

Systemische Betrachtung circadianer Uhren

Capturing Circadian Clocks from a Systems Point of View

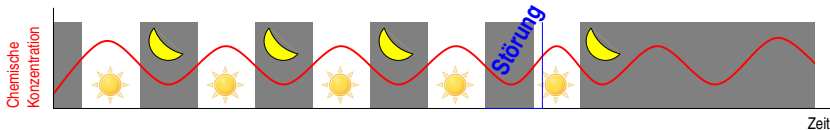
Thomas Hinze Mathias Schumann

Friedrich-Schiller-Universität Jena
Lehrstuhl Bioinformatik an der
Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät

thomas.hinze@uni-jena.de
ms.schumann@web.de

Circadiane Uhr

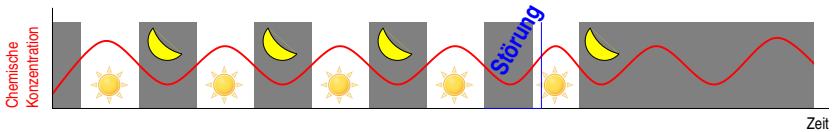
- ungedämpfte biochemische Oszillation
- Periode von *etwa* 24 Stunden, die auch unter konstanten Umweltbedingungen aufrechterhalten wird (z.B. bei permanenter Dunkelheit)
- Temperaturkompensation im physiologischen Bereich
- Fähigkeit zur Anpassung an externe Stimuli (Entrainment) (z.B. Hell-Dunkel-Rhythmen)
- Reaktionssysteme mit mindestens einer Rückkopplung



⇒ biologische Frequenzregelkreise

Circadiane Uhr

- ungedämpfte biochemische Oszillation
- Periode von *etwa* 24 Stunden, die auch unter konstanten Umweltbedingungen aufrechterhalten wird (z.B. bei permanenter Dunkelheit)
- Temperaturkompensation im physiologischen Bereich
- Fähigkeit zur Anpassung an externe Stimuli (Entrainment) (z.B. Hell-Dunkel-Rhythmen)
- Reaktionssysteme mit mindestens einer Rückkopplung



⇒ **biologische Frequenzregelkreise**

Bedeutung chronobiologischer Forschung als Grundlagenwissenschaft

- Rolle circadianer Uhren in Modellen der Systembiologie
- circadiane Uhren als eine mögliche universelle Eigenschaft irdischen Lebens
- Annahme vielfältiger evolutionärer Ursprünge

in der Bionik

- hohe Präzision und Robustheit von Biooszillatoren
- zuverlässige Regelkreise
- Trigger für nachgeschaltete Prozesse

in der Wirtschaft

- volkswirtschaftliche Schäden durch menschliches Versagen bei Tätigkeiten gegen den Biorhythmus

in der Medizin

- Schichtarbeiter-Syndrom, Schlafstörungen, Folgeerkrankungen, . . .

Bedeutung chronobiologischer Forschung als Grundlagenwissenschaft

- Rolle circadianer Uhren in Modellen der Systembiologie
- circadiane Uhren als eine mögliche universelle Eigenschaft irdischen Lebens
- Annahme vielfältiger evolutionärer Ursprünge

in der Bionik

- hohe Präzision und Robustheit von Biooszillatoren
- zuverlässige Regelkreise
- Trigger für nachgeschaltete Prozesse

in der Wirtschaft

- volkswirtschaftliche Schäden durch menschliches Versagen bei Tätigkeiten gegen den Biorhythmus

in der Medizin

- Schichtarbeiter-Syndrom, Schlafstörungen, Folgeerkrankungen, . . .

Bedeutung chronobiologischer Forschung als Grundlagenwissenschaft

- Rolle circadianer Uhren in Modellen der Systembiologie
- circadiane Uhren als eine mögliche universelle Eigenschaft irdischen Lebens
- Annahme vielfältiger evolutionärer Ursprünge

in der Bionik

- hohe Präzision und Robustheit von Biooszillatoren
- zuverlässige Regelkreise
- Trigger für nachgeschaltete Prozesse

in der Wirtschaft

- volkswirtschaftliche Schäden durch menschliches Versagen bei Tätigkeiten gegen den Biorhythmus

in der Medizin

- Schichtarbeiter-Syndrom, Schlafstörungen, Folgeerkrankungen, . . .

Bedeutung chronobiologischer Forschung als Grundlagenwissenschaft

- Rolle circadianer Uhren in Modellen der Systembiologie
- circadiane Uhren als eine mögliche universelle Eigenschaft irdischen Lebens
- Annahme vielfältiger evolutionärer Ursprünge

in der Bionik

- hohe Präzision und Robustheit von Biooszillatoren
- zuverlässige Regelkreise
- Trigger für nachgeschaltete Prozesse

in der Wirtschaft

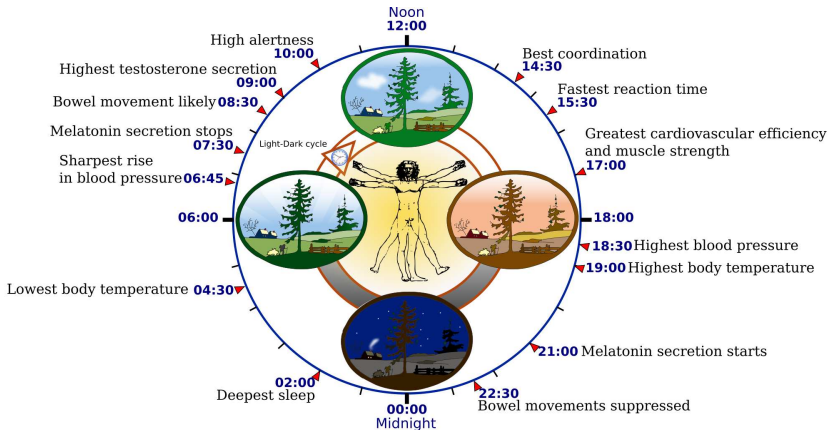
- volkswirtschaftliche Schäden durch menschliches Versagen bei Tätigkeiten gegen den Biorhythmus

in der Medizin

- Schichtarbeiter-Syndrom, Schlafstörungen, Folgeerkrankungen, . . .

Circadiane Uhren steuern biologische Prozesse

Beispiel: menschlicher Biorhythmus

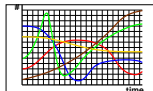
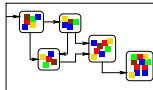
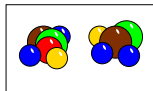
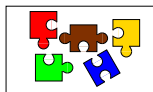


Quelle: www.wikipedia.org

Gliederung

Systemische Betrachtung circadianer Uhren

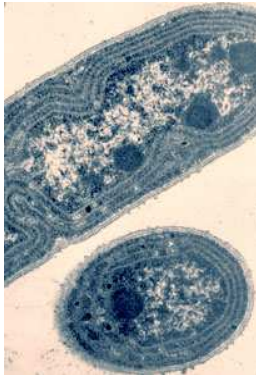
1. Ein stringbasiertes Modell für den KaiABC-Oszillator, ein Zellsignalnetzwerk mit molekularer Strukturdynamik
2. Synchronisation circadianer Uhren an den Beispielen Repressilatorkopplung und suprachiasmaler Nukleus (SCN)
3. Circadiane Uhren als Frequenzregelkreise mit Nachlaufsynchronisation (PLL)
4. Diskussion: Ideen für weiterführende gemeinsame Projekte



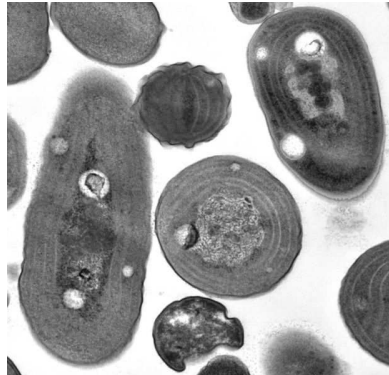
1	0	0	1	1	0	0
0	1	1	0	0	1	0
1	0	1	1	0	1	0
1	0	0	1	0	0	1

Cyanobacterium *Synechococcus elongatus*

“Simplest cells known to exhibit circadian phenomena”



www.genome.jgi-psf.org

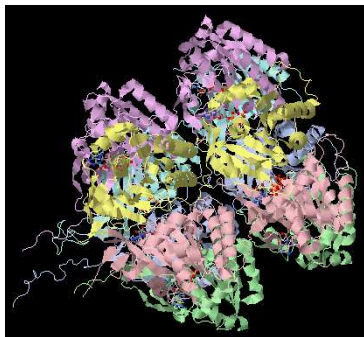
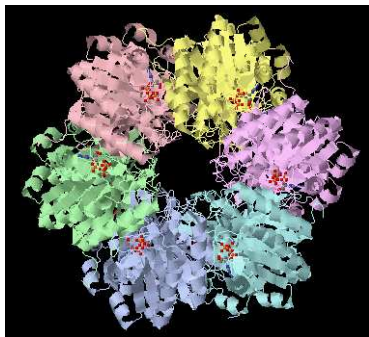


1 μm www.wikipedia.org

Prokaryotisches autotrophes Picoplankton in tropischen Gewässern, Genom: 2.4 ... 2.7 Mbp

Hauptkomponente der circadianen Uhr: Protein KaiC

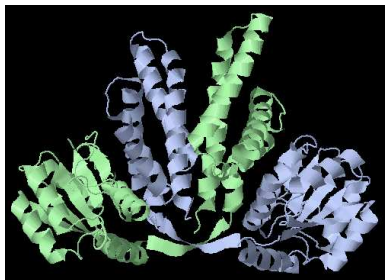
- Homohexamer (“double doughnut”) mit 12 ATPs
- Proteinkinase (Transferase), Länge: 519 Aminosäuren



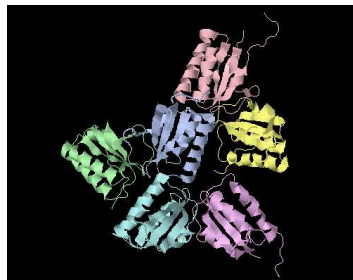
PDB Protein Data Bank, ID: 2gbl, www.rcsb.org/pdb

Triggerproteine KaiA und KaiB

- molekulare Funktion: Bindungsprotein
- KaiA: 289 Aminosäuren
- KaiB: 108 Aminosäuren

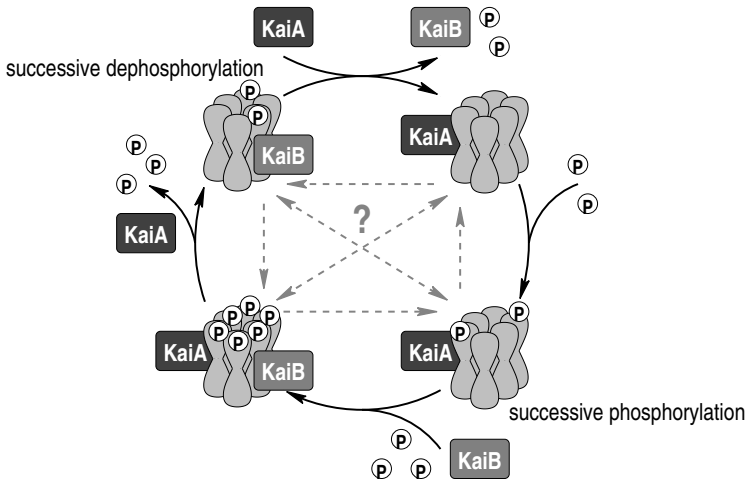


KaiA protein structure from PDB Protein Data Bank, ID: 1r8j
www.rcsb.org/pdb



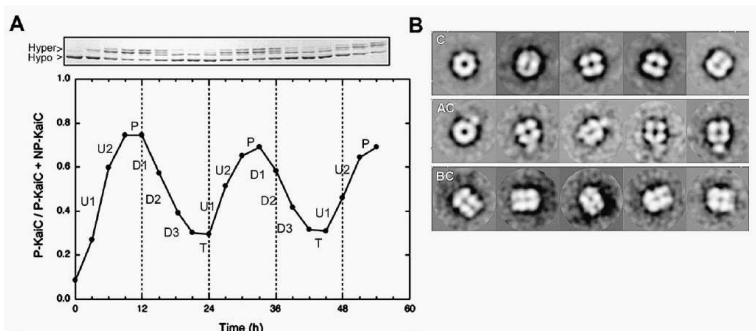
KaiB protein structure from PDB Protein Data Bank, ID: 2qke

KaiABC-Oszillator: Reaktionszyklus



unvollständige Informationen über
zyklusverkürzende Rückkopplungen

KaiABC-Oszillationsverhalten



(A) PAGE-Gel und Periodenabschnitte: U1, U2 (upward), P (peak), D1, D2, D3 (descent), T (trough)

(B) elektronenmikroskopische Aufnahmen von KaiC (C) und den Komplexen KaiA•KaiC (AC), KaiB•KaiC (BC)

T. Mori, D.R. Williams, M.O. Byrne, X. Qin, M. Egli, H.S. Mchaourab, P.L. Stewart, C.H. Johnson. Elucidating the Ticking of an In Vitro Circadian Clockwork. *PLoS Biology* **5(4)**:841–853, 2007, doi: 10.1371/journal.pbio.0050093

Ein stringbasiertes Termersetzungsmodell (Auszug)

$$\begin{aligned} \Pi_{KaiABC} &= (V, R_1, \dots, R_{17}, f_1, \dots, f_{17}, A, C, \Delta\tau) \\ V &= \{A, B, C\} \cup \dots \text{.identifiers of proteins KaiA, KaiB, KaiC} \\ &\quad \{0, 1, 2, 3, 4, 5, 6\} \dots \text{.number of attached phosphates} \\ R_1 &= C\# \neg A\#B\#0 + A \longrightarrow C\#A\# \neg B\#1 + B \\ R_2 &= C\#A\# * \#1 + A \longrightarrow C\#A\# * \#2 + A \\ R_3 &= C\#A\# * \#2 + A \longrightarrow C\#A\# * \#3 + A \\ R_4 &= C\#A\# * \#3 + A \longrightarrow C\#A\# * \#4 + A \\ R_5 &= C\#A\# * \#4 + A \longrightarrow C\#A\# * \#5 + A \\ R_6 &= C\#A\# \neg B\#5 + B \longrightarrow C\# \neg A\#B\#6 + A \\ R_7 &= C\# * \#B\#6 + B \longrightarrow C\# * \#B\#5 + B \\ R_8 &= C\# * \#B\#5 + B \longrightarrow C\# * \#B\#4 + B \\ R_9 &= C\# * \#B\#4 + B \longrightarrow C\# * \#B\#3 + B \\ R_{10} &= C\# * \#B\#3 + B \longrightarrow C\# * \#B\#2 + B \\ R_{11} &= C\# * \#B\#2 + B \longrightarrow C\# * \#B\#1 + B \\ R_{12} &= C\# * \#B\#1 + B \longrightarrow C\# * \#B\#0 + B \\ R_{13} &= C\# \neg A\#B\#\# + A \longrightarrow C\#A\# \neg B\#\# + B \\ R_{14} &= C\#A\# \neg B\#\# + B \longrightarrow C\# \neg A\#B\#\# + A \\ R_{15} &= A \longrightarrow \emptyset \quad R_{16} = B \longrightarrow \emptyset \quad R_{17} = C\# * \# * \# * \# \longrightarrow \emptyset \end{aligned}$$

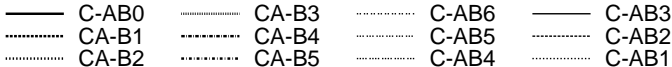
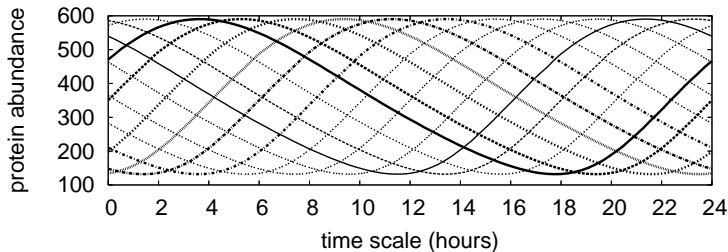
diskretisierte Michaelis-Menten Kinetik, jeder Reaktionsregel zugeordnet

T. Hinze, T. Lenser, G. Escuela, I. Heiland, S. Schuster. Modelling Signalling Networks with Incomplete Information about Protein Activation States: A P System Framework of the KaiABC Oscillator.

Lecture Notes in Computer Science **5957**:316-334, Springer Verlag, 2010



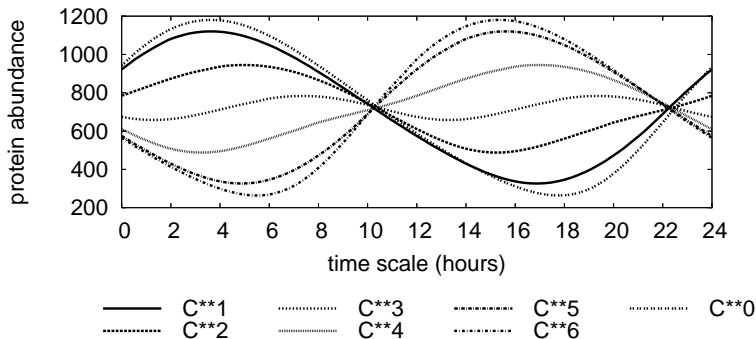
Simulationsergebnisse: Einzelne KaiABC-Komplexe



Zeitverlauf aller 12 spezifischen KaiABC-Komplexe. Kinetische Parameter und initiale Molekülanzahlen wurden auf eine Periode von ≈ 24 Stunden ausgerichtet sowie auf Symmetrie zwischen den einzelnen Oszillationen.

T. Hinze, T. Lenser, G. Escuela, I. Heiland, S. Schuster. Modelling Signalling Networks with Incomplete Information about Protein Activation States: A P System Framework of the KaiABC Oscillator. Lecture Notes in Computer Science **5957**:316-334, Springer Verlag, 2010

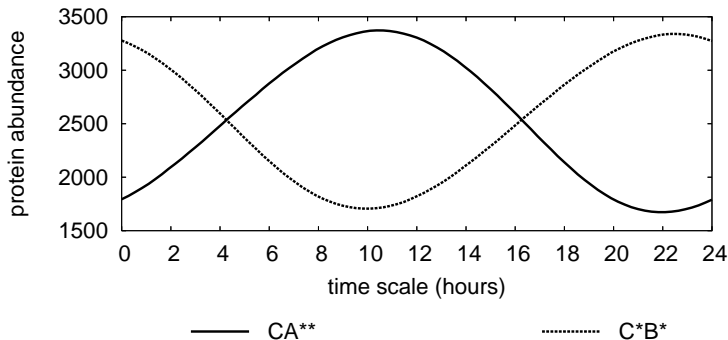
Zusammengefasst nach Phosphorylierungsniveau



Zeitverlauf von KaiABC-Komplexen, zusammengefasst nach der Anzahl angelagerter Phosphate zwischen 0 und 6.

T. Hinze, T. Lenser, G. Escuela, I. Heiland, S. Schuster. Modelling Signalling Networks with Incomplete Information about Protein Activation States: A P System Framework of the KaiABC Oscillator. Lecture Notes in Computer Science **5957**:316-334, Springer Verlag, 2010

Zusammengefasst nach Komplexbildung mit KaiA und KaiB

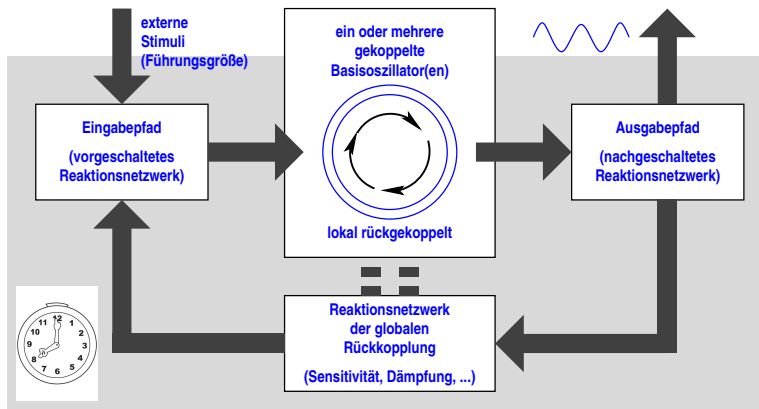


Zeitverlauf von KaiABC-Komplexen, zusammengefasst nach der Anlagerung von KaiA bzw. KaiB an KaiC.

T. Hinze, T. Lenser, G. Escuela, I. Heiland, S. Schuster. Modelling Signalling Networks with Incomplete Information about Protein Activation States: A P System Framework of the KaiABC Oscillator. Lecture Notes in Computer Science **5957**:316-334, Springer Verlag, 2010



Allgemeine Prinzipskizze einer circadianen Uhr



Basierend auf M.J. Gardner et al. How plants tell the time. Review in Biochem. J. 397:15-24, 2006

Entrainment vs. Synchronisation

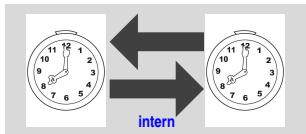
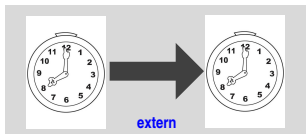
Entrainment

- oszillierendes Ausgangssignal passt sich externem Stimulus an, ohne auf ihn rückzuwirken

Synchronisation

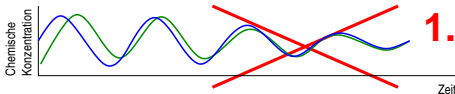
- intern: oszillierende Ausgangssignale gleichen sich einander an
- extern: Entrainment (externer Stimulus z.B. von Mutteruhr)

⇒ **Entrainment aufgefasst als Spezialfall von Synchronisation**



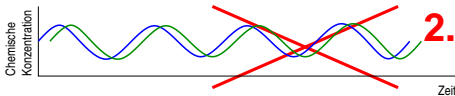
Synchronisation circadianer Uhren: Anforderungen

1. **ungedämpfte Oszillation** \implies Jacobi-Matrix-Eigenwerte



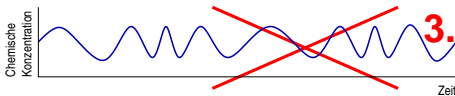
2. **asymptotische oder totale Angleichung**

\implies Angleichung nach endlicher Zeit t_{sync} innerhalb beliebig klein wählbarer ε -Umgebung

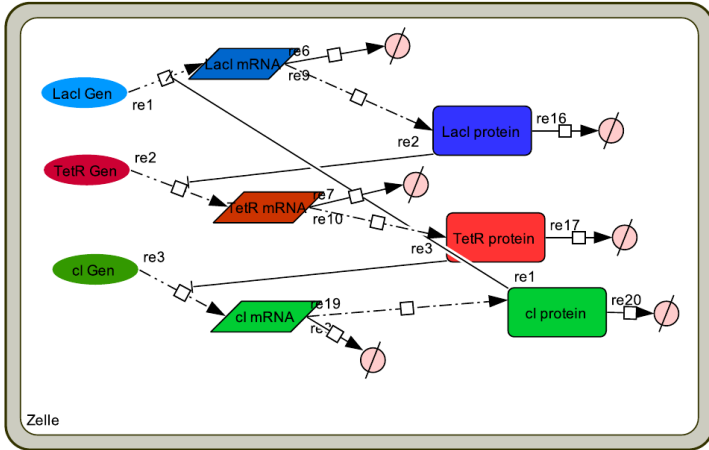


3. **resultierende Oszillation ab t_{sync} mit genau einer Frequenz (monofrequential)**

\implies FFT / Fourieranalyse



Repressilator als Genregulationsnetzwerk



Basierend auf M.B. Elowitz, S. Leibler. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. Nature **403**:335-338, 2000

Grafik: M. Schumann. Ergänzendes Material zur Diplomarbeit Uhrensynchronisationsmechanismen in biologischen und technischen verteilten Systemen: eine vergleichende Studie, FSU Jena, 2010

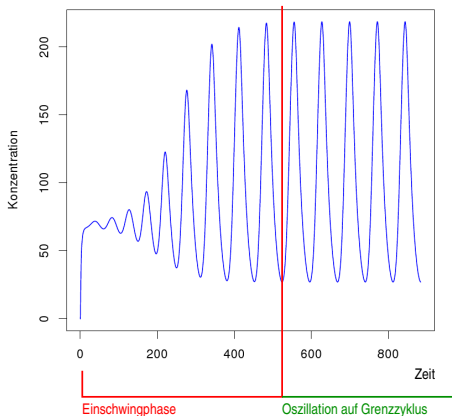
Reaktionskinetik beschreibt dynamisches Verhalten

$$\begin{aligned} \frac{d [\text{LacI_Protein}]}{d t} &= k_{tl} \cdot \text{LacI_mRNA} - k_{d_prot} \cdot \text{LacI_Protein} \\ \frac{d [\text{TetR_Protein}]}{d t} &= k_{tl} \cdot \text{TetR_mRNA} - k_{d_prot} \cdot \text{TetR_Protein} \\ \frac{d [\text{cI_Protein}]}{d t} &= k_{tl} \cdot \text{cI_mRNA} - k_{d_prot} \cdot \text{cI_Protein} \\ \frac{d [\text{LacI_mRNA}]}{d t} &= a_{0_tr} + \frac{a_{tr} \cdot KM^n}{KM^n + cI_Protein} - k_{tl} \cdot \text{LacI_mRNA} \\ &\quad - k_{d_mRNA} \cdot \text{LacI_mRNA} \\ \frac{d [\text{TetR_mRNA}]}{d t} &= a_{0_tr} + \frac{a_{tr} \cdot KM^n}{KM^n + \text{LacI_Protein}} - k_{tl} \cdot \text{TetR_mRNA} \\ &\quad - k_{d_mRNA} \cdot \text{TetR_mRNA} \\ \frac{d [\text{cI_mRNA}]}{d t} &= a_{0_tr} + \frac{a_{tr} \cdot KM^n}{KM^n + \text{TetR_Protein}} - k_{tl} \cdot \text{cI_mRNA} \\ &\quad - k_{d_mRNA} \cdot \text{cI_mRNA} \end{aligned}$$

M.B. Elowitz, S. Leibler. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators.
Nature **403**:335-338, 2000

Dynamisches Verhalten des Repressilators

TetR-Proteinoszillation des Repressilatorsystems

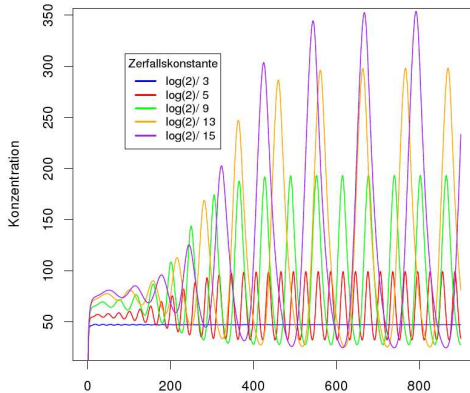


Initialisierung der Anfangskonzentrationen auf Grenzyklus vermeidet Einschwingphase

⇒ Einfluss der Einschwingphase auf Synchronisation eliminieren

Repressilator: Beeinflussung der Oszillationsfrequenz

TetR-Proteinoszillation des Repressilatorsystems für diverse Proteinhalbwertszeiten (versch. Frequenzen)

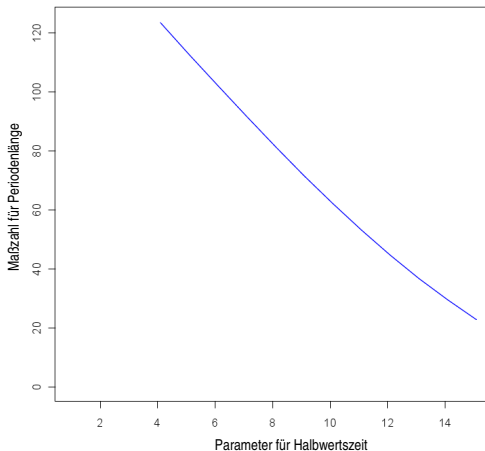


Halbwertszeit als globaler Parameter, der multiplikativ in die Ratenkonstanten aller Proteinzerfallsreaktionen eingeht

Grafik: M. Schumann. Ergänzendes Material zur Diplomarbeit Uhrensynchronisationsmechanismen in biologischen und technischen verteilten Systemen: eine vergleichende Studie, FSU Jena, 2010



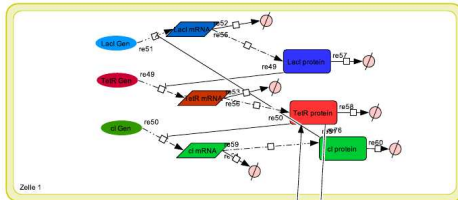
Übertragungskennlinie



- annähernd linear, jedoch exponentieller Anstieg bei kleineren Halbwertszeiten
- spezifizierbare maximale Halbwertszeit, dann gedämpfte Oszillation

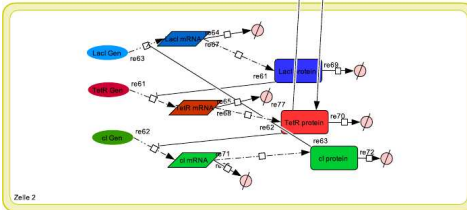
Grafik: M. Schumann. Ergänzendes Material zur Diplomarbeit Uhrensynchronisationsmechanismen in biologischen und technischen verteilten Systemen: eine vergleichende Studie, FSU Jena, 2010

Repressilatorkopplung: interne Synchronisation



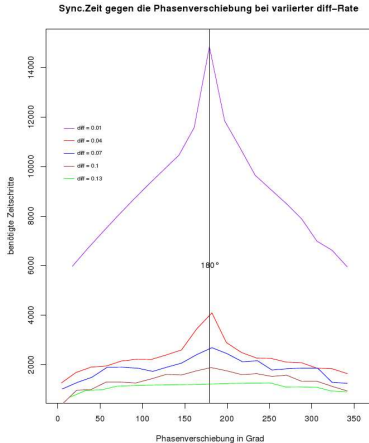
bidirektionale Diffusionsprozesse
gleicher Intensität zwingen
Repressilatoren zur Synchronisation

diff
Diffusionsparameter
lineare Kinetik



Grafik: M. Schumann. Ergänzendes Material zur Diplomarbeit Uhrensynchronisationsmechanismen in biologischen und technischen verteilten Systemen: eine vergleichende Studie, FSU Jena, 2010

Repressilatorkopplung: Phasensynchronisation



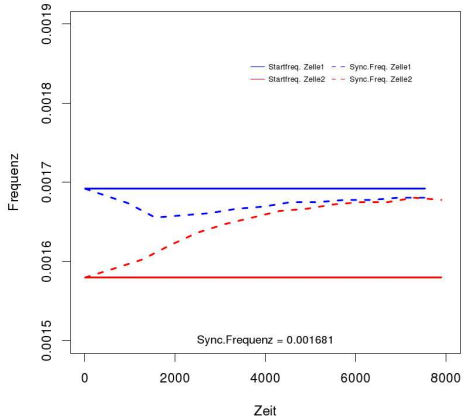
beliebige initiale Phasenverschiebungen synchronisierbar

Grafik: M. Schumann. Ergänzendes Material zur Diplomarbeit Uhrensynchronisationsmechanismen in biologischen und technischen verteilten Systemen: eine vergleichende Studie, FSU Jena, 2010



Repressilatorkopplung: Frequenzsynchronisation

diff=0.01



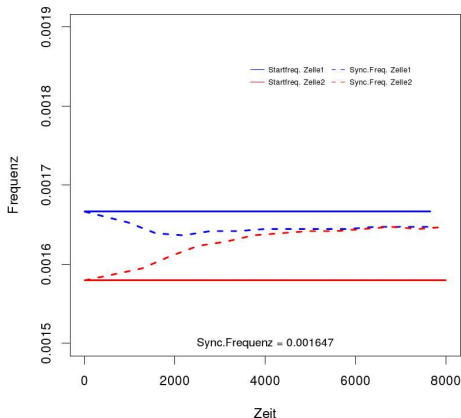
Halbwertszeiten: Zelle 1: 9,0, Zelle 2: 9,5

Grafik: M. Schumann. Ergänzendes Material zur Diplomarbeit Uhrensynchronisationsmechanismen in biologischen und technischen verteilten Systemen: eine vergleichende Studie, FSU Jena, 2010



Repressilatorkopplung: Frequenzsynchronisation

diff=0.01

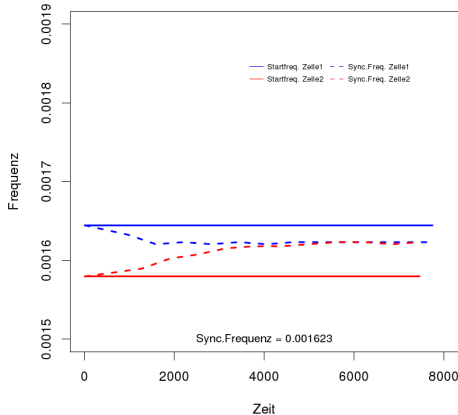


Halbwertszeiten: Zelle 1: 9,1, Zelle 2: 9,5

Grafik: M. Schumann. Ergänzendes Material zur Diplomarbeit Uhrensynchronisationsmechanismen in biologischen und technischen verteilten Systemen: eine vergleichende Studie, FSU Jena, 2010

Repressilatorkopplung: Frequenzsynchronisation

diff=0.01



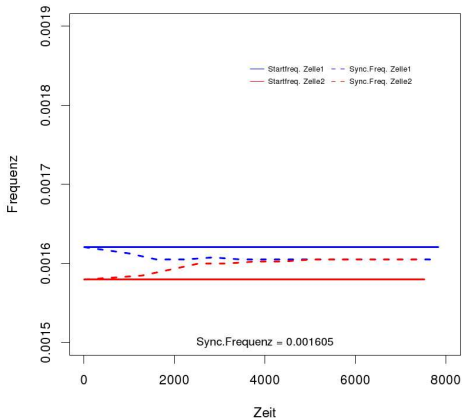
Halbwertszeiten: Zelle 1: 9,2, Zelle 2: 9,5

Grafik: M. Schumann. Ergänzendes Material zur Diplomarbeit Uhrensynchronisationsmechanismen in biologischen und technischen verteilten Systemen: eine vergleichende Studie, FSU Jena, 2010



Repressilatorkopplung: Frequenzsynchronisation

diff=0.01



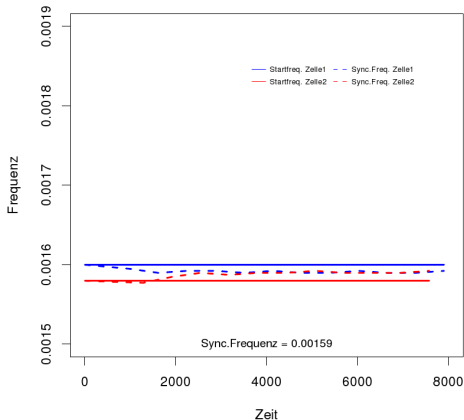
Halbwertszeiten: Zelle 1: 9,3, Zelle 2: 9,5

Grafik: M. Schumann. Ergänzendes Material zur Diplomarbeit Uhrensynchronisationsmechanismen in biologischen und technischen verteilten Systemen: eine vergleichende Studie, FSU Jena, 2010



Repressilatorkopplung: Frequenzsynchronisation

diff=0.01



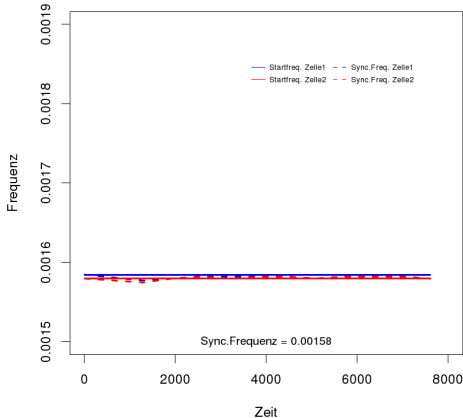
Halbwertszeiten: Zelle 1: 9,4, Zelle 2: 9,5

Grafik: M. Schumann. Ergänzendes Material zur Diplomarbeit Uhrensynchronisationsmechanismen in biologischen und technischen verteilten Systemen: eine vergleichende Studie, FSU Jena, 2010



Repressilatorkopplung: Frequenzsynchronisation

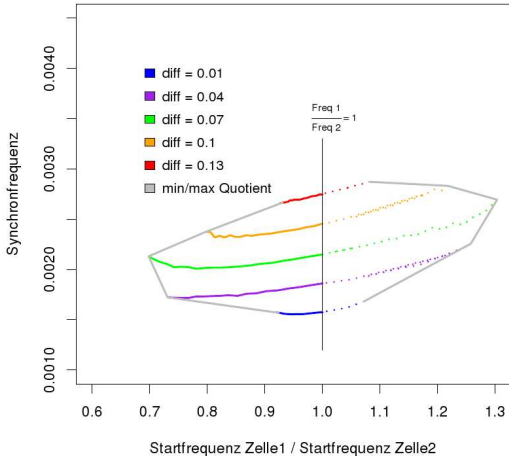
diff=0.01



Halbwertszeiten: Zelle 1: 9,475, Zelle 2: 9,5

Grafik: M. Schumann. Ergänzendes Material zur Diplomarbeit Uhrensynchronisationsmechanismen in biologischen und technischen verteilten Systemen: eine vergleichende Studie, FSU Jena, 2010

Repressilatorkopplung: Frequenzsynchronisation



Synchronisationsfenster (Variante einer Arnold-Zunge)

Grafik: M. Schumann. Ergänzendes Material zur Diplomarbeit Uhrensynchronisationsmechanismen in biologischen und technischen verteilten Systemen: eine vergleichende Studie, FSU Jena, 2010

Suprachiasmale Nuklei: externe Synchronisation

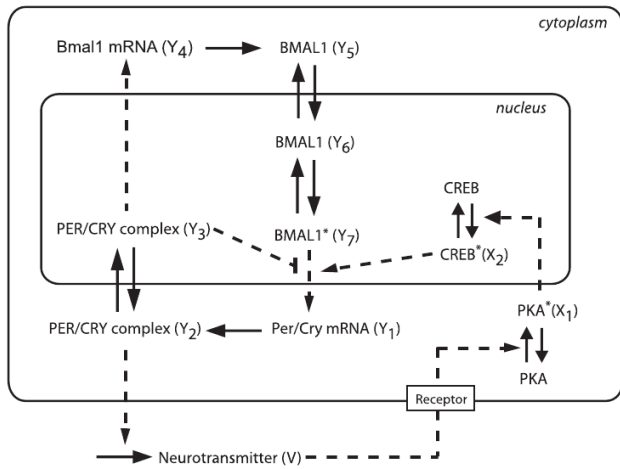
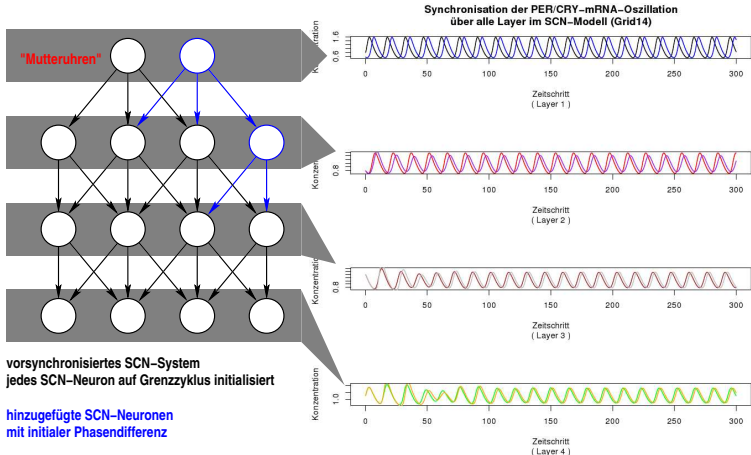


Figure 1. Scheme of the Single-Cell Circadian Oscillator, Including the Coupling Mechanism

S. Bernard et al. Synchronization-Induced Rhythmicity of Circadian Oscillators in the Suprachiasmatic Nucleus. *PLoS Computational Biology* **3(4)**:667-679, 2007

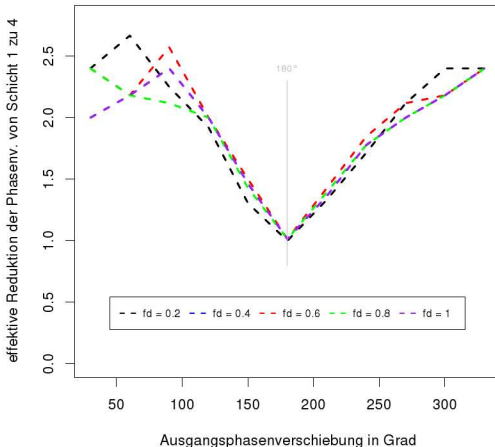
SCN: Phasensynchronisation in den Layern



Simulation: M. Schumann. Ergänzendes Material zur Diplomarbeit Uhrensynchronisationsmechanismen in biologischen und technischen verteilten Systemen: eine vergleichende Studie, FSU Jena, 2010

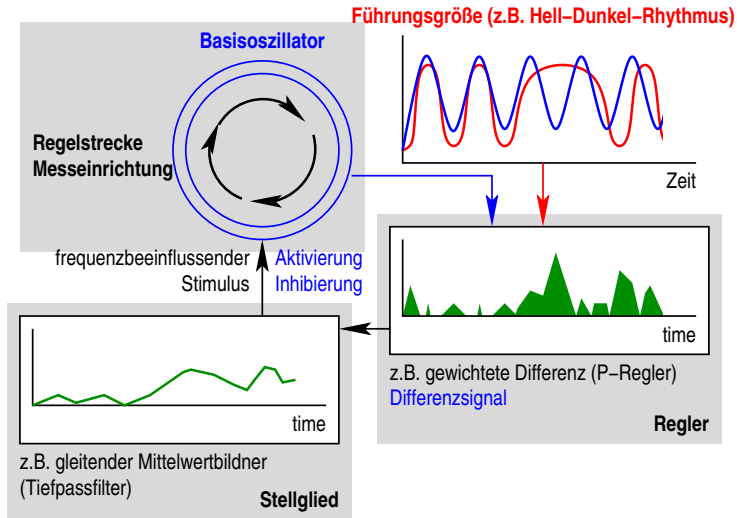
SCN: Phasensynchronisation über vier Layer

effektive Reduktion der Phasenverschiebung über vier Layer bei variiertter Kopplungsstärke (fd)



Grafik: M. Schumann. Ergänzendes Material zur Diplomarbeit Uhrensynchronisationsmechanismen in biologischen und technischen verteilten Systemen: eine vergleichende Studie, FSU Jena, 2010

Idee: Circadiane Uhren als Frequenzregelkreise



Circadiane Uhren als Frequenzregelkreise

Ziel: Jede Komponente des Regelkreises als chemisches Reaktionsnetzwerk modellieren (Identifikation funktioneller Module)

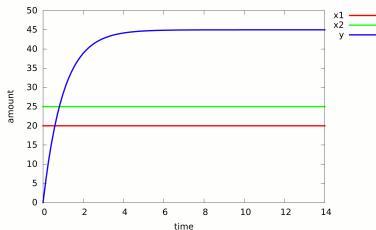
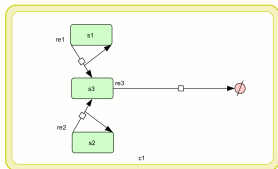
Regelstrecke: Basisoszillator als verfügbares Reaktionssystem

Messeinrichtung: Wichtung und ggf. Normierung von Basisoszillator-Ausgabe und Führungsgröße

Regler: zusammensetzbar aus chemischen Reaktionsnetzwerken für arithmetische Funktionen (evtl. auch für Funktionen höherer Ordnung wie Integrieren oder Differenzieren)

Stellglied: chemischer Tiefpassfilter mit Pufferfunktion. Es gibt z.B. Zellsignalnetzwerke mit dieser Funktionalität

Addition



$$\frac{dx_1}{dt} = 0 \quad \frac{dx_2}{dt} = 0 \quad \frac{dy}{dt} = k_1 x_1 + k_2 x_2 - k_3 y$$

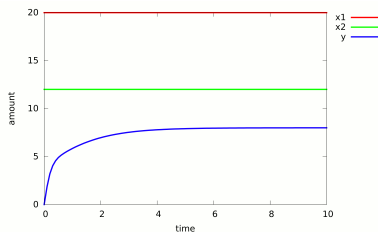
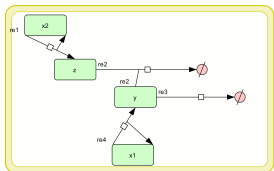
Sei $k_1 = k_2 = k_3 > 0$.

Stat. Zustand:

$$y = \lim_{t \rightarrow \infty} (1 - e^{-k_1 t}) \cdot (x_1 + x_2) = x_1 + x_2$$

B. Schau, T. Hinze, T. Lenser, I. Heiland, S. Schuster. Control System-Based Reverse Engineering of Circadian Oscillators. In I. Grosse, S. Neumann, S. Posch, F. Schreiber, P. Stadler (Eds.), Proceedings German Conference on Bioinformatics (GCB2009), p. 126-127, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, 2009

Nichtnegative Subtraktion



$$\frac{dx_1}{dt} = 0$$

$$\frac{dx_2}{dt} = 0$$

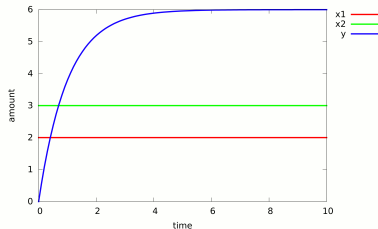
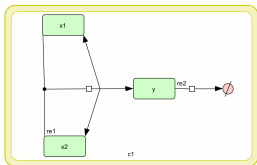
$$\frac{dy}{dt} = -k_2 y z - k_1 y + k_1 x_1 \quad \frac{dz}{dt} = k_1 x_2 - k_2 y z$$

Sei $k_1 > 0$ und $k_2 > 0$.

Stat. Zustand:

$$y = \begin{cases} x_1 - x_2 & \text{falls } x_1 > x_2 \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$$

Multiplikation



$$\frac{dx_1}{dt} = 0 \quad \frac{dx_2}{dt} = 0 \quad \frac{dy}{dt} = k_1 x_1 x_2 - k_2 y$$

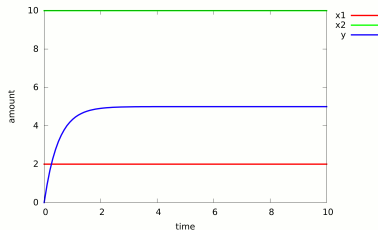
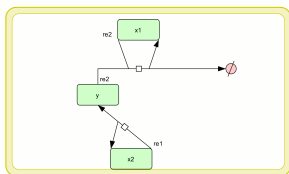
Sei $k_1 = k_2 > 0$.

Stat. Zustand:

$$y = \lim_{t \rightarrow \infty} (1 - e^{-k_1 t}) \cdot x_1 \cdot x_2 = x_1 \cdot x_2$$

B. Schau, T. Hinze, T. Lenser, I. Heiland, S. Schuster. Control System-Based Reverse Engineering of Circadian Oscillators. In I. Grosse, S. Neumann, S. Posch, F. Schreiber, P. Stadler (Eds.), Proceedings German Conference on Bioinformatics (GCB2009), p. 126-127, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, 2009

Division



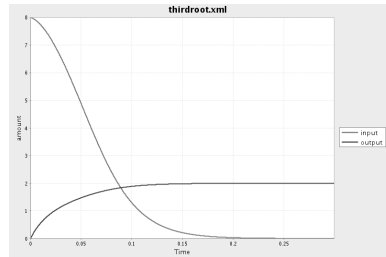
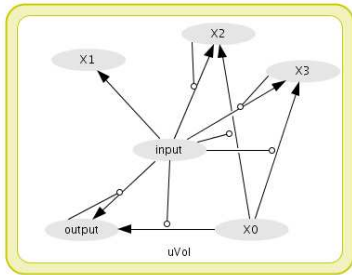
$$\frac{dx_1}{dt} = 0 \quad \frac{dx_2}{dt} = 0 \quad \frac{dy}{dt} = k_2 x_2 - k_1 x_1 y$$

Sei $k_1 = k_2 > 0$. Stat. Zustand:

$$y = \begin{cases} \lim_{t \rightarrow \infty} (1 - e^{-k_1 t}) \cdot \frac{x_2}{x_1} & \text{falls } x_1 > 0 \\ \lim_{t \rightarrow \infty} \int k_2 x_2 dt & \text{sonst} \end{cases}$$

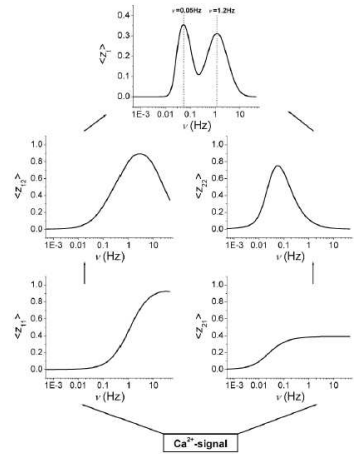
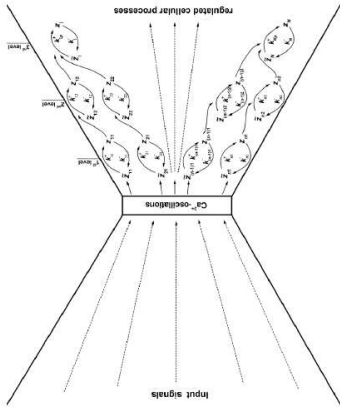
$$= \begin{cases} \frac{x_2}{x_1} & \text{falls } x_1 > 0 \\ \rightarrow \infty & \text{falls } x_1 = 0 \text{ und } x_2 > 0 \\ 0 & \text{falls } x_1 = 0 \text{ und } x_2 = 0 \end{cases}$$

Kubikwurzel



T. Lenser, T. Hinze, B. Ibrahim, P. Dittrich. Towards Evolutionary Network Reconstruction Tools for Systems Biology. In E. Marchiori, J.H. Moore, J.C. Rajapakse (Eds.), Proceedings Fifth European Conference on Evolutionary Computation, Machine Learning and Data Mining in Bioinformatics, Springer LNCS 4447:132-142, 2007

Signalkaskade als Bandpassfilter



M. Mahrl, M. Perc, S. Schuster. Selective regulation of cellular processes via protein cascades acting as band-pass filters for time-limited oscillations. FEBS Letters 579(25):5461-5465, 2005

Weiterführende Fragen

- Möglichkeiten und Grenzen der analytischen Durchdringung circadianer Uhrenmodelle (außerhalb der Standardschemata wie Kuramoto, Fitz-Hugh-Nagumo, . . .)
- Beispiele für Frequenzregelkreise in der Automatisierungs- und Systemtechnik
- Analogien zu technischen Frequenzregelkreisen
- Nachnutzung des Erfahrungsschatzes und mathematischen Apparates, z.B. Auswahl von Reglern, Methoden zur Reglerkonfiguration wie z.B. Ziegler-Nichols
- Untersuchungen zu Robustheit/Stabilität der Regelkreise
- Modell einer Fuzzy-Regelung bei biologischen Systemen mit inhärentem Rauschen?

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Weiterführende Fragen

- Möglichkeiten und Grenzen der analytischen Durchdringung circadianer Uhrenmodelle (außerhalb der Standardschemata wie Kuramoto, Fitz-Hugh-Nagumo, . . .)
- Beispiele für Frequenzregelkreise in der Automatisierungs- und Systemtechnik
- Analogien zu technischen Frequenzregelkreisen
- Nachnutzung des Erfahrungsschatzes und mathematischen Apparates, z.B. Auswahl von Reglern, Methoden zur Reglerkonfiguration wie z.B. Ziegler-Nichols
- Untersuchungen zu Robustheit/Stabilität der Regelkreise
- Modell einer Fuzzy-Regelung bei biologischen Systemen mit inhärentem Rauschen?

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Weiterführende Fragen

- Möglichkeiten und Grenzen der analytischen Durchdringung circadianer Uhrenmodelle (außerhalb der Standardschemata wie Kuramoto, Fitz-Hugh-Nagumo, . . .)
- Beispiele für Frequenzregelkreise in der Automatisierungs- und Systemtechnik
- Analogien zu technischen Frequenzregelkreisen
- Nachnutzung des Erfahrungsschatzes und mathematischen Apparates, z.B. Auswahl von Reglern, Methoden zur Reglerkonfiguration wie z.B. Ziegler-Nichols
- Untersuchungen zu Robustheit/Stabilität der Regelkreise
- Modell einer Fuzzy-Regelung bei biologischen Systemen mit inhärentem Rauschen?

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Weiterführende Fragen

- Möglichkeiten und Grenzen der analytischen Durchdringung circadianer Uhrenmodelle (außerhalb der Standardschemata wie Kuramoto, Fitz-Hugh-Nagumo, . . .)
- Beispiele für Frequenzregelkreise in der Automatisierungs- und Systemtechnik
- Analogien zu technischen Frequenzregelkreisen
- Nachnutzung des Erfahrungsschatzes und mathematischen Apparates, z.B. Auswahl von Reglern, Methoden zur Reglerkonfiguration wie z.B. Ziegler-Nichols
- Untersuchungen zu Robustheit/Stabilität der Regelkreise
- Modell einer Fuzzy-Regelung bei biologischen Systemen mit inhärentem Rauschen?

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Weiterführende Fragen

- Möglichkeiten und Grenzen der analytischen Durchdringung circadianer Uhrenmodelle (außerhalb der Standardschemata wie Kuramoto, Fitz-Hugh-Nagumo, . . .)
- Beispiele für Frequenzregelkreise in der Automatisierungs- und Systemtechnik
- Analogien zu technischen Frequenzregelkreisen
- Nachnutzung des Erfahrungsschatzes und mathematischen Apparates, z.B. Auswahl von Reglern, Methoden zur Reglerkonfiguration wie z.B. Ziegler-Nichols
- Untersuchungen zu Robustheit/Stabilität der Regelkreise
- Modell einer Fuzzy-Regelung bei biologischen Systemen mit inhärentem Rauschen?

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Weiterführende Fragen

- Möglichkeiten und Grenzen der analytischen Durchdringung circadianer Uhrenmodelle (außerhalb der Standardschemata wie Kuramoto, Fitz-Hugh-Nagumo, . . .)
- Beispiele für Frequenzregelkreise in der Automatisierungs- und Systemtechnik
- Analogien zu technischen Frequenzregelkreisen
- Nachnutzung des Erfahrungsschatzes und mathematischen Apparates, z.B. Auswahl von Reglern, Methoden zur Reglerkonfiguration wie z.B. Ziegler-Nichols
- Untersuchungen zu Robustheit/Stabilität der Regelkreise
- Modell einer Fuzzy-Regelung bei biologischen Systemen mit inhärentem Rauschen?

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Weiterführende Fragen

- Möglichkeiten und Grenzen der analytischen Durchdringung circadianer Uhrenmodelle (außerhalb der Standardschemata wie Kuramoto, Fitz-Hugh-Nagumo, . . .)
- Beispiele für Frequenzregelkreise in der Automatisierungs- und Systemtechnik
- Analogien zu technischen Frequenzregelkreisen
- Nachnutzung des Erfahrungsschatzes und mathematischen Apparates, z.B. Auswahl von Reglern, Methoden zur Reglerkonfiguration wie z.B. Ziegler-Nichols
- Untersuchungen zu Robustheit/Stabilität der Regelkreise
- Modell einer Fuzzy-Regelung bei biologischen Systemen mit inhärentem Rauschen?

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.