens in diesem System, die auch für andere dynamische Systeme mit ähnlichen Tori von Bedeutung sein sollte.