

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich - Mathematischen Gesamtfakultät
der
Ruprecht - Karls - Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Dipl.-Math. Julia Kammerer
aus Nowosibirsk

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Oktober 2007

Numerische Verfahren zur dynamischen Komplexitätsreduktion biochemischer Reaktionssysteme

Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Hans Georg Bock
PD Dr. Dirk Lebiedz

Zusammenfassung

Zunehmende Größe und Komplexität von kinetischen Modellen biochemischer Systeme erfordern effiziente numerische Methoden zur Identifizierung funktioneller Einheiten, die unabhängig voneinander betrachtet werden können. Darüber hinaus verlangt das hochgradig nichtlineare Verhalten biologischer Systeme dynamische Verfahren zur Komplexitätsreduktion. Im Rahmen dieser Arbeit wurden methodische Ansätze entwickelt, welche die modulare Struktur biochemischer Netzwerke dynamisch analysieren und eine Aussage über die Auswirkungen zeitabhängiger Spezies- bzw. Flussstörungen auf das Verhalten der Systeme ermöglichen. Die lokale Methode zur Komplexitätsreduktion basiert auf dem Konzept der Zeitskalenseparation und erlaubt eine fehlerkontrollierte Analyse von Spezieskopplungen an die maßgebende Dynamik der biochemischen Netzwerke in einer kleinen Umgebung des Referenzpunktes auf der Lösungstrajektorie. Eine Erweiterung des lokalen Ansatzes zur Komplexitätsreduktion stellen die globalisierten Verfahren dar. Sie beruhen auf einer Sensitivitätsanalyse entlang der Lösungstrajektorien, die auf vorher definierten Zeitintervallen stattfindet. Zusätzlich zur stückweisen Analyse der Spezieskopplungen ermöglichen die globalen Verfahren eine fehlerkontrollierte Identifizierung lokaler Erhaltungsbeziehungen. Weiterhin bildet eine modifizierte Hauptkomponentenanalyse der Flusskontrollkoeffizienten, welche die Propagation der Flussstörungen mit der Zeit beschreiben, die Basis eines Algorithmus zur Analyse wechselseitiger Flussbeziehungen in Reaktionssystemen. Die aussagekräftigen Anwendungen der entwickelten Verfahren auf das Peroxidase-Oxidase-Modell und auf unterschiedliche Modelle für Glykolyse in Hefe zeigen die systembiologische Relevanz der Methoden im Sinne von Gewinnung funktioneller Einsichten in die Dynamik biochemischer Systeme.

Abstract

Increasing size and complexity of kinetic models of biochemical systems require efficient numerical methods for identification of functional subsystems which can be studied independently. Moreover, the highly nonlinear behaviour of biological systems calls for dynamic complexity reduction techniques. Within the scope of this thesis methodological approaches were developed which analyze the modular structure of biochemical networks dynamically and allow a statement about the effects of the time-dependent species or flux perturbations on the behaviour of the systems. The local complexity reduction method is based on the concept of time-scale decomposition and permits an error-controlled analysis of species couplings to the active dynamics of biochemical networks in the neighborhood of a reference point on the solution trajectory. The globalized methods represent an extension of the local approach. They are based on the sensitivity analysis along state trajectories within user defined time intervals. In addition to the piecewise analysis of species couplings the global approach allows an error-controlled identification of local conservation relations. Furthermore, a modified principal component analysis of the flux control coefficients describing the propagation of small flux perturbations with time forms the basis of an algorithm for the analysis of reciprocal flux relations in reaction systems. The meaningful applications of the developed algorithms to the Peroxidase-Oxidase model and to different models for glycolysis in yeast show the biological relevance of the methods in the sense of providing of functional insights into dynamics of biochemical systems.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank richtet sich an Prof. Dr. Dr. h.c. Jürgen Warnatz und Prof. Dr. Dr. h.c. Hans Georg Bock, die mich am Interdisziplinären Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Herzlich danke ich PD Dr. Dirk Lebedz für seine zielgerichtete Betreuung dieser Arbeit, viele Anregungen und zahlreiche Diskussionen, die mir unter anderem den Einstieg in den biologischen Teil des Projekts erleichtert haben.

Dr. Jürgen Zobeley, Prof. Dr. Ursula Kummer und Dr. Irina Surovtsova von EML Research gGmbH in Heidelberg danke ich für ihre Kooperation.

Mein Dank richtet sich an Dr. Ulrich Brandt-Pollmann und Jan Albersmeyer aus der Arbeitsgruppe von Prof. H. G. Bock für ihre wertvollen Tipps bezüglich DAESOL.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen meinen Kolleginnen und Kollegen aus der Gruppe von Prof. Jürgen Warnatz am IWR, insbesondere bei Oliver Slaby und Lavinia Ciossu für eine angenehme Atmosphäre in unserem Büro, bei Volkmar Reinhardt für seine Unterstützung bei computerspezifischen Fragen und bei Dr. Mario Mommer für die hilfreichen wissenschaftlichen Diskussionen. Ich danke Ingrid Hellwig für ihre unermüdliche Hilfe bei allen administrativen Tätigkeiten sowie Oliver Slaby und Georgiana Baldea, die sich die Mühe gemacht haben, das gesamte Manuskript sehr gründlich Korrektur zu lesen.

Mein besonderer Dank geht an meine Familie, die mich durch Höhen und Tiefen dieser Arbeit begleitet und immer zu mir gehalten hat. Meinem Mann Walter danke ich für die emotionale Unterstützung während meiner Promotionszeit und den Glauben an mich. Meiner Tochter Sophia danke ich dafür, dass sie mir immer wieder auf ihre liebe, kindliche Art die Kraft zum Weitermachen gibt, ohne es selbst richtig wahrzunehmen. Meinen Eltern und meinen Schwiegereltern danke ich für die intensive Unterstützung bei der Betreuung der Tochter.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Kinetische Grundlagen	7
2.1	Stöchiometrische Matrix	7
2.2	Massenwirkungskinetik	8
2.3	Enzymatische Reaktionen	10
2.3.1	Enzymkinetik	10
2.3.2	Enzyminhibierung	12
3	Theorie und Numerik von ODEs und DAEs	15
3.1	Theorie gewöhnlicher Differentialgleichungen	15
3.1.1	Einführung	15
3.1.2	Existenz und Eindeutigkeit der Lösung	16
3.1.3	Autonome Systeme	18
3.2	Numerische Lösung von Anfangswertproblemen	19
3.2.1	Steife Differentialgleichungen	20
3.2.2	Extrapolationsverfahren	20
3.2.3	Lineare Mehrschrittverfahren	26
3.2.3.1	BDF-Verfahren	29
3.2.3.2	Numerische Realisierung von BDF-Verfahren	30
3.3	Berechnung der Sensitivitäten	31
3.3.1	Externe numerische Differentiation	32
3.3.2	Interne numerische Differentiation	32
3.4	Singuläre Störungsprobleme	33
3.5	Grundlagen für Behandlung von DAEs	37
3.5.1	Unterschiedliche Formen von DAEs	37
3.5.2	Differentieller Index einer DAE	38
3.5.3	Existenz und Eindeutigkeit der Lösung	39
3.5.4	Konsistente Anfangswerte	39
4	Lokale Analyse der Spezieskopplungen	41
4.1	Methoden zur Dimensionsreduktion	42
4.2	Zeitskalenanalyse	45

4.2.1	Systeme mit konstanten Koeffizienten	45
4.2.2	Nichtlineare Systeme	47
4.3	Adaptive Berechnung der reduzierten Dimension	51
4.3.1	Herleitung des Fehlerkriteriums	52
4.3.2	Realisierung des Fehlerkriteriums im Algorithmus	55
4.4	Kopplungsanalyse	57
4.5	Algorithmische Realisierung	60
5	Globale Analyse der Spezieskopplungen	69
5.1	Richtungsidentifizierung im Phasenraum	70
5.1.1	Reelle Block-Schur-Zerlegung der Propagationsmatrizen . .	71
5.1.2	Singulärwertzerlegung der Propagationsmatrizen	73
5.2	Abschätzung des Fehlers	75
5.3	Analyse des Kopplungsverhaltens	76
5.4	Identifizierung der Erhaltungsbeziehungen	78
5.5	Algorithmische Realisierung	79
6	Anwendung der Verfahren	87
6.1	Peroxidase-Oxidase-Modell	87
6.2	Glykolyse	94
7	Flussanalyse	103
7.1	Metabolische Kontrollanalyse	104
7.2	Kontrollkoeffizienten für transiente Dynamiken	106
7.3	Analyse der Flusskontrollkoeffizienten	108
7.3.1	Hauptkomponentenanalyse	109
7.3.1.1	Hauptkomponenten in \mathbb{R}^2	109
7.3.1.2	Hauptkomponenten in \mathbb{R}^m	111
7.3.1.3	Reduktion der Datendimension	113
7.3.2	Hauptkomponentenanalyse der Flusskontrollmatrizen . . .	113
7.4	Algorithmus mit Beispielen	118
7.4.1	Algorithmische Realisierung	118
7.4.2	Michaelis-Menten-System	120
7.4.3	Glykolyse	123
8	Zusammenfassung und Ausblick	133
8.1	Zusammenfassung der Arbeit	133
8.2	Ausblick	135
	Literaturverzeichnis	137
	Tabellenverzeichnis	147
	Abbildungsverzeichnis	149

INHALTSVERZEICHNIS

vii

Index

153

Kapitel 1

Einleitung

Biologische Systeme zeichnen sich vor allem durch ihre hohe Komplexität aus. Ihre zahlreichen Komponenten sind so miteinander vernetzt, dass im Inneren eine für sich funktionierende Einheit entsteht, deren Analyse speziell entwickelter Methoden bedarf. Ein gutes Beispiel dafür ist die kleinste sichtbare Einheit aller Lebewesen – die Zelle. Jede Zelle stellt ein eigenständiges System dar, das in der Lage ist, Nahrung aufzunehmen und sie in Energie umzusetzen. Zellen reagieren auf Reize und sind im Stande sich zu vermehren. Es gibt demnach eine Fülle von Zusammenhängen zwischen den einzelnen Bestandteilen einer Zelle, die allerdings nicht elementar und aufgrund ihrer Vielzahl und Komplexität nicht leicht zu erforschen sind.

Der Aufgabe, Methoden für ein besseres Verständnis komplexer biologischer Systeme zu entwickeln, hat sich die Systembiologie (*engl.*: systems biology) (Kitano [60], [61]) gestellt. Dabei geht es darum, nicht nur die strukturellen Beziehungen eines Systems, sondern auch sein dynamisches Verhalten unter verschiedenen externen und internen Bedingungen zu untersuchen (Kitano [59]). Dies ist aber nur dann möglich, wenn Entwicklung computergestützter Modelle und Verfahren zur Analyse komplexer Systeme begleitend zur experimentellen Forschung betrieben wird. Aufgrund der hohen Komplexität biochemischer Systeme nehmen auch Verfahren zur Komplexitätsreduktion einen wichtigen Stellenwert in der Systembiologie ein. Ihr primäres Ziel richtet sich dabei auf eine Zerlegung des Systems in mehrere Module, die getrennt voneinander betrachtet werden können. Sie soll den Wissenschaftlern helfen modellbezogen Zusammenhänge und Kopplungsstrukturen biochemischer Systeme schneller zu erkennen.

In der Vergangenheit wurden einige Verfahren entwickelt, die zum besseren Verständnis biochemischer Systeme beitragen. Im Folgenden seien einige Methoden kurz vorgestellt.

Die *stöchiometrische Netzwerkanalyse* (*engl.*: stoichiometric network analysis, SNA) wurde 1988 von Clarke [19] entwickelt. Sie bezieht sich auf die Stöchiometrie eines Systems, die im Gegensatz zu kinetischen Eigenschaften meistens bekannt ist. Analyse der *Extremalpfade* (*engl.*: extreme pathways) (Schilling et

al. [88]) sowie Analyse der sogenannten *elementaren Flussmoden* oder *Elementarmoden* (*engl.*: elementary flux modes) (Schuster und Hilgetag [91], Schuster et al. [89]) stellen weitere Ansätze dar, die sich auf die topologische Struktur biochemischer Netzwerke beziehen. Es werden kleine Unternetzwerke als Folge von Reaktionen identifiziert, die unabhängig vom kompletten Netzwerk ein Fließgleichgewicht (*engl.*: steady-state) einnehmen können. Dabei ist die Menge der Unternetzwerke eindeutig. Beim Ansatz der Extremalpfade wird zusätzlich eine lineare Unabhängigkeit der Pfade gefordert, so dass Extremalpfade eine Teilmenge der elementaren Flussmoden darstellen. Wegen der gewünschten Unabhängigkeit entsprechen Extremalpfade den Kanten eines mehrdimensionalen konvexen Kegels, der alle möglichen Steady-State-Flüsse durch das gesamte Netzwerk beinhaltet (Papin et al. [77]).

Mit Hilfe der Extremalpfade und der elementaren Flussmoden wurden viele relevante Eigenschaften biologischer Systeme charakterisiert und neue Hypothesen aufgestellt. Eine große Anzahl an metabolischen Netzwerken wurde analysiert. Dazu zählen auch die menschlichen roten Blutkörperchen (Schuster et al. [90], Wi-back und Palsson [114]) und das Bakterium *Escherichia coli* (Stelling et al. [98], Liao et al. [69]). Weitere Anwendungsbeispiele sowie eine allgemeine Einführung in die Theorie der Extremalpfade und der Elementarmoden beschreiben Papin et al. in [77]. Für eine computerunterstützte Analyse stöchiometrischer Eigenschaften biochemischer Netzwerke sei auf die Software METATOOL [79] verwiesen.

Durch ihre hierarchische und modulare Organisation bieten metabolische Netzwerke eine gute Basis für ihre Zerlegung in unabhängige Untereinheiten, die sogenannten *Module* (Ravasz et al. [80]). So wurden mehrere Algorithmen entwickelt, die diese strukturelle Eigenschaft der metabolischen Netzwerke ausnutzen und somit zum besseren Verständnis komplexer Systeme beitragen. Ravasz et al. [80] benutzen die sogenannte *topologische Überlappungsmatrix* (*engl.*: topological overlap matrix) als Grundlage für einen hierarchischen Clusteringalgorithmus mit den durchschnittlichen Distanzen zwischen den generierten Clustern (*Average-Linkage-Verfahren*) (Everitt und Dunn [32]). Gagneur et al. [40] gruppieren in einem iterativen Verfahren Reaktionen eines bipartiten Graphen (Deville et al. [31]) in Abhängigkeit von der Anzahl der Speziesverbindungen mit den Reaktionsknoten. Holme et al. [53] benutzen in ihrem Algorithmus ein heuristisches Maß, das sogenannte *betweenness centrality*, für die sukzessive Entfernung der Reaktionsknoten aus dem bipartiten Graphen. Eine Übersicht über die entwickelten Methoden zur Berechnung der sogenannten *Co-Sets* (*engl.*: correlated reaction sets), bestehend aus Reaktionen eines biochemischen Netzwerkes, die immer in einem funktionellen Zustand des Netzwerkes zusammen auftreten, und ihre Anwendung sind ausführlich in (Papin et al. [78]) beschrieben.

Die *Metabolische Kontrollanalyse* (*engl.*: metabolic control analysis, MCA) wurde Mitte der 70er Jahre von Kacser und Burns [56] bzw. Heinrich und Rapoport [49], [48] entwickelt. Die zwei Gruppen erstellten unabhängig voneinander einen theoretischen Rahmen für eine Sensitivitätsanalyse komplexer Netzwerke

bezüglich der Parametervariationen in der Nähe des Steady-State. In späteren Publikationen, siehe z. B. (Fell und Sauro [36], Reder [81]) wurde dieser Ansatz vervollständigt und mathematisch präzisiert.

Die Standardtheorie der metabolischen Kontrollanalyse bezieht sich auf Systeme im Fließgleichgewicht (Heinrich und Schuster [51]). Diese wurde auf zahlreiche biochemische Systeme angewandt, siehe z. B. Fell [35] und Wildermuth [116]. Versuche, die Theorie der metabolischen Kontrollanalyse auf periodische Systeme bzw. Systeme mit transienter Dynamik zu erweitern, wurden vor allem von Kholodenko et al. [58] bzw. Ingalls und Sauro [55] unternommen.

Die meisten oben erwähnten Methoden basieren auf den topologischen Eigenschaften der Netzwerke oder beschränken sich auf spezielle Dynamiken und ermöglichen somit einen eher begrenzten Einblick in die dynamische Struktur biochemischer Systeme. Dabei zeigen die aktuellen experimentellen Daten, dass viele biochemische Systeme ein äußerst nichtlineares Verhalten aufweisen. Sehr gute Beispiele dafür sind die Peroxidase-Oxidase-Reaktion (PO-Reaktion) (Scheeline et al. [87]) und die glykolytischen Oszillationen (Nielsen et al. [73]). Diese Systeme zeichnen sich durch eine große Bandbreite an nichtlinearer Dynamik aus. Dazu gehören einfache und komplexe Oszillationen sowie Chaos (Scheeline et al. [87], Nielsen et al. [73]).

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, methodische Ansätze zu entwickeln, die Erkenntnisse über dynamische Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Netzwerkkomponenten liefern und somit zur Komplexitätsreduktion der betrachteten Systeme beitragen. Der Schwerpunkt liegt in erster Linie auf dem Kopplungsverhalten der am Reaktionsmechanismus beteiligten Spezies und Netzwerkflüsse an die maßgebende Dynamik des gesamten Systems. Die Methoden sollen vor allem eine Aussage über die Auswirkungen zeitabhängiger Spezies- bzw. Flusstörungen auf das dynamische Verhalten des Systems ermöglichen.

Es ist naheliegend, dass Auswirkungen der Speziesstörungen auf die Systemdynamik mit Hilfe der charakteristischen Zeitskalen der Systemprozesse untersucht werden können. Biologische Systeme umfassen meistens eine Vielzahl unterschiedlich schnell ablaufender Prozesse. Auf der Genebene z. B. erfolgen Zustandsänderungen im Bereich von Minuten oder Stunden, auf der neuronalen Ebene dagegen im Bereich von Millisekunden. Die langsamen Prozesse wirken dabei geschwindigkeitsbestimmend (Voet et al. [112]). Liegt nun die Dynamik einer Spezies komplett in einem Raum schnell relaxierender Prozesse, so würde das bedeuten, dass ihre Zustandsänderungen schnell mit der Zeit abklingen und somit keinen Einfluss auf die Entwicklung des dynamischen Systemverhaltens ausüben. Daher eignet sich der Ansatz der Zeitskalenseparation, der insbesondere bei chemischen Systemen im Rahmen der Modellreduktion angewandt wird (Okino und Mavrovouniotis [74], Tomlin et al. [104]), für die Analyse der Spezieskopplungen biologischer Systeme. Der Ansatz basiert auf der Annahme, dass schnelle Prozesse von der langsamen Dynamik entkoppelt werden können. Die bekanntesten Methoden, die auf dem Konzept der Zeitskalenseparation aufbauen, sind

die *CSP-Methode* (*engl.*: computational singular perturbation) (Lam [62], Lam und Goussis [64]), die sogenannte *ILDM-Methode* (*engl.*: intrinsic low-dimensional manifold) (Maas und Pope [70]) und die *MEPT-Methode* (*engl.*: minimal entropy production trajectory) (Lebiedz [65], Winckler [117]). Für die Analyse der Spezieskopplungen an die maßgebende Systemdynamik eignet sich die ILDM-Methode insofern am besten, da sie für jeden betrachteten Punkt auf der Lösungstrajektorie Richtungen im Phasenraum identifiziert, in die schnelle und langsame Prozesse ablaufen. Allerdings knüpft die Aufspaltung des Systems in zwei Teile nicht an die Dynamik des Systems an. Es wird eine konstante Dimension des langsamen Unterraumes angenommen. Um eine zeitabhängige Aufspaltung der Systemprozesse zu ermöglichen, wird eine Erweiterung des ILDM-Konzeptes mit einem von Deuffhard und Heroth [29] vorgeschlagenen Fehlerkriterium für die Kontrolle des durch die Relaxation schneller Prozesse entstandenen Fehlers in den langsamen Komponenten vorgenommen. Dies ermöglicht eine fehlerkontrollierte Identifizierung relaxierender Moden. Weiterhin sorgt eine speziell für nichtorthogonale Vektoren entwickelte Formel (Shaik et al. [93]) für eine automatische Analyse der lokalen Spezieskopplungen an die maßgebende Systemdynamik.

Der oben beschriebene lokale Ansatz beschränkt sich nur auf eine infinitesimal kleine Umgebung des betrachteten Punktes auf der Trajektorie. Eine Erweiterung des lokalen Konzeptes der Zeitskalenseparation auf beliebig große Zeitabschnitte wird als “globaler” oder “stückweiser” Ansatz (Lebiedz et al. [67]) bezeichnet. Diese Methode basiert auf der Analyse der Sensitivitätsmatrizen, welche die Propagation der Anfangswertvariationen entlang der Lösungstrajektorie beschreiben. Die Analyse der Propagationsmatrizen mittels der reellen Block-Schur-Zerlegung bzw. der Singulärwertzerlegung hilft dabei, stark kontrahierende Richtungen im Phasenraum, in welche die Störungen der Zustandsvariablen relaxieren, zu identifizieren. Eine iterative Relaxation stark kontrahierender Moden und der Vergleich der dadurch verursachten Abweichungen in den transformierten differentiellen Variablen mit der benutzerdefinierten Toleranzgrenze liefern schließlich die minimale Dimension eines reduzierten Systems und die Moden, welche vom aktiven Teil des Systems entkoppeln. Zusätzlich zur Bestimmung stark kontrahierender Moden bietet dieser Ansatz eine algorithmisch leicht zu realisierende Möglichkeit zur fehlerkontrollierten Identifizierung lokaler Erhaltungsbeziehungen (Lebiedz et al. [68]).

Desweiteren wird in dieser Arbeit ein Algorithmus zur dynamischen Analyse gegenseitiger Wechselwirkungen zwischen den Netzwerkflüssen vorgestellt. Diese Methode basiert auf einer modifizierten *Hauptkomponentenanalyse* (*engl.*: principal component analysis, PCA) (Everitt und Dunn [32], Fahrmeir [33]) der *Flusskontrollkoeffizienten*, die im Rahmen der metabolischen Kontrollanalyse ein Maß für die Fähigkeit der Flüsse (Reaktionen) sich gegenseitig beeinflussen zu können darstellen. Dabei wird nicht nur die Flusskontrollmatrix am Ende des betrachteten Trajektorienstückes in die Analyse einbezogen, sondern auch ihre zeitliche Entwicklung innerhalb des betrachteten Zeitabschnittes.

Gliederung der Arbeit

Kapitel 2 der vorliegenden Arbeit widmet sich den kinetischen Grundlagen chemischer Reaktionen und gibt eine Einführung in die Massenwirkungs- und Enzymkinetik.

Kapitel 3 befasst sich mit den theoretischen und numerischen Grundlagen zur Behandlung von gewöhnlichen Differentialgleichungssystemen (*engl.*: ordinary differential equations, ODE) und differentiell-algebraischen Gleichungssystemen (*engl.*: differential algebraic equations, DAE). Es werden grundlegende Begriffe sowie Existenz- und Eindeutigkeitsaussagen für Lösungen von Anfangswertproblemen eingeführt. Neben der Numerik des extrapolierten linear-impliziten Eulerverfahrens auf einem äquidistanten Gitter widmet sich dieses Kapitel dem BDF-Verfahren (*engl.*: backward-differentiation formulas), dessen Grundlage ein lineares Mehrschrittverfahren bildet. Darüber hinaus wird das Prinzip der internen numerischen Differentiation zur Berechnung der Sensitivitätsmatrizen erläutert und ein wichtiges Resultat aus dem Gebiet der singulären Störungsprobleme, nämlich die asymptotische Entwicklung von Lösungen singulär gestörter Probleme, präsentiert.

Für die Analyse lokaler Spezieskopplungen an die aktive Dynamik des gesamten Systems wurde ein Algorithmus entwickelt, auf dessen theoretische und numerische Einzelheiten in Kapitel 4 eingegangen wird. Zunächst werden allgemeine Begriffe wie Zeitskala und Relaxation eines Prozesses am Beispiel linearer und nichtlinearer Systeme eingeführt und das im Algorithmus eingesetzte Fehlerkriterium zur lokalen Berechnung der reduzierten Dimension hergeleitet. Im Anschluss findet eine Anwendung des beschriebenen Algorithmus auf zwei kleine biochemische Systeme statt.

In Kapitel 5 wird der Algorithmus zur lokalen Analyse der Kopplungen an schnelle und langsame Dynamiken der am Reaktionsmechanismus beteiligten Spezies auf Trajektorienstücke erweitert. Zur Identifizierung stark kontrahierender Richtungen stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: die reelle Block-Schur-Zerlegung und Singulärwertzerlegung der Propagationsmatrizen, die mittels der internen numerischen Differentiation berechnet werden. Weiterhin wird das im Algorithmus eingesetzte Maß für die Güte iterativ berechneter DAE-Approximationen des transformierten ODE-Systems sowie Formeln für eine automatische Berechnung der dynamischen Spezieskopplungen vorgestellt. Im Anschluss wird eine Möglichkeit zur Identifizierung lokaler Erhaltungsbeziehungen vorgeführt und anhand zweier biochemischer Systeme – Michaelis-Menten-System und Oregonator – die Relevanz algorithmisch begründeter Kopplungsaussagen gezeigt.

Nach der Anwendung der in Kapiteln 4 und 5 dargestellten Methoden zur Kopplungsanalyse der Spezies an die aktive Dynamik widmet sich Kapitel 6 größeren biochemischen Systemen, um potenzielle Entkopplungen zu identifizieren. Dazu gehören die Peroxidase-Oxidase-Reaktion, die sich durch ein reichhaltiges dynamisches Verhalten auszeichnet, und ein Modell für den Glukoseabbau

in Hefe. Für beide Modelle findet eine ausführliche Diskussion der erzielten Ergebnisse numerischer Komplexitätsreduktion statt.

Kapitel 7 befasst sich mit der dynamischen Analyse der gegenseitigen Wechselbeziehungen der Netzwerkflüsse. Nach einer allgemeinen Einführung in die metabolische Kontrollanalyse folgt eine Herleitung der Kontrollkoeffizienten unter dem Aspekt ihrer möglichen Berechnung für Nicht-Steady-State-Trajektorien. Danach wird eine Methode aus dem Gebiet der multivariaten Datenanalyse, die sogenannte Hauptkomponentenanalyse, vorgestellt, die nach einigen Modifikationen für die Untersuchung gegenseitiger Beziehungen der Flüsse eingesetzt wird. Der Schluss des Kapitels widmet sich der biochemischen Anwendung des dargestellten Algorithmus.

Im letzten Kapitel werden die beschriebenen Methoden zusammengefasst und ihre potentielle Weiterentwicklung diskutiert.

Kapitel 2

Kinetische Grundlagen

Die *Kinetik* (Voet et al. [112], Atkins und de Paula [4]) befasst sich mit den Geschwindigkeiten chemischer Reaktionen mit der Zielsetzung, einzelne Reaktionsschritte detailliert zu beschreiben. Da die Geschwindigkeit einer Reaktion und ihre Änderung bei unterschiedlichen Bedingungen eng an den Reaktionsweg gebunden ist, liefert sie wichtige Hinweise auf den Reaktionsmechanismus.

Dieses Kapitel behandelt neben der stöchiometrischen Matrix die Massenwirkungs- und Enzymkinetik, die dabei helfen, die Reaktionseigenschaften in Form von mathematischen Gleichungen zu formulieren.

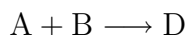
2.1 Stöchiometrische Matrix

Unter *Stöchiometrie* (Atkins und de Paula [4]) versteht man das Verhältnis der in einer chemischen Reaktion umgesetzten Stoffmengen. So werden beispielsweise in der folgenden Reaktion mit dem Geschwindigkeitskoeffizienten k_1



2 mol A in 2 mol B und 1 mol C umgewandelt. Damit lauten die *stöchiometrischen Koeffizienten* für die Substanzen A, B und C -2 , 2 bzw. 1 . Die Vorzeichen der stöchiometrischen Koeffizienten hängen von der Orientierung der jeweiligen Reaktion ab. Substanzen auf der linken Seite, die als Edukte bezeichnet werden, erhalten ein negatives, dagegen die Produkte auf der rechten Seite der Reaktionsgleichung ein positives Vorzeichen.

Eine Reaktion der Form



läuft in Wirklichkeit oft über eine Folge von *Elementarreaktionen* (einfache molekulare Prozesse), z. B.:



In diesem Fall wird das Reaktionssystem in die Elementarreaktionen zerlegt, deren stöchiometrische Koeffizienten in einer Matrix zusammengefasst werden. So lautet die *stöchiometrische Matrix* für 2.2:

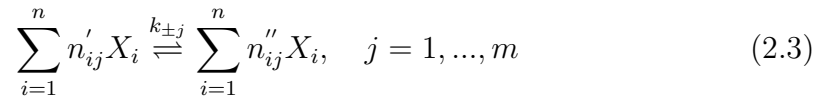
$$N = \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ -1 & 0 \\ 1 & -1 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{matrix} \text{A} \\ \text{B} \\ \text{C} \\ \text{D} \end{matrix}$$

Dabei stellen die Spalten der Matrix N die stöchiometrischen Koeffizienten der einzelnen Elementarreaktionen und die Zeilen die Koeffizienten der an den Elementarreaktionen beteiligten Spezies dar.

Die Definition der stöchiometrischen Matrix lässt erkennen, dass sie unabhängig von den kinetischen Eigenschaften (z. B. Geschwindigkeitskoeffizienten k_1 und k_2 der einzelnen Reaktionen) ist. Sie basiert nur auf der Kenntnis des molekularen Mechanismus des Systems und bietet daher eine gute Grundlage für die Analyse der strukturellen Eigenschaften (bio)chemischer Systeme. Für diese Zwecke werden vor allem Analysemethoden eingesetzt, die Verfahren der linearen Algebra auf die stöchiometrische Matrix anwenden (Heinrich und Schuster [51]).

2.2 Massenwirkungskinetik

Ein chemisches System mit n Spezies und m reversibel verlaufenden Elementarreaktionen lässt sich in der allgemeinen Schreibweise (Crampin et al. [20]) als



darstellen. Dabei entsprechen X_i den Spezies, k_{+j} und k_{-j} den positiven Geschwindigkeitskoeffizienten der j -ten Hin- und Rückreaktion und n'_{ij} und n''_{ij} den stöchiometrischen Koeffizienten der Edukte bzw. der Produkte der j -ten Reaktion, so dass die Differenzen $n''_{ij} - n'_{ij}$ den Einträgen n_{ij} in der stöchiometrischen Matrix N entsprechen.

Die Änderungsrate der Spezieskonzentrationen lässt sich mathematisch als Differentialquotient aus der Konzentrationsänderung und der Zeitänderung darstellen. Sie setzt sich aus der Summe der Reaktionsgeschwindigkeiten $v_j(x, p)$ aller Reaktionen zusammen, in denen die Spezies X_i als Edukt oder als Produkt auftaucht, multipliziert mit den stöchiometrischen Koeffizienten:

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^m (n''_{ij} - n'_{ij}) v_j(x, p), \quad i = 1, \dots, n. \quad (2.4)$$

Dabei bezeichnet x_i die Konzentration der Spezies X_i , $x = (x_1, \dots, x_n)^T$ und $p = (k_{+1}, k_{-1}, \dots, k_{+m}, k_{-m})^T$. Wird $v(x, p)$ als ein Vektor aus den einzelnen Reaktionsgeschwindigkeiten $v_j(x, p)$ für $j = 1, \dots, m$ definiert, so lässt sich 2.4 in der

Vektorschreibweise als

$$\frac{dx}{dt} = Nv(x, p) \quad (2.5)$$

formulieren.

Die *Reaktionsgeschwindigkeit* $v_j(x, p)$ drückt die Geschwindigkeit aus, mit der die an der jeweiligen Reaktion j beteiligten Stoffe verbraucht oder gebildet werden. Im 19. Jahrhundert wurde von den norwegischen Chemikern Guldberg und Waage das Massenwirkungsgesetz aufgestellt. Es berücksichtigt bei Elementarreaktionen die Abhängigkeit der Geschwindigkeiten von der Konzentration der Reaktanten bei einer konstanten Temperatur. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist demnach proportional zur Wahrscheinlichkeit eines Zusammenstoßes zwischen den Reaktanten, die wiederum proportional zum Produkt aus den mit den Molekularitäten (stöchiometrischen Koeffizienten) potenzierten Konzentrationen der Reaktionspartner ist. Dies wird durch die folgenden Geschwindigkeitsgleichungen ausgedrückt:

$$v_j(x, p) = k_{+j} \prod_{l=1}^n x_l^{n'_{lj}} - k_{-j} \prod_{l=1}^n x_l^{n''_{lj}}, \quad j = 1, \dots, m.$$

Im chemischen Gleichgewicht einer Reaktion findet keine Änderung der Zusammensetzung des Reaktionsgemisches mehr statt, d. h. die Reaktion j kommt mit $v_j(x, p) = 0$ zum Erliegen. Damit folgt

$$\frac{\prod_{l=1}^n x_{l\text{eq}}^{n''_{lj}}}{\prod_{l=1}^n x_{l\text{eq}}^{n'_{lj}}} = \prod_{l=1}^n x_{l\text{eq}}^{(n''_{lj} - n'_{lj})} = \frac{k_{+j}}{k_{-j}} = K_{j\text{eq}},$$

wobei $x_{l\text{eq}}$ die entsprechenden Gleichgewichtskonzentrationen darstellen. $K_{j\text{eq}}$ wird hierbei als *Gleichgewichtskonstante* der j -ten Reaktion bezeichnet.

Die Reaktionsgeschwindigkeiten $v_j(x, p)$ hängen somit von den Spezieskonzentrationen x und den Geschwindigkeitskoeffizienten $k_{\pm j}$ der einzelnen Hin- und Rückreaktionen ab, die im Vektor p zusammengefasst sind. Werden die molare Konzentration in Mol pro Liter und die Zeit in Sekunden angegeben, so lässt sich die Reaktionsgeschwindigkeit in Mol pro Liter und Sekunde ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) angeben. Für den Reaktionsmechanismus 2.2 ergeben sich somit folgende Reaktionsgeschwindigkeiten:

$$v_1 = k_1 x_1 x_2, \quad v_2 = k_2 x_3$$

mit $x_1 = [A]$, $x_2 = [B]$ und $x_3 = [C]$, wobei die Speziesbezeichnungen in den eckigen Klammern die Konzentrationen der jeweiligen Spezies darstellen. Multiplikation mit der stöchiometrischen Matrix N

$$\frac{dx}{dt} = \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ -1 & 0 \\ 1 & -1 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -v_1 \\ -v_1 \\ v_1 - v_2 \\ v_2 \end{pmatrix}$$

liefert vier Differentialgleichungen, welche die Änderungsraten der Spezieskonzentrationen beschreiben.

2.3 Enzymatische Reaktionen

Enzyme (Voet et al. [112]) sind homogene Biokatalysatoren, die aus den in der Natur vorkommenden Proteinen oder Nukleinsäuren bestehen. Ihre Molekülstruktur enthält ein aktives Zentrum, das für die Bindung der Substrate (die Ausgangsstoffe der jeweiligen Reaktion) und die Synthese der Produkte verantwortlich ist. Enzyme beschleunigen den Reaktionsablauf und bleiben nach Beendigung der Reaktion unverbraucht zurück.



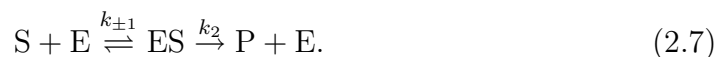
Schema 2.6 zeigt eine einfache Darstellung der durch das Enzym E katalysierten Umwandlung von Substrat S in das Produkt P.

Ein wichtiger Aspekt bei den enzymatischen Reaktionen ist deren Regulation, z. B. die Hemmung bzw. Aktivierung der Enzymaktivität durch Fremdstoffen, die dem Organismus in Form von Medikamenten zugeführt wurden, oder durch einen natürlichen Stoff einer Zelle, der dort in den Regulationsmechanismus eingebunden ist.

In den folgenden zwei Abschnitten soll näher auf die Modellierung der enzymatisch katalysierten Reaktionen am Beispiel einer irreversibel verlaufenden Enzymreaktion und auf die Einbindung enzymatischer Hemmung in die Reaktionsgeschwindigkeit eingegangen werden.

2.3.1 Enzymkinetik

Eine enzymatisch katalysierte Reaktion lässt sich wie folgt modellieren:



Demnach bilden Substrat S und Enzym E zunächst einen Enzym-Substrat-Komplex ES, der dann entweder wieder in die Edukte zerfällt oder unter Freisetzung des Enzyms zum Produkt P weiter reagiert.

Die zeitlichen Änderungsraten der Spezieskonzentrationen für S, ES und P aus 2.7 lassen sich gemäß der in Kapitel 2.2 dargestellten Massenwirkungskinetik beschreiben:

$$\frac{d[S]}{dt} = k_{-1}[ES] - k_{+1}[S][E] \quad (2.8)$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_{+1}[S][E] - k_{-1}[ES] - k_2[ES] \quad (2.9)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[ES]. \quad (2.10)$$

1913 formulierten Leonor Michaelis und Maude Menten die Annahme, dass $k_{-1} \gg k_2$. Wird zusätzlich vorausgesetzt, dass auch $k_1 \gg k_2$ gilt, so stellt die Umsetzung des Enzym-Substrat-Komplexes ES zum Produkt P und Enzym E den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar. In diesem Fall kann davon ausgegangen werden, dass das Zwischenprodukt ES in einem stationären Zustand vorliegt (Briggs und Haldane [16]), seine Konzentration sich also nach einer kurzen Initialphase nicht ändert:

$$\frac{d[\text{ES}]}{dt} = 0. \quad (2.11)$$

Unter der Quasistationaritätsannahme 2.11 und aufgrund der Erhaltungsgleichung

$$[\text{E}]_{\text{total}} = [\text{E}] + [\text{ES}]$$

lässt sich aus 2.9 folgende Beziehung herleiten:

$$[\text{ES}] = \frac{[\text{E}]_{\text{total}}[\text{S}]}{\frac{k_{-1}+k_2}{k_{+1}} + [\text{S}]}.$$

Damit ergibt sich für die Reaktionsgeschwindigkeit der Produktbildung

$$v_{\text{P}} = \frac{d[\text{P}]}{dt} = k_2[\text{ES}] = \frac{k_2[\text{E}]_{\text{total}}[\text{S}]}{K_M + [\text{S}]}, \quad (2.12)$$

wobei $K_M = \frac{k_{-1}+k_2}{k_{+1}}$ die sogenannte *Michaelis-Menten-Konstante* darstellt. An dieser Stelle soll erwähnt werden, dass auch hier v_{P} von den Spezieskonzentrationen und den Geschwindigkeitskoeffizienten abhängt. In diesem Abschnitt wird jedoch auf die explizite Angabe dieser Abhängigkeiten aus vereinfachenden Gründen verzichtet. Bei hohen Substratkonzentrationen ($[\text{S}] \gg K_M$) erreicht die Geschwindigkeit einen Maximalwert und hängt nicht mehr von $[\text{S}]$ ab, so dass gilt:

$$v_{\text{P}} = v_{\text{max}} = k_2[\text{E}]_{\text{total}}.$$

Nach dem Einsetzen der Definition von K_M und v_{max} in 2.12 entsteht schließlich die sogenannte *Michaelis-Menten-Beziehung*

$$v_{\text{P}} = \frac{v_{\text{max}}[\text{S}]}{K_M + [\text{S}]}. \quad (2.13)$$

Der Ableitung der Michaelis-Menten-Beziehung 2.13 wurde eine irreversibel verlaufende Enzymreaktion zugrundegelegt. Ein großer Teil von Enzymreaktionen verläuft hingegen reversibel



Die reversiblen Enzymgleichungen 2.14 werden in zwei irreversible Michaelis-Menten-Reaktionen gemäß 2.7 zerlegt. Dabei entsteht die Hinreaktion durch

$k_{-2} = 0$ und die Rückreaktion durch $k_{+1} = 0$. Für beide Richtungen werden nach dem gleichen Schema wie für 2.7 die Reaktionsgeschwindigkeiten

$$v_1 = \frac{v_{\max}^1 [S]}{K_{MS} + [S]}, \quad v_2 = \frac{v_{\max}^2 [P]}{K_{MP} + [P]}$$

aufgestellt und in einer gemeinsamen Michaelis-Menten-Beziehung

$$v = v_1 - v_2 = \frac{K_{MP} v_{\max}^1 [S] - K_{MS} v_{\max}^2 [P]}{K_{MS} K_{MP} + [S] K_{MP} + [P] K_{MS}} \quad (2.15)$$

zusammengefasst.

Bei reversiblen Enzymreaktionen wird, im Gegensatz zu irreversiblen, das Substrat nur soweit verbraucht, bis ein Gleichgewichtszustand erreicht ist, bei dem sich die Umsatzgeschwindigkeiten beider Richtungen gegenseitig kompensieren. Die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion ist dann $v = 0$ und Gleichung 2.15 vereinfacht sich zu

$$K_{MP} v_{\max}^1 [S]_{\text{eq}} = K_{MS} v_{\max}^2 [P]_{\text{eq}},$$

wobei $[S]_{\text{eq}}$ und $[P]_{\text{eq}}$ die entsprechenden Gleichgewichtskonzentrationen darstellen. Die Gleichgewichtskonstante der gesamten Reaktion ist demnach gegeben durch

$$K_{\text{eq}} = \frac{[P]_{\text{eq}}}{[S]_{\text{eq}}} = \frac{K_{MP} v_{\max}^1}{K_{MS} v_{\max}^2}.$$

Das Kürzen von $K_{MS} K_{MP}$ aus 2.15 und das anschließende Ausklammern von $v_{\max}^1 [S] / K_{MS}$ im Zähler liefern

$$v = v_{\max}^1 \frac{\frac{[S]}{K_{MS}} \left(1 - \frac{\Gamma}{K_{\text{eq}}}\right)}{1 + \frac{[S]}{K_{MS}} + \frac{[P]}{K_{MP}}} \quad (2.16)$$

mit $\Gamma = [P]/[S]$.

Eine detaillierte Herleitung der Reaktionsgeschwindigkeiten für die irreversibel und reversibel verlaufenden enzymatischen Reaktionen der Form 2.7 und 2.14 findet sich in (Voet et al. [112]) und (Bisswanger [10]).

2.3.2 Enzyminhibierung

Die Wirkung eines Enzyms kann durch die Gegenwart einer Substanz oder eines Inhibitors I auf unterschiedliche Art und Weise unterdrückt werden. In diesem Abschnitt werden zwei grundlegende Arten von Enzymhemmung dargestellt.

Bei der *kompetitiven Hemmung* konkurriert der Inhibitor mit dem Substrat um das aktive Zentrum und reduziert somit seine Fähigkeit zur Substratbindung.

Eine kompetitive Hemmung kann beispielsweise über den folgenden Mechanismus beschrieben werden:



Hierbei wird angenommen, dass der Inhibitor I reversibel an das Enzym bindet, wobei sich rasch ein Gleichgewicht mit der Gleichgewichtskonstanten

$$K_{Ia} = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

einstellt.

Bei der *nichtkompetitiven Hemmung* hingegen konkurriert der Inhibitor nicht um das aktive Zentrum des Enzyms, sondern bindet an einen anderen Teil des Enzymmoleküls. Bei diesem Prozess wird die Geometrie des Enzyms gestört und damit die Substratbindung verhindert. Weil Inhibitor und Substrat nicht um die gleiche Stelle konkurrieren, kann der Inhibitor auch an den Komplex ES binden und so einen Komplex ESI bilden. Somit werden bei der nichtkompetitiven Hemmung die Reaktionsgleichungen 2.17–2.18 um die Gleichung



erweitert. In diesem Fall kann auch für die zweite Bindungsreaktion des Inhibitors ein Gleichgewicht angenommen werden mit

$$K_{Ib} = \frac{[ES][I]}{[ESI]},$$

wobei K_{Ia} und K_{Ib} verschieden sind. Für beide Formen der Enzymhemmung gilt die Erhaltungsgleichung

$$[E]_{\text{total}} = [E] + [EI] + [ES] + [ESI]$$

mit $[ESI] = 0$ bei der kompetitiven Hemmung, da in diesem Fall kein ESI-Komplex vorliegt.

Mit der Stationaritätsannahme 2.11 und der obigen Erhaltungsgleichung lässt sich – wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben – die Reaktionsgeschwindigkeit für die Produktbildung entsprechend den Reaktionen 2.17–2.19, die eine nichtkompetitive Enzymhemmung beschreiben, herleiten:

$$v_P = \frac{v_{\max}[S]}{K_M \left(1 + \frac{[I]}{K_{Ia}}\right) + \left(1 + \frac{[I]}{K_{Ib}}\right)[S]}. \quad (2.20)$$

Diese Reaktionsgeschwindigkeit entspricht der allgemeinen Michaelis-Menten-Beziehung 2.13 mit $[I] = 0$. Aus 2.20 lässt sich ebenfalls die Reaktionsgeschwindigkeit für die kompetitive Enzymhemmung herleiten. In diesem Fall bindet der Inhibitor nur an das freie Enzym, so dass $0 < K_{Ia} < \infty$, $K_{Ib} \rightarrow \infty$ und $\frac{[I]}{K_{Ib}} \rightarrow 0$. Gleichung 2.20 kann folglich zu

$$v_P = \frac{v_{\max}[S]}{K_M(1 + \frac{[I]}{K_{Ia}}) + [S]}$$

spezifiziert werden. Weitere Formen der Enzymhemmungen, wie z. B. unkompetitive oder partielle Hemmung, sowie detaillierte Herleitung der jeweiligen Reaktionsgeschwindigkeiten sind in (Bisswanger [10]) beschrieben.

Kapitel 3

Einführung in die Theorie und Numerik von ODEs und DAEs

Dieses Kapitel widmet sich den grundlegenden Definitionen und Sätzen aus der Theorie und Numerik gewöhnlicher Differentialgleichungssysteme. Dadurch soll der Umgang mit der Problemstellung der vorliegenden Arbeit in den folgenden Kapiteln erleichtert werden.

In den ersten drei Unterkapiteln findet sich eine Einführung in die grundlegenden Begriffsbildungen und eine Antwort auf die Existenz- und Eindeutigkeitsfrage für Lösungen von Anfangswertproblemen in Form von ODEs. Es werden numerische Methoden zur Lösung von Systemen gewöhnlicher Differentialgleichungen und zur Berechnung der Lösungssensitivitäten bezüglich Parametervariationen betrachtet.

Den Übergang zu den differentiell-algebraischen Gleichungen schaffen singuläre Störungsprobleme mit der Möglichkeit einer asymptotischen Entwicklung ihrer Lösungen. Dieses Resultat wird später einen wichtigen Beitrag bei der Herleitung des Abbruchkriteriums für eine fehlerkontrollierte Analyse der lokalen Speziesskopplungen leisten.

3.1 Theoretische Grundlagen für gewöhnliche Differentialgleichungen

3.1.1 Einführung

Eine *explizite gewöhnliche Differentialgleichung erster Ordnung* ist gegeben durch

$$\frac{dx}{dt} = \dot{x} = F(t, x), \quad t \in I. \quad (3.1)$$

Dabei ist $x : I \rightarrow \mathbb{R}^n$ eine gesuchte differenzierbare Funktion auf einem Intervall $I \subset \mathbb{R}$ und $F : D \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ eine gegebene Funktion. Im Fall $n = 1$

spricht man von einer *skalaren gewöhnlichen Differentialgleichung* und im Fall $n > 1$ von einem *System von gewöhnlichen Differentialgleichungen*. Die Differentialgleichung 3.1 heißt *explizit*, da der höchste Ableitungsterm isoliert auftaucht, und *gewöhnlich*, da die unbekannte Funktion nur von einer reellen Variable abhängt (Walter [113]).

Definition 3.1 Ein **Anfangswertproblem** fragt nach einer Lösung $x : I \subset \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$, $x \in C^1$, die im vorgegebenen Punkt $(t_0, x_0) \in D \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ startet, so dass neben der Differentialgleichung 3.1 die Anfangsbedingung

$$x(t_0) = x_0$$

erfüllt ist.

Hierbei kann das Intervall I abgeschlossen, halboffen oder offen sein. Aus vereinfachenden Gründen wird die Variable $t \in \mathbb{R}$ als *Zeit* bezeichnet. Die Menge D heißt dann (um die Zeit) *erweiterter Phasen- oder Zustandsraum*. Der Vektor x charakterisiert den Zustand eines Systems und heißt deshalb *Zustandsvektor*.

3.1.2 Existenz und Eindeutigkeit der Lösung

Nach der Einführung der grundlegenden Definitionen geht es in diesem Abschnitt darum, die Existenz- und Eindeutigkeitsfrage für Lösungen der Anfangswertprobleme zu klären. Dies geschieht mittels der beiden grundlegenden Sätze von Peano und Picard-Lindelöf. Aus letzterem resultiert das Hauptergebnis dieses Kapitels, der globale Existenz- und Eindeutigkeitssatz (Aulbach [5]).

Satz 3.1 (Peano) Gegeben sei die stetige Funktion $F : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ auf einer offenen Teilmenge D des \mathbb{R}^{1+n} . Dann besitzt jedes der Anfangswertprobleme

$$\dot{x} = F(t, x), \quad x(t_0) = x_0, \quad (t_0, x_0) \in D \tag{3.2}$$

eine lokale Lösung, d. h. es gibt ein $\beta = \beta(t_0, x_0) > 0$ derart, dass das Anfangswertproblem 3.2 auf dem Intervall $[t_0 - \beta, t_0 + \beta]$ mindestens eine Lösung besitzt.

Beweis: Siehe (Aulbach [5]). □

Der Satz von Peano garantiert demnach für Differentialgleichungen mit einer stetigen rechten Seite die Existenz einer lokalen Lösung für das Anfangswertproblem. Um zusätzlich die Eindeutigkeit der Lösung zu erzwingen, wird die Stetigkeitsvoraussetzung an $F(t, x)$ mit der sogenannten Lipschitz-Stetigkeit bezüglich der Variable x verschärft.

Definition 3.2 Gegeben sei die Funktion $g : D \subseteq \mathbb{R}^{m+n} \rightarrow \mathbb{R}^k$. Gibt es hierbei eine Konstante $L \geq 0$ mit

$$\|g(s, x) - g(s, y)\| \leq L\|x - y\| \quad \text{für alle } (s, x), (s, y) \in D,$$

so heißt, die Funktion $g(s, x)$ genüge auf D einer (globalen) **Lipschitz-Bedingung** bezüglich x (mit der **Lipschitz-Konstante** L) oder die Funktion $g(s, x)$ ist (global) **Lipschitz-stetig** bezüglich x in D .

Wenn es zu jedem Punkt in D eine Umgebung U gibt, so dass die Einschränkung von $g(s, x)$ auf $U \cap D$ dort einer Lipschitz-Bedingung bezüglich x genügt, so heißt $g(s, x)$ (lokal) **Lipschitz-stetig** bezüglich x in D .

Ist $g(s, x)$ von s unabhängig, so entfällt bei den vorstehenden Begriffsbildungen der Zusatz "bezüglich x ".

Eine Forderung nach der auf dem gesamten Definitionsbereich vorliegenden globalen Lipschitz-Stetigkeit würde dermaßen einschränkend sein, dass sie nur von wenigen Differentialgleichungen erfüllt sein würde. Um zu einer geeigneten Fassung des Satzes von Picard-Lindelöf zu gelangen, wird der lokale Begriff der Lipschitz-Stetigkeit verwendet.

Satz 3.2 (Picard-Lindelöf) Ist D eine offene Teilmenge des \mathbb{R}^{1+n} und ist $F : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ stetig und bezüglich x (lokal) Lipschitz-stetig, so besitzt jedes der Anfangswertprobleme

$$\dot{x} = F(t, x), \quad x(t_0) = x_0, \quad (t_0, x_0) \in D$$

eine eindeutig bestimmte lokale Lösung, d. h. es existiert ein $\beta = \beta(t_0, x_0) > 0$ derart, dass das Anfangswertproblem auf dem Intervall $[t_0 - \beta, t_0 + \beta]$ genau eine Lösung besitzt.

Beweis: Siehe (Aulbach [5]). □

Der Satz von Picard-Lindelöf liefert für ein gegebenes Anfangswertproblem jeweils eine Lösung mit kompaktem Lösungsintervall. Es stellt sich daher die generelle Frage, ob für eine vorliegende Lösung das Lösungsintervall vergrößert werden kann, und wie dies gegebenenfalls erfolgt. Diese Frage lässt sich mit dem Prinzip der Lösungsfortsetzung beantworten, indem der rechte "Endpunkt" $(t_0 + \alpha, x(t_0 + \alpha))$ der vom Satz 3.2 gelieferten Lösungskurve als neuer Anfangspunkt gewählt wird. Auf das zugehörige Anfangswertproblem

$$\dot{x} = F(t, x), \quad x(t_0 + \alpha) = x_{t_0 + \alpha}$$

lässt sich dann wiederum der Satz 3.2 anwenden. Allerdings existieren Anfangswertprobleme, deren Lösungen auf beschränkten Intervallen unbeschränkt sind

und sich daher nicht auf ganz \mathbb{R} fortsetzen lassen, obwohl die rechten Seiten der Differentialgleichungen den Voraussetzungen des Satzes 3.2 genügen. Somit resultiert der globale Existenz- und Eindeutigkeitsatz, der eine eindeutige Lösung auf einem maximalen Lösungsintervall $I_{max}(t_0, x_0)$ mit den Randpunkten $I^-(t_0, x_0)$ bzw. $I^+(t_0, x_0)$ liefert.

Satz 3.3 (Globaler Existenz- und Eindeutigkeitsatz) *Die Menge $D \subseteq \mathbb{R}^{1+n}$ sei offen und die für alle $(t, x) \in D$ erklärte Funktion $F : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ sei stetig und bezüglich x (lokal) Lipschitz-stetig. Dann gibt es zu jedem $(t_0, x_0) \in D$ ein eindeutig bestimmtes, t_0 enthaltendes, offenes Intervall $(I^-, I^+) \subseteq \mathbb{R}$ mit folgenden Eigenschaften:*

1. Das Anfangswertproblem

$$\dot{x} = F(t, x), \quad x(t_0) = x_0 \tag{3.3}$$

besitzt genau eine Lösung mit dem Existenzintervall (I^-, I^+) .

2. Ist $\nu : J \rightarrow \mathbb{R}^n$ eine weitere Lösung des Anfangswertproblems 3.3, so gilt $J \subseteq (I^-, I^+)$ und $\nu(t)$ ist die Einschränkung der in 1. beschriebenen Lösung auf das Intervall J .

Beweis: Siehe (Aulbach [5]). □

Das in diesem Satz beschriebene Intervall $I_{max} := (I^-, I^+)$ wird als das zum Anfangswertproblem 3.3 gehörige *maximale Existenz- oder Lösungsintervall* bezeichnet. Die in 1. beschriebene Lösung stellt die *maximale Lösung* des Anfangswertproblems 3.3 dar.

3.1.3 Autonome Systeme

Hängt die rechte Seite der Differentialgleichung 3.1 nicht von der Zeit ab, so handelt es sich um ein *autonomes* Anfangswertproblem

$$\dot{x} = F(x), \quad x(t_0) = x_0, \tag{3.4}$$

anderenfalls um ein *nichtautonomes* Anfangswertproblem. Im autonomen Fall wird eine offene Menge $D_0 \subset \mathbb{R}^n$ betrachtet, so dass die rechte Seite eine Abbildung $F : D_0 \rightarrow \mathbb{R}^n$ darstellt. Diese Menge D_0 heißt *Phasen- oder Zustandsraum*.

Jedes Anfangswertproblem 3.2 lässt sich durch Einführung einer zusätzlichen unabhängigen Variable $s(t) := t$ in ein autonomes Anfangswertproblem überführen. Dazu wird 3.2 mit der *Wecker-Differentialgleichung* (Bock [13]) ergänzt

$$\dot{s}(t) = 1, \quad s(t_0) = t_0.$$

$\begin{pmatrix} s(\cdot) \\ x(\cdot) \end{pmatrix}$ stellt dann die Lösung eines autonomen Anfangswertproblems der Form

$$\begin{pmatrix} \dot{s}(t) \\ \dot{x}(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ F(s, x) \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} \dot{s}(t_0) \\ \dot{x}(t_0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} t_0 \\ x_0 \end{pmatrix}$$

dar.

Eine wichtige Eigenschaft autonomer Differentialgleichungen ist die *Translationsinvarianz* (Deuffhard und Bornemann [28]), welche besagt, dass die Startzeit t_0 bei autonomen Problemen keine Rolle spielt. Eine Zeittranslation transformiert Lösungen zu verschiedenen Startzeiten aber gleichen Anfangswerten ineinander. Insbesondere darf bei autonomen Problemen die Startzeit t_0 willkürlich festgelegt werden. Hier sei $t_0 = 0$ gewählt.

Im Kontext autonomer Differentialgleichungen wird von Trajektorien im Phasenraum gesprochen. Eine *Trajektorie* ist die Bildmenge $\{x(t) \in \mathbb{R}^n : t \in I\}$ einer (maximalen) Lösung $x : I \rightarrow \mathbb{R}^n$. Im Gegensatz dazu wird der *Graph* $\{(t, x(t)) \in \mathbb{R}^{1+n} : t \in I\}$ einer solchen Lösung, also eine Teilmenge des \mathbb{R}^{1+n} , als *Lösungskurve* oder *Integralkurve* bezeichnet.

Definition 3.3 Ist x eine Lösung des Anfangswertproblems 3.4 und $x(t_1) = x(t_2)$ mit $t_1 \neq t_2$, so ist x **periodisch** mit der **Periode** $T = t_2 - t_1$.

Definition 3.4 Ein Punkt $a \in \mathbb{R}^n$ heißt **stationärer Punkt** oder **Gleichgewichtspunkt** (engl.: *steady-state point*) von F in 3.4, falls $F(a) = 0$ ist.

Da autonome Probleme eine spezielle Klasse der nichtautonomen Probleme darstellen, gelten für sie die bisher erzielten Ergebnisse bezüglich der Existenz und der Eindeutigkeit der Lösung.

3.2 Numerische Lösung von Anfangswertproblemen

Dieser Abschnitt befasst sich mit der numerischen Lösung von Anfangswertproblemen in Form von gewöhnlichen Differentialgleichungen. Dabei wird insbesondere auf die Methoden eingegangen, die in den Integratoren LIMEX (Deuffhard und Nowak [30]) und DAESOL (Bauer et al. [7]) implementiert sind. LIMEX basiert auf einem Extrapolationsverfahren mit linear-impliziter Eulerdiskretisierung und ist online unter [39] verfügbar. DAESOL verwendet für die Integration ein BDF-Verfahren und berechnet zusätzlich dazu Sensitivitäten der Lösungen

bezüglich der Variationen der Eingabegrößen in Form von Ableitungen, die mittels der internen numerischen Differentiation (vergleiche Abschnitt 3.3.2) generiert werden. Es werden unter anderem die zentralen Begriffe wie Konsistenz und Konvergenz sowohl für Einschritt- als auch für Mehrschrittverfahren eingeführt.

Beide Integratoren verfügen über eine adaptive Schrittweiten- und Ordnungssteuerung, auf die hier nicht näher eingegangen wird. Hierbei sei auf die Dissertationsarbeit von Bauer [6] und das Buch von Deuffhard und Bornemann [28] verwiesen. Außerdem eignet sich sowohl LIMEX als auch DAESOL für die Lösung steifer Differentialgleichungen.

3.2.1 Steife Differentialgleichungen

Der Begriff *Steifheit* wurde zum ersten Mal von Curtiss und Hirschfelder in [22] eingeführt, nachdem sie beobachteten, dass bei gewissen Differentialgleichungen explizite Verfahren, auf welche später eingegangen wird, versagen.

Steife Systeme sind durch die Existenz langsam veränderlicher Lösungen charakterisiert, denen sich schnelle Lösungskomponenten nähern. Sie treten in vielen Anwendungen auf, zu denen insbesondere Beispiele aus der chemischen Reaktionskinetik mit unterschiedlich schnell verlaufenden Teilreaktionen zählen.

Bis heute gibt es in der Literatur keine einheitliche Definition der Steifheit. Einige gebräuchliche Definitionsversuche sind (Simeon [94]):

- Ein System gewöhnlicher Differentialgleichungen ist steif, wenn explizite numerische Verfahren aus Stabilitätsgründen extrem kleine Schrittweiten verwenden, obwohl sich die Lösung kaum ändert; implizite Verfahren dagegen große Schrittweiten einsetzen können.
- Ein lineares System $\dot{x} = Ax$ ist steif, wenn A einige Eigenwerte λ_j mit stark negativem Realteil und einige mit schwach negativem Realteil besitzt, d. h. das Verhältnis

$$\frac{\max_j |Re(\lambda_j)|}{\min_j |Re(\lambda_j)|}$$

ist sehr groß. Im nichtlinearen Fall $\dot{x} = F(x)$ betrachtet man die Jacobi-matrix $\frac{\partial F}{\partial x}(x)$.

3.2.2 Extrapolationsverfahren

Extrapolation ist ein Verfahren zur Konvergenzbeschleunigung numerischer Methoden zur Lösung von Differentialgleichungen (Hermann [52]). In diesem Abschnitt wird die Extrapolationstechnik am Beispiel der Einschrittverfahren erklärt.

Ein *Einschrittverfahren* approximiert die Lösung $x(t) : I \subset \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ eines Anfangswertproblems

$$\dot{x} = F(t, x), \quad x(t_0) = x_0 \quad (3.5)$$

durch eine Gitterfunktion $v_h(t) : I_h \rightarrow \mathbb{R}^n$, wobei ein äquidistantes Gitter

$$I_h = \{t \in [t_0, t_{\max}] : t = t_l, l = 0, 1, \dots, N, t_l = t_0 + lh\} \quad (3.6)$$

mit $v_h(t_l) = v_l$ für $t_l \in I_h$ angenommen wird.

Definition 3.5 Ein *Einschrittverfahren* zur Bestimmung einer Gitterfunktion $v_h(t) : I_h \rightarrow \mathbb{R}^n$ hat die Gestalt

$$\begin{aligned} v_{l+1} &= v_l + h\phi(t_l, v_l; h), \quad l = 0, \dots, N-1 \\ v_0 &= x_0. \end{aligned} \quad (3.7)$$

Dabei heißt ϕ *Verfahrensfunktion* oder *Inkrementfunktion* des Einschrittverfahrens.

Das explizite Eulerverfahren mit

$$\phi(t_l, v_l; h) = F(t_l, v_l)$$

stellt das einfachste Einschrittverfahren zur Lösung eines Anfangswertproblems dar. Seine implizite Form ist gegeben durch

$$\phi(t_l, v_l; h) = F(t_{l+1}, v_{l+1}).$$

Während beim expliziten Eulerverfahren nur eine Auswertung der rechten Seite F nötig ist, um einen Integrationsschritt durchzuführen, erfordert das implizite Eulerverfahren die Lösung eines nichtlinearen Gleichungssystems.

Für die qualitative Beurteilung der Verfahren sind mehrere Begriffe eingeführt worden.

Definition 3.6 Das Einschrittverfahren 3.7 heißt *konsistent* für das Anfangswertproblem 3.5 falls für den *lokalen Diskretisierungsfehler*

$$le(t_{l+1}) = le_{l+1} := x(t_{l+1}) - x(t_l) - h\phi(t_l, v_l; h)$$

mit der exakten Lösung des Anfangswertproblems $x(t)$ gilt:

$$\bar{\tau}(h) := \max_{t \in [t_0, t_{\max}]} \frac{\|le(t+h)\|}{h} \rightarrow 0 \quad \text{für } h \rightarrow 0.$$

Es besitzt die *Konsistenzordnung* p , wenn

$$\bar{\tau}(h) = \mathcal{O}(h^p).$$

Somit beschreibt die Konsistenzordnung die Qualität der numerischen Approximation in einem Schritt. Für die Beurteilung der Qualität der Approximation nach k Schritten wird der globale Fehler eingesetzt.

Definition 3.7 Ein Einschrittverfahren 3.7 heißt **konvergent** für das Anfangswertproblem 3.5 wenn für jede Gitterfolge I_h für den **globalen Diskretisierungsfehler**

$$\varepsilon(h, t) := x(t) - v_h(t), \quad t \in I_h \quad (3.8)$$

die Beziehung

$$\bar{\varepsilon} := \max_{t \in I_h} \|\varepsilon(h, t)\| \rightarrow 0 \quad \text{für } h \rightarrow 0$$

gilt. Das Einschrittverfahren hat die **Konvergenzordnung** p , wenn gilt

$$\bar{\varepsilon}(h) = \mathcal{O}(h^p).$$

Um die Eignung der numerischen Verfahren für die Lösung steifer Differentialgleichungen bewerten zu können, wird eine von Dahlquist [23] eingeführte Testgleichung

$$\dot{x} = \lambda x(t) \quad (3.9)$$

mit $\lambda \in \mathbb{C}$ und $\operatorname{Re}(\lambda) \leq 0$ eingesetzt. Eine Analyse der Diskretisierung für 3.9 nach 3.7 ergibt:

(i) Expliziter Euler: $v_{l+1} = v_l + h\lambda v_l = v_0(1 + h\lambda)^{l+1}$

(ii) Impliziter Euler: $v_{l+1} = v_l + h\lambda v_{l+1} = v_0\left(\frac{1}{1-h\lambda}\right)^{l+1}$

Damit im expliziten Fall (i) die fallende Lösung $x(t) = x_0 e^{\lambda t}$ von 3.9 approximiert wird, muss gelten

$$|1 + h\lambda| \leq 1. \quad (3.10)$$

Erfüllt h zu einem gegebenen λ Restriktion 3.10 nicht, so wächst die Lösung. Im impliziten Fall (ii) ist wegen $\operatorname{Re}(\lambda) \leq 0$ die Ungleichung

$$\left| \frac{1}{1 - h\lambda} \right| \leq 1 \quad (3.11)$$

für alle $h > 0$ erfüllt. Das implizite Verfahren ist hier also überlegener.

Definition 3.8 Ein numerisches Verfahren heißt **A-stabil (absolut stabil)**, falls seine Anwendung auf die Testgleichung 3.9 für jede Schrittweite $h > 0$ stets eine nicht wachsende Folge von Approximationen v_l erzeugt, so dass

$$|v_{l+1}| < |v_l|$$

für alle l gilt.

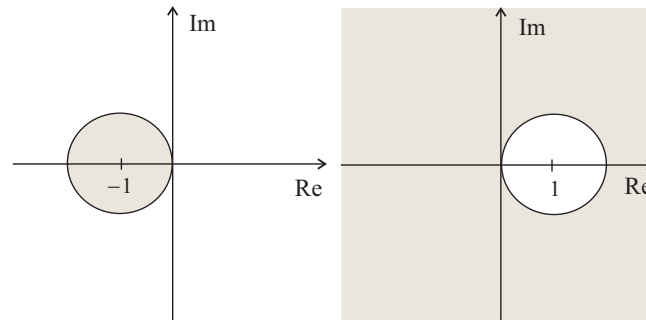


Abbildung 3.1: *Links*: Stabilitätsgebiet des expliziten Eulerverfahrens; *rechts*: Stabilitätsgebiet des impliziten Eulerverfahrens.

Die Anwendung der Einschrittverfahren auf die Testgleichung 3.9 führt auf eine Vorschrift

$$v_{l+1} = R(z)v_l$$

mit der zum Verfahren gehörigen *Stabilitätsfunktion* R und $z := h\lambda$. Beim expliziten Eulerverfahren ist $R(z) := 1 + z$, beim impliziten dagegen $R(z) := 1/(1 - z)$.

Definition 3.9 Das **Stabilitätsgebiet** eines Einschrittverfahrens 3.7 ist die Menge

$$S := \{z \in \mathbb{C} : |R(z)| \leq 1\}.$$

Somit folgt die Äquivalenz:

Satz 3.4 Für ein Einschrittverfahren 3.7 gilt:

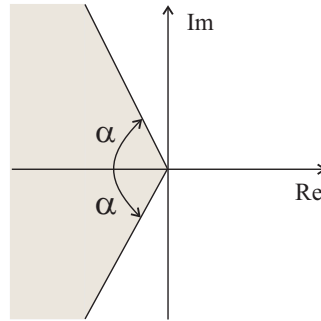
$$A\text{-stabil} \iff \mathbb{C}^- \subset S.$$

Das Stabilitätsgebiet des expliziten Eulerverfahrens stellt eine Kreisscheibe mit Radius 1 und Mittelpunkt -1 dar (vergleiche linke Abbildung in 3.1). Liegt $z = h\lambda$ in S , so arbeitet das Verfahren stabil, ansonsten instabil. Das Stabilitätsgebiet des impliziten Eulerverfahrens ist rechts in Abbildung 3.1 skizziert. Die komplette negative Halbebene ist in S enthalten, was auf die A-Stabilität des Verfahrens schließen lässt. Demnach gibt es für das implizite Eulerverfahren keine Einschränkungen an die Größe der Zeitschritte h aufgrund von Stabilität.

Eine Abschwächung der A-Stabilität stellt die von Widlund in [115] eingeführte $A(\alpha)$ -Stabilität dar.

Definition 3.10 Ein numerisches Verfahren heißt **$A(\alpha)$ -stabil** mit $0 < \alpha < \pi/2$, wenn gilt

$$S_\alpha := \{z \in \mathbb{C}^- : |\arg(z) - \pi| \leq \alpha\} \subset S.$$

Abbildung 3.2: Stabilitätsgebiet eines $A(\alpha)$ -stabilen numerischen Verfahrens.

Das Stabilitätsgebiet eines $A(\alpha)$ -stabilen numerischen Verfahrens enthält demnach statt der kompletten negativen Halbebene nur deren Teilgebiet mit dem Winkel α .

Im LIMEX-Integrator wird ein linear-implizites Eulerverfahren (Deuffhard und Bornemann [28]) verwendet. Dieses Verfahren eignet sich genauso gut für steife Differentialgleichungen wie das implizite Eulerverfahren, erfordert jedoch weniger Rechenaufwand (Deuffhard und Bornemann [28]), da in jedem Integrationsschritt nur ein lineares Gleichungssystem zu lösen ist. Dazu wird die Differentialgleichung 3.5 in die Form

$$\dot{x} = Jx(t) + F(t, x) - Jx(t), \quad J \approx \frac{\partial F}{\partial x}(t, x)$$

gebracht und nur der erste lineare Summand $Jx(t)$ implizit diskretisiert. Somit hat ein linear-implizites Eulerverfahren folgende Gestalt

$$(I - hJ)(v_{l+1} - v_l) = hF(t_l, v_l).$$

Der Nachteil der Eulerverfahren liegt in der kleinen Konsistenzordnung $p = 1$. Verfahren höherer Ordnungen lassen sich mit Hilfe der sogenannten Extrapolation konstruieren. Dazu wird zu einer vorgegebenen Grundschriftweite h und einer monoton fallenden Folge

$$H = \{h_i : h_i = \frac{h}{n_i}, n_i \in \mathcal{F}, i = 0, 1, \dots, k\}$$

lokaler Schrittweiten h_i eine Folge von Näherungen mit Hilfe eines Grundverfahrens mit der Verfahrensfunktion ϕ berechnet

$$\begin{aligned} z^0 &:= v_l \\ z^{d+1} &:= z^d + h_i \phi(t_l + dh_i, z^d; h_i), \quad d = 0, \dots, n_i - 1 \\ v_{l+1} &:= z^{n_i}. \end{aligned}$$

\mathcal{F} ist eine monoton steigende Folge natürlicher Zahlen. In LIMEX wird z. B. eine harmonische Folge $\mathcal{F} = \{1, 2, 3, \dots\}$ verwendet (Deuffhard und Bornemann

[28]). Durch die berechneten Näherungen wird ein Interpolationspolynom gelegt. Die Extrapolation auf die Schrittweite 0 liefert dann eine Approximation für die exakte Lösung an der Stelle t_{l+1} , deren Ordnung größer als die Ordnung des verwendeten Grundverfahrens ist. Dabei kommt die asymptotische Entwicklung des globalen Diskretisierungsfehlers bezüglich der Schrittweite h zum Einsatz.

Satz 3.5 (Satz von Gragg) *Seien F aus dem Anfangswertproblem 3.5 und die Verfahrensfunktion ϕ des Einschrittverfahrens 3.7 der Ordnung $p \geq 1$ hinreichend oft differenzierbar. Der lokale Diskretisierungsfehler des Einschrittverfahrens besitze eine asymptotische Entwicklung der Form*

$$le(t_{l+1}) = d_{p+1}(t_{l+1})h^{p+1} + \dots + d_{p+q}(t_{l+1})h^{p+q} + D(t_{l+1}, h)h^{p+q+1}$$

mit stetig differenzierbaren $d_i(t_{l+1})$. Dann besitzt auch der globale Diskretisierungsfehler für alle $h \in H$ eine asymptotische h -Entwicklung der Form

$$\varepsilon(h, t_{l+1}) = e_p(t_{l+1})h^p + \dots + e_{p+q-1}(t_{l+1})h^{p+q-1} + E_{p+q}(t_{l+1}, h)h^{p+q}.$$

Dabei sind die Funktionen $e_i : [t_l, t_{l+1}] \rightarrow \mathbb{R}^n$ stetig differenzierbar und genügen den Differentialgleichungen

$$\dot{e}_i = \frac{\partial F}{\partial x}(t, x)e_i(t) - d_{i+1}, \quad e_i(t_l) = 0, \quad i = p, \dots, p + q - 1.$$

Desweiteren gibt es ein $\bar{h} > 0$ und ein $M < \infty$, so dass das Restglied mit

$$||E_{p+q}(t_{l+1}, h_i)|| \leq M \quad \forall h_i \leq \bar{h}$$

beschränkt bleibt. Für symmetrische Verfahren existiert eine asymptotische Entwicklung in h^2 .

Beweis: Siehe (Stoer und Bulirsch [99]) oder (Strehmel und Weiner [101]). \square

Mit $T(h_i^\gamma) := z^{n_i}$, $\gamma \in \{1, 2\}$ folgt aus der Definition des globalen Diskretisierungsfehlers 3.8 und aus dem Satz 3.5, dass $T(h_i^\gamma)$ eine asymptotische Entwicklung besitzt. Wird ferner das Restglied in der Entwicklung vernachlässigt, so stellt $T(h_i^\gamma)$ näherungsweise ein Polynom in h_i^γ dar. Das Interpolationspolynom zu den Stützstellen $T(h_i^\gamma)$ hat demgemäß folgende Gestalt

$$P(h^\gamma) = x(t_{l+1}) - e_p h^{\gamma p} - \dots - e_{p+k} h^{\gamma(p+k)}$$

mit

$$P(h_i^\gamma) = T(h_i^\gamma), \quad i = 0, 1, \dots, k.$$

Die Extrapolation des Polynoms $P(h^\gamma)$ auf die Schrittweite Null erfolgt schließlich mit der Aitken-Neville-Formel (Strehmel und Weiner [101])

$$\begin{aligned} T_{i,0} &:= T(h_i^\gamma), \quad i = 0, \dots, k \\ T_{i,j} &:= T_{i,j-1} + \frac{T_{i,j-1} + T_{i-1,j-1}}{\left(\frac{n_i}{n_{i-j}}\right)^\gamma - 1}, \quad j = 1, \dots, k, \quad i = j, \dots, k \end{aligned}$$

mit dem bekannten Schema

$$\begin{array}{cccc} T_{0,0} & & & \\ T_{1,0} & T_{1,1} & & \\ T_{2,0} & T_{2,1} & T_{2,2} & \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \\ T_{k,0} & \dots & \dots & \dots & T_{k,k} \end{array}$$

Jedes Element $T_{i,j}$ aus dem obigen Tableau ist ein Einschrittverfahren mit der Konvergenzordnung $(j+1)\gamma$ bezüglich der Grundschriftweite h (Bock [13]).

Folglich lässt sich mit Hilfe der Extrapolation die Ordnung der Einschrittverfahren beliebig hoch treiben. Allerdings muss dabei mit einem Verlust an Stabilität gerechnet werden. So liegt z. B. bei einer Extrapolation des linear-impliziten Eulerverfahrens (implementiert in LIMEX) ab der dritten Spalte des Extrapolationstableaus keine A-Stabilität mehr vor. Die resultierenden Verfahren sind in diesem Fall A(α)-stabil mit $\alpha = 89.77^\circ$ (Deuffhard und Bornemann [28]).

3.2.3 Lineare Mehrschrittverfahren

Die allgemeinen linearen Mehrschrittverfahren approximieren die Lösung $x(t) : I \subset \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ eines Anfangswertproblems der Form 3.5 durch eine Gitterfunktion $v_h(t) : I_h \rightarrow \mathbb{R}^n$, indem sie zur Berechnung eines Näherungswertes v_{l+k} im Gitterpunkt $t_{l+k} = t_l + kh$ die k zurückliegenden Näherungswerte v_{l+k-j} , $j = 1, \dots, k$ und die zugehörigen Funktionswerte verwenden. Dabei wird ebenfalls ein äquidistantes Gitter 3.6 betrachtet.

Definition 3.11 Ein *lineares Mehrschrittverfahren* mit k Schritten für die Bestimmung einer Gitterfunktion $v_h(t)$ zur Lösung des Anfangswertproblems 3.5 auf dem Gitter 3.6 ist durch die Vorgabe der k Startwerte

$$v_h(t_l) = v_l, \quad l = 0, 1, \dots, k-1$$

und einer Differenzgleichung

$$\sum_{j=0}^k \alpha_j v_{l+j} = h \sum_{j=0}^k \beta_j F(t_{l+j}, v_{l+j}), \quad l = 0, 1, \dots, N-k \quad (3.12)$$

mit $\alpha_j, \beta_j \in \mathbb{R}^n$ und $\alpha_k \neq 0$, $|\alpha_0| + |\beta_0| \neq 0$ festgelegt. Das Verfahren heißt **explizit**, wenn $\beta_k = 0$, sonst **implizit**.

Das Mehrschrittverfahren 3.12 wird als linear bezeichnet, weil die Verfahrensfunktion

$$\phi(t_l, v_l, \dots, v_{l+k}; h) = \sum_{j=0}^k \beta_j F(t_{l+j}, v_{l+j})$$

linear von den Funktionswerten $F(t_{l+j}, v_{l+j})$ abhängt. Die Bedingung $\alpha_k \neq 0$ stellt sicher, dass die implizite Gleichung 3.12 zumindest für hinreichend kleine Schrittweiten h eine eindeutige Lösung v_{l+k} besitzt. Durch die Forderung $|\alpha_0| + |\beta_0| \neq 0$ wird die Schrittweite k eindeutig festgelegt.

Bei der qualitativen Beurteilung eines linearen Mehrschrittverfahrens spielt der lokale Diskretisierungsfehler eine wichtige Rolle. Die Qualität der numerischen Approximation der gesuchten Lösung in einem Schritt wird durch die Konsistenzordnung eines numerischen Verfahrens beschrieben.

Definition 3.12 Ein lineares Mehrschrittverfahren hat **Konsistenzordnung** p , wenn für den **lokalen Diskretisierungsfehler** $L[x(t), h]$ und für jede Funktion $x(t) \in C^{p+1}[t_0, t_{\max}]$ gilt

$$L[x(t), h] := \sum_{j=0}^k [\alpha_j x(t + jh) - h\beta_j \dot{x}(t + jh)] = \mathcal{O}(h^{p+1}) \quad \text{für } h \rightarrow 0.$$

Der lokale Diskretisierungsfehler kann sich ebenso in den weiteren Schritten eines numerischen Verfahrens fortpflanzen, so dass die Lösung (auch für hinreichend kleine Schrittweiten h) nicht brauchbar ist. Zur Charakterisierung dieses Einflusses dient der Begriff der *Stabilität*. Die Stabilität linearer Mehrschrittverfahren kann mit Hilfe der erzeugenden Polynome

$$\rho = \sum_{i=0}^k \alpha_i \xi^i, \quad \sigma = \sum_{i=0}^k \beta_i \xi^i$$

beschrieben werden.

Definition 3.13 Ein lineares Mehrschrittverfahren 3.12 heißt **nullstabil**, wenn das erzeugende Polynom $\rho(\xi)$ folgende Bedingungen erfüllt:

1. Die Nullstellen von $\rho(\xi)$ liegen innerhalb oder auf dem Rand des Einheitskreises $|\xi| \leq 1$.
2. Die Nullstellen auf dem Rand des Einheitskreises sind einfach.

Die Nullstabilität eines linearen Mehrschrittverfahrens stellt sicher, dass kleine Störungen der Anfangswerte nicht stark fortpflanzt werden und somit die Lösung des Diskretisierungsverfahrens nicht beeinflussen.

Definition 3.14 Ein lineares Mehrschrittverfahren 3.12 heißt **konvergent**, wenn für alle Anfangswertprobleme 3.5 mit einer auf dem Streifen $\{(t, x) : t_0 \leq t \leq t_{\max}, x \in \mathbb{R}^n\}$ Lipschitz-stetigen Funktion F und für alle Startwerte $v_h(t_0 + jh)$, $j = 0, 1, \dots, k-1$ mit

$$\|x(t_0 + jh) - v_h(t_0 + jh)\| \rightarrow 0 \quad \text{für } h \rightarrow 0$$

gilt

$$\|x(t) - v_h(t)\| \rightarrow 0, \quad h \rightarrow 0, t \in [t_0, t_{\max}].$$

Definition 3.15 Ein lineares Mehrschrittverfahren 3.12 heißt **konvergent** von der **Ordnung** p , wenn für alle Anfangswertprobleme 3.5 mit genügend oft stetig differenzierbarer Funktion F ein h_0 existiert, so dass für alle Startwerte mit

$$\|x(t_0 + jh) - v_h(t_0 + jh)\| \leq C_1 h^p \quad \text{für } 0 < h \leq h_0$$

gilt

$$\|x(t) - v_h(t)\| \leq C h^p \quad \text{für } 0 < h \leq h_0.$$

Insbesondere zeigte Dahlquist im Jahre 1956, dass Konsistenz und Nullstabilität notwendig und hinreichend für die Konvergenz eines linearen Mehrschrittverfahrens sind. Diese Aussage ist im folgenden Satz zusammengefasst.

Satz 3.6 Das lineare Verfahren 3.12 ist konvergent von der Ordnung p genau dann, wenn es konsistent von der Ordnung p und nullstabil ist.

Beweis: Siehe (Strehmel und Weiner [101]). □

Zur Lösung steifer Systeme sind gute Stabilitätseigenschaften numerischer Verfahren erforderlich. Eine Anwendung des linearen Mehrschrittverfahrens 3.12 auf die steife Testgleichung 3.9 liefert

$$\sum_{j=0}^k \alpha_j v_{l+j} = z \sum_{j=0}^k \beta_j v_{l+j}, \quad (3.13)$$

wobei $z := h\lambda$. Damit Gleichung 3.13 stabile Lösungen besitzt, müssen alle Nullstellen der charakteristischen Polynome innerhalb oder auf dem Rand des Einheitskreises liegen. Insbesondere dürfen mehrfache Nullstellen nicht auf dem Rand liegen.

Definition 3.16 Ein lineares Mehrschrittverfahren 3.12 heißt **absolut stabil** (**A-stabil**), wenn für alle Nullstellen ξ_i der charakteristischen Gleichung $\rho(\xi) - z\sigma(\xi) = 0$ gilt

$$|\xi_i| \leq 1 \quad \text{und} \quad |\xi_i| = 1, \quad \text{falls } \xi_i \text{ einfach.}$$

Das Gebiet

$$S := \left\{ z \in \mathbb{C} : \sum_{j=0}^k (\alpha_j - z\beta_j)v_{l+j} = 0 \text{ stabil} \right\}$$

heißt **Stabilitätsgebiet** des linearen Mehrschrittverfahrens 3.12.

Allerdings besitzt ein A-stabiles lineares Mehrschrittverfahren höchstens die Konsistenzordnung 2 (2. Dahlquist-Schranke, [23]). Unter Abschwächung der Stabilitätsforderungen (A(α)- statt A-Stabilität) (vergleiche Definition 3.10) können jedoch geeignete Verfahren zur Lösung steifer Systeme mit einer höheren Konsistenzordnung gefunden werden. Dazu zählen z. B. die sogenannten BDF-Verfahren (engl.: backward-differentiation formulas).

3.2.3.1 BDF-Verfahren

Für die Behandlung steifer Probleme sind Mehrschrittverfahren mit geeigneten Stabilitätsgebieten erwünscht. Deshalb wird zusätzlich zur A(α)-Stabilität verlangt, dass S unbeschränkt und somit die Bedingung

$$-\infty \in \text{int}(S) \tag{3.14}$$

erfüllt ist. Dies ist nur bei impliziten Mehrschrittverfahren der Fall, die eine zusätzliche Eigenschaft gemäß dem folgenden Satz aus (Deuffhard und Bornemann [28]) besitzen.

Satz 3.7 Das Stabilitätsgebiet S eines expliziten linearen Mehrschrittverfahrens ist beschränkt. Für ein implizites lineares Mehrschrittverfahren mit teilerfremden charakteristischen Polynomen ρ und σ gilt 3.14 genau dann, wenn jede Nullstelle ξ des charakteristischen Polynoms σ im Inneren des Einheitskreises liegt.

Die Bedingung aus dem Satz 3.7 kann durch die Wahl von

$$\sigma(\xi) = \xi^k$$

mit einer k -fachen Nullstelle erzwungen werden. Wird zusätzlich $\beta_k = 1$ gewählt, so ergibt sich das sogenannte BDF-Verfahren.

Definition 3.17 Ein **BDF-Verfahren** der Ordnung k für die gewöhnliche Differentialgleichung 3.5 auf einem äquidistanten Gitter 3.6 ist durch die Vorgabe der k Startwerte v_l, \dots, v_{l+k} und der Differenzengleichung

$$\sum_{j=0}^k \alpha_j v_{l+j} = hF(t_{l+k}, v_{l+k}), \quad l = 0, 1, \dots, N - k \quad (3.15)$$

mit $\alpha_j \in \mathbb{R}$, $j = 0, \dots, k$, $\alpha_0 \neq 0$, $\alpha_k \neq 0$ bestimmt.

Die Stabilität des k -Schritt BDF-Verfahrens kann nur für $k \leq 6$ bewiesen werden (Deuffhard und Bornemann [28]). Für $k = 1, 2$ ist das Verfahren A-stabil. Für

k	1	2	3	4	5	6
α	90°	90°	86.03°	73.35°	51.84°	17.84°

Tabelle 3.1: A(α)-Stabilität der BDF-Verfahren

höhere Ordnungen ist nur die A(α)-Stabilität mit kleiner werdendem Winkel α gegeben (vergleiche Tabelle 3.1).

3.2.3.2 Numerische Realisierung von BDF-Verfahren

Für die Bestimmung der Koeffizienten des BDF-Verfahrens 3.15 wird ein Interpolationspolynom durch die bekannten Näherungswerte v_l, \dots, v_{l+k-1} und einen noch unbekanntem Näherungswert v_{l+k} an der Stelle t_{l+k} gelegt. In der Lagrange-Darstellung ist das Polynom gegeben durch

$$P(t; v_l, \dots, v_{l+k}) = \sum_{j=0}^k L_j(t) v_{l+j}$$

mit den Lagrangeschen Basispolynomen

$$L_j(t) = \prod_{\substack{i=0 \\ i \neq j}}^k \frac{t - t_{l+i}}{t_{l+j} - t_{l+i}}.$$

Zusätzlich wird verlangt, dass das Interpolationspolynom bei t_{l+k} die Differentialgleichung erfüllt

$$F(t_{l+k}, v_{l+k}) = \dot{P}(t_{l+k}) = \sum_{j=0}^k \dot{L}_j(t_{l+k}) v_{l+j} = \frac{1}{h} \sum_{j=0}^k \alpha_j v_{l+j}$$

mit

$$\alpha_j = h \left. \frac{d}{dt} L_j(t) \right|_{t=t_{l+k}}.$$

Daraus ergibt sich folgendes in η_{l+k} nichtlineares Gleichungssystem

$$\underbrace{\sum_{j=0}^{k-1} \alpha_j \eta_{l+j} + \alpha_k \eta_{l+k}}_{=:\gamma_k} - hF(t_{l+k}, \eta_{l+k}) = 0.$$

Zur Lösung dieses nichtlinearen Gleichungssystems kann eine Newton-Iteration

$$\Delta \eta_{l+k}^d = - \left(\alpha_k I - h \frac{\partial F}{\partial \eta}(t_{l+k}, \eta_{l+k}^d) \right)^{-1} (\alpha_k \eta_{l+k}^d - hF(t_{l+k}, \eta_{l+k}^d) + \gamma_k)$$

mit

$$\eta_{l+k}^{d+1} = \eta_{l+k}^d + \Delta \eta_{l+k}^d$$

verwendet werden. Der Startwert für das Newton-Verfahren ergibt sich durch die Extrapolation der zurückliegenden $k + 1$ Werte durch ein Prädiktorpolynom an der Stelle t_{l+k} . Für die Bestimmung des Startwertes werden demnach nur die zurückliegenden Funktionsauswertungen eingesetzt.

Die Berechnung der Ableitungen ist oft sehr teuer und aufwendig. Daher wird häufig ein näherungsweise Newton-Verfahren verwendet, bei dem die Iterationsmatrix $\frac{\partial F}{\partial \eta}(t_{l+k}, \eta_{l+k})$ über mehrere Schritte des BDF-Verfahrens verwendet wird. Im Integrator DAESOL wird mittels der sogenannten *Monitor-Strategie* (Bauer [6]) kontrolliert, wie lange die Jacobimatrix eingefroren werden darf. Dabei wird auf die schnelle Konvergenzrate des vereinfachten Newton-Verfahrens geachtet, die mit dem lokalen Kontraktionssatz (Bock [12]) näherungsweise bestimmt werden kann.

3.3 Berechnung der Sensitivitäten

Viele Anwendungen interessieren sich für die Störungen einer eindeutigen Lösung des Anfangswertproblems in Abhängigkeit von den Störungen der Eingabedaten. Die Differentialgleichungsmodelle enthalten meist viele Parameter, die problem-spezifisch gewählt werden. Eine kleine Änderung dieser Parameter kann sich drastisch auf die Lösung des Systems auswirken. Für die Analyse dieser Abhängigkeiten werden die sogenannten Sensitivitätsmatrizen herangezogen.

Gegeben sei das Anfangswertproblem der Form

$$\dot{x} = F(t, x, p), \quad x(t_0) = x_0 \quad (3.16)$$

mit $x \in \mathbb{R}^n$ und den Parametern p_j , $j = 1, \dots, n_p$, die in einem Parametervektor $p \in \mathbb{R}^{n_p}$ zusammengefasst sind. Die Lösung des Anfangswertproblems 3.16 sei gegeben durch $x(t; x_0, p)$. Die Matrizen

$$\frac{\partial x}{\partial x_0}(t; x_0, p), \quad \frac{\partial x}{\partial p}(t; x_0, p) \quad (3.17)$$

heißen *Sensitivitätsmatrizen bezüglich der Anfangswerte bzw. Parameter*. Im Folgenden werden die Methoden zur numerischen Generierung der Sensitivitätsmatrizen 3.17 diskutiert. Dazu zählen die *externe numerische Differentiation (END)* und die *interne numerische Differentiation (IND)*.

3.3.1 Externe numerische Differentiation

Bei der externen numerischen Differentiation wird die Ableitung der Lösung $x(t; \zeta) \in \mathbb{R}^n$ des Anfangswertproblems 3.16 mit $\zeta = (x_0, p)$ in Richtung $\Delta\zeta \in \mathbb{R}^{n_\zeta}$, $n_\zeta = n + n_p$ mit Hilfe des Differentenquotienten approximiert

$$\frac{\partial x}{\partial \zeta}(t; x, p) = \frac{x(t; \zeta + h\Delta\zeta) - x(t; \zeta)}{h} + \mathcal{O}(h).$$

Dabei wird zunächst die Berechnung der Nominaltrajektorie als Lösung des Anfangswertproblems 3.16 und anschließend der variierten Trajektorien mit gestörten Anfangswerten und Parametern durchgeführt. Allerdings verursachen in einem adaptiv gesteuerten Integrator schon kleine Störungen der Eingabegrößen ein von der Nominallösung abweichendes Diskretisierungs- und Ordnungsschema. Dies kann zu numerischen Problemen und geringer Genauigkeit der Sensitivitäten führen, da die Ausgabe des Verfahrens im Allgemeinen nicht mehr differenzierbar in den abzuleitenden Variablen ist (Gear [42]). Um höhere Genauigkeiten für Sensitivitäten bei diesem Ansatz zu erzielen, müssen sowohl die Nominaltrajektorie als auch die variierten Trajektorien mit einer sehr hohen Genauigkeit berechnet werden. Dies erhöht den Rechenaufwand.

3.3.2 Interne numerische Differentiation

Die interne numerische Differentiation, wie sie im Integrator DAESOL implementiert ist, wurde von Bock in [11] vorgeschlagen. Bei diesem Ansatz werden nach der Berechnung der Nominaltrajektorie alle adaptiven Größen wie Schrittweiten- und Ordnungssteuerung, Fehlerschätzung und Iterationsmatrizen für das Newton-Verfahren eingefroren. Danach können zwei unterschiedliche Methoden zur Berechnung der Sensitivitätsmatrizen eingesetzt werden.

Zum einen können sie mit Hilfe der finiten Differenzen wie bei der END approximiert werden. Dabei werden die eingefrorenen adaptiven Größen für die Berechnung der variierten Trajektorien verwendet. Bei diesem Ansatz muss ein bestimmtes h gewählt werden. Als Faustregel wird dabei die Wurzel aus der Maschinengenauigkeit ϵ_{mach} angegeben, falls $\|\zeta\| \approx \|\Delta\zeta\| \approx 1$ gilt (Bauer [6]). Im Gegensatz zu END, bei der mit einer Integrationsgenauigkeit von $\mathcal{O}(\epsilon_{\text{mach}})$ nur eine Genauigkeit der Ableitungen von $\mathcal{O}(\sqrt{\epsilon_{\text{mach}}})$ erreichen lässt, genügt bei der IND $\mathcal{O}(\sqrt{\epsilon_{\text{mach}}})$, um das gleiche Ergebnis zu erzielen.

Der zweite Ansatz zur Berechnung der Sensitivitäten besteht in der Lösung der sogenannten *Variationsdifferentialgleichungen*, welche durch Differentiation

der Sensitivitätsmatrizen 3.17 nach der Zeit t zustande kommen. Nach dem Vertauschen der auftretenden Differentiale für die Sensitivitätsmatrix bezüglich der Anfangswerte entsteht folgendes Resultat:

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial x}{\partial x_0}(t; x_0, p) = \frac{\partial}{\partial x_0} \left(\frac{d}{dt} x(t; x_0, p) \right) = \frac{\partial F}{\partial x_0}(t, x(t; x_0, p), p).$$

Die Kettenregel für die Differentiation liefert schließlich

$$\frac{\partial F}{\partial x_0}(x(t; t_0, x_0)) = \frac{\partial F}{\partial x}(x(t; t_0, x_0)) \frac{\partial x}{\partial x_0}(t; t_0, x_0).$$

Die Variationsdifferentialgleichung für die Ableitungen nach x_0 lautet somit wie folgt

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial x}{\partial x_0}(t; x_0, p) = \frac{\partial F}{\partial x}(x) \frac{\partial x}{\partial x_0}(t; x_0, p). \quad (3.18)$$

Der Anfangswert für das Differentialgleichungssystem 3.18 ergibt sich aus

$$\frac{\partial x}{\partial x_0}(t_0; x_0, p) = I_{n \times n}. \quad (3.19)$$

Analog gilt für die Variationsdifferentialgleichung bezüglich der Ableitungen nach p

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial x}{\partial p}(t; x_0, p) = \frac{\partial F}{\partial x}(x) \frac{\partial x}{\partial p}(t; x_0, p) + \frac{\partial F}{\partial p}(x)$$

mit

$$\frac{\partial x}{\partial p}(t_0; x_0, p) = 0 \in \mathbb{R}^{n_p \times n_p}.$$

Die numerische Lösung der Variationsgleichungen mit den eingefrorenen adaptiven Komponenten liefert schließlich die Ableitungen der Nominaltrajektorie (Bauer [6]).

3.4 Singuläre Störungsprobleme

Eine wichtige Klasse von Problemen bilden *singuläre Störungsprobleme* der Form

$$\begin{aligned} \dot{y} &= f(y, z) \\ \varepsilon \dot{z} &= g(y, z), \end{aligned} \quad (3.20)$$

mit einer sehr kleinen Zahl $\varepsilon > 0$, $y(t) \in \mathbb{R}^r$, $z(t) \in \mathbb{R}^{n-r}$, den vektorwertigen Funktionen $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^r$ und $g : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n-r}$ sowie den Anfangswerten $y_\varepsilon(t_0)$ und $z_\varepsilon(t_0)$. Dieses System beschreibt eine gekoppelte Dynamik von langsamen Prozessen y mit der Zeitskala t und schnellen Prozessen z mit der Zeitskala t/ε , wobei hier angenommen wird, dass die Realteile der Eigenwerte der Jacobi-matrix g_z kleiner Null sind. Im Grenzfall $\varepsilon \rightarrow 0$ verschwinden alle Ableitungen

der schnellen Prozesse. Dabei entsteht ein gemischtes System aus differentiellen und algebraischen Gleichungen, ein sogenanntes *differentiell-algebraisches System* (engl.: differential algebraic equations, DAEs)

$$\dot{y} = f(y, z) \quad (3.21)$$

$$0 = g(y, z). \quad (3.22)$$

Das System 3.21–3.22 wird auch als *reduziertes System* bezeichnet (Hairer und Wanner [46]), dessen Anfangswerte *konsistent* sind, wenn gilt

$$0 = g(y_0, z_0)$$

oder

$$(y_0, z_0) \in \mathcal{M} := \{(y, z) \in D : g(y, z) = 0\}.$$

Die Menge \mathcal{M} ist eine *Mannigfaltigkeit*. Geometrisch gesehen spielt sich die Dynamik des reduzierten Systems 3.21–3.22 auf der r -dimensionalen Mannigfaltigkeit \mathcal{M} ab, die durch $(n - r)$ Gleichungen 3.22 festgelegt ist. Unter der Annahme, dass die Jacobimatrix

$$\frac{\partial g}{\partial z}(y, z) \text{ invertierbar} \quad (3.23)$$

in einer offenen Umgebung der Anfangswerte (y_0, z_0) ist (dies folgt z. B. aus der Annahme, dass die Matrix g_z Eigenwerte mit Realteil kleiner Null hat und somit nicht singular ist), besitzt die algebraische Gleichung 3.22 eine lokal eindeutige Lösung $z = h(y)$ (Satz über implizite Funktionen (Rudin [85])). Das Einsetzen der parametrisierten Mannigfaltigkeit \mathcal{M} in den rein differentiellen Anteil 3.21 liefert schließlich die sogenannte *reduzierte* gewöhnliche Differentialgleichung

$$\dot{y} = f(y, h(y)).$$

Auf die Lösung des DAE-Systems über eine Differentiation der algebraischen Gleichungen nach t wird im nächsten Abschnitt dieses Kapitels detailliert eingegangen.

Frühere Untersuchungen zur asymptotischen Entwicklung von Lösungen singularer Störungsprobleme gehen vor allem auf die Arbeiten von Vasil'eva [111] aus dem Jahre 1963 zurück. Die Resultate dieser Studien lassen sich in einem Satz zusammenfassen, der im Folgenden nach einigen Vorüberlegungen formuliert wird.

Gesucht ist eine asymptotische Entwicklung der Lösung für das oben definierte singular gestörte Problem 3.20 der Form

$$\begin{aligned} y_\varepsilon(t) &= Y(t, \varepsilon) + \varepsilon\eta(\tau, \varepsilon) \\ z_\varepsilon(t) &= Z(t, \varepsilon) + \zeta(\tau, \varepsilon). \end{aligned} \quad (3.24)$$

Dabei beschreibt τ die gestreckte Zeit $\tau = t/\varepsilon$. Alle Terme Y, Z, η und ζ aus der gesuchten asymptotischen Lösung besitzen eine asymptotische Potenzreihenentwicklung für $\varepsilon \rightarrow 0$:

$$Y(t, \varepsilon) = \sum_{j=0}^{\infty} y_j(t) \varepsilon^j, \quad Z(t, \varepsilon) = \sum_{j=0}^{\infty} z_j(t) \varepsilon^j \quad (3.25)$$

$$\eta(\tau, \varepsilon) = \sum_{j=0}^{\infty} \eta_j(\tau) \varepsilon^j, \quad \zeta(\tau, \varepsilon) = \sum_{j=0}^{\infty} \zeta_j(\tau) \varepsilon^j, \quad (3.26)$$

wobei alle Terme in den Entwicklungen 3.26 für einen gegen Unendlich strebenden τ gegen Null laufen. Das Ziel besteht darin, die einzelnen Terme der asymptotischen Potenzreihen 3.25–3.26 zu bestimmen.

Bei $t > 0$ konvergiert die asymptotische Lösung 3.24 mit $\varepsilon \rightarrow 0$ gegen die sogenannte äußere Lösung (*engl.*: outer solution) (Y, Z) , d. h. $(Y(t, \varepsilon), Z(t, \varepsilon))$ muss formell das singular gestörte System erfüllen. Das Einsetzen der asymptotischen Potenzreihen 3.25 in 3.20 und das Ordnen nach ε -Potenzen liefern folgende Systeme:

$$\varepsilon^0 : \quad \begin{aligned} \dot{y}_0 &= f(y_0, z_0) \\ 0 &= g(y_0, z_0) \end{aligned} \quad (3.27)$$

$$\varepsilon^1 : \quad \begin{aligned} \dot{y}_1 &= f_y(y_0, z_0)y_1 + f_z(y_0, z_0)z_1 \\ \dot{z}_0 &= g_y(y_0, z_0)y_1 + g_z(y_0, z_0)z_1 \end{aligned} \quad (3.28)$$

$$\begin{aligned} &\vdots \\ \varepsilon^\nu : \quad \begin{aligned} \dot{y}_\nu &= f_y(y_0, z_0)y_\nu + f_z(y_0, z_0)z_\nu + \varphi_\nu(y_0, z_0, \dots, y_\nu, z_\nu) \\ \dot{z}_{\nu-1} &= g_y(y_0, z_0)y_\nu + g_z(y_0, z_0)z_\nu + \psi_\nu(y_0, z_0, \dots, y_\nu, z_\nu). \end{aligned} \end{aligned} \quad (3.29)$$

Offensichtlich stellt (y_0, z_0) eine Lösung des reduzierten Systems 3.21–3.22 dar. Um die sogenannten Grenschichtkorrekturen $(\varepsilon\eta, \zeta)$ aus 3.24 zu ermitteln, wird die gesuchte asymptotische Lösung 3.24 nach der Zeit differenziert

$$\frac{dy_\varepsilon}{dt} = \frac{dY}{dt} + \varepsilon \frac{d\eta}{d\tau} \frac{d\tau}{dt} = \frac{dY}{dt} + \frac{d\eta}{d\tau}.$$

Daraus folgt

$$\frac{d\eta}{d\tau} = \frac{dy_\varepsilon}{dt} - \frac{dY}{dt} = f(y_\varepsilon(t), z_\varepsilon(t)) - f(Y(t, \varepsilon), Z(t, \varepsilon)). \quad (3.30)$$

Analog gilt

$$\frac{d\zeta}{d\tau} = \varepsilon \left(\frac{dz_\varepsilon}{dt} - \frac{dZ}{dt} \right) = g(y_\varepsilon(t), z_\varepsilon(t)) - g(Y(t, \varepsilon), Z(t, \varepsilon)). \quad (3.31)$$

Nach dem Einsetzen der asymptotischen Potenzreihen 3.25, 3.26 in 3.30 und 3.31 und dem Ordnen nach ε -Potenzen ergibt sich für $\varepsilon = 0$ (für $\varepsilon \rightarrow 0$ werden die

Grenzschichtkorrekturen auf $t \approx 0$ beschränkt, da sie nur in der Nähe von $t = 0$ (Signifikanz zeigen) und ε^0

$$\frac{d\eta_0}{d\tau} = f(y_0(0), z_0(0) + \zeta_0(\tau)) - f(y_0(0), z_0(0)) \quad (3.32)$$

$$\frac{d\zeta_0}{d\tau} = g(y_0(0), z_0(0) + \zeta_0(\tau)) - g(y_0(0), z_0(0)). \quad (3.33)$$

Ein Vergleich der ε^1 -Potenzen ergibt

$$\begin{aligned} \frac{d\eta_1}{d\tau} &= f_y(y_0(0), z_0(0) + \zeta_0(\tau))(y_1(0) + \eta_0(\tau) + \tau\dot{y}_0(0)) \\ &+ f_z(y_0(0), z_0(0) + \zeta_0(\tau))(z_1(0) + \zeta_1(\tau) + \tau\dot{z}_0(0)) \\ &- f_y(y_0(0), z_0(0))(y_1(0) + \tau\dot{y}_0(0)) \\ &- f_z(y_0(0), z_0(0))(z_1(0) + \tau\dot{z}_0(0)) \end{aligned} \quad (3.34)$$

$$\begin{aligned} \frac{d\zeta_1}{d\tau} &= g_y(y_0(0), z_0(0) + \zeta_0(\tau))(y_1(0) + \eta_0(\tau) + \tau\dot{y}_0(0)) \\ &+ g_z(y_0(0), z_0(0) + \zeta_0(\tau))(z_1(0) + \zeta_1(\tau) + \tau\dot{z}_0(0)) \\ &- g_y(y_0(0), z_0(0))(y_1(0) + \tau\dot{y}_0(0)) \\ &- g_z(y_0(0), z_0(0))(z_1(0) + \tau\dot{z}_0(0)). \end{aligned} \quad (3.35)$$

Aus der asymptotischen Entwicklung der Lösung an der Stelle $t = 0$ bis zu einer positiven Zahl N

$$\begin{aligned} y_\varepsilon(0) &= y_0(0) + \sum_{j=1}^N (y_j(0) + \eta_{j-1}(0))\varepsilon^j + \mathcal{O}(\varepsilon^{N+1}) \\ z_\varepsilon(0) &= \sum_{j=0}^N (z_j(0) + \zeta_j(0))\varepsilon^j + \mathcal{O}(\varepsilon^{N+1}) \end{aligned}$$

lässt sich erkennen, dass $y_j(0)$ für $j > 0$ durch den Term $\eta_{j-1}(0)$ und $z_j(0)$ für $j \geq 0$ durch $\zeta_j(0)$ bestimmt werden. Zusammenfassend gilt:

$$\begin{aligned} y_0(0) &= y_\varepsilon(0), \quad y_j(0) = -\eta_{j-1}(0), \quad j > 0 \\ z_0(0) &= z_\varepsilon(0) - \zeta_0(0), \quad z_j(0) = -\zeta_j(0), \quad j > 0. \end{aligned} \quad (3.36)$$

Der Anfangswert $y_0(0)$ und die algebraische Gleichung aus 3.27 liefern $z_0(0)$. $\zeta_0(0)$ wird eindeutig durch 3.36 festgelegt. Nach dem Mittelwertsatz gilt für 3.33

$$\frac{d\zeta_0}{d\tau} = g_z(y_0(0), z_0(0))\zeta_0(\tau).$$

Entsprechend der Annahme, dass alle Realteile der Eigenwerte der Matrix $g_z(y_0(0), z_0(0))$ negativ sind, wird $\|\zeta_0(\tau)\|$ bei einem gegen Unendlich strebenden τ monoton gegen 0 fallen, so dass

$$\|\zeta_0(\tau)\| \leq \|\zeta_0(0)\|e^{-k\tau}$$

mit einem $k > 0$ gilt. Da f lokal Lipschitz-stetig mit $\|f(y, z+h) - f(y, z)\| \leq L\|h\|$ ist, ist die rechte Seite von 3.32 definiert als $\gamma(\tau)$ durch

$$\|\gamma(\tau)\| := \|f(y_0(0), z_0(0) + \zeta_0(\tau)) - f(y_0(0), z_0(0))\| \leq L\|\zeta_0(\tau)\| \leq L\|\zeta_0(0)\|e^{-k\tau}$$

beschränkt. Folglich existiert eine eindeutige Lösung von 3.32, nämlich

$$\eta_0(\tau) = - \int_{\tau}^{\infty} \frac{d\eta_0}{d\tau}(s) ds$$

wegen $\eta_0(\infty) = 0$. Ferner spezifiziert 3.37 mit Hilfe von 3.36 $y_1(0)$ und durch die Lösung der letzten Gleichung von 3.28 $z_1(0)$. Die Anfangswerte weiterer Terme für die asymptotische Entwicklung der Lösung 3.24 lassen sich auf die gleiche Art und Weise herleiten. Folgender Satz fasst die vorangehenden Überlegungen zusammen.

Satz 3.8 *Sei $(y_\varepsilon(t), z_\varepsilon(t))$ eine eindeutige Lösung des Differentialgleichungssystems 3.20 und $(y_0(t), z_0(t))$ eine eindeutige Lösung des differentiell-algebraischen Systems 3.21–3.22. Seien die Anfangswerte $(y_0(0), z_0(0))$ konsistent, die rechten Seiten f und g hinreichend oft differenzierbar. Die Realteile $\operatorname{Re}(\lambda_i)$ der lokalen Eigenwerte der Blockmatrix g_z seien kleiner als Null bezüglich aller Argumente. Dann existiert die Entwicklung*

$$\begin{aligned} y_\varepsilon(t) &= y_0(t) + \sum_{j=1}^N (y_j(t) + \eta_{j-1}(t/\varepsilon)) \varepsilon^j + \mathcal{O}(\varepsilon^{N+1}) \\ z_\varepsilon(t) &= \sum_{j=0}^N (z_j(t) + \zeta_j(t/\varepsilon)) \varepsilon^j + \mathcal{O}(\varepsilon^{N+1}). \end{aligned}$$

Die Koeffizienten $y_j(t)$, $z_j(t)$, $\eta_j(t/\varepsilon)$ und $\zeta_j(t/\varepsilon)$ sind wie oben definiert.

Beweis: Siehe (O'Malley [76]) oder (Hairer und Wanner [46]). □

3.5 Grundlagen für Behandlung von DAEs

In dieser Arbeit werden neben den Systemen gewöhnlicher Differentialgleichungen auch Systeme differentiell-algebraischer Gleichungen gelöst. Ziel dieses Abschnittes ist es, die wichtigsten Begriffe im Hinblick auf das Lösen der DAE-Systeme zusammenzufassen.

3.5.1 Unterschiedliche Formen differentiell-algebraischer Gleichungen

Zu der allgemeinen Darstellung einer DAE zählt die sogenannte *nichtlineare implizite* Form. Eine nichtlineare implizite DAE ist ein System von n Gleichungen

$$G(t, x, \dot{x}) = 0$$

mit $G : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ und $x : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$.

Eine *semi-explizite* DAE ist gegeben durch

$$\dot{y} = f(t, y, z) \quad (3.37)$$

$$0 = g(t, y, z) \quad (3.38)$$

mit $f : I \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^r$, $g : I \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n-r}$ sowie zwei Abbildungen $y : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^r$ und $z : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^{n-r}$. Dabei wird $y(t) \in \mathbb{R}^r$ als *differentielle* und $z(t) \in \mathbb{R}^{n-r}$ als *algebraische* Variable bezeichnet.

3.5.2 Differentieller Index einer DAE

Der *differentielle Index* einer DAE (kurz: Index) gibt die Anzahl der Differentiationen nach der Variable t an, die notwendig sind, um die DAE in eine explizite gewöhnliche Differentialgleichung zu überführen. Der Index wurde erstmals von Gear [41] eingeführt und zählt zum wesentlichen Merkmal einer DAE, das Aussagen über die Struktur der DAE macht.

Definition 3.18 *Die nichtlineare implizite DAE*

$$G(t, x, \dot{x}) = 0$$

hat den (**differentiellen**) **Index** k , wenn k die kleinste Anzahl von Differentiationen ist, so dass \dot{x} durch folgende $k + 1$ Gleichungen eindeutig bestimmt ist

$$\begin{aligned} G(t, x, \dot{x}) &= 0 \\ \frac{d}{dt}G(t, x, \dot{x}) &= 0 \\ &\vdots \\ \frac{d^k}{dt^k}G(t, x, \dot{x}) &= 0. \end{aligned}$$

So hat z. B. die semi-explizite DAE 3.37–3.38 den Index 1. Die Differentiation des algebraischen Teils nach t ergibt

$$0 = g_t(t, y, z) + g_y(t, y, z)\dot{y} + g_z(t, y, z)\dot{z}.$$

Mit der Annahme, dass die Matrix g_z regulär ist, lässt sich die obere Gleichung nach \dot{z} auflösen:

$$\dot{z} = g_z(t, y, z)^{-1}(g_t(t, y, z) + g_y(t, y, z)\dot{y}).$$

Diese stellt zusammen mit dem differentiellen Teil 3.37 ein System gewöhnlicher Differentialgleichungen dar. Somit wird durch einmaliges Differenzieren nach der Zeit t aus dem DAE-System ein ODE-System erzeugt. Ist g_z singulär, so lassen sich bestimmte algebraische Variablen aus 3.38 eliminieren, so dass nach einer endlichen Anzahl von Differentiationen ein ODE-System resultiert (Hairer und Wanner [46]).

3.5.3 Existenz und Eindeutigkeit der Lösung

Die vorliegende Arbeit befasst sich ausschließlich mit autonomen Anfangswertproblemen für semi-explizite DAE-Systeme vom Index 1

$$\begin{aligned}\dot{y} &= f(y, z) \\ 0 &= g(y, z), \quad y(t_0) = y_0, \quad z(t_0) = z_0.\end{aligned}$$

Die Möglichkeit der Überführung solcher Systeme in ein ODE-System erlaubt die Anwendung des Existenz- und Eindeutigkeitssatzes von Picard-Lindelöf 3.2 für Anfangswertprobleme mit gewöhnlichen Differentialgleichungen. Diese Anwendung liefert den folgenden Satz (Strehmel und Weiner [101]):

Satz 3.9 *Besitzt g_z in der Umgebung der exakten Lösung der semi-expliziten DAE 3.37–3.38 eine beschränkte Inverse, dann hat die DAE bei konsistenten Anfangswerten $(y_0, z_0) \in I$ eine eindeutig bestimmte Lösung $(y(t), z(t))$.*

Im Rahmen dieser Arbeit wird häufig nach einer numerischen Lösung der DAE-Systeme gesucht. Diese wird mit Hilfe eines im Integrator DAESOL implementierten BDF-Verfahrens mit adaptiver Schrittweiten- und Ordnungssteuerung berechnet. Das extrapolierte linear-implizite Eulerverfahren (vergleiche Abschnitt 3.2), das im Integrator LIMEX implementiert ist, ist gleichermaßen für die Lösung der Algebro-Differentialgleichungen geeignet.

3.5.4 Konsistente Anfangswerte

Konsistente Anfangswerte $(y(t_0), z(t_0))^T = (y_0, z_0)^T$ sind für die Lösung der DAE-Systeme von großer Bedeutung. Um sie zu bestimmen, muss die algebraische Gleichung 3.38 gelöst werden. Dies kann z. B. mit einem Newton-Verfahren erfolgen. Allerdings kann der Startwert für die Newton-Iteration bei stark nichtlinearen Gleichungen zu weit von der tatsächlichen Lösung liegen, so dass die Konvergenz des Verfahrens nicht mehr gesichert ist.

Im Integrator DAESOL ist zusätzlich zum lokalen Newton-Verfahren ein globales Homotopie-Verfahren zur konsistenten Initialisierung der DAE-Systeme implementiert (Bauer [6]). Der Homotopieweg kann dabei eine vorgegebene Homotopie oder ein vom Benutzer definierter Weg sein. Für weitere Details sei auf die Dissertationsarbeit von Bauer [6] verwiesen.

Die relaxierte Formulierung algebraischer Gleichungen gemäß Bock et al. [14] bietet eine andere Möglichkeit die Inkonsistenz der Anfangswerte zu umgehen. Dazu wird eine relaxierte Variante des Anfangswertproblems betrachtet

$$\begin{aligned}\dot{y} &= f(t, y, z) \\ 0 &= g(t, y, z) - \vartheta(t)g(t_0, y_0, z_0), \quad y(t_0) = y_0, \quad z(t_0) = z_0.\end{aligned}$$

Die monoton fallende Funktion $\vartheta : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ ist stetig und hinreichend oft differenzierbar. Die zusätzliche Bedingung $\vartheta(t_0) = 1$ sichert die konsistenten Anfangswerte zu Beginn der Integration für jede Wahl von $(y_0, z_0)^T$. Eine mögliche Wahl für $\vartheta(t)$ wäre z. B.:

$$\vartheta(t) = e^{-\theta(t-t_0)}, \quad \theta \geq 0.$$

Kapitel 4

Lokale Analyse der Spezieskopplungen

In biochemischen Systemen finden viele Prozesse statt, die auf unterschiedlichen Zeitskalen ablaufen. So z. B. benötigen Prozesse auf der Genebene Stunden, die zelluläre Signalverarbeitung läuft dagegen innerhalb von Sekunden bzw. Bruchteilen von Sekunden ab (Voet et al. [112]). Diese breite Palette an unterschiedlichen Zeitskalen führt zu steifen Differentialgleichungen (vergleiche Kapitel 3.2.1), die allein schon durch die Vielzahl von Reaktionen, nur sehr schwer zu analysieren sind. Dabei stellt sich jedoch die Frage nach den Kopplungen der beteiligten Spezies an die jeweiligen Zeitskalen. Welche Prozesse koppeln zusammen und welche laufen auf komplett unterschiedlichen Zeitskalen ab? Die Antwort auf diese Fragen ist insbesondere bei biochemischen Systemen aufgrund der Tatsache, dass schnelle Dynamiken nicht unbedingt direkt mit Zustandsvariablen assoziiert werden können, nicht sofort ersichtlich. Im Gegenteil agieren viele Spezies biochemischer Netzwerke in mehreren Reaktionen, die unterschiedlich schnell sein können.

Eine Möglichkeit, die Kopplungsstruktur der Zustandsvariablen zu analysieren, wird in (Heinrich und Schuster [51]) beschrieben, die sogenannte *modale Analyse*, die auf der Linearisierung des zu analysierenden Differentialgleichungssystems und auf der anschließenden Transformation der Zustandsvariablen basiert. Das transformierte System erhält eine entkoppelte Struktur und ermöglicht somit eine Zuordnung der Moden (transformierte Zustandsvariablen) zu den Zeitskalen. Eine analytische Betrachtung der Moden ermöglicht anschließend Aussagen über die Zusammenhänge zwischen den Zeitskalen und den Zustandsvariablen. Allerdings beschränkt sich diese Methode auf die Linearisierung des Systems in der Nähe des Steady-State, d. h. das dynamische Verhalten des Systems wird nicht berücksichtigt.

Ziel dieses Kapitels ist es, die Analyse der Kopplungsstruktur der Zustandsvariablen dynamisch zu gestalten, so dass Aussagen über die Zeitskalenkopplungen auch während der Übergangsphasen möglich sind. Dazu eignet sich vor allem

der Ansatz der Zeitskalenseparation, bei dem nach einer Aufteilung der Prozesse bezüglich ihrer Zeitskalen die schnellen Prozesse als relaxiert angenommen werden. Dieser Ansatz wird unter anderem in vielen numerischen Methoden zur Dimensionsreduktion eingesetzt, die in erster Linie darauf ausgerichtet sind, ein einfacheres reduziertes System zu finden, das die Dynamik des vollen Systems zumindest approximativ beschreibt.

4.1 Methoden zur Dimensionsreduktion

Im Folgenden sei ein kurzer Überblick über die Methoden zur Dimensionsreduktion gegeben, die zwar unterschiedliche Ansätze haben, alle aber auf der Annahme basieren, dass schnelle Prozesse existieren, die von der langsamen Dynamik entkoppelt werden können. Eine Zusammenfassung aller anderen Methoden, die nicht auf der Zeitskalenseparation beruhen, finden sich in (Okino und Mavrounotis [74]) und (Tomlin et al. [104]).

Quasi-Steady-State Näherung

Quasi-Steady-State Näherung (*engl.*: quasi-steady-state approximation, QSSA) (Bodenstein und Lutkemeyer [15]) gehört zu den ersten Methoden, die unterschiedliche Zeitskalen für die Dimensionsreduktion ausnutzen. Mit der Annahme, dass Änderungen der Spezieskonzentrationen, die auf den schnellen Zeitskalen stattfinden, relaxiert sind, wird das Differentialgleichungssystem

$$\dot{x} = F(x)$$

in ein differentiell-algebraisches System

$$\begin{aligned} \dot{x}_i &= F_i(x), & i &= 1, \dots, r \\ 0 &= F_i(x), & i &= r + 1, \dots, n \end{aligned}$$

überführt. Allerdings erwies sich die Identifizierung schneller Spezies in der Praxis als sehr schwierig, da ihre Zugehörigkeit zu den Zeitskalen nicht sofort auf den ersten Blick ersichtlich ist. Zwei mögliche Methoden zur Identifizierung der QSSA-Spezies wurden von Lam und Goussis [63] und von Turányi et al. [107] entwickelt. Letztere basiert auf der Berechnung des Fehlers, der durch die Quasi-Steady-State Näherung entsteht.

CSP-Methode

Die von Lam und Goussis in [62] und [64] entwickelte CSP-Methode (*engl.*: computational singular perturbation) partitioniert das System so, dass an einem bestimmten Zeitpunkt nur wenige dynamische Moden als aktiv bezeichnet werden. Aktive Moden sind langsame Moden, die entscheidend für die “dominierende”

Dynamik des ganzen Systems sind. Zu den restlichen Moden zählen schnelle und ganz langsame Moden, die nur einen sehr kleinen vernachlässigbaren Einfluss auf die Dynamik der aktiven Moden haben. Die CSP-Methode überführt das Differentialgleichungssystem

$$\dot{x} = F(x) = Nv(x) = \sum_{j=1}^R n_j v_j(x)$$

(N ist die stöchiometrische Matrix, R ist die Anzahl der Elementarreaktionen, $v_j(x)$ ist die Reaktionsgeschwindigkeit der j -ten Elementarreaktion) in die folgende Form

$$\dot{x} = \sum_{i=1}^n a_i d_i,$$

wobei

$$a_i = \sum_{k=1}^n c_k A_i^k$$

und

$$d_i = b_i f = \sum_{j=1}^R (b_i n_j) v_j.$$

Nach der Wahl der neuen Basisvektoren A_i^k , werden alle Moden d_i entsprechend ihren Zeitskalen aufsteigend geordnet. An einem bestimmten Zeitpunkt ist nur Mode j aktiv, welche die Dynamik des gesamten Systems an dem jeweiligen Zeitpunkt beschreibt, so dass

$$\dot{x} = a_j d_j$$

gilt. Die ganz langsamen Moden mit $i > j$ und die schnellen Moden mit $i < j$ beeinflussen die Dynamik des Systems nicht. Insbesondere lassen sich die Konzentrationen der Spezies, die nicht in den aktiven Moden berücksichtigt werden, aus den Gleichungen

$$d_i = 0, \quad i = 1, \dots, j - 1$$

ermitteln. Spezies, die zu keiner Zeit aktiv sind, können komplett aus dem Modell entfernt werden.

Berechnung von niedrigdimensionalen Mannigfaltigkeiten

Eine Betrachtung der Systeme mit unterschiedlichen Zeitskalen unter dem geometrischen Aspekt verdeutlicht, dass Trajektorien, die in unterschiedlichen Punkten im Phasenraum starten, sehr schnell auf niedrigdimensionale Mannigfaltigkeiten relaxieren, auf den sie auch verbleiben. Auf den Mannigfaltigkeiten finden demnach langsame Prozesse statt, die maßgebend für die Dynamik des gesamten

Systems sind. Im Folgenden seien zwei Methoden beschrieben, mit deren Hilfe niedrigdimensionale Mannigfaltigkeiten berechnet werden können.

Der Begriff “langsame Mannigfaltigkeit” wurde erstmals von Fraser und Roussel in [38], [72] und [82] eingeführt. Ihre Methode zur Berechnung von Mannigfaltigkeiten basiert auf einer iterativen Prozedur, die im Steady-State startet und von der Kettenregel für die Differentiation Gebrauch macht. Wenn der Punkt $(x_1(x_p), \dots, x_{p-1}(x_p), x_{p+1}(x_p), \dots, x_n(x_p))$ auf der Mannigfaltigkeit liegt, so gilt

$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{dx_i}{dx_p} \frac{dx_p}{dt}, \quad i = 1, \dots, n, \quad i \neq p,$$

woraus

$$x'_i = \frac{dx_i}{dt} / \frac{dx_p}{dt} = \frac{F_i(x)}{F_p(x)}, \quad i = 1, \dots, n, \quad i \neq p \quad (4.1)$$

folgt. Nach der Umformung der Gleichung 4.1 entstehen schließlich Ausdrücke der Form

$$x_i = g_i(x'_i, x_1, \dots, x_{p-1}, x_{p+1}, \dots, x_n), \quad i = 1, \dots, n, \quad i \neq p,$$

die zur iterativen Berechnung der eindimensionalen Mannigfaltigkeit eingesetzt werden können. Dabei ist die j -te Iteration wie folgt definiert

$$(x_i)_{j+1} = (g_i(x'_i, x_1, \dots, x_{p-1}, x_{p+1}, \dots, x_n))_j.$$

Die Berechnung von zweidimensionalen Mannigfaltigkeiten wurde vor allem von Roussel und Fraser in [83] und [84] untersucht.

Maas und Pope [70] benutzen in der sogenannten ILDM-Methode (*engl.*: intrinsic low-dimensional manifold) eine lokale Eigenwertanalyse der Jacobimatrix des Differentialgleichungsmodells. Dadurch können Richtungen im Phasenraum identifiziert werden, die mit den schnellsten $n - r$ Zeitskalen korrespondieren. Die algebraische Gleichung

$$(T_r^{-1})_{\text{fast}} F = 0 \quad (4.2)$$

liefert dabei die lokale Approximation der niedrigdimensionalen Mannigfaltigkeit. Die Transformationsmatrix $T_r = ((T_r)_{\text{slow}} | (T_r)_{\text{fast}})$ enthält die mit den Zeitskalen korrespondierenden Eigenvektoren. Die schnellsten Richtungen sind insbesondere in $(T_r)_{\text{fast}}$ enthalten. Unter der Annahme einer konstanten Dimension für die Mannigfaltigkeit kann die Lösung des algebraischen Teils 4.2 a priori in einer Tabelle gespeichert werden. Das bringt einen erheblichen Vorteil bezüglich des Rechenzeitaufwandes.

Modifizierte Versionen der oben beschriebenen Methoden zur Berechnung von niedrigdimensionalen Mannigfaltigkeiten von Fraser und Roussel bzw. Maas und Pope finden sich in (Davis und Skodje [24], Skodje und Davis [96], Singh et al. [95]).

4.2 Zeitskalenanalyse

Folgendes Unterkapitel befasst sich mit der Bedeutung der Eigenwerte für dynamische Systeme und führt wichtige Begriffe, wie *Zeitskala* und *Relaxation*, ein. Zunächst werden lineare Anfangswertprobleme mit konstanten Koeffizienten betrachtet. Daran anschließend folgen die allgemeinen nichtlinearen Anfangswertprobleme und einige Details der oben erwähnten ILDM-Methode.

4.2.1 Systeme mit konstanten Koeffizienten

Gegeben sei das lineare Anfangswertproblem mit n Differentialgleichungen

$$\dot{x} = Ax(t), \quad x(0) = x_0 \quad (4.3)$$

und einer konstanten Matrix $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$, wobei $x, x_0 \in \mathbb{R}^n$. Aus vereinfachenden Gründen sei zunächst die Diagonalisierbarkeit der Matrix A vorausgesetzt (der allgemeine Fall wird anschließend betrachtet), d. h. es existieren eine reguläre Matrix $U \in \mathbb{R}^{n \times n}$ und eine diagonale Matrix $D \in \mathbb{R}^{n \times n}$, so dass

$$A = UD\tilde{U} = (u_1, \dots, u_n) \begin{pmatrix} \lambda_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \lambda_n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{u}_1 \\ \vdots \\ \tilde{u}_n \end{pmatrix} \quad (4.4)$$

mit $\tilde{U} = U^{-1}$. Die Projektion

$$y(t) := \tilde{U}x(t) \quad (4.5)$$

liefert nach dem Einsetzen der Zerlegung 4.4 in 4.3 ein transformiertes System gewöhnlicher Differentialgleichungen

$$\dot{y} = \tilde{U}\dot{x} = \tilde{U}UD\tilde{U}x(t) = D\tilde{U}x(t) = Dy(t) \quad (4.6)$$

mit den Anfangswerten

$$y(0) = \tilde{U}x(0) = \tilde{U}x_0 = y_0. \quad (4.7)$$

Das Anfangswertproblem 4.6–4.7 besitzt folgende Lösung:

$$y(t) = \begin{pmatrix} e^{\lambda_1 t} & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & e^{\lambda_n t} \end{pmatrix} y_0. \quad (4.8)$$

Die Projektion 4.5 hat demnach das Anfangswertproblem 4.3 so transformiert, dass alle Gleichungen voneinander entkoppelt gelöst werden können, wobei für jede dieser n Lösungen drei Fälle in Bezug auf λ_i für $i = 1, \dots, n$ unterschieden werden können:

- $\lambda_i > 0$: die Lösungskurve wächst exponentiell;
- $\lambda_i < 0$: die Lösungskurve fällt exponentiell gegen Null (*Relaxation*);
- $\lambda_i = 0$: konstante Lösung.

Die *Relaxation* bezeichnet also einen exponentiellen Abfall der Lösungskurve gegen Null bei $\lambda_i < 0$. In diesem Fall ist nach der Zeit

$$\tau_i = \frac{1}{|\lambda_i|}, \quad i = 1, \dots, n \quad (4.9)$$

der Anfangswert y_{0i} auf den $\frac{1}{e}$ -ten Teil gefallen. Diese Zeit τ_i wird als *charakteristische Zeitskala* für die Relaxation eines dynamischen Prozesses bezeichnet. Insbesondere relaxieren Lösungen mit einem betragsmäßig großen negativen Eigenwert schneller im Vergleich zu den Lösungen mit einem betragsmäßig kleineren negativen Eigenwert.

Beispiel 4.1 Abbildung 4.1 zeigt auf der linken Seite einen zweidimensionalen Phasenraum mit Trajektorien des nominalen Anfangswertproblems 4.3, die in den unterschiedlichen Punkten gestartet sind. Am Anfang der Trajektorien liegt eine hohe Reaktionsgeschwindigkeit vor. Die Spezieskonzentrationen ändern sich sehr stark innerhalb einer Zeiteinheit. Mit der Zeit klingt der schnelle Anteil der Lösungen ab, die Reaktionsgeschwindigkeit wird langsamer und die Trajektorien bündeln sich auf dem Weg zum Punkt $(0, 0)^T$ auf einer Geraden. Diese Gerade stellt die eindimensionale “langsame” Mannigfaltigkeit dar. Der rechte Teil der

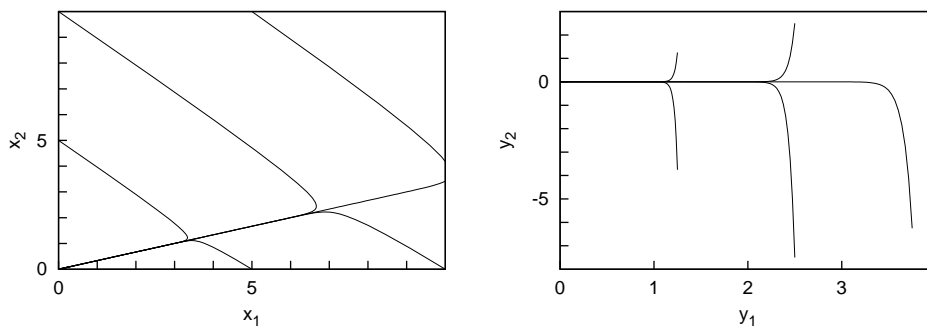


Abbildung 4.1: *Links*: Phasenraum mit Trajektorien des nichttransformierten zweidimensionalen Anfangswertproblems 4.3; *rechts*: Phasenraum mit Trajektorien des transformierten zweidimensionalen Anfangswertproblems 4.6.

Abbildung 4.1 zeigt Trajektorien des transformierten zweidimensionalen Systems 4.6. Die Transformation des Systems mit der Matrix \tilde{U} orthogonalisiert offensichtlich die Vorgänge entlang der Koordinatenachse. Der schnelle Anteil wird vertikal und der langsame horizontal.

Folglich spaltet sich die Lösung des Anfangswertproblems 4.3

$$x(t) = Ue^{Dt}\tilde{U}x_0$$

in einen schnell relaxierenden und einen langsameren oder nicht relaxierenden Teil, wobei die Zeitskalen 4.9 der jeweiligen Prozesse durch die Eigenwerte λ_i festgelegt werden. Die mit den Eigenwerten korrespondierenden Eigenvektoren bilden eine alternative Basis für den Zustandsraum. In diesem von den Eigenvektoren aufgespannten Raum läuft die Dynamik einzelner Prozesse des Systems in die Richtungen der Eigenvektoren – und zwar mit den charakteristischen Zeitskalen τ_i .

4.2.2 Nichtlineare Systeme

Bei nichtlinearen Anfangswertproblemen wird die Zeitskalenanalyse durch die nicht konstant bleibenden Zeitskalen einzelner Prozesse erschwert. Die Zeitskalen können sich im Laufe der Zeit ändern.

Gegeben sei das allgemeine nichtlineare Anfangswertproblem

$$\dot{x} = F(x), \quad x(t_0) = x_0 \quad (4.10)$$

mit der Lösung

$$x(t) = x(t; t_0, x_0),$$

für alle $t \geq t_0 \geq 0$. Die zweite Lösung von 4.10 der Form

$$\bar{x}(t) = x(t; t_0, x_0 + \Delta x_0).$$

kam durch eine Eingabestörung Δx_0 zum Zeitpunkt $t = 0$ zustande. Sei $\Delta x(t)$ eine Funktion, die den Unterschied zwischen den zwei oben definierten Lösungen zum Zeitpunkt t wie folgt beschreibt

$$\Delta x(t) = \bar{x}(t) - x(t).$$

Weil $\bar{x}(t)$ eine Lösung des Anfangswertproblems 4.10 ist, gilt

$$\dot{\bar{x}} = F(x + \Delta x) = \dot{\Delta x} + \dot{x}.$$

Daraus folgt

$$\dot{\Delta x} = F(x + \Delta x) - F(x). \quad (4.11)$$

Mit Hilfe der Taylor-Entwicklung ergibt sich schließlich für 4.11

$$\dot{\Delta x} = \frac{\partial F}{\partial x}(x)\Delta x(t) + h(x(t); \Delta x) \quad (4.12)$$

mit der Jacobimatrix

$$J(t) := \frac{\partial F}{\partial x}(x) = \left(\frac{\partial F_i}{\partial x_j}(x) \right)_{i,j=1,\dots,n}. \quad (4.13)$$

Insbesondere für kleine t , d. h. in einer infinitesimal kleinen Umgebung von x_0 , kann angenommen werden, dass die Matrix 4.13 konstant bleibt. Die lokal konstante Jacobimatrix an der Stelle x_0 sei durch J_{x_0} gegeben.

Zur Berechnung der lokalen Zeitskalen, mit denen die Eingabestörung Δx_0 exponentiell gegen Null fällt, konstant bleibt oder exponentiell wächst, muss das zugehörige Eigenwertproblem gelöst werden. Allerdings kann dies bei einer un-symmetrischen Matrix J_{x_0} schlecht konditioniert sein (Golub und Wilkinson [44]). In diesem Fall lässt sich aber die Matrix J_{x_0} durch eine Ähnlichkeitstransformation mit einer orthogonalen Matrix $Q \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n$ auf die reelle Schurform (Golub und van Loan [43]) bringen.

Satz 4.1 (Reelle Schur-Zerlegung) *Ist $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ eine reelle Matrix, dann gibt es eine orthogonale Matrix $Q \in \mathbb{R}^{n \times n}$ mit $Q^T Q = I$, so dass*

$$Q^T A Q = R = \begin{pmatrix} R_{11} & R_{12} & \cdots & R_{1m} \\ 0 & R_{22} & \cdots & R_{2m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & R_{mm} \end{pmatrix} \quad (4.14)$$

gilt, wobei jedes R_{ii} entweder eine (1×1) -Matrix oder eine (2×2) -Matrix mit komplex konjugierten Eigenwerten darstellt.

Bemerkung: Im Falle einer komplexen Schur-Zerlegung lässt sich die Matrix $A \in \mathbb{C}^{n \times n}$ mittels der unitären Matrix $Q \in \mathbb{C}^{n \times n}$ in eine obere Dreiecksmatrix mit den Eigenwerten auf der Diagonale transformieren.

Die Ähnlichkeitstransformation 4.14 mit der orthogonalen Matrix Q liefert demnach eine obere Block-Dreiecksmatrix

$$Q^T J_{x_0} Q = \tilde{S} = \begin{pmatrix} \tilde{S}_{11} & \cdots & \tilde{S}_{1m} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \tilde{S}_{mm} \end{pmatrix}, \quad (4.15)$$

wobei $m = n$, falls alle Eigenwerte reell sind, und $m < n$, falls mindestens ein Paar konjugiert komplexer Eigenwerte

$$\lambda_{i,i+1} = \operatorname{Re}(\lambda_i) \pm i \operatorname{Im}(\lambda_i)$$

vorkommt. Damit hat die resultierende Matrix \tilde{S} eine Block-Struktur mit folgenden Diagonaleinträgen

$$\tilde{S}_{ii} = \begin{cases} \lambda_{i+b} & : \lambda_{i+b} \in \mathbb{R} \\ \begin{pmatrix} Re(\lambda_{i+b}) & Im(\lambda_{i+b}) \\ -Im(\lambda_{i+b}) & Re(\lambda_{i+b}) \end{pmatrix} & : \lambda_{i+b, i+b+1} \in \mathbb{C} \end{cases},$$

wobei $i = 1, \dots, m$. $b \in \mathbb{N}_0$ steht für die Anzahl der (2×2) -Blöcke in der Menge $\{\tilde{S}_{11}, \dots, \tilde{S}_{i-1, i-1}\}$.

Folglich lassen sich mittels der Block-Schur-Zerlegung 4.15 die Relaxationszeiten

$$\tau_i = \frac{1}{|Re(\lambda_i)|}, \quad i = 1, \dots, n$$

einzelner Prozesse bestimmen. Je nach dem Realteil des Eigenwertes können erneut drei Fälle in Bezug auf das Verhalten des Systems in der Umgebung von x_0 unterschieden werden:

- $Re(\lambda_i) > 0$: eine Störung in Richtung des korrespondierenden Eigenvektors wächst exponentiell mit der Zeit;
- $Re(\lambda_i) < 0$: eine Störung in Richtung des korrespondierenden Eigenvektors fällt exponentiell mit der Zeit ab;
- $Re(\lambda_i) = 0$: eine Störung in Richtung des korrespondierenden Eigenvektors bleibt konstant.

Allerdings liefert die Projektion mit der Matrix Q^T

$$\Delta y(t) := Q^T \Delta x(t)$$

keine voneinander entkoppelten Gleichungen (vergleiche dazu 4.6):

$$\dot{\Delta y} = Q^T \dot{\Delta x} \approx Q^T Q \tilde{S} Q^T \Delta x(t) = \tilde{S} \Delta y(t). \quad (4.16)$$

Der Vorschlag von Maas und Pope [70], nicht die vollständige, sondern nur eine blockweise Entkopplung der Gleichungen in 4.16 zu erzwingen, löst dieses Problem teilweise. Maas und Pope verwenden anstelle von \tilde{S} in 4.16 eine Matrix der Form

$$S = \begin{pmatrix} S_{11} & 0 \\ 0 & S_{22} \end{pmatrix},$$

wobei $S_{11} \in \mathbb{R}^{r \times r}$ und $S_{22} \in \mathbb{R}^{(n-r) \times (n-r)}$. Dadurch wird sicher gestellt, dass Gleichungen mit dem schnell relaxierenden Teil von der langsamen Dynamik entkoppeln. Die Größe der reduzierten Dimension r wird in der ILDM-Methode konstant gehalten. Da jedoch das Anliegen dieser Arbeit sich auf die dynamische

Berechnung der reduzierten Dimension in Abhängigkeit von der aktuellen Position im Zustandsraum richtet, wird hier die Größe von r nach wie vor variabel gehalten.

Ferner wird die Trennung der schnell relaxierenden Zeitskalen von den langsamen durch die Annahme, dass Diagonalelemente (bzw. (2×2) -Diagonalblöcke) von \tilde{S} nach der Größe der Realteile der Eigenwerte geordnet sind

$$|Re(\lambda_1)| \leq |Re(\lambda_2)| \leq \dots \leq |Re(\lambda_n)|, \quad (4.17)$$

gesichert. Falls dies nicht der Fall ist, lässt sich die Sortierung algorithmisch, z. B. mit einer Folge von *Givensrotationen* (Golub und van Loan [43]), gut realisieren.

Um eine Blockentkopplung

$$\tilde{S} = \begin{pmatrix} S_{11} & S_{12} \\ 0 & S_{22} \end{pmatrix}$$

zu erreichen, muss die Kopplungsmatrix $S_{12} \in \mathbb{R}^{r \times (n-r)}$ eliminiert werden. Dies lässt sich mit Hilfe der *Sylvester-Gleichung* (Golub und van Loan [43])

$$S_{11}C_r - C_rS_{22} = -S_{12}$$

realisieren, deren Lösung $C_r \in \mathbb{R}^{r \times (n-r)}$ dann die Transformationsmatrix und ihre Inverse liefert:

$$T_r = Q \left(I + \begin{pmatrix} 0 & C_r \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \right), \quad T_r^{-1} = \left(I - \begin{pmatrix} 0 & C_r \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \right) Q^T \quad (4.18)$$

mit $I, T_r \in \mathbb{R}^{n \times n}$. Aus der nichtorthogonalen Ähnlichkeitstransformation

$$T_r^{-1}J_{x_0}T_r = S = \begin{pmatrix} S_{11} & 0 \\ 0 & S_{22} \end{pmatrix} \quad (4.19)$$

resultiert die gewünschte entkoppelte Struktur. Infolgedessen lautet die lokale Transformation des Koordinatensystems

$$\Delta y(t) := T_r^{-1} \Delta x(t),$$

die bei "geschickt" gewähltem r schnell relaxierende Prozesse (aufgrund der Anordnung 4.17) von den langsam relaxierenden bzw. nichtrelaxierenden separiert, was folgende Gleichung verdeutlicht

$$\dot{\Delta y} = T_r^{-1} \dot{\Delta x} \approx T_r^{-1} T_r S T_r^{-1} \Delta x(t) = S \Delta y(t) = \begin{pmatrix} S_{11} & 0 \\ 0 & S_{22} \end{pmatrix} \Delta y(t).$$

Schließlich liefert die Koordinatentransformation des Zustandsvektors $x(t)$ und der rechten Seite $F(x)$ in 4.10 eine lokale zeitskalenentkoppelte Darstellung des dynamischen Systems

$$\begin{pmatrix} y \\ z \end{pmatrix} = T_r^{-1} x, \quad \begin{pmatrix} f \\ g \end{pmatrix} = T_r^{-1} F.$$

Die Aufspaltung des Systems in einen schnellen und einen langsamen Teil hängt eng mit dem singulären Störungsproblem

$$\begin{aligned}\dot{y} &= f(y, z) \\ \varepsilon \dot{z} &= g(y, z)\end{aligned}\tag{4.20}$$

zusammen, wobei $\varepsilon := \tau_{r+1}$. Der Punkt \cdot steht in diesem Fall für die Differentiation bezüglich der langsamen Zeitskala $\tilde{t} = \varepsilon t$ (Kaper [57]). Somit laufen die langsamen Prozesse y auf der langsamen Zeitskala \tilde{t} und die schnellen Prozesse z auf der schnellen Zeitskala \tilde{t}/ε . Im Grenzfall $\varepsilon \rightarrow 0$ verschwinden alle Ableitungen der schnellen Prozesse. Dabei entsteht ein gemischtes System aus Differentialgleichungen und algebraischen Gleichungen, ein differentiell-algebraisches System

$$\begin{aligned}\dot{y} &= f(y, z) \\ 0 &= g(y, z).\end{aligned}\tag{4.21}$$

An dieser Stelle sei nochmal darauf hingewiesen, dass im Gegensatz zu Systemen mit den konstanten Koeffizienten (vergleiche 4.3) das reduzierte System 4.21 nur eine lokale Approximation des vollen Systems darstellt. Dies hängt mit der Abhängigkeit der Jacobimatrix 4.13 vom Zustandsvektor x zusammen. Da sich aber die oben beschriebene Technik auf beliebige Trajektorienpunkte im Phasenraum anwenden lässt, ist es möglich durch eine wiederholte Anwendung der lokalen Reduktion eine Approximation der gesamten Dynamik des nichtlinearen Systems zu erhalten. Insbesondere liefern in diesem Fall die Spaltenvektoren der Transformationsmatrix T_r lokale Richtungen im Phasenraum, in welche Veränderungen der Spezieskonzentrationen für $Re(\lambda_i) > 0$ exponentiell mit der Zeit wachsen, für $Re(\lambda_i) < 0$ exponentiell mit der Zeit abfallen und für $Re(\lambda_i) = 0$ konstant bleiben.

4.3 Adaptive fehlerkontrollierte Berechnung der reduzierten Dimension

Im vorherigen Abschnitt wurde erwähnt, dass in der ILDM-Methode die Größe des reduzierten Systems für den gesamten Zustandsraum als konstant angenommen wird. Da aber das Ziel der vorliegenden Arbeit eine dynamische Berechnung der reduzierten Dimension ist, d. h. in Abhängigkeit von der jeweiligen Position im Zustandsraum, erweist sich ein lokales Kriterium zur fehlerkontrollierten Bestimmung der reduzierten Dimension r als notwendig. Eine Möglichkeit wäre, den Schnitt zwischen den differentiellen und den algebraischen Variablen dort zu setzen, wo der Unterschied zwischen den Zeitskalen mit

$$\min_{i=r+1, \dots, n} |Re(\lambda_i)| \gg \max_{i=1, \dots, r} |Re(\lambda_i)|$$

am größten ist, wobei $Re(\lambda_i) < 0$ für $i = r + 1, \dots, n$. Dieses Kriterium garantiert zwar eine Entkopplung der schnell relaxierenden Prozesse von der langsamen Dynamik, bietet aber keine Kontrolle des infolgedessen entstandenen Fehlers.

Eine andere Möglichkeit wurde von Deuffhard und Heroth in [29] vorgeschlagen. Diese Methode basiert auf einem Fehlerkriterium, welches den nach der Relaxation schneller Prozesse entstandenen Fehler in den langsamen Komponenten kontrolliert und somit eine iterative punktabhängige Berechnung der reduzierten Dimension ermöglicht. Im Folgenden wird insbesondere auf die Herleitung des angesprochenen Fehlerkriteriums und seine algorithmische Realisierung im Rahmen der vorliegenden Arbeit eingegangen.

4.3.1 Herleitung des Fehlerkriteriums

Da schnelle Moden im Allgemeinen nicht vollständig, sondern nur approximativ relaxieren, erzeugt der Übergang vom singulären Störungsproblem 4.20 zum reduzierten System 4.21 im Integrationspunkt $t = \xi$ einen Fehler in den langsamen Lösungskomponenten, der mit Hilfe der euklidischen Norm wie folgt berechnet werden kann

$$\|y_\varepsilon(\xi) - y_0(\xi)\|.$$

Dabei stellen $(y_\varepsilon(\xi), z_\varepsilon(\xi))^T$ und $(y_0(\xi), z_0(\xi))^T$ die Lösungen des singulär gestörten Problems 4.20 bzw. des reduzierten Systems 4.21 dar. Damit die Kontrolle des verursachten Fehlers gesichert werden kann, muss der Unterschied in den langsamen Lösungskomponenten numerisch möglichst gut abgeschätzt werden.

Laut Satz 3.8 kann die Lösung des singulär gestörten Problems für $\varepsilon \rightarrow 0$ und $N = 1$ durch

$$\begin{aligned} y_\varepsilon(t) &= y_0(t) + \varepsilon(y_1(t) + \eta_0(t/\varepsilon)) + \mathcal{O}(\varepsilon^2) \\ z_\varepsilon(t) &= z_0(t) + \zeta_0(t/\varepsilon) + \varepsilon(z_1(t) + \zeta_1(t/\varepsilon)) + \mathcal{O}(\varepsilon^2) \end{aligned} \quad (4.22)$$

approximiert werden. Wegen der Wahl von ε wird die Dynamik von $\eta_0(\tau)$ und $\zeta_0(\tau)$ mit $\tau = t/\varepsilon$ vom Verhalten

$$\eta_0(\tau) \approx \eta_0(0)e^{-\tau}, \quad \zeta_0(\tau) \approx \zeta_0(0)e^{-\tau} \quad (4.23)$$

dominiert (O'Malley [76]). Die Dimensionsreduktion im Integrationspunkt ξ erzeugt gemäß 4.22 den folgenden Fehler

$$y_\varepsilon(\xi) - y_0(\xi) \approx \varepsilon(y_1(\xi) + \eta_0(\xi/\varepsilon)).$$

Wegen $\xi \gg \varepsilon$ und 4.23 gilt $\eta_0(\xi/\varepsilon) \approx 0$ und somit

$$y_\varepsilon(\xi) - y_0(\xi) \approx \varepsilon y_1(\xi).$$

Laut Satz 3.8 ist $(y_1(t), z_1(t))$ die Lösung des DAE-Systems 3.28. Unter der Annahme, dass die Matrix $g_z(y_0, z_0)$ invertierbar ist, lässt sich die zweite Differentialgleichung nach z_1 auflösen

$$z_1 = g_z(y_0, z_0)^{-1}(\dot{z}_0 - g_y(y_0, z_0)y_1). \quad (4.24)$$

Die Differentiation der algebraischen Gleichung aus 3.27 nach der Variable t und das Auflösen nach \dot{z}_0 ergeben

$$\dot{z}_0 = g_z(y_0, z_0)^{-1}(-g_y(y_0, z_0)\dot{y}_0). \quad (4.25)$$

Das Einsetzen von 4.24 und 4.25 in die erste Differentialgleichung des DAE-Systems 3.28 liefert schließlich

$$\dot{y}_1 = (f_y - f_z g_z^{-1} g_y)y_1 - f_z g_z^{-2} g_y \dot{y}_0. \quad (4.26)$$

Dabei bezeichnen f_y, f_z, g_y und g_z die Ableitungen nach den Index-Variablen an der Stelle $(y_0(0), z_0(0))$. Durch die lokale Block-Schur-Zerlegung der Jacobimatrix verschwinden die Kopplungsmatrizen $f_z(y_0(0), z_0(0))$ und $g_y(y_0(0), z_0(0))$, so dass in einer Umgebung von $t = 0$ die Differentialgleichung 4.26 auf

$$\dot{y}_1 \approx f_y(y_0, z_0)y_1(t)$$

reduziert werden kann. Das Wachstumsverhalten der Variable y_1 entspricht also dem Wachstumsverhalten der langsamen Lösungskomponenten. Sei dieses Wachstum durch eine Lipschitzkonstante L beschrieben, so gilt näherungsweise

$$\|y_1(\xi)\| \leq e^{L\xi} \|y_1(0)\|.$$

Die Zeitschrittweite ξ wird in einem adaptiv gesteuerten Integrator so gewählt, dass $e^{L\xi} = \mathcal{O}(1)$ gilt. Es genügt also den Term $\varepsilon y_1(0)$ zu kontrollieren. Der Anfangswert $y_1(0)$ ist nach Satz 3.8 durch das folgende Integral definiert

$$y_1(0) = -\eta_0(0) = \int_0^\infty (f(y_0(0), z_0(0) + \zeta_0(s)) - f(y_0(0), z_0(0))) ds. \quad (4.27)$$

Anwendung des Mittelwertsatzes auf Integral 4.27 liefert

$$y_1(0) = \int_0^\infty \int_0^1 f_z(y_0(0), z_0(0) + \theta\zeta_0(s))\zeta_0(s) d\theta ds.$$

Mit 4.23 folgt die Approximation

$$y_1(0) \approx \int_0^1 \int_0^\infty f_z(y_0(0), z_0(0) + \theta\zeta_0(s))\zeta_0(0) e^{-s} ds d\theta.$$

Nach der Anwendung der Gauß-Laguerre-Quadratur (Deuffhard [26]) auf das Teilintegral von $s = 0$ bis $s = \infty$ mit der Gewichtsfunktion e^{-s} entsteht folgendes Resultat

$$y_1(0) \approx \int_0^1 f_z(y_0(0), z_0(0) + \theta\zeta_0(1))\zeta_0(0)d\theta + R_1 \quad (4.28)$$

mit einem verschwindend kleinen Rest R_1 (Deuffhard und Bornemann [28]). Das Ersetzen von $\zeta_0(0)$ in 4.28 durch $\zeta_0(1)e$ (vergleiche 4.23) liefert

$$y_1(0) \approx \int_0^1 f_z(y_0(0), z_0(0) + \theta\zeta_0(1))\zeta_0(1)ed\theta.$$

Eine Anwendung des Mittelwertsatzes in umgekehrter Richtung führt zu

$$y_1(0) \approx e(f(y_0(0), z_0(0) + \zeta_0(0)e^{-1}) - f(y_0(0), z_0(0))). \quad (4.29)$$

Der Funktionswert $f(y_0(0), z_0(0) + \zeta_0(0)e^{-1})$ lässt sich aus der linearen Näherung

$$f(y_0(0), z_0(0) + \zeta_0(0)e^{-1}) \approx f(y_0(0), z_0(0)) + f_z(y_0(0), z_0(0))\zeta_0(0)e^{-1} \quad (4.30)$$

approximieren. Nach Umformungen von 4.30 gilt

$$e(f(y_0(0), z_0(0) + \zeta_0(0)e^{-1}) - f(y_0(0), z_0(0))) \approx f_z(y_0(0), z_0(0))\zeta_0(0). \quad (4.31)$$

Die rechte Seite von 4.31 lässt sich wiederum durch

$$f_z(y_0(0), z_0(0))\zeta_0(0) \approx f(y_0(0), z_0(0) + \zeta_0(0)) - f(y_0(0), z_0(0)) \quad (4.32)$$

abschätzen. Aus 4.29, 4.31 und 4.32 folgt schließlich

$$y_1(0) \approx f(y_0(0), z_0(0) + \zeta_0(0)) - f(y_0(0), z_0(0)).$$

Entsprechend der Definition der Anfangswerte im Satz 3.8 ergibt sich folgendes Resultat

$$y_1(0) \approx f(y_\varepsilon(0), z_\varepsilon(0)) - f(y_\varepsilon(0), z_0(0)).$$

Dies bedeutet, dass der Fehler in den langsamen Lösungskomponenten mittels

$$\|y_\varepsilon(\xi) - y_0(\xi)\| \approx \varepsilon \|f(y_\varepsilon(0), z_\varepsilon(0)) - f(y_\varepsilon(0), z_0(0))\| \quad (4.33)$$

abgeschätzt werden kann. Die Approximation 4.33 eignet sich somit zum Einsatz als lokales Fehlerkriterium

$$\varepsilon \|f(y_\varepsilon(0), z_\varepsilon(0)) - f(y_\varepsilon(0), z_0(0))\| < TOL \quad (4.34)$$

für eine iterative Berechnung der reduzierten Dimension r bei einer vorgegebenen Genauigkeitstoleranz TOL .

Die geometrische Motivation für das lokale Fehlerkriterium 4.34 ist in Abbildung 4.2 dargestellt. Danach entspricht der Fehler in den langsamen Moden der Differenz zwischen ihren hypothetischen infinitesimalen Propagationen, die in den Punkten $(y_\varepsilon(0), z_\varepsilon(0))$ und $(y_\varepsilon(0), z_0(0))$ starten.

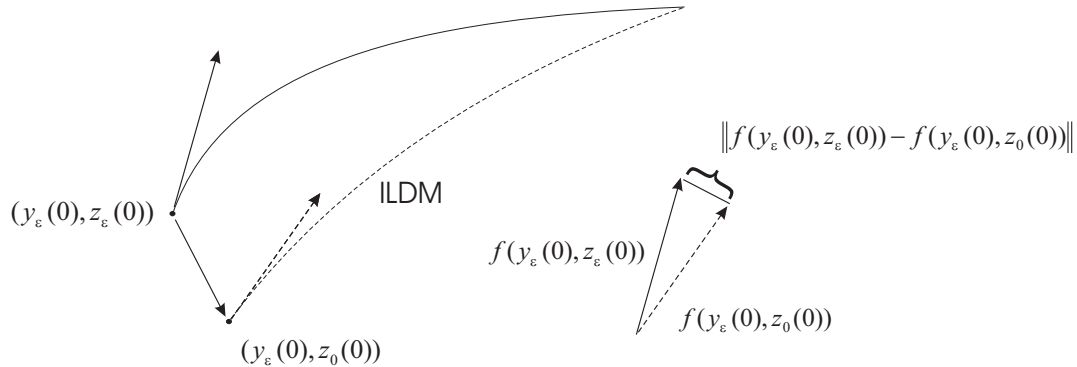


Abbildung 4.2: Geometrische Motivation für das lokale Fehlerkriterium 4.34.

4.3.2 Realisierung des Fehlerkriteriums im Algorithmus

Zur Auswertung des Kriteriums 4.34 werden offensichtlich konsistente Anfangswerte $(y_0(0), z_0(0))$ auf der Mannigfaltigkeit \mathcal{M} benötigt. Diese können z. B. mit Hilfe des Newton-Verfahrens berechnet werden. Das Newton-Verfahren mit dem sogenannten natürlichen Monotonietest (Deuffhard [26]) wurde im Rahmen dieser Arbeit im entwickelten Algorithmus zur lokalen Analyse der Spezieskopplungen implementiert. Zahlreiche weitere Methoden zur numerischen Lösung nichtlinearer Gleichungen finden sich in (Deuffhard [27]).

Newton-Verfahren für nichtlineare Gleichungssysteme

Für Systeme nichtlinearer Gleichungen

$$G(x) = 0$$

mit $G : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ lässt sich die Newton-Iteration aus der Taylor-Entwicklung um einen Startwert x^0 ableiten. Die Taylor-Entwicklung von G um x^0 ergibt

$$0 = G(x) = G(x^0) + G'(x^0)(x - x^0) + \mathcal{O}(|x - x^0|).$$

Demzufolge lautet die Newton-Iteration für $k = 0, 1, \dots$

$$x^{k+1} = x^k - G'(x^k)^{-1}G(x^k).$$

In jedem Iterationsschritt wird aber nicht die Inverse $G'(x^k)^{-1}$ berechnet, sondern nur die sogenannte *Newton-Korrektur* $\Delta x^k = x^{k+1} - x^k$ als Lösung des folgenden linearen Gleichungssystems

$$G'(x^k)\Delta x^k = -G(x^k).$$

Die numerische Lösung eines nichtlinearen Gleichungssystems wird auf die numerische Lösung einer Folge von linearen Gleichungssystemen zurückgeführt. Insbesondere konvergiert das Newton-Verfahren lokal quadratisch gegen die gesuchte Lösung (Deuffhard [26]).

Da es jedoch wünschenswert ist, möglichst früh zu erfahren, ob eine Newton-Iteration konvergiert bzw. nicht konvergiert, erweist sich ein Konvergenzkriterium, das über die Konvergenz des Newton-Verfahrens bereits nach wenigen Schritten beurteilen lässt, als brauchbar. Der sogenannte *Standard-Monotonietest*

$$\|G(x^{k+1})\| \leq \bar{\theta} \|G(x^k)\|$$

für $k = 0, 1, \dots$ und ein $\bar{\theta} < 1$ garantiert die Minimierung des Residuums $G(x^k)$, ist jedoch nicht affin-invariant (Deuffhard [26]). Eine Multiplikation von G mit einer invertierbaren Matrix A kann das Ergebnis des Monotonietests verändern. Deshalb schlug P. Deuffhard 1972 den sogenannten *natürlichen Monotonietest*

$$\|G'(x^k)^{-1}G(x^{k+1})\| \leq \bar{\theta} \|G'(x^k)^{-1}G(x^k)\| \quad (4.35)$$

für $\bar{\theta} < 1$ vor. Auf der rechten Seite des natürlichen Monotonietests 4.35 befindet sich die Newton-Korrektur Δx^k und auf der linken die sogenannte *vereinfachte Newton-Korrektur* $\overline{\Delta x}^{k+1}$ als Lösung des linearen Gleichungssystems

$$G'(x^k)\overline{\Delta x}^{k+1} = -G(x^{k+1}).$$

Damit ergibt sich der natürliche Monotonietest in Kurzform zu 4.35:

$$\|\overline{\Delta x}^{k+1}\| \leq \bar{\theta} \|\Delta x^k\|.$$

Demnach muss ein weiteres lineares Gleichungssystem am nächsten Iterationspunkt gelöst werden.

Die theoretische Analyse von Deuffhard in [27] zeigt, dass im Konvergenzbereich des gewöhnlichen Newton-Verfahrens gilt:

$$\|\overline{\Delta x}^{k+1}\| \leq \frac{1}{4} \|\Delta x^k\|.$$

Diese Bedingung wird mit der Konstanten $\bar{\theta} := 0.5$ etwas "aufgeweicht" (Deuffhard [26]). Falls

$$\|\overline{\Delta x}^{k+1}\| > \frac{1}{2} \|\Delta x^k\|$$

gilt, so wird die Newton-Iteration abgebrochen.

Realisierung des Newton-Verfahrens im Algorithmus

Zur Berechnung des konsistenten Anfangswertes $(y_0(0), z_0(0))$ muss die algebraische Gleichung

$$0 = g(y, z)$$

gelöst werden, wobei der differentielle Teil $y_0(0)$ konstant gehalten wird. Wird von den zugänglichen Startwerten $y_0(0) = y_\varepsilon(0)$ und $z^0 = z_\varepsilon(0)$ ausgegangen, so lässt sich eine vereinfachte Newton-Iteration wie folgt algorithmisch realisieren:

$$g_z(y_0(0), z^0)\Delta z^k = -g(y_0(0), z^k), \quad z^{k+1} = z^k + \Delta z^k, \quad (4.36)$$

wobei $g_z(y_0(0), z^0)$ der Matrix S_{22} aus der entkoppelten Block-Zerlegung 4.19 der Jacobimatrix an der Stelle $(y_\varepsilon(0), z_\varepsilon(0))$ entspricht. Somit muss für den natürlichen Monotonietest 4.35 kein weiteres lineares Gleichungssystem gelöst, sondern lediglich die Newton-Korrekturen zweier nacheinander folgender Iterationen miteinander verglichen werden. Gilt für ein gegebenes k

$$\|\Delta z^{k+1}\| > \frac{1}{2}\|\Delta z^k\|, \quad (4.37)$$

so wird die Newton-Iteration abgebrochen.

4.4 Kopplungsanalyse

Die in Abschnitt 4.2.2 beschriebene lokale Zeitskalenseparation liefert nicht nur Informationen über die Zeitskalen eines dynamischen Systems, sondern identifiziert die Richtungen im Phasenraum, in welche die Dynamik des Systems mit den charakteristischen Zeitskalen abläuft. Diese Richtungen sind durch die Spaltenvektoren der Transformationsmatrix T_r eindeutig festgelegt. Sie bilden eine alternative Basis für den Zustandsraum. Insbesondere die Aufteilung der Matrix $T_r = ((T_r)_{\text{slow}} | (T_r)_{\text{fast}})$ entsprechend der Zerlegung 4.19 in eine schnell relaxierende $(T_r)_{\text{fast}}$ und eine langsame bzw. nichtrelaxierende Teilmatrix $(T_r)_{\text{slow}}$ definiert zwei Unterräume im Zustandsraum, die sich durch unterschiedliche Dynamiken auszeichnen. Schnell relaxierende Prozesse finden im “schnellen”, von den Spaltenvektoren der Matrix $(T_r)_{\text{fast}}$ aufgespannten Unterraum und langsame Prozesse im “langsamen”, von den Spaltenvektoren der Matrix $(T_r)_{\text{slow}}$ aufgespannten Unterraum statt.

Die Betrachtung der Koordinatenachsen des Phasenraumes als Systemspezies eröffnet eine Möglichkeit, die Kopplungen der Reaktanten an die schnell relaxierenden bzw. langsamen Dynamiken zu analysieren. Dazu muss lediglich die Lage der jeweiligen Koordinatenachsen zu den oben beschriebenen Unterräumen untersucht werden. Liegt eine bestimmte Koordinatenachse komplett im schnellen Unterraum, so entkoppelt die dazugehörige Spezies vollständig von der langsamen Dynamik. Allerdings wird die Realisierung dieser Idee durch die Tatsache erschwert, dass T_r eine nichtorthogonale Matrix ist und somit eine nichtorthogonale Lage der Unterräume zueinander impliziert. Insofern würden solche intuitive Größen wie die Abstände der Einheitsvektoren von den Unterräumen oder die Längen der Projektionen der Einheitsvektoren auf die Unterräume keine aussagekräftige Information über das Kopplungsverhalten der Spezies bereitstellen.

Um mehr Licht in die Problematik der Nichtorthogonalität zu bringen, seien zunächst die Abstände der Einheitsvektoren e_i , $i = 1, \dots, n$ von den Unterräumen als

$$d_i^{\text{slow}} := \|e_i - p_i^{\text{slow}}\|, \quad d_i^{\text{fast}} := \|e_i - p_i^{\text{fast}}\| \quad (4.38)$$

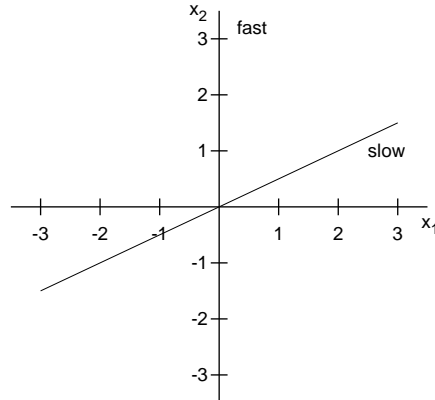


Abbildung 4.3: Langsamer und schneller Unterraum im zweidimensionalen Zustandsraum.

definiert, wobei

$$p_i^{\text{slow}} = \sum_{j=1}^r (e_i \cdot T_r^j) T_r^j, \quad p_i^{\text{fast}} = \sum_{j=r+1}^n (e_i \cdot T_r^j) T_r^j$$

den Projektionen der Vektoren e_i auf den langsamen bzw. schnellen Unterraum entsprechen (T_r^j steht für die normierte j -te Spalte der Matrix T_r). Im folgenden Beispiel soll das Kopplungsverhalten zweier Spezies untersucht werden.

Beispiel 4.2 Entsprechend Abbildung 4.3 beschreibe die Gerade $x_2 = 1/2x_1$ im zweidimensionalen Zustandsraum den langsamen Unterraum. Der schnelle Unterraum entspreche der x_2 -Achse selbst. Die orthogonale Lage des Einheitsvektors $(1, 0)^T$ zum schnellen Unterraum deutet auf die komplette Entkopplung der Spezies x_1 von der schnellen Dynamik. Dies bedeutet allerdings, dass die Dynamik dieser Spezies komplett im langsamen Unterraum stattfinden sollte. Stattdessen liegt der Einheitsvektor $(1, 0)^T$ entsprechend Abbildung 4.3 nicht auf der Geraden $x_2 = 1/2x_1$ und koppelt somit nicht vollständig an die langsame Dynamik. Mit den oben definierten Formeln 4.38 resultieren somit folgende Abstände: $d_1^{\text{fast}} = 1$ und $d_1^{\text{slow}} = \sqrt{5}/5 \approx 0.45$. Werden diese in die Berechnung der relativen Beiträge der Spezies x_1 zu den Unterräumen einbezogen, so ergeben sich folgende Resultate:

$$r_1^{\text{slow}} = \frac{d_1^{\text{fast}}}{d_1^{\text{slow}} + d_1^{\text{fast}}} = \frac{1}{1.45} \approx 0.69, \quad r_1^{\text{fast}} = \frac{d_1^{\text{slow}}}{d_1^{\text{slow}} + d_1^{\text{fast}}} = \frac{0.45}{1.45} \approx 0.31.$$

Diese Ergebnisse lassen erkennen, dass trotz der orthogonalen Lage des Vektors $(1, 0)^T$ zum schnellen Unterraum die Spezies x_1 in dieser Betrachtung mit etwa 31% an die schnelle Dynamik koppelt.

Um dieses Problem in den Griff zu bekommen, müssen offensichtlich auch die Winkel α_i^{slow} und α_i^{fast} , $i = 1, \dots, n$, definiert als

$$\alpha_i^{\text{space}} := \arccos d_i^{\text{space}} = \pi/2 - \arcsin d_i^{\text{space}},$$

mit $\text{space} \in \{\text{slow}, \text{fast}\}$ berücksichtigt werden. Sie beschreiben die Differenz zwischen dem 90° -Winkel und dem Winkel zwischen der i -ten Koordinatenachse und dem entsprechenden Unterraum. Somit sehen die um die Winkel α_i^{space} erweiterten Formeln für die Kopplungsanalyse wie folgt aus:

$$r_i^{\text{slow}} := \frac{d_i^{\text{fast}} \arccos d_i^{\text{slow}}}{d_i^{\text{fast}} \arccos d_i^{\text{slow}} + d_i^{\text{slow}} \arccos d_i^{\text{fast}}}, \quad (4.39)$$

$$r_i^{\text{fast}} := \frac{d_i^{\text{slow}} \arccos d_i^{\text{fast}}}{d_i^{\text{slow}} \arccos d_i^{\text{fast}} + d_i^{\text{fast}} \arccos d_i^{\text{slow}}}. \quad (4.40)$$

Beispiel 4.3 Entsprechend den Formeln 4.39 und 4.40 resultieren für Beispiel 4.2 folgende relative Beiträge für x_1 und x_2 :

$$\begin{aligned} r_1^{\text{slow}} &= \frac{1 \cdot 60^\circ}{1 \cdot 60^\circ + \sqrt{5}/5 \cdot 0^\circ} = 1, & r_1^{\text{fast}} &= \frac{\sqrt{5}/5 \cdot 0^\circ}{1 \cdot 60^\circ + \sqrt{5}/5 \cdot 0^\circ} = 0, \\ r_2^{\text{slow}} &= \frac{\sqrt{5}/5 \cdot 0^\circ}{1 \cdot 60^\circ + \sqrt{5}/5 \cdot 0^\circ} = 0, & r_2^{\text{fast}} &= \frac{1 \cdot 60^\circ}{1 \cdot 60^\circ + \sqrt{5}/5 \cdot 0^\circ} = 1. \end{aligned}$$

Spezies x_1 entkoppelt somit aufgrund der orthogonalen Lage der x_1 -Achse von der schnellen Dynamik. Spezies x_2 koppelt dagegen mit 100% an schnelle Zeitskalen.

Für den Eignungstest der obigen Formeln 4.39 und 4.40 wurden unter anderem fünf Extremsituationen eingesetzt:

- der Speziesvektor e_i ist orthogonal zum langsamen Unterraum mit $d_i^{\text{slow}} = 1 \Rightarrow r_i^{\text{slow}} = 0\%, r_i^{\text{fast}} = 100\%$;
- der Speziesvektor e_i ist orthogonal zum schnellen Unterraum mit $d_i^{\text{fast}} = 1 \Rightarrow r_i^{\text{slow}} = 100\%, r_i^{\text{fast}} = 0\%$;
- der Speziesvektor e_i liegt komplett im langsamen Unterraum mit $d_i^{\text{slow}} = 0 \Rightarrow r_i^{\text{slow}} = 100\%, r_i^{\text{fast}} = 0\%$;
- der Speziesvektor e_i liegt komplett im schnellen Unterraum mit $d_i^{\text{fast}} = 0 \Rightarrow r_i^{\text{slow}} = 0\%, r_i^{\text{fast}} = 100\%$;
- der Speziesvektor e_i liegt zwischen den Unterräumen mit $d_i^{\text{slow}} = d_i^{\text{fast}} \Rightarrow r_i^{\text{slow}} = 50\%, r_i^{\text{fast}} = 50\%$.

Somit ermöglichen Formeln 4.39 und 4.40 eine Realisierung der automatischen Analyse des lokalen Kopplungsverhaltens der Spezies im Algorithmus, der im nächsten Abschnitt detailliert besprochen wird.

4.5 Algorithmische Realisierung der lokalen Kopplungsanalyse

Algorithmus 4.1 zeichnet sich durch zwei Schleifen aus. Die äußere Schleife stellt einen adaptiven Integrator für steife Differentialgleichungssysteme dar. Sie läuft solange, bis das Ende des betrachteten Zeitintervalls erreicht ist, und liefert Integrationspunkte für die Kopplungsanalyse, die innerhalb der inneren Schleife durchgeführt wird.

Im Algorithmus wird ein linear-implizites Eulerverfahren mit Extrapolation verwendet, das im Programmpaket LIMEX (Deuffhard und Nowak [30]) implementiert ist. Für jeden Integrationspunkt wird zunächst mittels automatischer Differentiation (Griewank et al. [45]) eine Jacobimatrix berechnet (Schritt 1). Eine reelle Block-Schur-Zerlegung der Jacobimatrix in Schritt 2 liefert eine in LAPACK (*engl.*: linear algebra package) (Anderson et al. [2]) implementierte Routine. Ist der betragsmäßig größte Realteil eines Eigenwertes negativ, so kann nach der aufsteigenden Anordnung der Realteile der Eigenwerte mit der iterativen Berechnung der kleinstmöglichen reduzierten Dimension begonnen werden. Diese iterative Prozedur ist in der inneren Schleife implementiert. Zunächst wird in Schritt 6 die Sylvester-Gleichung mit Hilfe von LAPACK (Anderson et al. [2]) gelöst, damit die Transformationsmatrizen T_r und T_r^{-1} berechnet werden können.

Das Fehlerkriterium in Schritt 9 erfordert eine Berechnung der konsistenten Anfangswerte auf der $(n - r)$ -dimensionalen Mannigfaltigkeit. Diese werden mittels eines vereinfachten Newton-Verfahrens 4.36 bestimmt (Schritt 8), dessen Konvergenz mit dem natürlichen Monotonietest 4.37 überprüft wird. Konvergiert das Newton-Verfahren nicht, so bedeutet das, dass der Startpunkt für die erste Newton-Iteration zu weit von der eigentlichen Lösung liegt. D. h. der aktuelle Integrationspunkt liegt zu weit von der Mannigfaltigkeit entfernt. Somit können das Newton-Verfahren und die iterative Prozedur an dieser Stelle abgebrochen werden.

War das Newton-Verfahren erfolgreich, so wird an dieser Stelle untersucht, welchen Fehler eine Approximation des ODE-Systems durch das DAE-System in den langsamen Lösungskomponenten verursacht. Liegt dieser Fehler unter der benutzerdefinierten Toleranzgrenze TOL , so wird in der nächsten Iteration versucht, die aktuelle Dimension um eine weitere (bei einem reellen Eigenwert) oder um zwei weitere (bei zwei konjugiert komplexen Eigenwerten) Dimensionen zu reduzieren. Erfüllt das Fehlerkriterium nicht die Toleranzvorgaben, so wird die innere Schleife abgebrochen. Nach der Berechnung der kleinstmöglichen reduzierten Dimension r erfolgt eine Analyse der Spezieskopplungen an schnelle und langsame Dynamiken (Schritt 14).

Die Laufzeit des dargestellten Algorithmus 4.1 kann insbesondere bei größeren Systemen verkürzt werden, indem die Reduktion im aktuellen Integrationspunkt mit der reduzierten Dimension r des vorherigen Integrationspunktes gestartet

Algorithmus 4.1

<p>INPUT: Differentialgleichungssystem $\dot{x} = F(x)$, $x \in \mathbb{R}^n$, Startpunkt $x(t_{\text{start}})$, $t_{\text{max}}, TOL, TOL_1$ $t := t_{\text{start}}, x(t) := x(t_{\text{start}}), r := n$ While $t < t_{\text{max}}$ Do</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Berechne Jacobimatrix $J(x(t))$ 2. Berechne reelle Schur-Zerlegung: $Q^T J(x(t)) Q = \begin{pmatrix} S_{11} & S_{12} \\ 0 & S_{22} \end{pmatrix}$ 3. Sortiere Realteile der Eigenwerte, so dass $Re(\lambda_1) \leq Re(\lambda_2) \leq \dots \leq Re(\lambda_n)$ 4. If $Re(\lambda_n) \geq 0$ Then Goto 14 5. Setze $r := n - 1$, falls $\lambda_n \in \mathbb{R}$ $r := n - 2$, falls $\lambda_n, \lambda_{n-1} \in \mathbb{C}$ <p>While $r > 0$ Do</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Löse $S_{11}C_r - C_rS_{22} = -S_{12}$ 7. Berechne T_r, T_r^{-1} mit 4.18 8. Löse $0 = g(y, z)$ mit Newton-Iteration 4.36 If keine Konvergenz Then Goto 13 9. If $\varepsilon \ f(y_\varepsilon, z_\varepsilon) - f(y_\varepsilon, z_0)\ \geq TOL$ Then Goto 13 10. If $Re(\lambda_r) \geq 0$ Then Goto 14 11. Setze $r := r - 1$, falls $\lambda_r \in \mathbb{R}$ $r := r - 2$, falls $\lambda_r, \lambda_{r-1} \in \mathbb{C}$ <p>Endwhile</p> <ol style="list-style-type: none"> 12. If $r = 0$ Then If $\ \frac{dx(t)}{dt}\ < TOL_1$ Then Goto 14 Endif 13. Setze $r := r + 1$, falls $\lambda_{r+1} \in \mathbb{R}$ $r := r + 2$, falls $\lambda_{r+1}, \lambda_{r+2} \in \mathbb{C}$ 14. Berechne $r_i^{\text{slow}}, r_i^{\text{fast}}$ für $i = 1, \dots, n$ mit 4.39–4.40 15. Berechne $x(t + \Delta t)$ $t := t + \Delta t$ $x(t) := x(t + \Delta t)$ <p>Endwhile</p>

Tabelle 4.1: Algorithmus zur lokalen Analyse der Kopplungen an schnelle und langsame Dynamiken der am Reaktionsmechanismus beteiligten Spezies.

wird. Ist das Fehlerkriterium erfüllt, so können weitere Versuche unternommen werden, die Dimension zu reduzieren. Im negativen Fall wird wie zu Beginn mit der vollen Dimension n gestartet.

Im Folgenden wird die Anwendung des detailliert besprochenen Algorithmus 4.1 an zwei kleinen Beispielen demonstriert. Es handelt sich dabei um das im zweiten Kapitel beschriebene Michaelis-Menten-System und um ein oszillierendes Oregonator-Modell mit drei Variablen.

Michaelis-Menten-System

Der einfachste Fall einer enzymkatalysierten Reaktion ist eine Reaktion, bei der ein Substrat umgesetzt wird, wobei ein irreversibler Reaktionsverlauf angenommen werden soll. Ein Substrat S reagiert mit Enzym E, um einen Komplex ES zu bilden, der dann in ein Produkt P und das Enzym E zerfällt.



Für die zeitliche Änderung der einzelnen Reaktionspartner ergeben sich folgende Differentialgleichungen:

$$\begin{aligned} \frac{d[S]}{dt} &= k_{-1}[ES] - k_{+1}[S][E] \\ \frac{d[ES]}{dt} &= k_{+1}[S][E] - k_{-1}[ES] - k_2[ES] \\ \frac{d[E]}{dt} &= k_{-1}[ES] - k_{+1}[S][E] + k_2[ES] \\ \frac{d[P]}{dt} &= k_2[ES]. \end{aligned} \quad (4.41)$$

Die letzte Gleichung für das Produkt P koppelt nicht an die anderen Gleichungen und kann deswegen vernachlässigt werden. Außerdem gilt ein Erhaltungsgesetz für das Enzym, das besagt, dass die Summe aus der freien Konzentration und Konzentration des Enzyms im Komplex immer erhalten bleibt

$$[E]_{\text{total}} = [E] + [ES]. \quad (4.42)$$

Diese Erhaltungsgleichung erlaubt somit die Berechnung der Konzentration nur einer an der Summe 4.42 beteiligten Spezies, so dass das obige Differentialgleichungssystem 4.41 auf zwei Gleichungen reduziert wird:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= k_{-1}x_2 - k_{+1}(E_{\text{total}} - x_2)x_1 \\ \dot{x}_2 &= k_{+1}(E_{\text{total}} - x_2)x_1 - k_{-1}x_2 - k_2x_2 \end{aligned} \quad (4.43)$$

mit $x_1 = [S]$ und $x_2 = [ES]$. Für die numerische Simulation des ODE-Systems 4.43 wurden folgende Werte gewählt: $E_{\text{total}} = 10.0$, $k_{+1} = 1.0$, $k_{-1} = 1.0$ und $k_2 = 0.5$ mit den Anfangswerten $x_1(0) = 100.0$ und $x_2(0) = 0$.

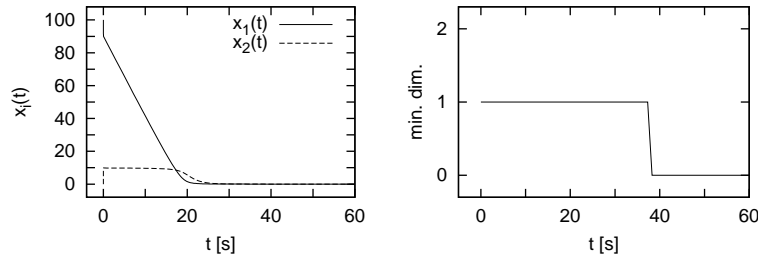


Abbildung 4.4: *Links*: numerische Simulation des Michaelis-Menten-Systems 4.43 mit LIMEX (Deuffhard und Nowak [30]) ($x_1 = [S]$, $x_2 = [ES]$); *rechts*: reduzierte Dimension für das Michaelis-Menten-Modell 4.43 (Algorithmus 4.1 mit $TOL = 10^{-2}$ in 4.34).

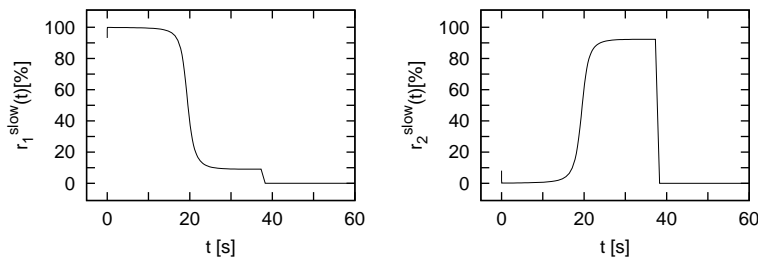


Abbildung 4.5: Relative Beiträge $r_i^{\text{slow}}(t)$ der Spezies $i = 1, 2$ ($x_1 = [S]$, $x_2 = [ES]$) des Michaelis-Menten-Modells 4.43 in % zum langsamen Raum entsprechend Formel 4.39 (Algorithmus 4.1 mit $TOL = 10^{-2}$ in 4.34).

Die linke Abbildung in 4.4 zeigt die zeitlichen Änderungen des Substrats und des Enzym-Substrat-Komplexes. Entsprechend diesen Lösungskurven können deutlich drei Phasen (Bisswanger [10]) unterschieden werden. Die sogenannte Pre-Steady-State-Phase ist eine kurze Anfangsphase für die Bildung des Enzym-Substrat-Komplexes bei gleichzeitiger Abnahme des freien Enzyms. In der mittleren Phase (Bereich zwischen 0 und 20 Sekunden), der sogenannten Steady-State-Phase, ändert sich die Konzentration des Enzym-Substrat-Komplexes nur sehr wenig. Die Substratkonzentration nimmt dagegen ab. Die letzte Phase (nach 20 Sekunden) ist geprägt durch den Zerfall des Enzym-Substrat-Komplexes infolge der Erschöpfung des Substratüberschusses.

Nach den Berechnungen des Algorithmus 4.1 liegt die größtmögliche reduzierte Dimension (vergleiche Abbildung 4.4 rechts) für das Michaelis-Menten-Modell bei Eins innerhalb der zweiten und der dritten Phase und bei Null im Fließgleichgewicht. Dies bedeutet, dass die Dynamik des ganzen Systems mit nur einer differentiellen Variable im Rahmen der Fehlertoleranz beschrieben werden kann.

Die relativen Beiträge der beiden Spezies zum langsamen Raum sind in Abbildung 4.5 dargestellt. Daraus lässt sich erkennen, dass die relativen Beiträge den oben beschriebenen Phasenverlauf widerspiegeln. So liegt z. B. in der zweiten Phase, innerhalb welcher die Dynamik des kompletten Systems durch die Ab-

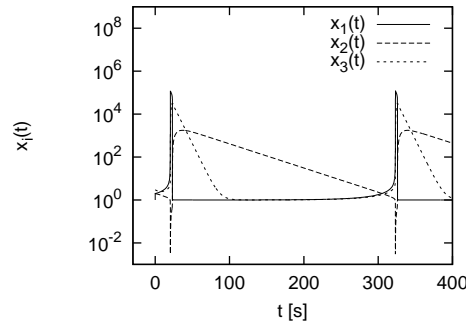


Abbildung 4.6: Numerische Simulation des Oregonator-Modells 4.44 mit LIMEX (Deuffhard und Nowak [30]).

nahme der Substratkonzentration dominiert wird, der relative Substratbeitrag r_1^{slow} zum langsamen Raum bei 100%, während das Enzym-Substrat-Komplex vollständig entkoppelt ($r_2^{\text{slow}} = 0\%$). In der dritten Phase (nach 20 Sekunden) dagegen, wird das Verhalten des Systems überwiegend durch die Abnahme des Enzym-Substrat-Komplexes bestimmt, während die Substratkonzentration konstant bleibt. Diese Entwicklung spiegelt sich auch in den Beiträgen der Spezies zum langsamen Raum wider. Der Beitrag des Enzym-Substrat-Komplexes vergrößert sich und der Beitrag des Substrats wird deutlich kleiner. Somit bestätigen die numerischen Resultate des Algorithmus 4.1 die Gültigkeit der Annahme der Quasistationarität des Enzym-Substrat-Komplexes für die Herleitung der bekannten Michaelis-Menten-Beziehung (vergleiche Kapitel 2).

Oregonator

Die Belousov-Zhabotinsky-Reaktion beschreibt periodisch auftretenden Wechsel der Farbe einer wässrigen Lösung aus Zitronensäure, Kaliumbromat, Schwefelsäure und Cersulfat. Nach der Entdeckung des Farbumschlages von Belousov zu Beginn der 50er Jahre wurde seine Behauptung zunächst für unwahrscheinlich gehalten. Erst nach vielen Jahren gelang es dem Wissenschaftler seine Ergebnisse zu publizieren (Belousov [8]), die dann von Zhabotinsky in weiteren Studien untersucht wurden. Im Jahre 1974 entwickelten Field und Noyes [37] ein sogenanntes Oregonator-Modell, das die Belousov-Zhabotinsky-Reaktion mittels folgender Differentialgleichungen beschreibt:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= 77.27[x_2 + x_1(1 - 8.375 \times 10^{-6}x_1 - x_2)] \\ \dot{x}_2 &= \frac{1}{77.27}[x_3 - (1 + x_1)x_2] \\ \dot{x}_3 &= 0.161(x_1 - x_3). \end{aligned} \tag{4.44}$$

Dabei stellen x_1, x_2 und x_3 dimensionslose Variablen dar. Das dynamische Verhalten des Modells 4.44 ist in Abbildung 4.6 dargestellt. Diese Simulationsergeb-

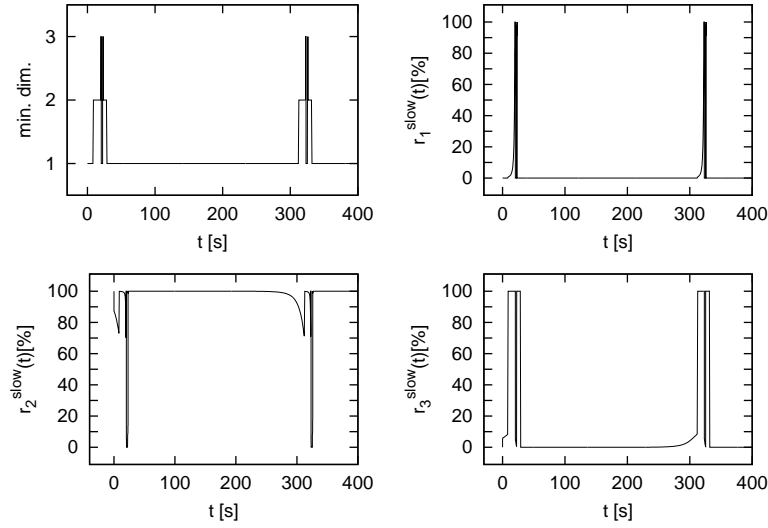


Abbildung 4.7: Ergebnisse der lokalen Komplexitätsreduktion für das Oregonator-Modell 4.44 (Algorithmus 4.1 mit $TOL = 10^{-2}$ in 4.34). *Links oben*: reduzierte Dimension; *unten, rechts oben*: relative Beiträge $r_i^{\text{slow}}(t)$ der Spezies $i = 1, 2, 3$ in % zum langsamen Raum entsprechend Formel 4.39.

nisse wurden mit dem Integrator LIMEX (Deuffhard und Nowak [30]) und den Anfangswerten $x_1(0) = 1.0$, $x_2(0) = 2.0$ und $x_3(0) = 3.0$ erhalten.

Abbildung 4.7 stellt die Ergebnisse der lokalen Kopplungsanalyse für das Oregonator-Modell 4.44 dar, die mit Algorithmus 4.1 durchgeführt wurde. Es lässt sich an der linken oberen Abbildung in 4.7 erkennen, dass nur innerhalb kleiner Intervalle alle drei Variablen benötigt werden, um die Dynamik des Systems zu beschreiben. Stattdessen reicht im Interval zwischen 50 und 250 Sekunden eine einzige Mode, mit der das dynamische Verhalten des Systems im Rahmen der Fehlertoleranz wiedergegeben werden kann.

Da aber die Moden Linearkombinationen der ursprünglichen Variablen darstellen, müssen zusätzlich zur Berechnung der reduzierten Dimension die Beiträge der Variablen zum langsamen Raum analysiert werden. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Abbildung 4.7 (untere Zeile und Abbildung rechts oben) dargestellt. Offensichtlich entkoppeln die Variablen x_1 und x_3 ($r_1^{\text{slow}} = r_3^{\text{slow}} \approx 0\%$) im Bereich zwischen 50 und 250 Sekunden vollständig von der langsamen Dynamik. Das bedeutet, dass Störungen dieser Variablen in dem jeweiligen Bereich sehr schnell relaxieren und somit keinen Einfluss auf die Dynamik restlicher Spezies ausüben. Solche Spezies werden auch als QSSA-Spezies (vergleiche Abschnitt 4.1) bezeichnet. Ihre Konzentrationsänderungen finden auf den schnellen Zeitskalen statt und können daher als relaxiert angenommen werden. Entsprechend der vorangehenden Analyse (Abbildung 4.7) sollte also eine Quasistationaritätsannahme für die Spezies x_1 und x_3 im Bereich zwischen 50 und 250 Sekunden die Dynamik der restlichen Spezies nicht verändern.

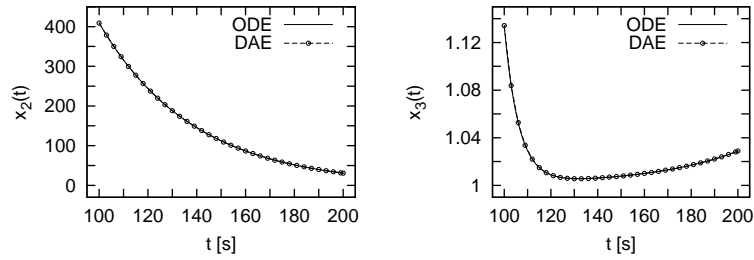


Abbildung 4.8: Lösungskurven der Variablen x_2 und x_3 als Lösungen des vollständigen Oregonator-Modells 4.44 und des reduzierten DAE-Systems, bestehend aus zwei letzten Differentialgleichungen des Modells 4.44 und der algebraischen Gleichung 4.45.

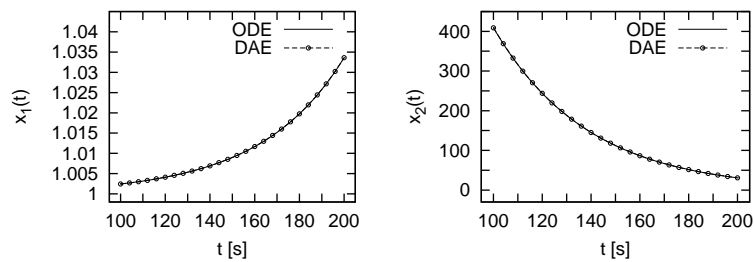


Abbildung 4.9: Lösungskurven der Variablen x_1 und x_2 als Lösungen des vollständigen Oregonator-Modells 4.44 und des reduzierten DAE-Systems, bestehend aus zwei ersten Differentialgleichungen des Modells 4.44 und der algebraischen Gleichung 4.46.

Im Folgenden wird diese Annahme zunächst für jede der drei Spezies einzeln und anschließend für die Spezies x_1 und x_3 zusammen innerhalb des Zeitabschnittes zwischen 100 und 200 Sekunden getestet. In Abbildung 4.8 sind die Lösungskurven der Variablen x_2 und x_3 dargestellt, die beim Integrieren des vollständigen ODE-Systems 4.44 und des reduzierten DAE-Systems zustande kommen. Das DAE-System besteht dabei aus den zwei letzten Differentialgleichungen des vollen Oregonator-Modells 4.44 und einer algebraischen Gleichung

$$0 = 77.27[x_2 + x_1(1 - 8.375 \times 10^{-6}x_1 - x_2)], \quad (4.45)$$

welche die zu testende Quasistationaritätsannahme für die Variable x_1 darstellt. Ein Vergleich der Lösungstrajektorien des kompletten und des reduzierten Oregonator-Modells (vergleiche Abbildung 4.8) zeigt, dass eine Quasistationaritätsannahme für die Spezies x_1 in dem betrachteten Bereich mit $r_1^{\text{slow}} \approx 0\%$ die Dynamik der restlichen Spezies x_2 und x_3 nicht oder nur sehr geringfügig beeinflusst.

Der gleiche Test wird mit der Variable x_3 durchgeführt, die ebenfalls gemäß Abbildung 4.7 im betrachteten Zeitintervall von der langsamen Dynamik mit $r_3^{\text{slow}} \approx 0\%$ entkoppelt. Abbildung 4.9 zeigt die Simulationsergebnisse für das komplette ODE-System 4.44 und das reduzierte DAE-System, welches sich in diesem Fall aus den ersten zwei Differentialgleichungen des Oregonator-Modells

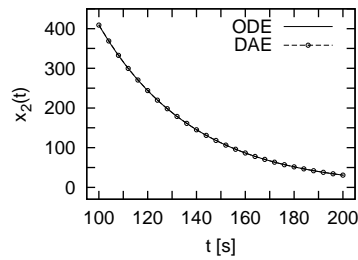


Abbildung 4.10: Lösungskurven der Variable x_2 als Lösungen des vollständigen Oregonator-Modells 4.44 und des reduzierten DAE-Systems, bestehend aus der mittleren Differentialgleichung des Modells 4.44 sowie den algebraischen Gleichungen 4.45 und 4.46.

4.44 und der folgenden algebraischen Gleichung für die Variable x_3 zusammensetzt:

$$0 = 0.161(x_1 - x_3). \quad (4.46)$$

Gemäß Abbildung 4.9 beeinflussen die Störungen der Variable x_3 auch in diesem Fall nicht das Verhalten der langsamen Spezies x_1 und x_2 .

Zusammen liefern die Quasistationaritätsbedingungen 4.45 und 4.46 sowie die mittlere Differentialgleichung aus 4.44 ein weiteres reduziertes DAE-System, deren Lösungskurve für die Variable x_2 der Lösungskurve des vollständigen ODE-Systems 4.44 approximativ entspricht (vergleiche dazu Abbildung 4.10). Die numerische Komplexitätsreduktion (Algorithmus 4.1) hat demnach einen entscheidenden Beitrag zur Identifizierung der Spezies geleistet, die komplett von der langsamen Dynamik entkoppeln. Infolgedessen war es möglich, ein eindimensionales Modell zu finden, dessen langsame Komponente annähernd das dynamische Verhalten der jeweiligen Spezies aus dem vollen Modell aufweist.

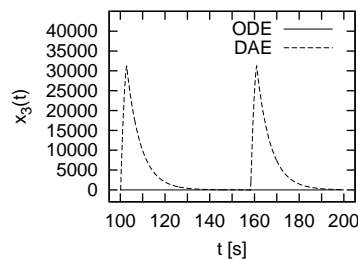


Abbildung 4.11: Lösungskurven der Variable x_3 als Lösungen des vollständigen Oregonator-Modells 4.44 und des reduzierten DAE-Systems, bestehend aus der ersten und der dritten Differentialgleichung des Modells 4.44 sowie der algebraischen Gleichung 4.47.

Im Gegensatz zu den Variablen x_1 und x_3 koppelt x_2 , wie aus Abbildung 4.7 ersichtlich, sehr stark an die langsamen Zeitskalen ($\tau_2^{\text{slow}} \approx 100\%$). Dies bedeutet, dass das Verhalten des Systems durch eine kleine Störung der Spezies x_2 signifikant verändert werden kann. Zur Bestätigung dieser Aussage werden im Folgenden die Simulationsergebnisse des vollen ODE-Systems 4.44 mit den Ergebnissen des DAE-Systems, das aus zwei Differentialgleichungen für die Variablen x_1 und x_3 aus 4.44 und einer algebraischen Gleichung

$$0 = \frac{1}{77.27}[x_3 - (1 + x_1)x_2] \quad (4.47)$$

besteht, verglichen. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Abbildung 4.11 für die Spezies x_3 dargestellt. Es lässt sich sofort erkennen, dass eine Annahme der Quasistationarität für die Variable x_2 ein völlig anderes dynamisches Verhalten der langsamen Systemkomponente x_3 verursacht.

Zusammenfassend haben die nachträglichen Vergleiche der Lösungskurven des vollen Oregonator-Modells mit den reduzierten DAE-Modellen die Richtigkeit der lokalen Kopplungsanalyse mit Algorithmus 4.1 bestätigt.

Kapitel 5

Globale Analyse der Spezieskopplungen

Im vorherigen Kapitel wurde eine Methode vorgestellt, die eine lokale Analyse des Kopplungsverhaltens der an einem (bio)chemischen Mechanismus beteiligten Spezies an schnelle und langsame Dynamiken ermöglicht. Das Ziel für dieses Kapitel besteht in der Entwicklung einer Methode, die Informationen über Spezieskopplungen nicht nur für eine kleine Umgebung eines Referenzpunktes, sondern für vorher definierte Zeitintervalle bereitstellt.

Im Folgenden seien zwei verschiedene Verfahren hierfür vorgestellt. Beide Methoden basieren auf einer Analyse der Sensitivitäten bezüglich Anfangswertvariationen entlang der Lösungstrajektorie. Die reelle Block-Schur-Zerlegung bzw. die Singulärwertzerlegung der Sensitivitätsmatrizen erlaubt eine Identifizierung stark kontrahierender Richtungen im Phasenraum, in welche Störungen der Zustandsvariablen relaxieren. Eine iterative Relaxation der am stärksten kontrahierenden Moden liefert DAE-Systeme, die das volle ODE-System approximieren. Die kleinst mögliche Approximation wird mit Hilfe einer Abschätzung des relativen Fehlers in den differentiellen Variablen bestimmt (Lebiedz et al. [68]).

Zusätzlich zu der Relaxation stark kontrahierender Moden bietet das auf der Singulärwertzerlegung basierende Verfahren eine algorithmisch leicht zu realisierende Möglichkeit zur fehlerkontrollierten Identifizierung lokaler Erhaltungsbeziehungen (Lebiedz et al. [67]). Die Anzahl der konstanten Moden kann ebenfalls mittels des oben beschriebenen Fehlerkriteriums iterativ bestimmt werden.

Im letzten Abschnitt dieses Kapitels werden beide Methoden zusammenfassend dargestellt und anschließend auf die im vorigen Kapitel näher beschriebenen Beispielmoleküle angewandt.

5.1 Identifizierung stark kontrahierender Richtungen im Phasenraum

Die hier aufgeführte Idee der globalen Komplexitätsreduktion für (bio)chemische Systeme basiert auf einer fehlerkontrollierten Approximation des vollen ODE-Systems durch DAE-Systeme innerhalb vorher definierter Zeitintervalle. Für jedes dieser Intervalle muss eine Transformationsmatrix gefunden werden, deren Spaltenvektoren kontrahierende und expandierende Richtungen im Phasenraum darstellen, so dass nach einer Transformation des ursprünglichen ODE-Systems die gegenüber Störungen der Zustandsvariablen robusten Moden als relaxiert angenommen werden können. Es muss also eine Möglichkeit gefunden werden, relaxierende und nichtrelaxierende Richtungen im Phasenraum zu identifizieren.

Gegeben sei das allgemeine nichtlineare Anfangswertproblem

$$\dot{x} = F(x), \quad x(t_0) = x_0 \quad (5.1)$$

mit der Lösung

$$x(t) = x(t; t_0, x_0), \quad (5.2)$$

die für alle $t \geq t_0 \geq 0$ definiert ist. Eine Eingabestörung Δx_0 zum Zeitpunkt t_0 verursacht zu einem späteren Zeitpunkt eine Abweichung von der ursprünglichen Lösung 5.2, die als Differenz

$$\Delta x(t) = x(t; t_0, x_0 + \Delta x_0) - x(t; t_0, x_0) \quad (5.3)$$

dargestellt werden kann. In linearer Näherung ergibt sich

$$\Delta x(t) = \frac{x(t; t_0, x_0 + \Delta x_0) - x(t; t_0, x_0)}{\Delta x_0} \Delta x_0 \approx W(t, t_0) \Delta x_0 \quad (5.4)$$

mit

$$W(t, t_0) = \frac{\partial x}{\partial x_0}(t; t_0, x_0). \quad (5.5)$$

Die Matrix $W(t, t_0) \in \mathbb{R}^{n \times n}$ überträgt (propagiert) somit die Eingabestörung Δx_0 zum Zeitpunkt t_0 entlang der Integralkurve durch (t_0, x_0) zur Ausgabestörung $\Delta x(t)$ zum Zeitpunkt t und wird demnach als *Propagationsmatrix* bezeichnet. Sie entspricht der *Sensitivitätsmatrix* bezüglich der *Anfangswerte* aus Abschnitt 3.3.

Da aber im Vordergrund dieses Kapitels eine globale bzw. stückweise Komplexitätsreduktion steht, wird das gesamte Simulationsintervall $[0, t_{\max}]$ mit $t_0 = 0$ in $\rho \in \mathbb{N}$ Bereiche $[0, T], [T, 2T], \dots, [(\rho - 1)T, \rho T]$ mit der Länge $T = \frac{t_{\max}}{\rho}$ unterteilt. Innerhalb der Zeitfenster seien Lösungen

$$\begin{aligned} x(T) &:= x(T; 0, x_0), \\ x(2T) &:= x(2T; T, x(T)), \\ &\vdots \\ x(\rho T) &:= x(\rho T; (\rho - 1)T, x((\rho - 1)T)) \end{aligned} \quad (5.6)$$

für das Anfangswertproblem 5.1 definiert. Dabei beschreiben die Matrizen $W(T, 0), W(2T, T), \dots, W(\rho T, (\rho - 1)T)$ die Propagation der Eingabestörungen $\Delta x_0, \Delta x(T), \dots, \Delta x((\rho - 1)T)$ zu Beginn jedes Zeitintervalls entlang der Integralkurven zu den Ausgabestörungen an den Zeitpunkten $T, 2T, \dots, \rho T$ mit

$$\begin{aligned}\Delta x(T) &\approx W(T, 0)\Delta x(0), \\ \Delta x(2T) &\approx W(2T, T)\Delta x(T), \\ &\vdots \\ \Delta x(\rho T) &\approx W(\rho T, (\rho - 1)T)\Delta x((\rho - 1)T).\end{aligned}\quad (5.7)$$

Um Richtungen stark relaxierender Störungen der Zustandsvariablen für die oben definierten Intervalle zu finden, müssen also die Propagationsmatrizen $W(kT, (k - 1)T)$, $k = 1, \dots, \rho$ berechnet und untersucht werden. Im Folgenden werden zwei Methoden – die reelle Block-Schur-Zerlegung und die Singulärwertzerlegung – betrachtet, die im weiteren Verlauf der Arbeit für die Zerlegung der Propagationsmatrizen eingesetzt werden.

5.1.1 Reelle Block-Schur-Zerlegung der Propagationsmatrizen

Für das Zeitfenster $[(k - 1)T, kT]$ mit

$$\Delta x(kT) \approx W(kT, (k - 1)T)\Delta x((k - 1)T) \quad (5.8)$$

und $k \in \{1, \dots, \rho\}$ sei zunächst angenommen, dass die entsprechende Propagationsmatrix $W(kT, (k - 1)T)$ vollständig diagonalisierbar ist, d. h. es existieren eine reguläre Matrix $U \in \mathbb{R}^{n \times n}$ und eine Diagonalmatrix $D \in \mathbb{R}^{n \times n}$, so dass

$$W(kT, (k - 1)T) = UD\tilde{U} = (u_1, \dots, u_n) \begin{pmatrix} \lambda_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \lambda_n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{u}_1 \\ \vdots \\ \tilde{u}_n \end{pmatrix} \quad (5.9)$$

mit $U\tilde{U} = I_{n \times n}$ gilt. Somit resultiert nach dem Einsetzen der Zerlegung 5.9 in 5.8 folgendes Ergebnis:

$$\Delta x(kT) \approx U \begin{pmatrix} \lambda_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \lambda_n \end{pmatrix} \tilde{U}\Delta x((k - 1)T). \quad (5.10)$$

Mit der Projektion

$$\Delta y(t) := \tilde{U}\Delta x(t)$$

für $kT \geq t \geq (k - 1)T$ werden zusätzlich aus 5.10 einige Zusammenhänge bezüglich der Störungspropagation im Phasenraum erkennbar:

- $|\lambda_i| < 1$: die Störung in Richtung des korrespondierenden Eigenvektors u_i nimmt mit der Zeit ab;
- $|\lambda_i| > 1$: die Störung in Richtung des korrespondierenden Eigenvektors u_i wächst mit der Zeit;
- $|\lambda_i| = 1$: die Störung in Richtung des korrespondierenden Eigenvektors u_i bleibt konstant.

Somit stellen Spaltenvektoren der Matrix $U = (u_1, \dots, u_n)$ Richtungen im Phasenraum dar, in die Störungen der Zustandsvariablen innerhalb des betrachteten Zeitfensters $[(k-1)T, kT]$ gemäß $|\lambda_i|$, $i = 1, \dots, n$ mit der Zeit relaxieren, konstant bleiben oder wachsen. Insbesondere relaxiert eine Störung in Richtung des Eigenvektors mit dem kleinsten Betrag $|\lambda_i| < 1$ am stärksten.

Ist die Propagationsmatrix $W(kT, (k-1)T)$ nicht vollständig diagonalisierbar, wie am Anfang angenommen, so lässt sich ähnlich wie in Abschnitt 4.2.2 eine reelle Block-Schur-Zerlegung realisieren, welche die stark relaxierenden Prozesse von den nichtrelaxierenden separiert. Zunächst findet eine reelle Schur-Zerlegung der Matrix $W(kT, (k-1)T)$ gemäß

$$Q^T W(kT, (k-1)T) Q = \tilde{S} = \begin{pmatrix} \tilde{S}_{11} & \cdots & \tilde{S}_{1m} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \tilde{S}_{mm} \end{pmatrix}$$

statt. Anschließend wird nach einer Anordnung der Diagonalelemente bzw. der (2×2) -Diagonalblöcke aus der oberen Block-Dreiecksmatrix \tilde{S} entsprechend der Größe der Realteile ihrer Eigenwerte

$$|Re(\lambda_1)| \geq |Re(\lambda_2)| \geq \dots \geq |Re(\lambda_n)| \quad (5.11)$$

die Kopplungsmatrix $S_{12} \in \mathbb{R}^{r \times (n-r)}$ aus

$$\tilde{S} = \begin{pmatrix} S_{11} & S_{12} \\ 0 & S_{22} \end{pmatrix}$$

eliminiert. Die Lösung $C_r \in \mathbb{R}^{r \times (n-r)}$ der Sylvester-Gleichung

$$S_{11}C_r - C_r S_{22} = -S_{12}$$

ermöglicht letztlich die Berechnung der Transformationsmatrizen

$$T_r = Q \left(I + \begin{pmatrix} 0 & C_r \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \right), \quad T_r^{-1} = \left(I - \begin{pmatrix} 0 & C_r \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \right) Q^T. \quad (5.12)$$

Dementsprechend separiert aufgrund der Anordnung 5.11 eine für $kT \geq t \geq (k-1)T$ wie folgt definierte Transformation

$$\Delta y(t) := T_r^{-1} \Delta x(t) \quad (5.13)$$

die r stark relaxierenden Moden von den nichtrelaxierenden bzw. nur schwach relaxierenden Prozessen. Mit

$$W(kT, (k-1)T) = T_r \begin{pmatrix} S_{11} & 0 \\ 0 & S_{22} \end{pmatrix} T_r^{-1}$$

und 5.8 gilt

$$\Delta y(kT) \approx \begin{pmatrix} S_{11} & 0 \\ 0 & S_{22} \end{pmatrix} \Delta y((k-1)T).$$

Die Anwendung der Projektion 5.13 auf das ursprüngliche ODE-System 5.1

$$T_r^{-1} \dot{x} = T_r^{-1} F \quad (5.14)$$

dreht die Koordinatenachsen des ursprünglichen Zustandsraumes in die Richtungen der Spaltenvektoren der Matrix T_r . Aus der Zerlegung der Matrix T_r

$$T_r = ((T_r)_{\text{act}} | (T_r)_{\text{rel}}) = (T_r^1, \dots, T_r^r | T_r^{r+1}, \dots, T_r^n) \quad (5.15)$$

in eine ‘‘relaxierende’’ $(T_r)_{\text{rel}}$ und eine ‘‘aktive’’ Teilmatrix $(T_r)_{\text{act}}$ ($T_r^i, i = 1, \dots, n$ steht für den i -ten Spaltenvektor der Matrix T_r) und der angenommenen Relaxation der stark kontrahierenden Moden

$$\begin{aligned} (T_r^{-1})_{\text{act}} \dot{x} &= (T_r^{-1})_{\text{act}} F \\ 0 &= (T_r^{-1})_{\text{rel}} F \end{aligned} \quad (5.16)$$

entsteht ein DAE-System mit den transformierten Variablen $y(t) = (T_r^{-1})_{\text{act}} x(t) \in \mathbb{R}^r$ und $z(t) = (T_r^{-1})_{\text{rel}} x(t) \in \mathbb{R}^{n-r}$. Das DAE-System 5.16 approximiert somit das komplette ODE-System innerhalb des Intervalls $[(k-1)T, kT]$.

5.1.2 Singulärwertzerlegung der Propagationsmatrizen

Darüber hinaus bietet die Singulärwertzerlegung der Propagationsmatrizen $W(kT, (k-1)T)$, $k = 1, \dots, \rho$ eine weitere Möglichkeit zur Identifizierung stark kontrahierender Moden. Im Folgenden sei zunächst auf die theoretischen Details der Singulärwertzerlegung (Trefethen und Bau [105]) eingegangen.

Ist $A \in \mathbb{R}^{m \times n}$ eine beliebige reelle Matrix mit dem Rang ϑ , dann heißen die positiven Wurzeln $\sigma_i = \sqrt{\lambda_i}$ mit $i = 1, 2, \dots, \vartheta$ aus den Eigenwerten λ_i der Matrix $A^T A$ *Singulärwerte* der Matrix A . Dazu existieren ϑ orthonormierte *Rechtssingulärvektoren* v_i und ϑ orthonormierte *Linkssingulärvektoren* u_i . Darüber hinaus existieren zum Singulärwert Null $n - r$ Rechtssingulärvektoren v_i mit $i = \vartheta + 1, \dots, n$ und $m - r$ orthonormierte Linkssingulärvektoren u_i mit $i = \vartheta + 1, \dots, m$. Eine Matrix vom Typ (m, n) hat demzufolge n Rechtssingulärvektoren und m Linkssingulärvektoren, die zu den orthogonalen Matrizen $V = (v_1, v_2, \dots, v_n)$ und

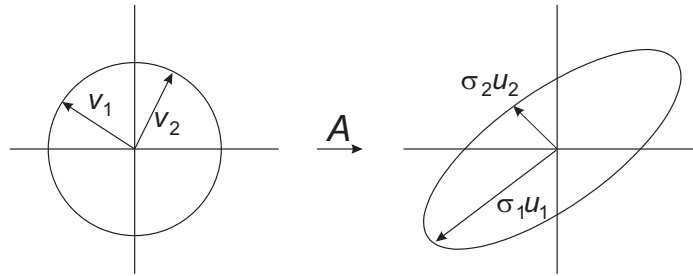


Abbildung 5.1: Geometrische Darstellung der Singulärwertzerlegung 5.17 am Beispiel der Matrix $A \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$.

$U = (u_1, u_2, \dots, u_m)$ zusammengefasst werden können. Die Singulärwertzerlegung der Matrix A ist daher gegeben durch

$$A = U\Sigma V^T \quad (5.17)$$

mit $\Sigma = \text{diag}(\sigma_i)$, $i = 1, \dots, \vartheta$ und orthogonalen Matrizen $U \in \mathbb{R}^{m \times m}$, $V \in \mathbb{R}^{n \times n}$.

Die geometrische Darstellung der Singulärwertzerlegung 5.17 ist in Abbildung 5.1 am Beispiel einer 2×2 -Matrix veranschaulicht. Die Spaltenvektoren der Matrix U korrespondieren mit den Achsen der Ellipse, deren Längen durch die Singulärwerte σ_1 und σ_2 festgelegt sind. Die normierten Vektoren v_1 und v_2 stellen dabei gemäß

$$Av_i = \sigma_i u_i, \quad i = 1, \dots, \vartheta$$

die Urbilder der linearen Abbildung A dar, welche die Spaltenvektoren der Matrix V auf die Achsen der Ellipse abbildet.

Die geometrische Interpretation der Singulärwertzerlegung, angewandt auf die Propagationsmatrix $W(kT, (k-1)T)$, ist in Abbildung 5.2 veranschaulicht. Es sind zwei Trajektorien abgebildet: eine nominale $x(t)$ und eine am Anfang mit $\Delta x((k-1)T)$ gestörte Lösung $\tilde{x}(t)$ des Problems für $kT \geq t \geq (k-1)T$. Offensichtlich bildet die Propagationsmatrix den Einheitskreis der Eingabestörungen auf die Ellipse der Ausgabestörungen ab. Die Spaltenvektoren der Matrix U bestimmen dabei kontrahierende bzw. wachsende Richtungen im Phasenraum. Insbesondere wird die am stärksten kontrahierende Richtung durch die kürzeste Achse $\sigma_i u_i$ der Ellipse definiert. Insofern eignet sich die Matrix U für die Transformation des ursprünglichen ODE-Systems

$$U^T \dot{x} = U^T F. \quad (5.18)$$

Mit Hilfe der Singulärwerte, die absteigend angeordnet sind, lassen sich dementsprechend Moden $u_i x(t)$, $i = 1, \dots, n$, welche als Skalarprodukt zwischen dem i -ten Spaltenvektor u_i der Matrix U und dem Zustandsvektor $x(t)$ definiert sind, wie folgt klassifizieren:

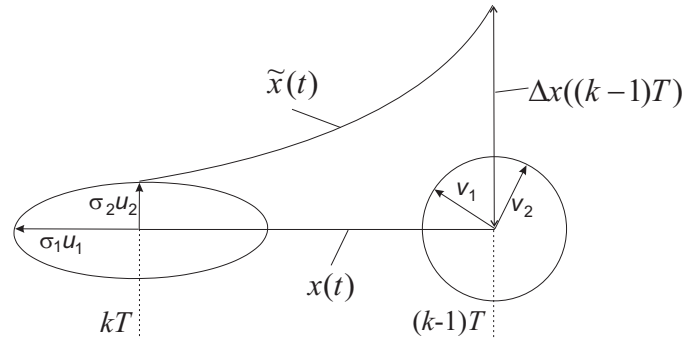


Abbildung 5.2: Geometrische Interpretation der Singulärwertzerlegung angewandt auf die Propagationsmatrizen $W(kT, (k-1)T)$, $k = 1, \dots, \rho$.

- $\sigma_i < 1$: $u_i x(t)$ ist eine relaxierende Mode, die auf Störungen der Zustandsvariablen nicht oder nur sehr gering reagiert;
- $\sigma_i > 1$: $u_i x(t)$ ist eine nichtrelaxierende Mode, die auf Störungen der Zustandsvariablen sehr stark reagiert;
- $\sigma_i = 1$: $u_i x(t)$ ist eine konstante Mode, die Störungen der Zustandsvariablen konstant erhält.

Schließlich führt nach einer Aufspaltung der Matrix U

$$U = (U_{\text{act}} | U_{\text{rel}}) = (u_1, \dots, u_r | u_{r+1}, \dots, u_n) \quad (5.19)$$

in eine “relaxierende” U_{rel} und eine “aktive” Teilmatrix U_{act} die Relaxation stark kontrahierender Moden zu einem DAE-System

$$\begin{aligned} (U^T)_{\text{act}} \dot{x} &= (U^T)_{\text{act}} F \\ 0 &= (U^T)_{\text{rel}} F \end{aligned} \quad (5.20)$$

mit r differentiellen und $n - r$ algebraischen Gleichungen.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass infolge der Singulärwertzerlegung eine Rotation der Spaltenvektoren der Matrix V gegenüber denen von U stattfinden kann, so dass Richtungen der Eingabestörungen nicht mehr den Relaxationsrichtungen entsprechen. Dies bedeutet, dass eine Störung, die in eine stark kontrahierende Richtung relaxiert, nicht unbedingt dem dazu korrespondierenden Spaltenvektor der Matrix U entspricht. Stattdessen wird sie durch eine Linearkombination der Vektoren u_1, \dots, u_n spezifiziert.

5.2 Abschätzung des Fehlers

Bis jetzt wurde gezeigt, dass sowohl die reelle Block-Schur-Zerlegung als auch die Singulärwertzerlegung der Propagationsmatrizen $W(kT, (k-1)T)$ zur Identifizierung der Moden, deren zeitlicher Verlauf als quasistationär angenommen

werden kann, beitragen. Um jedoch die Anzahl relaxierender Moden innerhalb des Zeitfensters $[(k-1)T, kT]$ korrekt zu erfassen, ist ein Kriterium, welches den Fehler in den differentiellen transformierten Variablen kontrolliert, erforderlich. Dieser lässt sich beispielsweise in einer iterativen Prozedur wie folgt berechnen

$$\frac{|y_i^*(kT) - y_i(kT)|}{|y_i(kT)|} \leq TOL, \quad i = 1, \dots, r. \quad (5.21)$$

$y^*(kT)$ bezeichnet dabei den differentiellen Teil der Lösung der DAE-Approximation 5.16 bzw. 5.20 mit r differentiellen Gleichungen und $y(kT)$ steht für die Lösung des transformierten kompletten ODE-Systems 5.14 bzw. 5.18 mit dem Anfangswert $T_r^{-1}x((k-1)T)$ bzw. $U^T x((k-1)T)$. Es wird demnach die relative Abweichung der differentiellen Variablen einer DAE-Lösung von den entsprechenden Variablen der ODE-Lösung zum Zeitpunkt $t = kT$ bestimmt. Damit die reduzierte Dimension r akzeptiert wird, darf diese Abweichung eine vom Benutzer definierte Toleranzgrenze TOL nicht überschreiten.

5.3 Analyse des Kopplungsverhaltens

Die in einer iterativen Prozedur berechnete reduzierte Dimension r legt die Anzahl der aktiven Moden fest, mit deren Hilfe das dynamische Verhalten des gesamten Systems fehlerkontrolliert beschrieben werden kann. Allerdings entsprechen sowohl aktive als auch relaxierende Moden den Linearkombinationen der Systemvariablen $x_i(t)$. D. h., erst eine Analyse der durch die Spaltenvektoren der Transformationsmatrix T_r bzw. U aufgespannten Unterräume könnte Aufschluss über die Beteiligung der Systemvariablen an der aktiven bzw. relaxierenden Dynamik des Systems geben.

Gegeben sei die gesplittete Darstellung 5.15 bzw. 5.19 der Transformationsmatrix T_r bzw. U . Die ersten r Spaltenvektoren spannen den aktiven Unterraum auf, in dem die für das gesamte System maßgeblichen Prozesse ablaufen. Der relaxierende Unterraum, dessen dynamische Vorgänge auf Störungen der Zustandsvariablen relaxierend reagieren, wird von den letzten $n-r$ Spaltenvektoren aufgespannt. Die Lage der Koordinatenachsen e_i , $i = 1, \dots, n$ zu den Unterräumen ist demnach ausschlaggebend für die Beteiligung der Spezies an den unterschiedlichen Dynamiken. Im Folgenden werden in Abhängigkeit von der Zerlegung der Propagationsmatrizen Formeln für die Untersuchung der Achsenlagen im Phasenraum hergeleitet.

Reelle Block-Schur-Zerlegung der Propagationsmatrizen

Im Falle der reellen Block-Schur-Zerlegung liegen Spaltenvektoren der Matrix T_r nicht orthogonal aufeinander. Diese Tatsache erschwert eine Analyse der Spezieskopplungen. Die intuitiven Größen wie die Abstände der Einheitsvektoren zu

den Unterräumen oder die Längen der Projektionen der Einheitsvektoren auf die Unterräume würden keine brauchbaren Ergebnisse liefern (siehe dazu Abschnitt 4.4). Eine mögliche Lösung dieses Problems wurde bereits im Rahmen der lokalen Analyseverfahren (siehe Algorithmus 4.1) vorgeschlagen. Dieses Verfahren kombiniert die Abstände

$$d_i^{\text{act}} = \|e_i - p_i^{\text{act}}\|, \quad d_i^{\text{rel}} = \|e_i - p_i^{\text{rel}}\|, \quad i = 1, \dots, n$$

der Einheitsvektoren e_i , $i = 1, \dots, n$ im Phasenraum vom aktiven bzw. relaxierenden Unterraum mit den Winkeln

$$\alpha_i^{\text{act}} = \arccos d_i^{\text{act}}, \quad \alpha_i^{\text{rel}} = \arccos d_i^{\text{rel}}, \quad i = 1, \dots, n.$$

α_i^{act} und α_i^{rel} beschreiben die Abweichung des Winkels zwischen der i -ten Koordinatenachse und dem entsprechenden Unterraum vom 90° -Winkel. Dabei sind die Projektionen der Vektoren e_i auf den aktiven bzw. relaxierenden Unterraum wie folgt definiert:

$$p_i^{\text{act}} = \sum_{j=1}^r (e_i \cdot T_r^j) T_r^j, \quad p_i^{\text{rel}} = \sum_{j=r+1}^n (e_i \cdot T_r^j) T_r^j, \quad i = 1, \dots, n.$$

T_r^j steht für den normierten j -ten Spaltenvektor der Matrix T_r . Die Beiträge der Spezies zu den Unterräumen ergeben sich schließlich für $i = 1, \dots, n$ aus

$$r_i^{\text{act}} := \frac{d_i^{\text{rel}} \arccos d_i^{\text{act}}}{d_i^{\text{rel}} \arccos d_i^{\text{act}} + d_i^{\text{act}} \arccos d_i^{\text{rel}}} \quad (5.22)$$

und

$$r_i^{\text{rel}} := \frac{d_i^{\text{act}} \arccos d_i^{\text{rel}}}{d_i^{\text{act}} \arccos d_i^{\text{rel}} + d_i^{\text{rel}} \arccos d_i^{\text{act}}}. \quad (5.23)$$

Singulärwertzerlegung der Propagationsmatrizen

Die Singulärwertzerlegung der Propagationsmatrizen liefert dagegen orthonormierte Linkssingulärvektoren u_1, \dots, u_n . Diese Tatsache hat eine orthogonale Lage der von den Spalten der Matrix U aufgespannten Unterräume zueinander und dementsprechend eine wesentlich einfachere Kopplungsanalyse zur Folge. So z. B. spiegelt die Länge des i -ten Projektionsvektors, definiert als

$$p_i^{\text{act}} = \sum_{j=1}^r u_{ij} u_j, \quad p_i^{\text{rel}} = \sum_{j=r+1}^n u_{ij} u_j, \quad i = 1, \dots, n,$$

die Position der i -ten Achse zu den entsprechenden Unterräumen wider. u_{ij} bezeichnet dabei die i -te Komponente des Vektors u_j .

Die Längen der Projektionsvektoren stehen in einem direkten Zusammenhang mit den Beiträgen der Spezies. Je länger der Projektionsvektor, desto größer ist der Beitrag der Spezies zu der korrespondierenden Dynamik. Um einen direkten Vergleich zwischen den Projektionen einer Spezies auf die unterschiedlichen Unterräume herzustellen, müssen daher die relativen Beiträge

$$r_i^{\text{act}} := \frac{\|p_i^{\text{act}}\|}{\|p_i^{\text{act}}\| + \|p_i^{\text{rel}}\|}, \quad (5.24)$$

$$r_i^{\text{rel}} := \frac{\|p_i^{\text{rel}}\|}{\|p_i^{\text{act}}\| + \|p_i^{\text{rel}}\|}, \quad i = 1, \dots, n \quad (5.25)$$

analysiert werden.

5.4 Identifizierung der Erhaltungsbeziehungen

Eine Zerlegung des Simulationsintervalls in endlich viele Teile bietet zusätzlich zur Relaxation stark kontrahierender Moden eine Möglichkeit zur Identifizierung konstanter Moden. Im Zusammenhang mit der reellen Block-Schur-Zerlegung korrespondieren solche Moden mit den Eigenwerten, dessen Absolutbeträge der Realteile bei Eins liegen. Eine konstante Mode, welche die Störungen der Zustandsvariablen unverändert mit der Zeit festhält, liegt in Bezug auf Singulärwertzerlegung der Propagationsmatrizen dann vor, wenn $\sigma_i = 1$ gilt.

Das Ziel dieses Abschnitts besteht nun darin, mittels einer zweiten iterativen Prozedur, die aktive Teilmatrix $(T_r)_{\text{act}}$ bzw. U_{act} der Transformationsmatrix T_r bzw. U in einen konstanten und einen nichtkonstanten Bereich zu splitten. Dies erfordert im Falle der Matrix T_r eine Anordnung der Eigenwerte gemäß

$$|1 - \text{Re}(\lambda_1)| \leq |1 - \text{Re}(\lambda_2)| \leq \dots \leq |1 - \text{Re}(\lambda_r)|$$

und eine weitere Block-Schur-Zerlegung der Matrix S_{11} , welche die konstanten Prozesse von den nichtkonstanten separiert. Allerdings lässt sich eine zweite Block-Schur-Zerlegung im Vergleich zur vollständig entkoppelten Darstellung der Moden $u_i x(t)$ algorithmisch nur sehr kompliziert realisieren. Darum richtet sich im Folgenden der Schwerpunkt der Komplexitätsreduktion ausschließlich auf die Identifizierung lokaler Erhaltungsbeziehungen mittels der Singulärwertzerlegung.

Nach der Berechnung der minimalen Dimension r werden die Singulärwerte σ_i , $i = 1, \dots, r$ gemäß ihrer Abweichung von der Zahl Eins

$$|1 - \sigma_1| \leq |1 - \sigma_2| \leq \dots \leq |1 - \sigma_r|$$

geordnet. Danach erfolgt die iterative fehlerkontrollierte Berechnung der konstanten Moden, so dass die aktive Teilmatrix U_{act} in einen konstanten und einen nichtkonstanten Bereich aufgeteilt wird:

$$U_{\text{act}} = (U_{\text{const}} | U_{\text{nonconst}}) = (u_1, \dots, u_c | u_{c+1}, \dots, u_r)$$

mit $c \leq r$. Dazu wird die Konzentration der als konstant angenommenen Moden auf ihre Anfangswerte $u_i x((k-1)T)$, $i = 1, \dots, c$ fixiert und das DAE-System

$$\begin{aligned} (U^T)_{\text{const}} \dot{x} &= 0 \\ (U^T)_{\text{nonconst}} \dot{x} &= (U^T)_{\text{nonconst}} F \\ 0 &= (U^T)_{\text{rel}} F \end{aligned} \quad (5.26)$$

mit r differentiellen und $n - r$ algebraischen Gleichungen auf dem Intervall $[(k-1)T, kT]$ integriert.

Die Auswertung des Fehlerkriteriums 5.21 für alle differentiellen Variablen y_i , $i = 1, \dots, r$ gibt schließlich Aufschluss darüber, ob das Festhalten der Konzentrationen der ersten c Moden in Bezug auf die festgelegte Toleranzgrenze TOL zulässig ist. Ist die vorgegebene Toleranz nicht überschritten, so wird in der nächsten Iteration eine weitere Mode konstant gehalten.

Nach der Aufteilung der Matrix U in drei Teilmatrizen

$$U = (U_{\text{const}} | U_{\text{nonconst}} | U_{\text{rel}})$$

muss auch die in Abschnitt 5.3 geschilderte Kopplungsanalyse erweitert werden. Dazu werden die Projektionen auf den konstanten, nichtkonstanten und relaxierenden Unterraum wie folgt

$$p_i^{\text{const}} := \sum_{j=1}^c u_{ij} u_j, \quad p_i^{\text{nonconst}} := \sum_{j=c+1}^r u_{ij} u_j, \quad p_i^{\text{rel}} := \sum_{j=r+1}^n u_{ij} u_j, \quad i = 1, \dots, n$$

definiert. Der relative Beitrag der Spezies i zu einem der drei Unterräume ist demzufolge durch das Verhältnis zwischen der Länge des entsprechenden Projektionsvektors und der Summe aller Projektionslängen gegeben:

$$r_i^{\text{space}} := \frac{\|p_i^{\text{space}}\|}{\|p_i^{\text{const}}\| + \|p_i^{\text{nonconst}}\| + \|p_i^{\text{rel}}\|}, \quad i = 1, \dots, n, \quad (5.27)$$

wobei $\text{space} \in \{\text{const}, \text{nonconst}, \text{rel}\}$. Der Beitrag der Spezies i zu der aktiven Dynamik entspricht daher sinngemäß der Summe aus r_i^{const} und r_i^{nonconst}

$$r_i^{\text{act}} = r_i^{\text{const}} + r_i^{\text{nonconst}}, \quad i = 1, \dots, n.$$

5.5 Algorithmische Realisierung der globalen Kopplungsanalyse

Im Gegensatz zur lokalen Komplexitätsreduktion 4.1 analysieren globale Verfahren stückweise Spezieszopplungen auf endlichen Zeitintervallen. Für die Identifizierung stark kontrahierender Richtungen im Phasenraum werden Propagationsmatrizen eingesetzt, welche die Sensitivität der Lösung bezüglich der Anfangswerte beschreiben. Diese werden mit Hilfe der internen numerischen Differentiation

(vergleiche Kapitel 3.3.2) berechnet, die innerhalb des Integrators DAESOL (Bauer et al. [7]) implementiert ist. Der numerische Integrator DAESOL basiert auf einem BDF-Verfahren (vergleiche Kapitel 3), der insbesondere für steife ODE- und DAE-Systeme (vergleiche Kapitel 3.2.1) geeignet ist. Richtungen im Phasenraum, in die dynamische Prozesse ablaufen, können sowohl mittels der reellen Block-Schur-Zerlegung als auch mit Hilfe der Singulärwertzerlegung ermittelt werden. Darin unterscheiden sich die beiden folgenden Algorithmen.

Algorithmus 5.1 basiert auf der reellen Block-Schur-Zerlegung der Propagationsmatrizen, die mit dem Programmpaket LAPACK (Anderson et al. [2]) berechnet wird. Nach einer absteigenden Sortierung der Realteile der Eigenwerte gemäß ihrer Absolutbeträge (Schritt 3) findet eine iterative Prozedur statt, aber auch nur dann, wenn für den kleinsten Absolutbetrag gilt: $|Re(\lambda_n)| < 1$. Die Prozedur wird so oft durchgeführt, bis eine der Abbruchbedingungen erfüllt ist. Dies kann der Fall sein, wenn $|Re(\lambda_r)| \geq 1$ gilt oder wenn das Fehlerkriterium 5.21 (Schritt 10) verletzt ist.

Für die Anwendung des Fehlerkriteriums wird eine Lösung des DAE-Systems 5.16 auf dem Intervall $[t, t + T]$ benötigt. Diese wird mit Hilfe von DAESOL berechnet. Zur Berechnung eines konsistenten Anfangswertes werden Verfahren eingesetzt, die innerhalb des Integrators DAESOL implementiert sind, wie z. B. das Newton-Verfahren und das speziell für DAESOL entwickelte Homotopieverfahren (vergleiche Kapitel 3.5.4). Als Startpunkt für das Newton-Verfahren wird der nicht konsistente Anfangswert $T_r^{-1}x(t)$ eingesetzt. Scheitern beide Verfahren, so werden die algebraischen Gleichungen relaxiert (vergleiche Kapitel 3.5.4). Dies sichert eine künstliche Konsistenz des Anfangswertes am Anfang der Integration.

Nach der Berechnung der reduzierten Dimension r , werden in Schritt 15 Kopplungen der Spezies an die aktive bzw. relaxierende Dynamik untersucht. Die relativen Beiträge r_i^{act} und r_i^{rel} geben dabei Aufschluss über den Einfluss der Spezies auf das Verhalten des gesamten Systems.

Algorithmus 5.2 basiert auf der Singulärwertzerlegung der Propagationsmatrizen. Nach einer absteigenden Anordnung der Singulärwerte, die auch mit einer in LAPACK (Anderson et al. [2]) implementierten Routine berechnet werden, kann mit der Ermittlung der kleinstmöglichen reduzierten Dimension begonnen werden, wenn $\sigma_n < 1$ gilt. Dazu wird die volle Dimension n iterativ verkleinert und nach jeder Iteration der resultierende Fehler mit 5.21 (Schritt 8) kontrolliert. Ist das Fehlerkriterium 5.21 nicht erfüllt, so wird die Prozedur abgebrochen. $U^T x(t)$ wird als nichtkonsistenter Startwert für die Lösung des Anfangswertproblems 5.20 auf dem Intervall $[t, t + T]$ eingesetzt.

Innerhalb der ermittelten aktiven Richtungen im Phasenraum können aber unter Umständen konstante Richtungen enthalten sein, die mit den Singulärwerten gleich Eins korrespondieren. Um diese Richtungen zu ermitteln, wird das DAE-System 5.26 mit den konstant gehaltenen Moden, dessen Singulärwerte die kleinsten Abweichungen von der Eins besitzen, auf dem Intervall $[t, t + T]$ inte-

Algorithmus 5.1

```

INPUT: Differentialgleichungssystem  $\dot{x} = F(x)$ ,  $x \in \mathbb{R}^n$ , Startpunkt  $x(t_{\text{start}})$ ,
       $t_{\text{max}}, TOL, TOL_1, T$ 
 $t := t_{\text{start}}, x(t) := x(t_{\text{start}}), r := n$ 
While  $t < t_{\text{max}}$  Do
  1. Berechne  $x(t + T), W(t + T, t)$ 
  2. Berechne reelle Schur-Zerlegung:  $Q^T W(t + T, t) Q = \begin{pmatrix} S_{11} & S_{12} \\ 0 & S_{22} \end{pmatrix}$ 
  3. Sortiere Realteile der Eigenwerte,
      so dass  $|Re(\lambda_1)| \geq |Re(\lambda_2)| \geq \dots \geq |Re(\lambda_n)|$ 
  4. If  $|Re(\lambda_n)| \geq 1$  Then Goto 15
  5. Setze  $r := n - 1$ , falls  $\lambda_n \in \mathbb{R}$ 
       $r := n - 2$ , falls  $\lambda_n, \lambda_{n-1} \in \mathbb{C}$ 
  While  $r > 0$  Do
    6. Löse  $S_{11} C_r - C_r S_{22} = -S_{12}$ 
    7. Berechne  $T_r, T_r^{-1}$  mit 5.12
    8. Berechne Lösung  $(y^*(t + T), z(t + T))$  von 5.16
      mit Anfangswerten  $(y^*(t), z(t)) = T_r^{-1} x(t)$ 
    9. Berechne  $y(t + T) = T_r^{-1} x(t + T)$ 
    10. If  $\frac{|y_i^*(t+T) - y_i(t+T)|}{|y_i(t+T)|} \geq TOL$  für ein  $i = 1, \dots, r$  Then Goto 14
    11. If  $|Re(\lambda_r)| \geq 1$  Then Goto 15
    12. Setze  $r := r - 1$ , falls  $\lambda_r \in \mathbb{R}$ 
       $r := r - 2$ , falls  $\lambda_r, \lambda_{r-1} \in \mathbb{C}$ 
  Endwhile
  13. If  $r = 0$  Then
    If  $\|\frac{dx(t+T)}{dt}\| < TOL_1$  Then Goto 15
    Endif
  14. Setze  $r := r + 1$ , falls  $\lambda_{r+1} \in \mathbb{R}$ 
       $r := r + 2$ , falls  $\lambda_{r+1}, \lambda_{r+2} \in \mathbb{C}$ 
  15. Berechne  $r_i^{\text{act}}, r_i^{\text{rel}}$  für  $i = 1, \dots, n$  mit 5.22–5.23
  16. Setze  $t := t + T, x(t) := x(t + T)$ 
Endwhile

```

Tabelle 5.1: Algorithmus zur stückweisen (globalen) Analyse der Kopplungen an aktive und relaxierende Dynamiken der am Reaktionsmechanismus beteiligten Spezies. Einsatz der Block-Schur-Zerlegung von Propagationsmatrizen.

Algorithmus 5.2

```

INPUT: Differentialgleichungssystem  $\dot{x} = F(x)$ ,  $x \in \mathbb{R}^n$ , Startpunkt  $x(t_{\text{start}})$ ,
       $t_{\text{max}}, TOL, TOL_1, T$ 
 $t := t_{\text{start}}, x(t) := x(t_{\text{start}}), r := n, c := 0$ 
While  $t < t_{\text{max}}$  Do
  1. Berechne  $x(t + T), W(t + T, t)$ 
  2. Berechne Singulärwertzerlegung:  $U^T W(t + T, t) V = \Sigma$ 
  3. Sortiere Singulärwerte  $\sigma_i, i = 1, \dots, \vartheta$ , so dass  $\sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \dots \geq \sigma_\vartheta$ 
  4. If  $\sigma_n \geq 1$  Then Goto 13
  5. Setze  $r := n - 1$ 
  While  $r > 0$  Do
    6. Berechne Lösung  $(y^*(t + T), z(t + T))$  von 5.20
      mit Anfangswerten  $(y^*(t), z(t)) = U^T x(t)$ 
    7. Berechne  $y(t + T) = U^T x(t + T)$ 
    8. If  $\frac{|y_i^*(t+T) - y_i(t+T)|}{|y_i(t+T)|} \geq TOL$  für ein  $i = 1, \dots, r$  Then Goto 12
    9. If  $\sigma_r \geq 1$  Then Goto 13
    10. Setze  $r := r - 1$ 
  Endwhile
  11. If  $r = 0$  Then
    If  $\|\frac{dx(t+T)}{dt}\| < TOL_1$  Then Goto 19
    Endif
  12. Setze  $r := r + 1$ 
  13. Setze  $c := 1$ 
  14. Sortiere  $\sigma_i, i = 1, \dots, r$ , so dass  $|1 - \sigma_1| \leq |1 - \sigma_2| \leq \dots \leq |1 - \sigma_r|$ 
  While  $c \leq r$  Do
    15. Berechne Lösung  $(y^*(t + T), z(t + T))$  von 5.26
      mit Anfangswerten  $(y^*(t), z(t)) = U^T x(t)$ 
    16. If  $\frac{|y_i^*(t+T) - y_i(t+T)|}{|y_i(t+T)|} \geq TOL$  für ein  $i = 1, \dots, r$  Then Goto 18
    17. Setze  $c := c + 1$ 
  Endwhile
  18. Setze  $c := c - 1$ 
  19. Berechne  $r_i^{\text{const}}, r_i^{\text{nonconst}}, r_i^{\text{rel}}$  für  $i = 1, \dots, n$  mit 5.27
  20. Setze  $t := t + T, x(t) := x(t + T)$ 
Endwhile

```

Tabelle 5.2: Algorithmus zur stückweisen (globalen) Analyse der Kopplungen an konstante, nichtkonstante und relaxierende Dynamiken der im Reaktionsmechanismus beteiligten Spezies. Einsatz der Singulärwertzerlegung von Propagationsmatrizen.

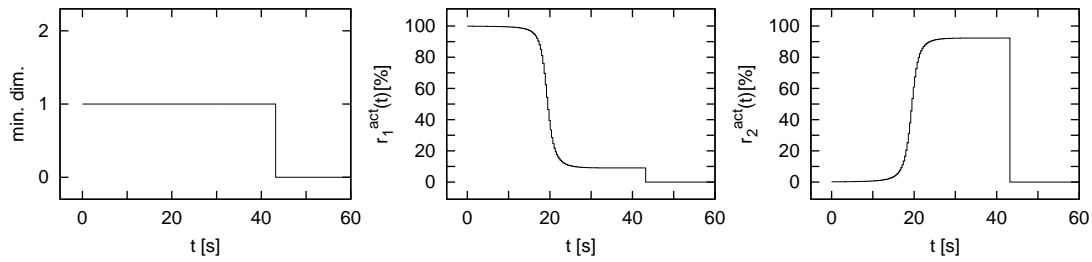


Abbildung 5.3: Ergebnisse der globalen Komplexitätsreduktion für das Michaelis-Menten-Modell 4.43 (Algorithmus 5.1) mit $T = 0.3$ Sekunden und $TOL = 10^{-2}$ in 5.21. *Links:* reduzierte Dimension; *Mitte, rechts:* relative Beiträge der Spezies ($x_1 = [S], x_2 = [ES]$) zum aktiven Raum entsprechend Formel 5.22.

griert. Nach der Integration erfolgt eine erneute Überprüfung des Fehlerkriteriums 5.21 für differentielle Variablen. Ist dieses Kriterium erfüllt, so kann das Verfahren analog mit der nächsten Mode fortgesetzt werden. Bei einer Verletzung des Fehlerkriteriums widmet sich Algorithmus 5.2 der Berechnung der relativen Beiträge der Spezies zu den unterschiedlichen Dynamiken (Schritt 19).

Beide in diesem Kapitel vorgestellten Algorithmen wurden an den in Kapitel 4 ausführlich beschriebenen Modellen getestet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Komplexitätsreduktion für das Michaelis-Menten-Modell 4.43 und das Oregonator-Modell 4.44 gezeigt.

Michaelis-Menten-System

In Abbildung 5.3 sind die Resultate der mit Algorithmus 5.1 durchgeführten Kopplungsanalyse für das zweidimensionale Michaelis-Menten-Modell 4.43 dargestellt. Die Größe der Intervalle liegt dabei bei $T = 0.3$ Sekunden. Ein Vergleich der Resultate mit den Ergebnissen des lokalen Algorithmus 4.1 (siehe Abschnitt 4.5) lässt erkennen, dass sie annähernd gleich sind. Der Enzym-Substrat-Komplex entkoppelt vollständig in der Phase, deren Dynamik durch die Abnahme der Substratkonzentration dominiert wird. Der Beitrag des Substrats liegt dagegen bei 100%. In der dritten Phase (nach 20 Sekunden) ändert sich die Situation. Das Verhalten des Systems wird überwiegend durch die Abnahme der Enzym-Substrat-Konzentration bestimmt. Dementsprechend entkoppelt in dieser Phase das Substrat mit $r_1^{\text{act}} \approx 0\%$ von der aktiven Dynamik, wohingegen eine etwa 100%-ige Kopplung des Enzym-Substrat-Komplexes vorliegt.

Die gleichen Ergebnisse für das Michaelis-Menten-Modell 4.43 resultieren aus der Komplexitätsreduktion mit Algorithmus 5.2. Diese sind für $T = 0.3$ Sekunden und $TOL = 10^{-2}$ in Abbildung 5.4 dargestellt.

Für das Michaelis-Menten-Modell konnten keine lokalen Erhaltungsbeziehungen identifiziert werden. Es hängt damit zusammen, dass scheinbar konstante Spezies von der aktiven Dynamik entkoppeln. Wie z. B. im Intervall zwischen 0 und 20 Sekunden und nach 40 Sekunden ändert sich die Konzentration des

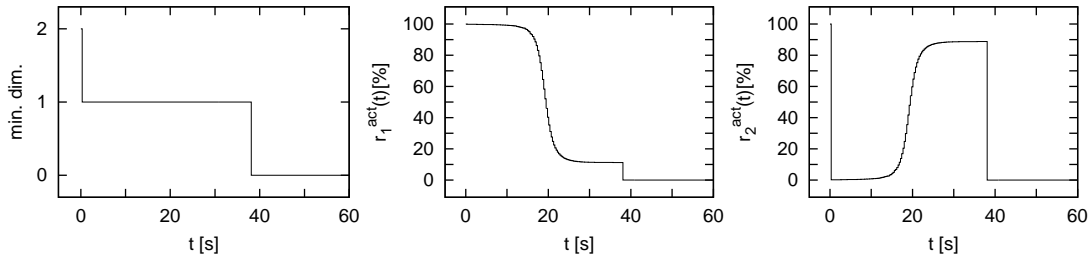


Abbildung 5.4: Ergebnisse der globalen Komplexitätsreduktion für das Michaelis-Menten-Modell 4.43 (Algorithmus 5.2) mit $T = 0.3$ Sekunden und $TOL = 10^{-2}$ in 5.21. *Links:* reduzierte Dimension; *Mitte, rechts:* relative Beiträge der Spezies ($x_1 = [S], x_2 = [ES]$) zum aktiven Raum entsprechend Formel 5.27.

Enzym-Substrat-Komplexes kaum (vergleiche Abbildung 4.4). Allerdings kann diese Spezies nicht zum konstanten Unterraum beitragen, da sie in diesen Bereichen vollständig von der aktiven Dynamik entkoppelt. Aus dem gleichen Grund entkoppelt auch das Substrat vom konstanten Unterraum.

Oregonator

Die Ergebnisse der mit Algorithmus 5.1 durchgeführten Komplexitätsreduktion für das Oregonator-Modell 4.44 sind in Abbildung 5.5 dargestellt. In diesem Fall wurde die Größe der Intervalle bei 2 Sekunden gewählt. Auch bei diesem Modell stimmen die Resultate der globalen Methode weitgehend mit den Ergebnissen der lokalen Komplexitätsreduktion (vergleiche Abschnitt 4.5) überein. Die Dimension des Modells lässt sich bis auf kleine Bereiche auf Eins reduzieren, wobei für die Spezies x_1 und x_3 Quasistationarität angenommen werden kann. Diese Annahme beruht auf der vollständigen Entkopplung der Spezies mit $r_1^{\text{act}} \approx r_3^{\text{act}} \approx 0\%$ von der aktiven Dynamik.

Die gleichen Ergebnisse wurden für $T = 2.0$ Sekunden mit Algorithmus 5.2 erzielt. Auch hier entkoppeln die Spezies x_1 und x_3 gemäß Abbildung 5.6 von der aktiven Dynamik.

Die Komplexitätsreduktion mit Algorithmus 5.2 lieferte für das Oregonator-Modell ebenfalls negative Ergebnisse in Bezug auf die lokalen Erhaltungsbeziehungen (es konnten keine konstanten Moden identifiziert werden). Keine der drei Spezies koppelt an die konstante Dynamik. Dieses Ergebnis lässt sich ähnlich wie bei dem Michaelis-Menten-Modell erklären. Die einzig konstanten Spezies x_1 und x_3 entkoppeln im Bereich zwischen 100 und 250 Sekunden von der aktiven Dynamik und können daher unmöglich an Erhaltungsbeziehungen im Sinne der obigen Charakterisierung beteiligt sein.

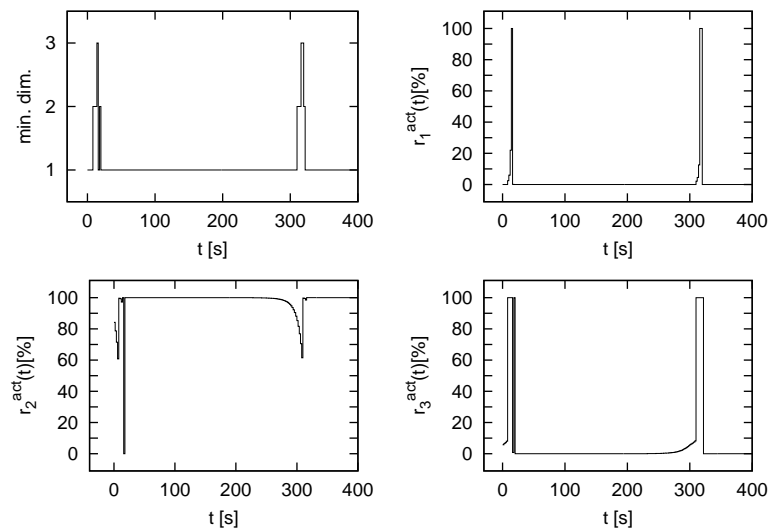


Abbildung 5.5: Ergebnisse der globalen Komplexitätsreduktion für das Oregonator-Modell 4.44 (Algorithmus 5.1) mit $T = 2.0$ Sekunden und $TOL = 10^{-2}$ in 5.21. *Links oben*: reduzierte Dimension; *rechts oben, unten*: relative Beiträge der Spezies x_i , $i = 1, 2, 3$ zum aktiven Raum entsprechend Formel 5.22.

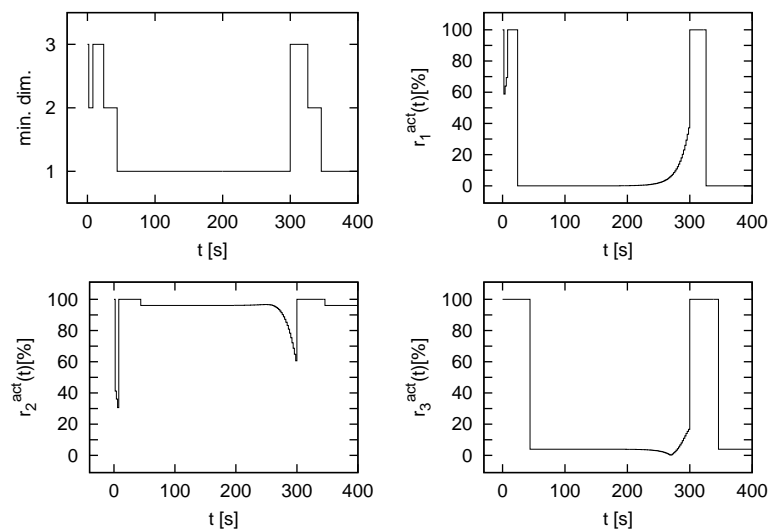


Abbildung 5.6: Ergebnisse der globalen Komplexitätsreduktion für das Oregonator-Modell 4.44 (Algorithmus 5.2) mit $T = 2.0$ Sekunden und $TOL = 10^{-2}$ in 5.21. *Links oben*: reduzierte Dimension; *rechts oben, unten*: relative Beiträge der Spezies x_i , $i = 1, 2, 3$ zum aktiven Raum entsprechend Formel 5.27.

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass die Ergebnisse der globalisierten Kopplungsanalyse nahezu mit den Resultaten der lokalen Komplexitätsreduktion übereinstimmen. Dadurch dürfen aber die globalen Methoden keineswegs als überflüssig bezeichnet werden. Sie sind insbesondere für Anwendungen mit nicht lokal begrenzten Fragestellungen, bei denen lokale Analysemethoden versagen, von großer Bedeutung.

Kapitel 6

Anwendung der Verfahren zur Analyse der Spezieskopplungen

Nach der Anwendung der Methoden zur Komplexitätsreduktion auf kleinere Modelle widmet sich dieses Kapitel größeren biochemischen Systemen, um mögliche Kopplungsstrukturen der Spezies zu identifizieren. Das erste Modell von Bronnikova et al. [17] stellt die sogenannte Peroxidase-Oxidase-Reaktion (PO-Reaktion) dar, die in der vorliegenden Arbeit für Testzwecke um eine Enzymaktivierung erweitert wurde. Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse (Zobeley et al. [118], Lebiedz et al. [67], Lebiedz et al. [68], Lebiedz [66]) für die PO-Reaktion stimmen unter anderem mit den früher mit Hilfe anderer Methoden gewonnenen Erkenntnissen gut überein (vergleiche Straube et al. [100], Bensen und Scheeline [9]), gehen aber deutlich über diese hinaus.

Das zweite Modell beschreibt den Glukoseabbau in Hefe (Nielsen et al. [73]). Mit der Komplexitätsreduktion dieses Modells konnte vor allem der Zusammenhang zwischen den Spezieskopplungen und verschiedenen qualitativen Dynamiken des gesamten Systems demonstriert werden.

6.1 Peroxidase-Oxidase-Modell

Die Peroxidase-Oxidase-Reaktion beschreibt die durch das Peroxidase-Enzym katalysierte Oxidation von NADH (Nicotinamidadenindinukleotid).



Die PO-Reaktion spielt vor allem eine entscheidende Rolle bei der Bekämpfung von Bakterien durch die Immunzellen. Sie zeichnet sich durch ein reichhaltiges dynamisches Verhalten aus und wird daher als ein prototypisches Beispiel für ein oszillierendes enzymatisches System angesehen (Hauser und Olsen [47]). Durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen ist es den Wissenschaftlern gelungen, einzelne Reaktionsschritte der PO-Reaktion zu identifizieren. Einen um-

Reaktionen ^a	Geschwindigkeiten	Koeffizienten
(1) $\text{NADH} + \text{O}_2 + \text{H}^+ \longrightarrow \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O}_2$	$k_1[\text{NADH}][\text{O}_2]$	3.0^b
(2) $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Per}^{3+} \longrightarrow \text{coI}$	$k_2[\text{H}_2\text{O}_2][\text{Per}^{3+}]$	$1.8 \cdot 10^7^b$
(3) $\text{coI} + \text{NADH} \longrightarrow \text{coII} + \text{NAD}^\cdot$	$k_3[\text{coI}][\text{NADH}]$	$4.0 \cdot 10^4^b$
(4) $\text{coII} + \text{NADH} \longrightarrow \text{Per}^{3+} + \text{NAD}^\cdot$	$k_4[\text{coII}][\text{NADH}]$	$2.6 \cdot 10^4^b$
(5) $\text{NAD}^\cdot + \text{O}_2 \longrightarrow \text{NAD}^+ + \text{O}_2^-$	$k_5[\text{NAD}^\cdot][\text{O}_2]$	$2.0 \cdot 10^7^b$
(6) $\text{O}_2^- + \text{Per}^{3+} \longrightarrow \text{coIII}$	$k_6[\text{O}_2^-][\text{Per}^{3+}]$	$1.7 \cdot 10^6^b$
(7) $2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \longrightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$	$k_7[\text{O}_2^-]^2$	$2.0 \cdot 10^7^b$
(8) $\text{coIII} + \text{NAD}^\cdot \longrightarrow \text{coI} + \text{NAD}^+$	$k_8[\text{coIII}][\text{NAD}^\cdot]$	$11.0 \cdot 10^7^b$
(9) $2\text{NAD}^\cdot \longrightarrow \text{NAD}_2$	$k_9[\text{NAD}^\cdot]^2$	$5.6 \cdot 10^7^b$
(10) $\text{Per}^{3+} + \text{NAD}^\cdot \longrightarrow \text{Per}^{2+} + \text{NAD}^+$	$k_{10}[\text{Per}^{3+}][\text{NAD}^\cdot]$	$1.8 \cdot 10^6^b$
(11) $\text{Per}^{2+} + \text{O}_2 \longrightarrow \text{coIII}$	$k_{11}[\text{Per}^{2+}][\text{O}_2]$	$1.0 \cdot 10^5^b$
(12) $\longrightarrow \text{NADH}$	k_{12}	variabel
(13) $\text{O}_2(\text{gas}) \longrightarrow \text{O}_2(\text{liquid})$	$k_{13}[\text{O}_2]_{eq}$	$6.0 \cdot 10^{-3d,e}$
(-13) $\text{O}_2(\text{liquid}) \longrightarrow \text{O}_2(\text{gas})$	$k_{-13}[\text{O}_2]$	$6.0 \cdot 10^{-3}^d$
(14) $\text{Enz}_{inact} + \text{O}_2^- \longrightarrow \text{Enz}_{act}$	$\frac{k_{14}[\text{O}_2^-]^5}{(K_f^5 + [\text{O}_2^-]^5)}$	$0.005^b (k_{14})$ $0.4^{cf}(K_f)$
(15) $\text{Enz}_{act} \longrightarrow \text{Enz}_{inact}$	$k_{15}[\text{Enz}_{act}]$	1.6^d

Tabelle 6.1: Detailliertes Modell der Peroxidase-Oxidase-Reaktion gekoppelt an die Aktivierung eines Enzyms.

^a Per^{3+} and Per^{2+} stehen für Eisen(III)-Peroxidase und Eisen(II)-Peroxidase. coI , coII und coIII stehen für die Enzymzwischenprodukte compound I, compound II und compound III.

^b In $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$

^c In M

^d In s^{-1}

^e $[\text{O}_2]_{eq}$ entspricht $1.2 \cdot 10^{-5} \text{ M}$

^f Es wird angenommen, dass mehr Enz_{inact} im Vergleich zu Enz_{act} vorhanden ist. Daher ist die Menge von Enz_{inact} konstant.

fassenden Einblick in die biochemischen Zusammenhänge der PO-Reaktion bietet z. B. die Veröffentlichung von Scheeline et al. [87].

In der vorliegenden Arbeit wird der von Bronnikova et al. [17] vorgeschlagene und um die Aktivierung eines Enzyms erweiterte Reaktionsmechanismus analysiert. Das komplette Modell ist in Tabelle 6.1, inklusive der Reaktionsgeschwindigkeiten und der Geschwindigkeitskoeffizienten, dargestellt. Reaktion (12) beschreibt den Zufluss des Substrats NADH in das System. Die letzten zwei Reaktionen stellen die oben angesprochene Aktivierung eines zweiten Enzyms durch die Spezies O_2^- und eine einfache Deaktivierung des aktiven Enzyms dar. Das komplette Modell besteht aus 16 Reaktionsschritten und 13 Spezies.

Aufgrund der Tatsache, dass die Spezies NAD_2 und NAD^+ nur produziert

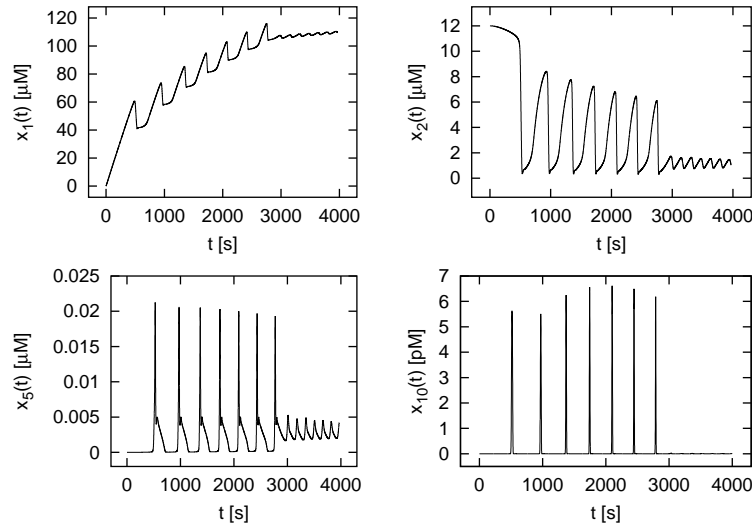


Abbildung 6.1: PO-Modell (Tabelle 6.1): Numerische Simulation der Spezies x_i , $i = 1 : \text{NADH}$, $i = 2 : \text{O}_2$, $i = 5 : \text{NAD}^\cdot$, $i = 10 : \text{Enz}_{\text{act}}$ mit DAESOL (Bauer et al. [7]). Anfangswerte für O_2 und Per^{3+} sind $12.0 \mu\text{M}$ bzw. $1.5 \mu\text{M}$, für alle anderen Spezies Null.

und nicht konsumiert werden, kann die Anzahl der Differentialgleichungen für das detaillierte Modell (Tabelle 6.1) von 13 auf 11 reduziert werden. Zusätzlich lässt sich mit Hilfe der stöchiometrischen Analyse folgende Erhaltungsgleichung ermitteln:

$$\text{coI} + \text{coII} + \text{coIII} + \text{Per}^2 + \text{Per}^3 = \text{const.}$$

Diese Erhaltungsgleichung ermöglicht somit den Ersatz einer der Spezies (z. B. coII) durch eine Kombination der an der Gleichung beteiligten übrigen Spezies. Dies hat eine weitere Dimensionsreduktion auf ein zehndimensionales Modell zur Folge.

Je nach Zufluss der Spezies NADH (festgelegt durch den Parameter k_{12}) in das System zeigt die PO-Reaktion ein unterschiedliches dynamisches Verhalten. In der vorliegenden Arbeit wird der Fall $k_{12} = 0.132 \mu\text{M/s}$ untersucht. Hierbei zeichnet sich die Dynamik des Systems durch transiente Relaxationsoszillationen mit großen Amplituden und reguläre Oszillationen aus. Abbildung 6.1 zeigt die numerischen Simulationen der vier ausgewählten Spezies (NADH , O_2 , NAD^\cdot , Enz_{act}). Am Anfang der Simulation ($0 \text{ s} \leq t \leq 2800 \text{ s}$) liegen Oszillationen mit größeren Amplituden vor. Danach ($t > 2800 \text{ s}$) gehen die Relaxationsoszillationen in die harmonischen Oszillationen über.

In früheren Untersuchungen der PO-Reaktion konnten mehrere Spezies als quasistationär eingestuft werden. So fanden z. B. Straube et al. [100] heraus, dass die Spezies O_2 und H_2O_2 quasistationäres Verhalten aufweisen. Bensen und Scheeline [9] zeigten zusätzlich, dass auch das Radikal NAD^\cdot die Quasistationarität erfüllt. Die folgenden Resultate der Komplexitätsreduktion sollen Aufschluss

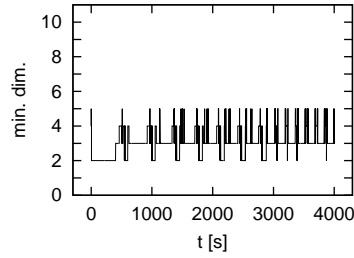


Abbildung 6.2: Reduzierte Dimension (Dimension des langsamen Raumes) für die PO-Reaktion (Tabelle 6.1) (Algorithmus 4.1 mit $TOL = 10^{-2}$ in 4.34).

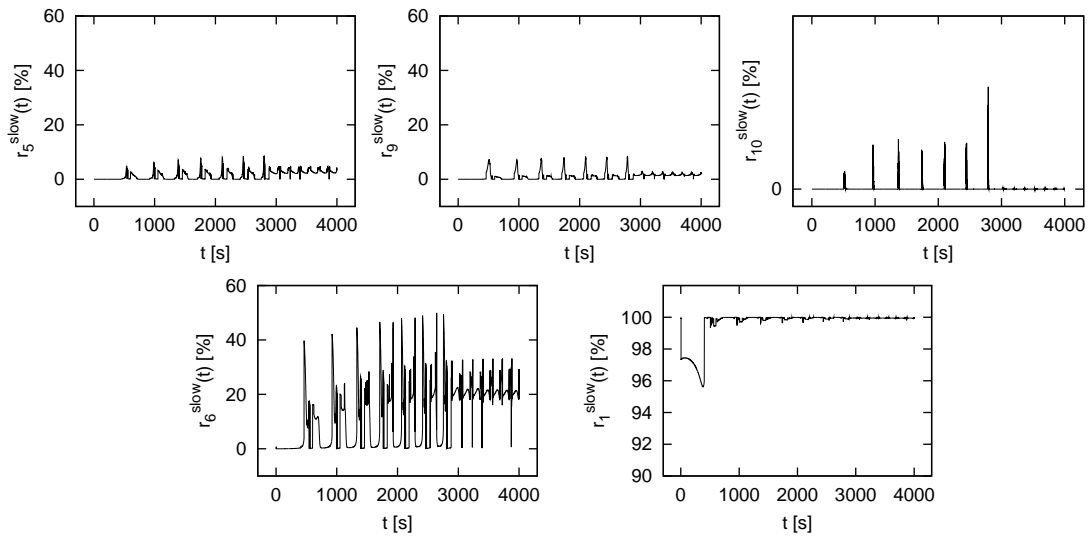


Abbildung 6.3: PO-Modell (Tabelle 6.1): Relative Beiträge r_i^{slow} der Spezies x_i , $i = 1$: NADH, $i = 5$: NAD⁺, $i = 6$: O₂⁻, $i = 9$: H₂O₂, $i = 10$: Enz_{act} in % zum langsamen Raum entsprechend Formel 4.39 (Algorithmus 4.1 mit $TOL = 10^{-2}$ in 4.34).

darüber geben, ob auch mit Hilfe der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Algorithmen eine vollständige Entkopplung der oben genannten Spezies von der aktiven Dynamik ermittelt werden kann. Dazu wird sowohl das lokale (Algorithmus 4.1) als auch die beiden globalen Verfahren (Algorithmen 5.1 und 5.2) auf das erweiterte PO-Modell (Tabelle 6.1) angewandt. Die benutzerdefinierte Toleranzgrenze wird dabei auf $TOL = 10^{-2}$ festgelegt.

Lokale Kopplungsanalyse (siehe Kapitel 4, Algorithmus 4.1)

Abbildung 6.2 zeigt die Dimension des langsamen Raumes in Abhängigkeit von der Zeit. Offensichtlich kann die gesamte Dynamik des PO-Modells mit einer reduzierten Anzahl differentieller Variablen (2–5 Freiheitsgrade) im Rahmen der Fehlertoleranz approximiert werden. In Abbildung 6.3 sind die Ergebnisse der dynamischen Kopplungsanalyse für die biochemischen Spezies NADH, NAD⁺, O₂⁻,

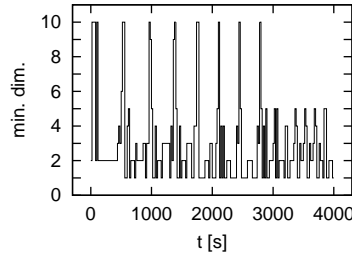


Abbildung 6.4: Reduzierte Dimension (Dimension des aktiven Raumes) für die PO-Reaktion (Tabelle 6.1) (Algorithmus 5.1 mit $TOL = 10^{-2}$ in 5.21 und $T = 20$ Sekunden).

H_2O_2 und Enz_{act} dargestellt. Der relative Beitrag der Spezies NADH zur langsamen Dynamik ist in weiten Teilen mit $r_1^{slow} \approx 100\%$ maximal. Dies bedeutet, dass diese Spezies sehr stark an die wesentliche Dynamik des Systems koppelt. Eine kleine Störung von NADH würde sich sehr stark auf die Dynamik des gesamten Systems auswirken. Im Gegensatz dazu entkoppeln die Spezies NAD^+ , H_2O_2 und Enz_{act} vom Netzwerk. Ihre relativen Beiträge zum langsamen Raum sind sehr klein. Insbesondere entkoppelt das aktivierte Enzym Enz_{act} , das als Zusatz zu der PO-Reaktion hinzugefügt wurde, dann von der aktiven Dynamik, wenn es nicht aktiv ist (vergleiche Abbildung 6.1). Die Entkopplungen der Spezies H_2O_2 und NAD^+ stehen in Übereinstimmung mit den früheren Resultaten (Straube et al. [100], Bensen und Scheeline [9]), die mittels anderer Techniken zur Dimensionsreduktion erzielt worden sind.

Bei der Spezies O_2^- ist die Aussage über das Kopplungsverhalten schwieriger. Der Beitrag dieser Spezies ist zwar auf den Intervallen zwischen den einzelnen Relaxationsoszillationen ($t < 2800$ s) sehr klein, steigt aber innerhalb der Relaxationsoszillationen und im Bereich der harmonischen Oszillationen ($t > 2800$ s) auf etwa 20%.

Globale (stückweise) Kopplungsanalyse (siehe Kapitel 5, Algorithmen 5.1 und 5.2)

Für die globale (stückweise) Kopplungsanalyse wird die Länge der zu untersuchenden Intervalle auf 20 Sekunden festgelegt. Die reduzierte Dimension des aktiven Raumes, entsprechend der Methode der reellen Block-Schur-Zerlegung der Propagationsmatrizen (Algorithmus 5.1), ist in Abbildung 6.4 dargestellt. Offensichtlich kann in diesem Fall das Modell ebenfalls um bis zu vier Freiheitsgrade reduziert werden. Dennoch tauchen innerhalb der Relaxationsoszillationen ($t < 2800$ s) kleine Intervalle auf, wo keine Reduktion zugelassen wird. Hier ist das gesamte Modell erforderlich, um die Dynamik des Systems korrekt wiederzugeben.

Abbildung 6.5 stellt die dynamischen Kopplungen der Spezies NADH, NAD^+ , O_2^- , H_2O_2 und Enz_{act} zur aktiven Dynamik dar. Die Spezies NADH koppelt an

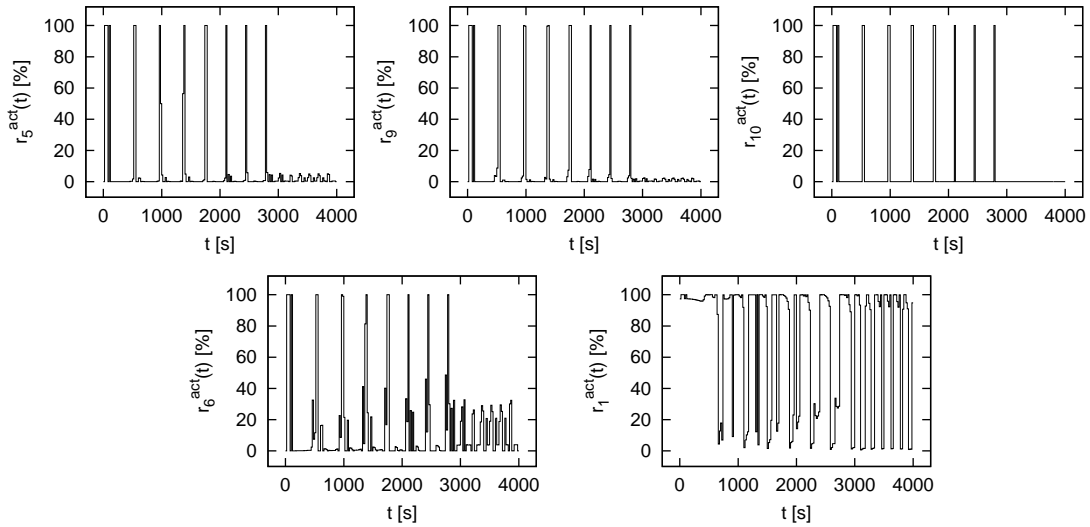


Abbildung 6.5: PO-Modell (Tabelle 6.1): Relative Beiträge r_i^{act} der Spezies x_i , $i = 1$: NADH, $i = 5$: NAD⁺, $i = 6$: O₂⁻, $i = 9$: H₂O₂, $i = 10$: Enz_{act} in % zum aktiven Raum entsprechend Formel 5.22 (Algorithmus 5.1 mit $TOL = 10^{-2}$ in 5.21 und $T = 20$ Sekunden).

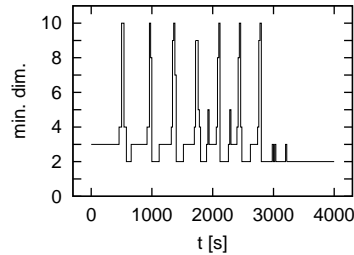


Abbildung 6.6: Reduzierte Dimension (Dimension des aktiven Raumes) für die PO-Reaktion (Tabelle 6.1) (Algorithmus 5.2 mit $TOL = 10^{-2}$ in 5.21 und $T = 20$ Sekunden).

die wesentliche Dynamik des Systems mit einem relativ hohen Beitrag r_1^{act} . Eine Quasistationaritätsannahme für diese Spezies würde somit große Störungen des gesamten Systems verursachen. Die Spezies NAD⁺, H₂O₂, Enz_{act} entkoppeln dagegen im Bereich zwischen den einzelnen Relaxationsoszillationen und im Bereich harmonischer Oszillationen von der aktiven Dynamik. Das zusätzlich eingeführte Enzym Enz_{act} entkoppelt nur während seiner inaktiven Phasen (vergleiche Abbildung 6.1). Die Spezies O₂⁻ erfüllt in den Bereichen zwischen den Relaxationsoszillationen die Quasistationarität. Danach ($t > 2800$ s) steigt jedoch ihr relativer Beitrag zur aktiven Dynamik auf etwa 20%.

Die mit Algorithmus 5.2 (globale Methode mit Singulärwertzerlegung der Propagationsmatrizen) durchgeführte Komplexitätsreduktion liefert ähnliche Resultate. Die gesamte Dynamik kann zwischen den einzelnen Relaxationsoszillationen

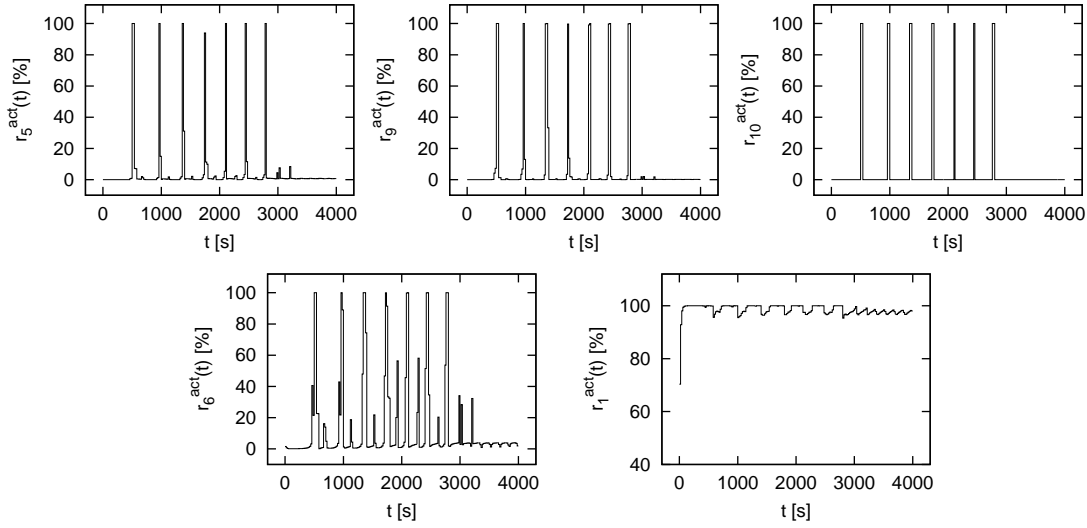


Abbildung 6.7: PO-Modell (Tabelle 6.1): Relative Beiträge r_i^{act} der Spezies x_i , $i = 1$: NADH, $i = 5$: NAD^+ , $i = 6$: O_2^- , $i = 9$: H_2O_2 , $i = 10$: Enz_{act} in % zum aktiven Raum entsprechend Formel 5.27 (Algorithmus 5.2 mit $TOL = 10^{-2}$ in 5.21 und $T = 20$ Sekunden).

mit nur 3–4 Moden akkurat beschrieben werden (vergleiche Abbildung 6.6). Lediglich innerhalb kurzer Phasen im Bereich der Relaxationsoszillationen ist das komplette Modell erforderlich.

Die Spezies NAD^+ , H_2O_2 und Enz_{act} entkoppeln auch hier während der Phasen zwischen den Relaxationsoszillationen und auf dem gesamten Bereich harmonischer Oszillationen (vergleiche Abbildung 6.7). Im Gegensatz dazu koppelt die Spezies NADH an die aktive Dynamik. Die Spezies O_2^- entkoppelt im Bereich der harmonischen Oszillationen ($t > 2800$ s) von der maßgebenden Dynamik des Systems.

Die auf der Singulärwertzerlegung der Propagationsmatrizen basierende globale Methode erlaubt zusätzlich zu der Analyse der Spezieskopplungen an die aktive Dynamik Identifizierung lokaler Erhaltungsbeziehungen (siehe Kapitel 5.4). Die linke Abbildung in 6.8 zeigt die Anzahl der konstanten Moden in Abhängigkeit von der Zeit. Die maximale Dimension dieses Raumes schwankt zwischen drei und zwei Moden. Die Beteiligung der Spezies NADH und O_2 an den konstanten Moden ist in der mittleren und letzten Abbildung in 6.8 dargestellt. NADH hat einen sehr großen relativen Beitrag zum konstanten Raum innerhalb der Relaxationsoszillationen ($t < 2800$ s) und im Bereich harmonischer Oszillationen. Dieser wird durch sehr langsame Konzentrationsänderungen innerhalb der Bereiche verursacht (vergleiche Abbildung 6.1). Das gleiche Argument gilt auch für die Spezies O_2 , deren maximaler Beitrag mit ca. 80% etwas kleiner im Vergleich zu NADH ausfällt.

Mit den drei Verfahren war es also möglich, die Quasistationarität der Spezies

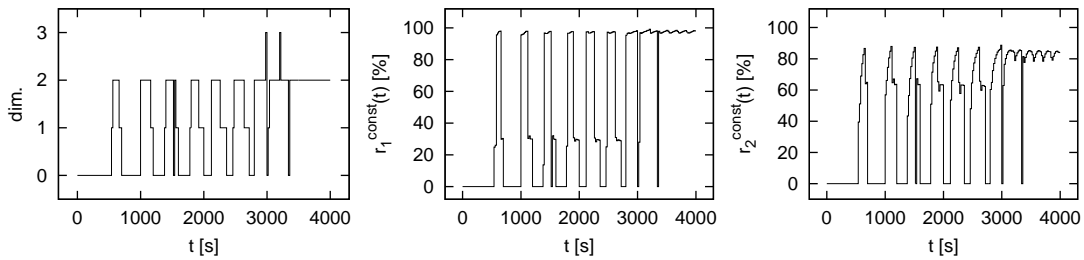


Abbildung 6.8: Identifizierung lokaler Erhaltungsbeziehungen für die PO-Reaktion (Tabelle 6.1) (Algorithmus 5.2 mit $TOL = 10^{-2}$ in 5.21 und $T = 20$ Sekunden). *Links*: Dimension des konstanten Raumes; *Mitte*, *rechts*: relative Beiträge r_i^{const} der Spezies x_i , $i = 1 : \text{NADH}$, $i = 2 : \text{O}_2$ in % zum konstanten Raum entsprechend Formel 5.27.

NAD^+ , H_2O_2 und Enz_{act} sowie die große Bedeutung von NADH für das dynamische Verhalten des Systems zu zeigen. Außerdem reflektieren alle hier gezeigten Ergebnisse die qualitative Änderung in der Systemdynamik zum Zeitpunkt $t = 2800$ s von den Relaxationsoszillationen zu den regulären Oszillationen mit kleineren Amplituden (vergleiche Abbildungen 6.5 und 6.7).

6.2 Glykolyse

Die *Glykolyse* (griech.: *glykos*, süß; *lysis*, Auflösung), die auch als *Embden-Meyerhof-Parnas-Weg* bezeichnet wird, ist der Stoffwechselweg, auf dem alle Lebensformen die aufgenommene Glukose abbauen. Sie findet im Cytosol einer Zelle statt und spielt vor allem eine Schlüsselrolle im Energiestoffwechsel, da sie und ihre Folgeprozesse bei den meisten Organismen einen bedeutenden Anteil der benötigten Energie in Form von ATP liefert. Die Gesamtreaktion



verläuft über zehn enzymatisch katalysierte Reaktionen.

In der Vorbereitungsphase der Glykolyse reagiert Glukose (GLC) mit zwei ATP in einer ‐Energieinvestition‐ zu Fuctose-1,6-bisphosphat (FBP), das anschließend in zwei Moleküle Glycerinaldehyd-3-phosphat (GAP) überführt wird. Auf der zweiten Stufe der Glykolyse zahlt sich die Energieinvestition aus. GAP reagiert mit NAD^+ und P_i (anorganisches Phosphat) zu der energiereichen Verbindung 1,3-Bisphosphoglycerat (BPG). Diese Verbindung reagiert in den letzten Reaktionen der Glykolyse mit zwei Molekülen ADP zu Pyruvat (PYR) und zwei Molekülen ATP. Eine detaillierte Beschreibung aller biochemischer Vorgänge während des Glukoseabbaus findet sich in Lehrbüchern der Biochemie (Voet et al. [112], Stryer [102]).

Im Folgenden soll mit Hilfe der entwickelten Algorithmen zur Kopplungsanalyse das von Nielsen et al. in [73] vorgeschlagene Modell für die Glykolyse in

Hefe auf Speziesentkopplungen untersucht werden. Eine elektronische Variante des kompletten Modells ist auf der Webseite von JWS Online [54] zugänglich. Es stellt ein offenes System mit einem Zufluss von Hefeextrakt und Glukose dar. Experimentell wurde das System in einem Durchfluss-Rührwerk-Reaktor (*engl.*: continuous-flow stirred tank reactor, CSTR) mit einem konstanten Volumen simuliert. Je nach Zuflussgeschwindigkeit konnte ein unterschiedliches dynamisches Verhalten beobachtet werden: einfache und komplexe Oszillationen sowie Chaos (Nielsen et al. [73]). In Tabelle 6.2 sind die einzelnen Reaktionen und die zugehörigen Reaktionsgeschwindigkeiten für das detaillierte Modell aufgeführt.

Das Modell setzt sich aus 10 Reaktionen und 15 Reaktanten zusammen. Da P (inaktives Produkt) nur produziert und nicht konsumiert wird, muss es nicht in die Modellierung einbezogen werden. Zusätzlich ermöglicht folgende Erhaltungsgleichung

$$[\text{NAD}] + [\text{NADH}] = \text{const} \quad (6.3)$$

die Eliminierung einer der beiden Spezies aus 6.3. Dies hat ein Modell mit 13 Differentialgleichungen zur Folge:

$$\begin{aligned} d[\text{ATP}]/dt &= ([\text{ATP}]_0 - [\text{ATP}])v_{\text{tot}} - v_1 - v_2 + v_5 - v_{-5} + v_6 - v_9 + v_{-9} \\ d[\text{ADP}]/dt &= ([\text{ADP}]_0 - [\text{ADP}])v_{\text{tot}} + v_1 + v_2 - v_5 + v_{-5} - v_{-6} + 2v_9 - 2v_{-9} \\ d[\text{AMP}]/dt &= -[\text{AMP}]v_{\text{tot}} - v_9 + v_{-9} \\ d[\text{GLC}]/dt &= ([\text{GLC}]_0 - [\text{GLC}])v_{\text{tot}} - v_1 \\ d[\text{F6P}]/dt &= -[\text{F6P}]v_{\text{tot}} - v_2 + v_1 - v_{10} \\ d[\text{FBP}]/dt &= -[\text{FBP}]v_{\text{tot}} - v_3 + v_{-3} + v_2 \\ d[\text{GAP}]/dt &= -[\text{GAP}]v_{\text{tot}} - v_4 + 2v_3 - 2v_{-3} \\ d[\text{NADH}]/dt &= ([\text{NADH}]_0 - [\text{NADH}])v_{\text{tot}} - v_8 + v_{-8} + v_4 \\ d[\text{BPG}]/dt &= -[\text{BPG}]v_{\text{tot}} - v_5 + v_{-5} + v_4 \\ d[\text{PEP}]/dt &= -[\text{PEP}]v_{\text{tot}} - v_6 + v_5 - v_{-5} \\ d[\text{PYR}]/dt &= -[\text{PYR}]v_{\text{tot}} - v_7 + v_6 \\ d[\text{ACA}]/dt &= -[\text{ACA}]v_{\text{tot}} - v_8 + v_{-8} + v_7 \\ d[\text{EtOH}]/dt &= -[\text{EtOH}]v_{\text{tot}} + v_8 - v_{-8}. \end{aligned} \quad (6.4)$$

Die kinetischen Parameter und die Anfangswerte für die Spezieskonzentrationen, die für die numerische Simulation von 6.4 verwendet wurden, sind in Tabellen 6.3 und 6.4 aufgeführt. Je nach Zuflussgeschwindigkeit v_{tot} des Hefeextraktes und der Glukose in den Reaktor werden unterschiedliche Anfangswerte eingesetzt (vergleiche Tabelle 6.4).

Abbildung 6.9 zeigt ein oszillierendes Verhalten der Spezies GLC und NADH. Die Art der Oszillationen ist sehr stark von der Größe der Zuflussgeschwindigkeit v_{tot} abhängig. So verlaufen Oszillationen bei $v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3}/\text{min}$ nahezu harmonisch (oben in Abbildung 6.9), verwandeln sich aber in Relaxationsoszillationen bei einer Zuflussgeschwindigkeit $v_{\text{tot}} = 1.1 \cdot 10^{-2}/\text{min}$ (unten in Abbildung 6.9).

Reaktionen	Geschwindigkeiten
(1) $\text{GLC} + \text{ATP} \longrightarrow \text{F6P} + \text{ADP}$	$v_1 = \frac{V_1[\text{ATP}][\text{GLC}]}{(K_{1\text{GLC}} + [\text{GLC}])(K_{1\text{ATP}} + [\text{ATP]})}$
(2) $\text{F6P} + \text{ATP} \longrightarrow \text{FBP} + \text{ADP}$	$v_2 = \frac{V_2[\text{F6P}]^2[\text{ATP}]}{(K_2(1 + k_2(\frac{[\text{ATP}]}{[\text{AMP}]})^2) + [\text{F6P}]^2)(K_{2\text{ATP}} + [\text{ATP]})}$
(3) $\text{FBP} \rightleftharpoons 2\text{GAP}$	$v_3 = k_3[\text{FBP}]$ $v_{-3} = k_{-3}[\text{GAP}]^2$
(4) $\text{GAP} + \text{NAD} \longrightarrow \text{BPG} + \text{NADH}$	$v_4 = \frac{V_4[\text{GAP}][\text{NAD}]}{(K_{4\text{GAP}} + [\text{GAP}])(K_{4\text{NAD}} + [\text{NAD]})}$
(5) $\text{BPG} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{PEP} + \text{ATP}$	$v_5 = k_5[\text{BPG}][\text{ADP}]$ $v_{-5} = k_{-5}[\text{PEP}][\text{ATP}]$
(6) $\text{PEP} + \text{ADP} \longrightarrow \text{PYR} + \text{ATP}$	$v_6 = \frac{V_6[\text{PEP}][\text{ADP}]}{(K_{6\text{PEP}} + [\text{PEP}])(K_{6\text{ADP}} + [\text{ADP]})}$
(7) $\text{PYR} \longrightarrow \text{ACA}$	$v_7 = \frac{V_7[\text{PYR}]}{K_{7\text{PYR}} + [\text{PYR}]}$
(8) $\text{ACA} + \text{NADH} \rightleftharpoons \text{EtOH} + \text{NAD}$	$v_8 = k_8[\text{ACA}][\text{NADH}]$ $v_{-8} = k_{-8}[\text{EtOH}][\text{NAD}]$
(9) $\text{AMP} + \text{ATP} \rightleftharpoons 2\text{ADP}$	$v_9 = k_9[\text{AMP}][\text{ATP}]$ $v_{-9} = k_{-9}[\text{ADP}]^2$
(10) $\text{F6P} \longrightarrow \text{P}$	$v_{10} = k_{10}[\text{F6P}]$

Tabelle 6.2: Detailliertes Modell für den Glukoseabbau in Hefe aus (Nielsen et al. [73]). Glucose (GLC); Adenosintriphosphat (ATP); Fructose-6-phosphat (F6P); Adenosindiphosphat (ADP); Fructose-1,6-biphosphat (FBP); Glycerinaldehyd-3-phosphat (GAP); Nicotinamidadenindinukleotid (NAD, NADH); 1,3-Biphosphoglycerat (BPG); Phosphoenolpyruvat (PEP); Pyruvat (PYR); Acetaldehyd (ACA); Ethanol (EtOH); Adenosinmonophosphat (AMP); inaktives Produkt (P).

$V_1 = 0.5 \text{ mM/min}$	$K_{1\text{GLC}} = 0.1 \text{ mM}$	$K_{1\text{ATP}} = 0.063 \text{ mM}$
$V_2 = 1.5 \text{ mM/min}$	$K_2 = 0.0016 \text{ mM}^2$	$k_2 = 0.017$
$K_{2\text{ATP}} = 0.01 \text{ mM}$	$k_3 = 1.0/\text{min}$	$k_{-3} = 50.0/\text{mM/min}$
$V_4 = 10.0 \text{ mM/min}$	$K_{4\text{GAP}} = 1.0 \text{ mM}$	$K_{4\text{NAD}} = 1.0 \text{ mM}$
$k_5 = 1.0/\text{mM/min}$	$k_{-5} = 0.5/\text{mM/min}$	$V_6 = 10.0 \text{ mM/min}$
$K_{6\text{PEP}} = 0.2 \text{ mM}$	$K_{6\text{ADP}} = 0.3 \text{ mM}$	$V_7 = 2.0 \text{ mM/min}$
$K_{7\text{PYR}} = 0.3 \text{ mM}$	$k_8 = 1.0/\text{mM/min}$	$k_{-8} = 1.43 \cdot 10^{-4}/\text{mM/min}$
$k_9 = 10.0/\text{mM/min}$	$k_{-9} = 10.0/\text{mM/min}$	$k_{10} = 0.05/\text{min}$
$[\text{ATP}]_0 = 3.5 \text{ mM}$	$[\text{ADP}]_0 = 1.1 \text{ mM}$	$[\text{NADH}]_0 = 0.24 \text{ mM}$
$[\text{NAD}]_0 = 4.0 \text{ mM}$	$[\text{GLC}]_0 = 50.0 \text{ mM}$	

Tabelle 6.3: Kinetische Parameter und Zuflusskonzentrationen der Spezies für das detaillierte Glykolyse-Modell 6.4 aus (Nielsen et al. [73]).

Spezies	$v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3}/\text{min}$	$v_{\text{tot}} = 1.1 \cdot 10^{-2}/\text{min}$
ATP	4.49064 mM	4.36364 mM
ADP	0.10837 mM	0.22452 mM
AMP	0.00261 mM	0.01184 mM
GLC	0.01113 mM	5.92305 mM
F6P	0.65939 mM	1.72471 mM
FBP	0.00770 mM	9.41590 mM
GAP	0.00191 mM	0.42478 mM
NADH	0.61612 mM	3.88579 mM
BPG	0.29911 mM	3.24384 mM
PEP	0.00211 mM	0.03631 mM
PYR	0.00423 mM	0.17174 mM
ACA	0.07383 mM	0.19389 mM
EtOH	0.33981 mM	37.07498 mM

Tabelle 6.4: Anfangswerte der Spezieskonzentrationen in Abhängigkeit von der totalen Zuflussgeschwindigkeit v_{tot} für die Simulation des detaillierten Glykolyse-Modells 6.4 aus (Nielsen et al. [73]).

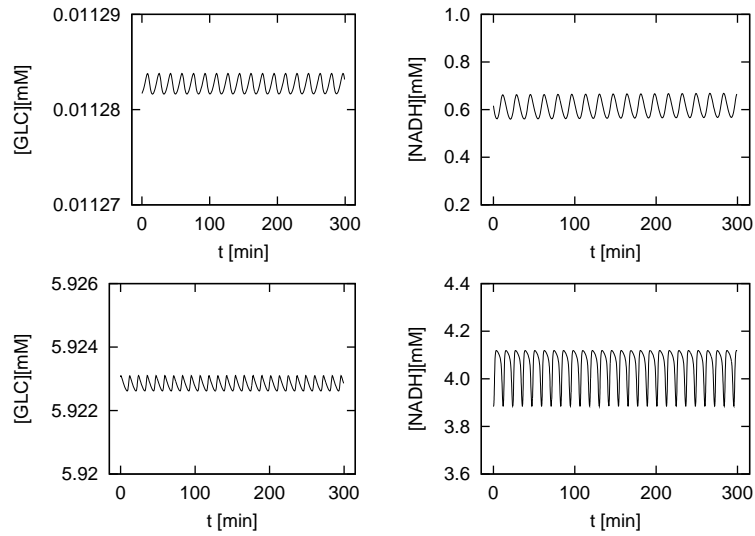


Abbildung 6.9: Glykolyse-Modell 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3): numerische Simulation der Spezies NADH und GLC mit DAESOL (Bauer et al. [7]). *Oben*: die totale Zuflussgeschwindigkeit beträgt $v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3}/\text{min}$, Anfangswerte entsprechen der mittleren Spalte der Tabelle 6.4; *unten*: die totale Zuflussgeschwindigkeit beträgt $v_{\text{tot}} = 1.1 \cdot 10^{-2}/\text{min}$, Anfangswerte entsprechen der letzten Spalte der Tabelle 6.4.

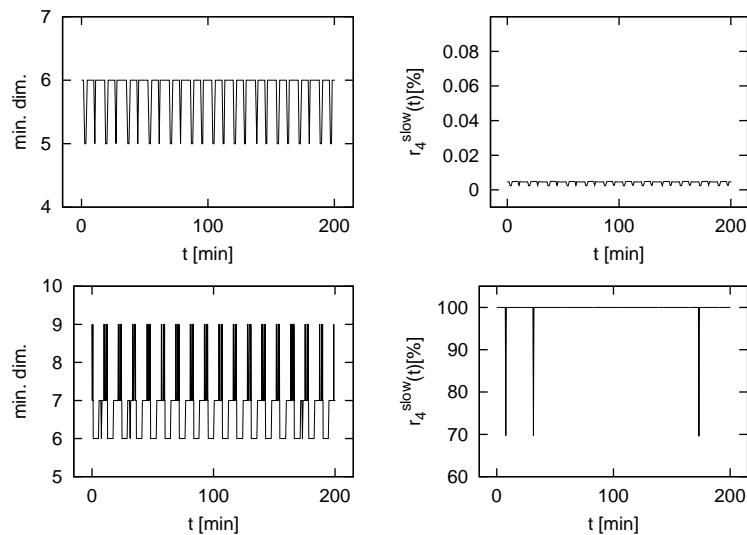


Abbildung 6.10: Ergebnisse der lokalen Komplexitätsreduktion (Algorithmus 4.1 mit $TOL = 10^{-2}$) für das Glykolyse-Modell 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3). Reduzierte Dimension und relativer Beitrag r_4^{slow} der Spezies x_4 (GLC) zum langsamen Raum entsprechend Formel 4.39. Die totale Zuflussgeschwindigkeit entspricht *oben*: $v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3}/\text{min}$; *unten*: $v_{\text{tot}} = 1.1 \cdot 10^{-2}/\text{min}$.

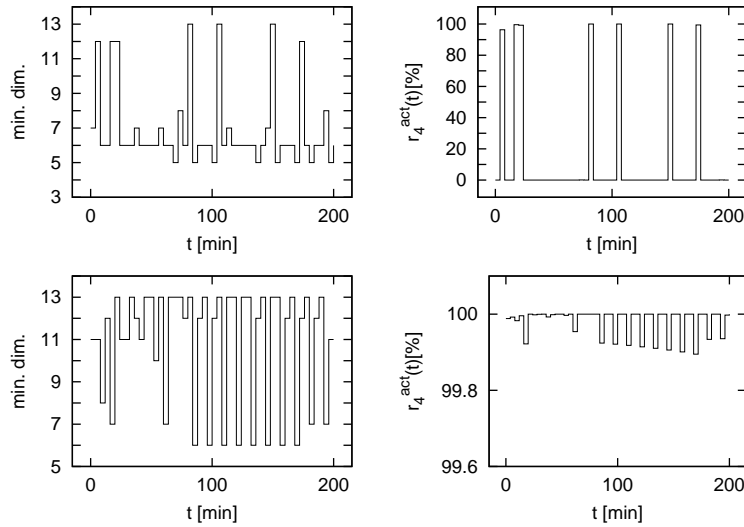


Abbildung 6.11: Ergebnisse der globalen Komplexitätsreduktion (Algorithmus 5.2 mit $TOL = 10^{-2}$, $T = 4$ min) für das Glykolyse-Modell 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3). Reduzierte Dimension und relativer Beitrag r_4^{act} der Spezies x_4 (GLC) zur aktiven Dynamik entsprechend Formel 5.27. Die totale Zuflussgeschwindigkeit entspricht *oben*: $v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3}/\text{min}$; *unten*: $v_{\text{tot}} = 1.1 \cdot 10^{-2}/\text{min}$.

Die stark ausgeprägte Wirkung der Zuflussgeschwindigkeit auf das Verhalten des Systems macht dieses Modell sehr interessant für die Analyse der Spezieskopplungen. Mit Hilfe der Komplexitätsreduktion soll vor allem die Abhängigkeit der Spezieskopplungen von der Systemdynamik untersucht werden. Wie reagieren Speziesbeiträge zum aktiven Raum auf ein geändertes dynamisches Verhalten des kompletten Systems?

In Abbildung 6.10 sind die Ergebnisse der lokalen Komplexitätsreduktion (Algorithmus 4.1) für das Glykolyse-Modell aus (Nielsen et al. [73]) dargestellt. Bei einer Zuflussgeschwindigkeit $v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3}/\text{min}$ (oben in Abbildung 6.10) sind 5–6 differentielle Variablen erforderlich, um die komplette Dynamik des gesamten Systems im Rahmen der Fehlertoleranz zu approximieren. Die Glukose (GLC) entkoppelt dabei vollständig vom langsamen Raum (oben rechts in Abbildung 6.10) im Sinne der Störungspropagation. Innerhalb des gesamten Simulationsintervalls erfüllt diese Spezies die Annahme der Quasistationarität und übt damit keinen bedeutenden Einfluss auf die maßgebende Dynamik des Systems aus. Eine kleine Änderung der Glukosekonzentration würde sich kaum in der Entwicklung anderer Spezieskonzentrationen widerspiegeln.

Im Gegensatz dazu sind bei einer höheren Zuflussgeschwindigkeit $v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3}/\text{min}$ deutlich mehr differentielle Variablen erforderlich (unten links in Abbildung 6.10). An einigen Stellen des Simulationsintervalls steigt die reduzierte Dimension auf neun Moden an. Offensichtlich koppeln bei diesem dynamischen Verhalten mehr Spezies an den aktiven Raum. So besitzt auch die

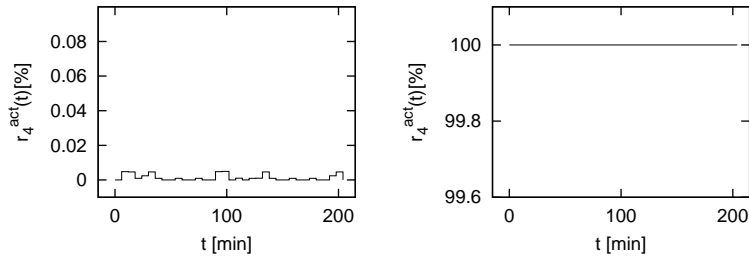


Abbildung 6.12: Glykolyse-Modell 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3): relativer Beitrag r_4^{act} der Spezies x_4 (GLC) zur aktiven Dynamik entsprechend Formel 5.22 (Algorithmus 5.1 mit $TOL = 10^{-2}$, $T = 6$ min). Die totale Zuflussgeschwindigkeit entspricht *links*: $v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3} / \text{min}$; *rechts*: $v_{\text{tot}} = 1.1 \cdot 10^{-2} / \text{min}$.

Glukose (unten rechts in Abbildung 6.10) eine bedeutende Rolle in der Systemdynamik. Sie koppelt mit etwa 100% an den langsamen Raum.

Im Folgenden wird ein Versuch unternommen, mittels der globalen Analyse (Algorithmen 5.2 und 5.1) lokale Ergebnisse der Komplexitätsreduktion auf Trajektorienstücke auszuweiten. Abbildung 6.11 zeigt die numerischen Resultate des auf den Intervallen der Länge $T = 4$ min operierenden Algorithmus 5.2. Bei einer kleinen Zuflussgeschwindigkeit $v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3} / \text{min}$ variiert die Anzahl der aktiven Moden zwischen fünf und sieben (oben links in Abbildung 6.11). Nur an einigen Stellen des Simulationsintervalls sind alle 13 Variablen erforderlich. Die Glukose entkoppelt, wie im lokalen Fall, von der aktiven Dynamik (oben rechts in Abbildung 6.11).

Nach einer Erhöhung der Zuflussgeschwindigkeit auf $v_{\text{tot}} = 1.1 \cdot 10^{-2} / \text{min}$ wächst die Anzahl der aktiven Moden. Die Dimension des Systems lässt sich in diesem Fall kaum reduzieren (unten links in Abbildung 6.11). Mit der Zuflussgeschwindigkeit ändert auch die Glukose ihr Verhalten gegenüber der aktiven Dynamik. Ihr Beitrag zum aktiven Raum steigt auf nahezu 100% an (unten rechts in Abbildung 6.11).

Die Ergebnisse des globalen Algorithmus 5.1 mit der reellen Block-Schur-Zerlegung der Propagationsmatrizen lassen ebenfalls auf die Bedeutung der Systemdynamik bezüglich der Glukoseentkopplungen schließen. In Abbildung 6.12 ist ein Wechsel von einer sehr niedrigen (links) zu einer erhöhten Aktivität (rechts) der Glukose zu verzeichnen.

Abbildung 6.13 stellt die gestörten und nominalen Lösungskurven zweier Variablen aus dem Nielsen-Glykolyse-Modell (Nielsen et al. [73]) für zwei unterschiedliche dynamische Verhalten des Systems gegenüber. Die gestörte Lösung kam nach einer 10%-igen Erhöhung der Glukosekonzentration [GLC] zum Zeitpunkt $t = 0$ min zustande. Da es sich aber um ein offenes System handelt, wurde zusätzlich zur Glukose auch ihre Zuflusskonzentration $[\text{GLC}]_0$ um den Wert $10\% \cdot [\text{GLC}]$ erhöht.

Abbildung 6.13 lässt erkennen, dass bei einer kleinen Zuflussgeschwindigkeit

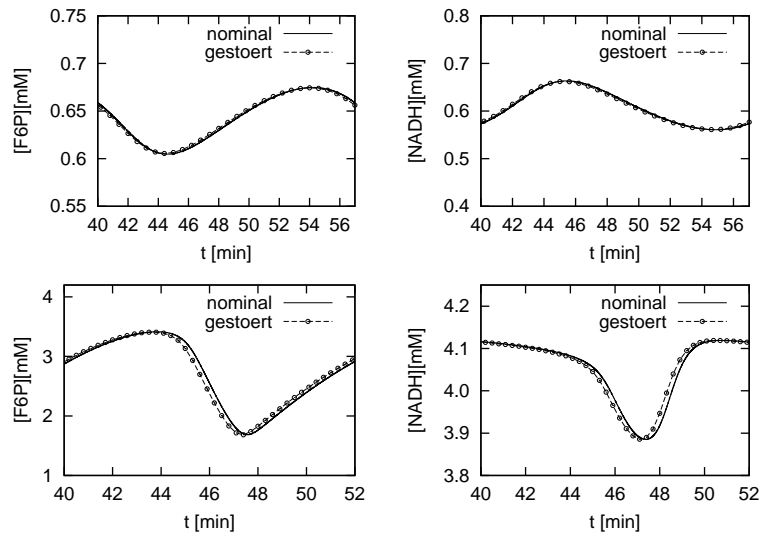


Abbildung 6.13: Vergleich der nominalen und gestörten Lösungen für NADH und F6P aus dem Glykolyse-Modell 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3) nach einer 10%-igen Störung der Konzentration der Spezies GLC zum Zeitpunkt $t = 0$ min. Die totale Zuflussgeschwindigkeit entspricht *oben*: $v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3}/\text{min}$; *unten*: $v_{\text{tot}} = 1.1 \cdot 10^{-2}/\text{min}$.

$v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3}/\text{min}$ (oben) eine am Anfang der Simulation gestörte Glukosekonzentration sich nur gering auf die Dynamik des Systems auswirkt. Die beiden Lösungen sind nahezu identisch. Dagegen gibt es im Falle von $v_{\text{tot}} = 1.1 \cdot 10^{-2}/\text{min}$ (unten) eine Abweichung der gestörten Lösungen von den nominalen. Dies bestätigt die Abhängigkeit der Glukoseentkopplungen von der Systemdynamik, was bereits mit Hilfe der entwickelten Verfahren zur Komplexitätsreduktion gezeigt wurde.

Kapitel 7

Flussanalyse

Die vorherigen Kapitel behandelten die Analyse von Kopplungen der Systemvariablen an die aktive, für das gesamte System maßgebende Dynamik. Ferner bietet die Identifizierung redundanter Reaktionen eine weitere Möglichkeit, große Systeme zu vereinfachen und ihre Komplexität zu reduzieren. In der Vergangenheit wurden für diese Zwecke vor allem Methoden eingesetzt, die auf der Analyse der Sensitivitätsmatrizen basieren. Vajda und Turányi schlugen vor, für die Identifizierung redundanter Reaktionen die Konzentrationssensitivitäten in Bezug auf Parameterstörungen zu betrachten (Vajda et al. [109], Vajda und Turányi [108]). Später wurden auch die Sensitivitäten der Änderungsraten der Spezieskonzentrationen bezüglich der Parameterstörungen für diese Zwecke eingesetzt (Turányi et al. [106]).

In der Biologie hat die Charakterisierung der Rolle einzelner Reaktionen in einem Netzwerk einen sehr hohen Stellenwert, insbesondere hinsichtlich der Regulation. Um Fragen:

- Wie beeinflussen einzelne Reaktionen die Spezieskonzentrationen sowie die Flüsse durch beliebige Ketten gekoppelter Reaktionen (Stoffwechselwege) des Systems?
- Welche Bedeutung haben einzelne Enzyme für den Stoffwechselweg?

beantworten zu können, wurde in den 70er Jahren von Kacser und Burns [56] sowie Heinrich und Rapoport [49], [48] die *Metabolische Kontrollanalyse* (engl.: metabolic control analysis, MCA) entwickelt. Sie basiert auf der Analyse der Kontrollkoeffizienten, welche Änderungen der Spezieskonzentrationen bzw. des Stoffflusses durch einen Stoffwechselweg bei einer Änderung der Aktivität eines der beteiligten Enzyme beschreiben. Die allgemeinen Grundlagen der Kontrolltheorie sowie ihre weiterführenden Aspekte finden sich in den Veröffentlichungen von Fell [35] und Wildermuth [116] sowie dem Buch von Heinrich und Schuster [51].

Im ersten Abschnitt dieses Kapitels wird die Theorie der metabolischen Kontrollanalyse zunächst für Systeme im Steady-State eingeführt. Später folgt

eine Erweiterung der Analyse auf Systeme mit beliebigen Dynamiken. Es wird eine Methode aus der multivariaten Datenanalyse vorgestellt, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit ihren Einsatz in der Analyse der gegenseitigen Wechselwirkungen der Flüsse in einem Reaktionsnetzwerk findet. Im letzten Abschnitt wird schließlich der komplette Algorithmus zur Reaktionsflussanalyse zusammengefasst und sein praktischer Einsatz an einigen Beispielen demonstriert.

7.1 Metabolische Kontrollanalyse

Gegeben sei ein Reaktionsnetzwerk

$$\dot{x} = Nv(t, x(t), p) \quad (7.1)$$

mit der stöchiometrischen Matrix $N \in \mathbb{R}^{n \times m}$, wobei n und m der Anzahl der Modellvariablen (Reaktanten) bzw. der Reaktionen entsprechen. Die Lösung des Anfangswertproblems 7.1 mit $x(t_0) = x_0$ sei gegeben durch

$$x(t) = x(t; t_0, x_0, p). \quad (7.2)$$

Die im zweiten Kapitel eingeführten Reaktionsgeschwindigkeiten $v_j(x, p)$, $j = 1, \dots, m$ hängen sowohl von den Spezieskonzentrationen x_i , $i = 1, \dots, n$ als auch von den kinetischen Parametern ab, die im Vektor p zusammengefasst sind.

Im Rahmen der allgemeinen metabolischen Kontrollanalyse (Fell [35]) wird angenommen, dass sich das System 7.1 bezüglich des Parametervektors p_0 im Fließgleichgewicht befindet:

$$\dot{x} = Nv(t, x(t), p_0) = 0. \quad (7.3)$$

Der Fluss $\tilde{\Psi}$ bezeichne den sogenannten zeitunabhängigen *Steady-State-Fluss*

$$\tilde{\Psi} = v(x(p_0), p_0)$$

durch das Netzwerk 7.1. Die Differentiation der Gleichung 7.3 nach den Parametern

$$\frac{\partial}{\partial p}(Nv) = 0.$$

soll im Folgenden dabei helfen, das Verhalten des Steady-State-Flusses nach einer Störung des Parametervektors p_0 zu untersuchen. Die Auswertung der Ableitungen erfolgt dabei an der Stelle $p = p_0$.

Nach der Kettenregel für die Differentiation gilt

$$N \frac{\partial v}{\partial p} + N \frac{\partial v}{\partial x} \frac{\partial x}{\partial p} = 0. \quad (7.4)$$

Unter der Annahme der asymptotischen Stabilität des Steady-State folgt, dass die Realteile aller Eigenwerte der Jacobimatrix des Systems 7.3 kleiner Null sind

(Cronin [21]). Wird zusätzlich vorausgesetzt, dass das System keine Erhaltungsgleichungen enthält, so resultiert daraus die Nichtsingularität und damit die Invertierbarkeit der Jacobimatrix

$$\frac{\partial}{\partial x}(Nv) = N \frac{\partial v}{\partial x}.$$

Somit ergibt sich aus 7.4:

$$\frac{\partial x}{\partial p} = - \left(N \frac{\partial v}{\partial x} \right)^{-1} N \frac{\partial v}{\partial p} = C^x \frac{\partial v}{\partial p}. \quad (7.5)$$

Das Einsetzen von 7.5 in die Ableitung des Steady-State-Flusses nach den Parametern

$$\frac{\partial \tilde{\Psi}}{\partial p} = \frac{\partial v}{\partial p} + \frac{\partial v}{\partial x} \frac{\partial x}{\partial p}$$

liefert schließlich

$$\frac{\partial \tilde{\Psi}}{\partial p} = \left(I + \frac{\partial v}{\partial x} C^x \right) \frac{\partial v}{\partial p} = C^{\tilde{\Psi}} \frac{\partial v}{\partial p}, \quad (7.6)$$

wobei

$$C^x = - \left(N \frac{\partial v}{\partial x} \right)^{-1} N, \quad C^{\tilde{\Psi}} = \left(I + \frac{\partial v}{\partial x} C^x \right) \quad (7.7)$$

die sogenannten *Konzentrations-* (C^x) bzw. *Flusskontrollkoeffizienten* ($C^{\tilde{\Psi}}$) (engl.: species (flux) control coefficients) darstellen. Die Kontrollkoeffizienten repräsentieren somit ein Maß für die Fähigkeit der Reaktion j , die Spezieskonzentrationen x bzw. den Fluss $\tilde{\Psi}$ beeinflussen zu können. Enthält der Vektor p die Parameter p_i , welche jeweils in nur einer Reaktion auftreten (z. B. Geschwindigkeitskoeffizienten elementarer Reaktionen, Michaelis-Menten-Konstanten enzymatischer Reaktionen (vergleiche Kapitel 2)) mit

$$\frac{\partial v_i}{\partial p_i} \neq 0, \quad \frac{\partial v_i}{\partial p_j} = 0, \quad i \neq j,$$

so ist die Matrix $\partial v / \partial p$ invertierbar und mit 7.5 und 7.6 folgt

$$C^x = \frac{\partial x}{\partial p} \left(\frac{\partial v}{\partial p} \right)^{-1}, \quad C^{\tilde{\Psi}} = \frac{\partial \tilde{\Psi}}{\partial p} \left(\frac{\partial v}{\partial p} \right)^{-1}.$$

Die Linearisierung des Systems in der Nähe von Steady-State liefert

$$\frac{\partial x}{\partial p} \approx \frac{\Delta x}{\Delta p}, \quad \frac{\partial v}{\partial p} \approx \frac{\Delta v}{\Delta p}, \quad \frac{\partial \tilde{\Psi}}{\partial p} \approx \frac{\Delta \tilde{\Psi}}{\Delta p}. \quad (7.8)$$

Nach dem Einsetzen von 7.8 in 7.5 und 7.6 resultiert schließlich:

$$\Delta x \approx C^x \Delta v, \quad \Delta \tilde{\Psi} \approx C^{\tilde{\Psi}} \Delta v.$$

Oft werden in MCA die Kontrollkoeffizienten gemäß

$$\bar{C}_{ij}^x = \frac{v_j}{x_i} \frac{\partial x_i}{\partial v_j}, \quad \bar{C}_{ij}^{\tilde{\Psi}} = \frac{v_j}{\tilde{\Psi}_i} \frac{\partial \tilde{\Psi}_i}{\partial v_j} \quad (7.9)$$

skaliert (Fell [35]). Die skalierten Kontrollkoeffizienten 7.9 sind im Unterschied zu den "normalen" Koeffizienten 7.7 unabhängig von den gewählten Maßeinheiten.

Da sich die Standardtheorie der metabolischen Kontrollanalyse nur auf Systeme im Fließgleichgewicht beschränkt, wurden in der Vergangenheit einige Versuche unternommen, die Theorie zu verallgemeinern bzw. auf spezielle Dynamiken zu übertragen. Acerenza et al. führten in [1] eine zeitabhängige Definition der Kontrollkoeffizienten als relative Veränderung der Systemvariablen zum Zeitpunkt t nach einer Störung des Parametervektors zu einem früheren Zeitpunkt geteilt durch die relative Änderung der gestörten Parameter ein. Heinrich und Reder [50] erweiterten die Kontrollanalyse auf die zeitabhängigen Zustände in der Nähe eines stabilen Steady-State. Demin et al. führten in [25] die sogenannten Fourier-Kontrollkoeffizienten für die Interpretation der Sensitivitäten beliebiger periodischer Systeme. Eine zeitabhängige Erweiterung der metabolischen Kontrollanalyse auf beliebige Dynamiken wurde von Ingalls und Sauro in [55] vorgeschlagen.

Im nächsten Abschnitt findet sich die Erweiterung der MCA auf beliebige Nicht-Steady-State-Trajektorien unter der Annahme eines im Sinne der Erhaltungsgrößen reduzierten Systems. Nachfolgend werden die Kontrollkoeffizienten unter dem Aspekt ihrer möglichen Berechnung hergeleitet.

7.2 Kontrollkoeffizienten für transiente Dynamiken

Gegeben sei das Anfangswertproblem

$$\dot{x} = Nv(t, x(t), p), \quad x(t_0) = x_0$$

mit der Lösung

$$x(t) = x(t; t_0, x_0, p_0),$$

wobei p_0 dem Parametervektor p zum Zeitpunkt t_0 entspricht. Der zeitabhängige Fluss $\Psi(t)$ sei definiert als

$$\Psi(t) = v(t, x(t), p_0). \quad (7.10)$$

Eine Störung Δp des Parameters p_0 verursacht zum Zeitpunkt $t \geq t_0 \geq 0$ eine Abweichung

$$\Delta\Psi(t) = v(t, x(t), p_0 + \Delta p) - v(t, x(t), p_0)$$

vom ursprünglichen Fluss 7.10. In linearer Näherung ergibt sich somit:

$$\Delta\Psi(t) = \frac{v(t, x(t), p_0 + \Delta p) - v(t, x(t), p_0)}{\Delta p} \Delta p \approx \left. \frac{\partial\Psi}{\partial p}(t) \right|_{p=p_0} \Delta p. \quad (7.11)$$

Nach der Kettenregel für die Differentiation gilt:

$$\left. \frac{\partial\Psi}{\partial p}(t) \right|_{p=p_0} = \left(\frac{\partial v}{\partial x}(t) \frac{\partial x}{\partial p}(t) + \frac{\partial v}{\partial p}(t) \right) \Big|_{p=p_0}, \quad (7.12)$$

wobei die Auswertung der Ableitungen an der Stelle $p = p_0$ erfolgt. $v(t)$ steht hier in der vereinfachten Schreibweise für $v(t, x(t), p_0)$. Andererseits gilt 7.11 für $t = t_0$. Mit der Kettenregel 7.12 und $\partial x(t_0)/\partial p = 0$ vereinfacht sich die Sensitivität des Flusses zum Zeitpunkt t_0 zu den sogenannten "lokalen" Sensitivitäten der Reaktionen

$$\frac{\partial\Psi}{\partial p}(t_0) = \frac{\partial v}{\partial p}(t_0).$$

Die Wahl von Parameter p_j , $j = 1, \dots, m$, die eindeutig den Reaktionen zugeordnet werden können (z. B. Geschwindigkeitskoeffizienten einzelner Reaktionen oder Michaelis-Menten-Konstanten enzymatischer Reaktionen), garantiert die Invertierbarkeit der Matrix $\partial\Psi(t_0)/\partial p$, so dass gilt:

$$\Delta p \approx \left(\left. \frac{\partial\Psi}{\partial p}(t_0) \right|_{p=p_0} \right)^{-1} \Delta\Psi(t_0). \quad (7.13)$$

Nach dem Einsetzen von 7.13 in die Gleichung 7.11 ergibt sich:

$$\Delta\Psi(t) \approx \left. \frac{\partial\Psi}{\partial p}(t) \right|_{p=p_0} \left(\left. \frac{\partial\Psi}{\partial p}(t_0) \right|_{p=p_0} \right)^{-1} \Delta\Psi(t_0).$$

Die Matrix

$$C^\Psi(t, t_0) := \left. \frac{\partial\Psi}{\partial p}(t) \right|_{p=p_0} \left(\left. \frac{\partial\Psi}{\partial p}(t_0) \right|_{p=p_0} \right)^{-1} \quad (7.14)$$

beschreibt somit die Propagation der Flussstörung zum Zeitpunkt t_0 mit der Zeit.

Andererseits verursacht die Störung des Parametervektors p zum Zeitpunkt t_0 eine Abweichung

$$\Delta x(t) = x(t; t_0, x_0, p_0 + \Delta p) - x(t; t_0, x_0, p_0)$$

in den Spezieskonzentrationen zum Zeitpunkt t , die in linearer Näherung durch

$$\Delta x(t) = \frac{x(t; t_0, x_0, p_0 + \Delta p) - x(t; t_0, x_0, p_0)}{\Delta p} \Delta p \approx \left. \frac{\partial x}{\partial p}(t) \right|_{p=p_0} \Delta p$$

approximiert werden kann. Mit

$$\Delta v(t_0) \approx \left. \frac{\partial v}{\partial p}(t_0) \right|_{p=p_0} \Delta p$$

folgt schließlich

$$\Delta x(t) \approx \left. \frac{\partial x}{\partial p}(t) \right|_{p=p_0} \left(\left. \frac{\partial v}{\partial p}(t_0) \right|_{p=p_0} \right)^{-1} \Delta v(t_0).$$

Die invertierbare Matrix $\partial v(t_0)/\partial p$ beschreibt dabei die ‘lokalen’ Sensitivitäten bezüglich der Parameterstörungen aus 7.12. Infolgedessen sind die Kontrollkoeffizienten für Spezieskonzentrationen definiert als:

$$C^x(t, t_0) := \left. \frac{\partial x}{\partial p}(t) \right|_{p=p_0} \left(\left. \frac{\partial v}{\partial p}(t_0) \right|_{p=p_0} \right)^{-1}. \quad (7.15)$$

Die skalierten Versionen der zeitabhängigen Kontrollkoeffizienten werden ähnlich zum Steady-State-Fall 7.9 gebildet:

$$\bar{C}_{ij}^x(t, t_0) = \frac{v_j(t_0)}{x_i(t)} C_{ij}^x(t, t_0), \quad \bar{C}_{ij}^\Psi(t, t_0) = \frac{v_j(t_0)}{\Psi_i(t)} C_{ij}^\Psi(t, t_0). \quad (7.16)$$

7.3 Analyse der Flusskontrollkoeffizienten

Die Flusskontrollkoeffizienten $C_{ij}^\Psi(t, t_0)$ bzw. ihre skalierten Werte $\bar{C}_{ij}^\Psi(t, t_0)$ beschreiben die gegenseitigen Beziehungen der Flüsse in einem (bio)chemischen Reaktionsnetzwerk. Weichen die Kontrollkoeffizienten sehr stark von Null ab, so besteht eine starke Kopplung zwischen den korrespondierenden Flüssen. Insbesondere entkoppelt ein Fluss v_j auf dem betrachteten Intervall $[t_0, t]$ von den anderen Flüssen, wenn $\bar{C}_{ij}^\Psi(t, t_0) = 0$ für alle $i = 1, \dots, m$ gilt. Zur Identifizierung der Flüsse, deren Störungen sich sehr stark auf die Entwicklung der Systemdynamik auswirken, müssen daher die Flusskontrollkoeffizienten analysiert werden.

Für diese Zwecke können z.B. Methoden der multivariaten Datenanalyse (Everitt und Dunn [32], Fahrmeir [33]) eingesetzt werden. Dazu müssen die Einträge in den Zeilen der Matrix $\bar{C}^\Psi(t, t_0)$ als Datenpunkte betrachtet werden, die sich in m Merkmalen voneinander unterscheiden. Die Messwerte der Merkmale stehen in den Spalten der Matrix. Merkmal $j = 1, \dots, m$ beschreibt dabei die Auswirkungen der Störung des j -ten Flusses auf andere Flüsse bzw. auf sich selbst. Das Ziel ist es, die Merkmale zu identifizieren, deren Messwerte am stärksten bzw. am wenigsten von Null abweichen.

Im Folgenden findet sich eine kurze an das Lehrbuch von M. Falk et al. [34] anlehende Einführung in ein Verfahren der multivariaten Datenanalyse, in die sogenannte *Hauptkomponentenanalyse*, welche später bei der Auswertung der Flusskontrollkoeffizienten eingesetzt wird.

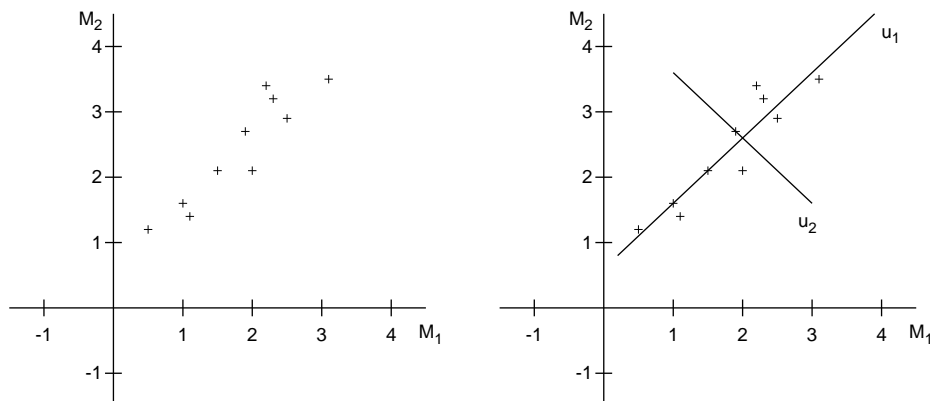


Abbildung 7.1: *Links*: Scatterplot mit zweidimensionalen Datenpunkten; *rechts*: Scatterplot mit zweidimensionalen Datenpunkten und eingezeichneten Hauptachsen u_1 , u_2 .

7.3.1 Hauptkomponentenanalyse

Die Anfang des 20. Jahrhunderts von Pearson entwickelte Hauptkomponentenanalyse (*engl.*: principal component analysis, PCA) zählt zu den ältesten Verfahren der multivariaten Datenanalyse. Geht man von c Objekten (Messungen) aus, an denen jeweils m Merkmale gemessen wurden, so ist die Aufgabe der Hauptkomponentenanalyse, $r \leq m$ neue Variablen (Hauptkomponenten) so zu bestimmen, dass mit ihrer Hilfe möglichst gut die Merkmale der Objekte bzw. der Messungen wiedergegeben werden.

7.3.1.1 Hauptkomponenten in \mathbb{R}^2

Um die Hauptkomponenten geometrisch zu interpretieren, sei zunächst ein zweidimensionaler Fall mit c Datenpunkten $X_1, \dots, X_c \in \mathbb{R}^2$ betrachtet. Abbildung 7.1 zeigt links einen Scatterplot mit den zweidimensionalen Datenpunkten. Offensichtlich besitzt dieser Datensatz eine Hauptrichtung $u_1 \in \mathbb{R}^2$, in welche die Streuung der Daten um ihren Mittelwert maximal wird, und eine weitere zu u_1 senkrechte Richtung $u_2 \in \mathbb{R}^2$ mit einer kleinen Streuung. Im Folgenden sollen die beiden Richtungen präzisiert werden.

Gesucht ist zunächst der Vektor $u_1 \in \mathbb{R}^2$ mit der Länge Eins, in dessen Richtung die Streuung der Daten am größten ist bzw. für den die auf die Achse $\{\alpha u_1 : \alpha \in \mathbb{R}\}$ projizierten Daten mit

$$\alpha_i := u_1^T X_i, \quad i = 1, \dots, c$$

eine maximale *Streuung* bezüglich des arithmetischen Mittels der Projektionen

besitzen:

$$\frac{1}{c-1} \sum_{i=1}^c (\alpha_i - \bar{\alpha})^2 = \frac{1}{c-1} \sum_{i=1}^c (u_1^T X_i - u_1^T \bar{X})^2 = \frac{1}{c-1} \max_{u \in \mathbb{R}^2, \|u\|=1} \sum_{i=1}^c (u^T (X_i - \bar{X}))^2. \quad (7.17)$$

$\bar{\alpha} \in \mathbb{R}$ stellt dabei das *arithmetische Mittel* der α_i und $\bar{X} \in \mathbb{R}^2$ ist der Mittelwertsvektor zu den Datenpunkten X_1, \dots, X_c :

$$\bar{\alpha} = \frac{1}{c} \sum_{i=1}^c \alpha_i, \quad \bar{X} = \frac{1}{c} \sum_{i=1}^c X_i \quad \text{mit} \quad \bar{X}_j = \frac{1}{c} \sum_{i=1}^c X_{ij}.$$

Offensichtlich wird u_1 durch die Lösung von 7.17 eindeutig bestimmt. Die zweite Hauptrichtung $u_2 \in \mathbb{R}^2$ mit $\|u_2\| = 1$ lässt sich durch die Tatsache, dass $u_2^T u_1 = 0$ gilt, eindeutig bestimmen. Somit resultieren zwei neue Variablen

$$Z_1(Y) := u_1^T (Y - \bar{X}), \quad Z_2(Y) := u_2^T (Y - \bar{X}), \quad Y \in \mathbb{R}^2.$$

Diese Variablen heißen *erste* und *zweite Hauptkomponente* zu X_1, \dots, X_c . Die Abbildung

$$Z(Y) := \begin{pmatrix} Z_1(Y) \\ Z_2(Y) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} u_1^T (Y - \bar{X}) \\ u_2^T (Y - \bar{X}) \end{pmatrix}, \quad Y \in \mathbb{R}^2$$

wird als *Hauptkomponententransformation*, welche der aus der linearen Algebra bekannten *Hauptachsentransformation* entspricht, bezeichnet. Der Vektor $Z(Y)$ gibt dabei die Koordinaten des Punktes Y bezüglich des gedrehten und um \bar{X} verschobenen Koordinatensystems in \mathbb{R}^2 an. Die Achsen des transformierten Koordinatensystems zeigen in die Richtungen der Vektoren u_1 und u_2 .

Ist nun die Streuung von X_1, \dots, X_c in Richtung der zweiten Hauptrichtung u_2 klein – mit

$$\frac{1}{c-1} \sum_{i=1}^c Z_2(X_i)^2 = \frac{1}{c-1} \sum_{i=1}^c (u_2^T (X_i - \bar{X}))^2 \approx 0,$$

so verschwindet die zweite Koordinate in Richtung des Vektors u_2 . Daraufhin liegen alle Datenpunkte $X_1, \dots, X_c \in \mathbb{R}^2$ annähernd auf der Geraden $\{\bar{X} + \alpha u_1 : \alpha \in \mathbb{R}\}$. Auf diese Weise wurde die Anzahl der Merkmale, die zur Beschreibung der Daten erforderlich sind, auf eine reduziert.

Abbildung 7.1 zeigt rechts eine Punktwolke mit den eingezeichneten Hauptkomponenten. Sie stellen die neuen Achsen des transformierten Koordinatensystems dar, dessen Ursprung im arithmetischen Mittel \bar{X} der Daten liegt. Es ist offensichtlich, dass in die Richtung der ersten Hauptkomponente u_1 die Streuung der Daten um ihren Mittelwert am größten ist.

7.3.1.2 Hauptkomponenten in \mathbb{R}^m

Im Falle eines m -dimensionalen Raumes wird von c Objekten $X_1, \dots, X_c \in \mathbb{R}^m$ ausgegangen, für die jeweils Messungen zu m Kriterien existieren. Aus statistischer Sicht wird der lineare Zusammenhang zweier Größen durch die *Kovarianz* beschrieben, deren empirische Darstellung in Matrixschreibweise lautet:

$$S := \frac{1}{c-1} \sum_{i=1}^c (X_i - \bar{X})(X_i - \bar{X})^T$$

mit $S \in \mathbb{R}^{m \times m}$. Aufgrund der Definition ist die Matrix S symmetrisch und positiv semidefinit. Daher ist sie vollständig diagonalisierbar und besitzt m nichtnegative Eigenwerte $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_m \geq 0$ mit den korrespondierenden orthonormierten Eigenvektoren u_i , $i = 1, \dots, m$, die in der Matrix $U \in \mathbb{R}^{m \times m}$ zusammengefasst sind. Als Konsequenz lässt sich die Matrix S wie folgt diagonalisieren:

$$U^T S U = D \iff S = U D U^T. \quad (7.18)$$

Die Matrix $D \in \mathbb{R}^{m \times m}$ hat dabei eine Diagonalgestalt mit den Eigenwerten auf der Diagonale.

Im Folgenden soll gezeigt werden, dass Eigenvektoren der Matrix S die Hauptrichtungen der Punktwolke $\{X_i \in \mathbb{R}^m : i = 1, \dots, c\}$ in \mathbb{R}^m darstellen. Dazu definieren wir zunächst die Hauptkomponenten als neue Achsen des transformierten Koordinatensystems.

Definition 7.1 *Die Variable*

$$Z_j(Y) := u_j^T (Y - \bar{X}), \quad Y \in \mathbb{R}^m, \quad j = 1, \dots, m$$

heißt j -te **Hauptkomponente** zu $X_1, \dots, X_c \in \mathbb{R}^m$ und die Abbildung

$$Z(Y) := \begin{pmatrix} Z_1(Y) \\ \vdots \\ Z_m(Y) \end{pmatrix} = U^T (Y - \bar{X}), \quad Y \in \mathbb{R}^m$$

heißt **Hauptkomponenten-** oder **Hauptachsentransformation**.

Die Hauptkomponententransformation $Z(Y)$ eines Vektors $Y \in \mathbb{R}^m$ gibt die Koordinaten von Y im transformierten Koordinatensystem an. Der folgende Satz beschreibt einige nützliche Eigenschaften der Hauptkomponenten:

Satz 7.1 Für die Hauptkomponenten zu $X_1, \dots, X_c \in \mathbb{R}^m$ gilt

$$(i) \frac{1}{c} \sum_{i=1}^c Z_j(X_i) = 0, \quad j=1, \dots, m \quad (\text{Mittelwert der } X_i \text{ bezüglich des transformierten Koordinatensystems}),$$

$$(ii) \frac{1}{c-1} \sum_{i=1}^c Z_j^2(X_i) = \lambda_j, \quad j=1, \dots, m, \quad (\text{Varianz der } X_i \text{ bezüglich des transformierten Koordinatensystems})$$

$$(iii) \frac{1}{c-1} \sum_{i=1}^c Z_j(X_i) Z_k(X_i) = 0, \quad j, k=1, \dots, m, \quad j \neq k \quad (\text{Kovarianz der } X_i \text{ bezüglich des transformierten Koordinatensystems}),$$

$$(iv) \text{Spur}(S) = \sum_{j=1}^m \lambda_j,$$

$$(v) \det(S) = \prod_{j=1}^m \lambda_j.$$

Beweis: Siehe (Falk et al. [34]). □

Teil (ii) des Satzes 7.1 besagt, dass die Datenpunkte X_1, \dots, X_c bezüglich ihrer ersten Hauptkomponente die größte Streuung $\sqrt{\lambda_1}$ besitzen, die als Wurzel aus der Varianz definiert ist. Darüber hinaus gilt, dass die Daten bezüglich ihrer ersten Hauptkomponente die größte Streuung aus allen möglichen Richtungen $u \in \mathbb{R}^m$ haben, was im folgenden Satz ausgedrückt ist:

Satz 7.2 Für einen beliebigen Vektor $u \in \mathbb{R}^m$ der Länge Eins gilt

$$\frac{1}{c-1} \sum_{i=1}^c (u^T(X_i - \bar{X}))^2 \leq \lambda_1.$$

Beweis: Ein beliebiger Vektor $u \in \mathbb{R}^m$ mit $\|u\| = 1$ lässt sich als Linearkombination $u = \sum_{j=1}^m \beta_j u_j$ der orthonormierten Hauptrichtungen u_j darstellen. Wegen der Orthonormalität der u_j folgt für die Koeffizienten $\beta_j = u^T u_j$. Insbesondere gilt $1 = u^T u = \sum_{j=1}^m \beta_j^2$. Die Darstellung 7.18 liefert schließlich:

$$\begin{aligned} \frac{1}{c-1} \sum_{i=1}^c (u^T(X_i - \bar{X}))^2 &= \frac{1}{c-1} \sum_{i=1}^c (u^T(X_i - \bar{X}))((X_i - \bar{X})^T u) = u^T S u \\ &= u^T U D U^T u = (u^T U) D (u^T U)^T \\ &= (\beta_1, \dots, \beta_m) D (\beta_1, \dots, \beta_m)^T = \sum_{j=1}^m \beta_j^2 \lambda_j \\ &\leq \sum_{j=1}^m \beta_j^2 \lambda_1 = \lambda_1. \end{aligned} \quad \square$$

Der folgende Satz zeigt, dass die Daten bezüglich ihrer k -ten Hauptkomponente die größte Streuung aus allen möglichen Richtungen u , die auf den ersten $k - 1$ Hauptrichtungen u_1, \dots, u_{k-1} , $k = 2, \dots, m$ senkrecht stehen, besitzen.

Satz 7.3 Für einen beliebigen Vektor $u \in \mathbb{R}^m$ der Länge Eins mit $u^T u_j = 0$ für $j = 1, \dots, k - 1$, $k \geq 2$ gilt

$$\frac{1}{c-1} \sum_{i=1}^c (u^T (X_i - \bar{X}))^2 \leq \lambda_k.$$

Beweis: Wird der Vektor u als Linearkombination $u = \sum_{j=1}^m \beta_j u_j$ der Hauptrichtungen dargestellt, mit $\beta_j = u^T u_j = 0$, $j = 1, \dots, k - 1$, so folgt

$$\frac{1}{c-1} \sum_{i=1}^c (u^T (X_i - \bar{X}))^2 = \sum_{j=1}^m \beta_j^2 \lambda_j = \sum_{j=k}^m \beta_j^2 \lambda_j \leq \sum_{j=k}^m \beta_j^2 \lambda_k = \lambda_k.$$

□

7.3.1.3 Reduktion der Datendimension

Für die Bestimmung der Hauptkomponenten müssen also Eigenwerte und die zugehörigen Eigenvektoren der Matrix S bestimmt werden. Ist ein Eigenwert λ_{r+1} sehr klein, so streuen laut Satz 7.1 (i), (ii) die Hauptkomponenten $Z_j(X_i)$, $i = 1, \dots, c$, $j = r + 1, \dots, m$ nur wenig um Null. Bezüglich des transformierten Koordinatensystems liegen dann die letzten $m - r$ Koordinaten der Punkte X_i nahe bei Null und können ohne wesentlichen Informationsverlust vernachlässigt werden. Die Datensätze X_i werden dabei durch r Hauptkomponenten mit den größten Eigenwerten $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_r$ dargestellt.

Die Anzahl der benötigten Hauptkomponenten kann mittels des prozentuellen Beitrages der r potenziellen Hauptkomponenten mit den größten Eigenwerten zu der sogenannten *Gesamtvariation*, die als Spur der Matrix S (Satz 7.1 (iv)) definiert ist, bestimmt werden. Es wird das kleinste r genommen, bei dem die Relation

$$\frac{\sum_{i=1}^r \lambda_i}{\sum_{i=1}^m \lambda_i} 100\% \quad (7.19)$$

die gewünschte Prozentzahl überschreitet. Ist der Rang von S gleich r , so erklären die ersten r Hauptkomponenten 100% der Gesamtvariation.

7.3.2 Hauptkomponentenanalyse der Flusskontrollmatrizen

Im folgenden Abschnitt wird die Hauptkomponentenanalyse auf die Flusskontrollmatrizen angewandt. Auf diese Weise sollen diejenigen Flüsse identifiziert werden,

die am stärksten das Reaktionsnetzwerk beeinflussen bzw. auf die Störungen anderer Flüsse reagieren. Dazu wird das gesamte Simulationsintervall $[0, t_{max}]$ in $\rho \in \mathbb{N}$ Bereiche mit der Länge $T = \frac{t_{max}}{\rho}$ unterteilt. Die Berechnung nur einer Sensitivitätsmatrix $\overline{C}^\Psi((k-1)T, kT)$, $k = 1, \dots, \rho$ pro Intervall würde zu einem Informationsverlust bezüglich der Fortpflanzung der Flussstörungen im Inneren der Intervalle führen. Dies wird durch die Definition zusätzlicher $q+1$ Punkte

$$(k-1)T := t_0 < t_1 < \dots < t_q =: kT$$

und die Berechnung q skaliert Flusskontrollmatrizen $\overline{C}^\Psi(t_i, t_0)$, $i = 1, \dots, q$ für jedes Intervall $[(k-1)T, kT]$ verhindert. Der Abstand $\Delta t_i = t_i - t_{i-1}$ ist dabei für alle $i = 1, \dots, q$ gleich groß.

Um sowohl den positiven als auch den negativen Effekt der Flussstörungen im Sinne der Flussvergrößerung bzw. Flussverkleinerung zum späteren Zeitpunkt in der Analyse zu berücksichtigen, werden die Absolutbeträge der Flusskontrollkoeffizienten betrachtet, die gemeinsam eine große Matrix $C^k \in \mathbb{R}^{qm \times m}$ bilden

$$C^k := \begin{pmatrix} |\overline{C}^\Psi(t_1, t_0)| \\ |\overline{C}^\Psi(t_2, t_0)| \\ \vdots \\ |\overline{C}^\Psi(t_q, t_0)| \end{pmatrix}.$$

Die Einträge in den Zeilen der Matrix C^k können als Datenpunkte X_i , $i = 1, \dots, qm$ aufgefasst werden, die sich in m Merkmalen voneinander unterscheiden. Die Messwerte der Merkmale stehen in den Spalten der Matrix C^k . Merkmal $j = 1, \dots, m$ beschreibt dabei die Auswirkungen der Störung des j -ten Flusses auf andere Reaktionsflüsse.

Wendet man die Hauptkomponentenanalyse auf die Matrix C^k an, so wird das ursprüngliche m -dimensionale Koordinatensystem mit den Merkmalsachsen M_1, \dots, M_m in die Richtung der Hauptkomponenten gedreht und um den Erwartungswert $\overline{X} \in \mathbb{R}^m$ verschoben. Dabei analysiert man die Streuung der Datenpunkte um den arithmetischen Erwartungswert \overline{X} . Das Ziel dieser Arbeit ist aber vielmehr, die Abweichung der Datenpunkte vom Ursprung des ursprünglichen Koordinatensystems zu erfassen.

Beispiel 7.1 Gegeben sei folgende Flusskontrollmatrix

$$C^k = \begin{pmatrix} 30 & 0.1 \\ 30 & 0 \\ 30 & 0.4 \\ 30 & 0.3 \end{pmatrix}$$

mit $\rho = q = 2$ und $\overline{X} = (30, 0.2)^T$. An den großen Matrixeinträgen der ersten Spalte lässt sich erkennen, dass der Einfluss des ersten Flusses (erste Spalte) auf

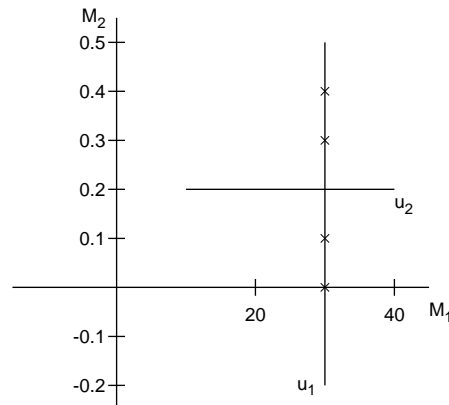


Abbildung 7.2: Datenpunkte aus Beispiel 7.1 und ihre Hauptkomponenten im zweidimensionalen Koordinatensystem mit den Merkmalsachsen M_1 und M_2 .

das Reaktionsnetzwerk viel größer als der Einfluss des zweiten Flusses (zweite Spalte) ist. Allerdings streuen die Punkte in Richtung des zweiten Merkmals (zweite Spalte) stärker. Die Eigenwertanalyse der Kovarianzmatrix

$$S = \frac{1}{3} \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ -0.1 & -0.2 & 0.2 & 0.1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 & -0.1 \\ 0 & -0.2 \\ 0 & 0.2 \\ 0 & 0.1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 1/3 \end{pmatrix}$$

liefert nämlich $\lambda_1 = 1/3$ bzw. $\lambda_2 = 0$ mit den zugehörigen Eigenvektoren $u_1 = (0, 1)^T$ bzw. $u_2 = (1, 0)^T$. Abbildung 7.2 zeigt ein Koordinatensystem mit den Datenpunkten und den Hauptkomponenten in die Richtungen der Eigenvektoren. Gemäß den Eigenwerten kann also die Anzahl der Hauptkomponenten ohne Informationsverlust auf Eins reduziert werden. Die Richtung u_1 mit der größten Abweichung der Datenpunkte von ihrem Erwartungswert zeigt in die Richtung des Merkmals M_2 .

Beispiel 7.1 macht deutlich, dass eine Anwendung der Hauptkomponentenanalyse auf die Flusskontrollmatrix C^k zu fehlerhaften Interpretationen führen kann. Obwohl eine Störung des ersten Flusses sich viel stärker auf das gesamte Reaktionsnetzwerk auswirkt, kann gemäß der Eigenwertanalyse diese Richtung im transformierten Koordinatensystem ohne wesentlichen Informationsverlust vernachlässigt werden. Der Grund für diesen Widerspruch ist die im Rahmen der Transformation durchgeführte Verschiebung des Koordinatensystems. Es werden Abweichungen der Punkte von ihrem arithmetischen Erwartungswert untersucht, der nicht zwangsläufig dem Nullvektor entspricht. Um die Streuung der Datenpunkte um den Ursprung zu untersuchen, müssen vorhandene Daten so erweitert werden, dass der neue Mittelwertsvektor dem Nullvektor entspricht. Dabei darf

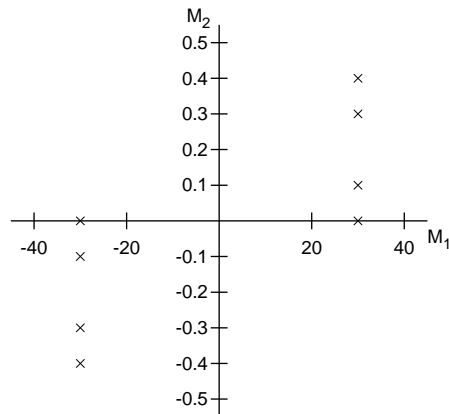


Abbildung 7.3: Datenpunkte aus Beispiel 7.2 im zweidimensionalen Koordinatensystem mit den Merkmalsachsen M_1 und M_2 .

aber keine Information verloren gehen. Für diesen Zweck spiegeln wir die vorhandenen Datenpunkte an allen Koordinatenachsen und erweitern die Matrix C^k um weitere qm Punkte

$$\tilde{C}^k := \begin{pmatrix} C^k \\ -C^k \end{pmatrix}.$$

Die resultierende Matrix $\tilde{C}^k \in \mathbb{R}^{2qm \times m}$ enthält demnach die Datenpunkte $X_i \in \mathbb{R}^m$, $i = 1, \dots, 2qm$ mit dem Erwartungswert $\bar{X} = 0$. Im folgenden Beispiel wird dieses Verfahren an der Flusskontrollmatrix aus Beispiel 7.1 demonstriert.

Beispiel 7.2 Die Flusskontrollmatrix C^k aus Beispiel 7.1 wird um vier weitere Datenpunkte zu

$$\tilde{C}^k = \begin{pmatrix} 30 & 30 & 30 & 30 & -30 & -30 & -30 & -30 \\ 0.1 & 0 & 0.4 & 0.3 & -0.1 & 0 & -0.4 & -0.3 \end{pmatrix}^T$$

erweitert. Die anschließende Hauptkomponentenanalyse der neuen Matrix \tilde{C}^k liefert die Kovarianzmatrix

$$S = \frac{1}{7} \left(\tilde{C}^k \right)^T \tilde{C}^k = \frac{1}{7} \begin{pmatrix} 7200 & 48 \\ 48 & 0.52 \end{pmatrix}$$

mit den Eigenwerten $\lambda_1 = 1028.56$ und $\lambda_2 = 0.03$ sowie den korrespondierenden Eigenvektoren $u_1 = (-1, -0.01)^T$, $u_2 = (0.01, -1)^T$. In diesem Fall entspricht die Hauptkomponente mit dem größten Eigenwert annähernd der Achse M_1 mit dem größten Störungseffekt. Abbildung 7.3 zeigt das zweidimensionale Koordinatensystem mit den Datenpunkten der Matrix C^k im ersten Quadranten und den zusätzlichen negativen Punkten der Matrix C^k im dritten Quadranten. Die Hauptkomponenten entsprechen approximativ den Achsen des ursprünglichen Koordinatensystems.

Eine andere Betrachtungsweise bietet die Matrix $R^k \in \mathbb{R}^{qm \times m}$

$$R^k = \begin{pmatrix} R_1^k \\ R_2^k \\ \vdots \\ R_q^k \end{pmatrix} := \begin{pmatrix} (|\bar{C}^\Psi(t_1, t_0)|)^T \\ (|\bar{C}^\Psi(t_2, t_0)|)^T \\ \vdots \\ (|\bar{C}^\Psi(t_q, t_0)|)^T \end{pmatrix},$$

die sich aus den transformierten Flusskontrollmatrizen zusammensetzt. In diesem Fall unterscheiden sich die in den Zeilen stehenden Datenpunkte $X_i \in \mathbb{R}^m$, $i = 1, \dots, qm$ in m anderen Merkmalen voneinander. Das Merkmal $j = 1, \dots, m$ beschreibt das Verhalten des Flusses v_j gegenüber den Störungen der Reaktionsflüsse zum Zeitpunkt t_0 . Die erweiterte Variante der Matrix R^k ist gegeben durch

$$\tilde{R}^k := \begin{pmatrix} R^k \\ -R^k \end{pmatrix}$$

mit $\tilde{R}^k \in \mathbb{R}^{2qm \times m}$. Die Analyse der Hauptkomponenten der Datenmenge \tilde{R}^k liefert demnach die Richtungen im m -dimensionalen Raum, in welche die Streuung der Punkte um den Erwartungswert $\bar{X} = 0$ stattfindet. Dabei deuten die zugehörigen Eigenwerte auf die Größe der Streuungen. Werden zusätzlich die Diagonalen der einzelnen Matrizen R_i^k , $i = 1, \dots, q$ gleich Null gesetzt, d. h.:

$$\bar{C}_{jj}^\Psi(t_i, t_0) := 0, \quad j = 1, \dots, m, \quad i = 1, \dots, q, \quad (7.20)$$

so wird der Einfluss des Flusses j auf sich selbst vernachlässigt und nur das Verhalten des Flusses v_j gegenüber den Störungen anderer Reaktionsflüsse betrachtet.

Die Richtungen der Hauptkomponenten entsprechen meistens nicht exakt den Merkmalsachsen des Koordinatensystems, sondern den geeigneten Linearkombinationen. Demnach müssen Ergebnisse der Hauptkomponentenanalyse der Matrizen \tilde{C}^k und \tilde{R}^k auf die Merkmale der Datenpunkte übertragen werden. Dies erfolgt mit Hilfe der relativen Beiträge der Merkmalsachsen zu den ersten r Hauptkomponenten bezüglich der größten Streuung

$$r_i^{\text{imp}} := \frac{\|p_i^{\text{imp}}\|}{\|p_i^{\text{imp}}\| + \|p_i^{\text{unimp}}\|}, \quad i = 1, \dots, m \quad (7.21)$$

und den übrigen $m - r$ Hauptkomponenten bezüglich der kleinsten Streuung der Daten

$$r_i^{\text{unimp}} := \frac{\|p_i^{\text{unimp}}\|}{\|p_i^{\text{imp}}\| + \|p_i^{\text{unimp}}\|}, \quad i = 1, \dots, m \quad (7.22)$$

mit den Projektionen

$$p_i^{\text{imp}} := \sum_{j=1}^r u_{ij} u_j, \quad p_i^{\text{unimp}} := \sum_{j=r+1}^m u_{ij} u_j, \quad i = 1, \dots, m$$

der Einheitsvektoren auf die von den Hauptkomponenten u_1, \dots, u_r und u_{r+1}, \dots, u_m aufgespannten Unterräume. u_{ij} bezeichnet dabei die i -te Komponente des Vektors u_j .

7.4 Algorithmus mit Beispielen

Nach einer detaillierten Einführung in die metabolische Kontrollanalyse sowie der Analyse der Hauptkomponenten der Flusskontrollmatrizen werden nun die einzelnen Schritte zur Analyse der gegenseitigen Flussbeziehungen in biochemischen Systemen algorithmisch zusammengefasst. Im Anschluss folgen numerische Resultate aus Anwendungen des ausführlich beschriebenen Algorithmus.

7.4.1 Algorithmische Realisierung

Die algorithmische Analyse (Algorithmus 7.1) der gegenseitigen Beziehungen der Flüsse erfolgt auf kleinen Zeitintervallen der Länge $T = \frac{t_{\max}}{\rho}$. Für jedes dieser Intervalle werden zunächst q Sensitivitätsmatrizen berechnet und anschließend die Hauptkomponentenanalyse der Sensitivitätsdaten durchgeführt.

Für die Festlegung der zu analysierenden Matrizen \tilde{C}^k und \tilde{R}^k sind die Sensitivitäten der Spezies bezüglich der Parameterstörungen erforderlich. Diese werden in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe der internen numerischen Differentiation (Bock [11]) berechnet, die innerhalb des Integrators DAESOL (Bauer et al. [7]) implementiert ist (vergleiche Kapitel 3.3). Mit 7.12 und 7.14 werden q Kontrollmatrizen $C^\Psi(iT/q)$, $i = 1, \dots, q$ ermittelt. Ihre gemäß 7.16 skalierten und in Absolutbeträge gesetzten Einträge bilden die große Matrix C^k . Die Datenmatrix R^k setzt sich aus den transponierten Kontrollmatrizen zusammen.

Nach einer Erweiterung der Daten um die negativen Matrizen C^k und R^k (Schritte 6 und 7) folgt die Analyse ihrer Hauptkomponenten. Dazu wird zunächst die Kovarianzmatrix S bezüglich \tilde{C}^k mittels einer in LAPACK (Anderson et al. [2]) implementierten Routine diagonalisiert und die kleinste Anzahl r der größten Eigenwerte bestimmt, deren Summe mindestens $TOL\%$ zu der Gesamtvariation beiträgt. Die dazu korrespondierenden Eigenvektoren u_1, \dots, u_r stellen die Hauptkomponenten dar. Die relativen Beiträge r_i^{imp} und r_i^{unimp} , $i = 1, \dots, m$ der Koordinatenachsen zu den r bzw. $m - r$ Eigenvektoren erlauben letztlich eine Aussage über die Auswirkungen der Flussstörungen auf die Systemdynamik.

Anschließend folgt eine Wiederholung der Schritte 9 bis 12 mit der Kovarianzmatrix S bezüglich \tilde{R}^k . Die Daten der Matrix S werden nach dem Verhalten der Flüsse gegenüber den Störungen anderer Reaktionsflüsse klassifiziert. Somit ermöglichen die relativen Beiträge r_i^{imp} zu den Hauptkomponenten der Matrix \tilde{R}^k eine Identifizierung der gegenüber den Störungen stabilen Flüsse.

Algorithmus 7.1

INPUT: Differentialgleichungssystem $\dot{x} = F(x) = Nv(x, p)$, $x \in \mathbb{R}^n$, $v(x) \in \mathbb{R}^m$,
 Startpunkt $x(t_{\text{start}})$, t_{max} , TOL , q , ρ
 $t := t_{\text{start}}$, $x(t) := x(t_{\text{start}})$, $T := \frac{t_{\text{max}}}{\rho}$, $k := 1$

While $k \leq \rho$ **Do**

1. Berechne $x(t + T)$, $\frac{\partial x}{\partial p}(t + iT/q)$ für $i = 1, \dots, q$
2. Berechne $\frac{\partial \Psi}{\partial p}(t + iT/q)$, $i = 1, \dots, q$ mit 7.12
3. Invertiere $\frac{\partial \Psi}{\partial p}(t)$
4. Berechne $C^\Psi(iT/q + t, t)$, $i = 1, \dots, q$ mit 7.14
5. Skalieren $C^\Psi(iT/q + t, t)$, $i = 1, \dots, q$ mit 7.16

$$6. \text{ Setze } C^k := \begin{pmatrix} |\bar{C}^\Psi(1T/q + t, t)| \\ |\bar{C}^\Psi(2T/q + t, t)| \\ \vdots \\ |\bar{C}^\Psi(T + t, t)| \end{pmatrix}, \tilde{C}^k := \begin{pmatrix} C^k \\ -C^k \end{pmatrix}$$

$$7. \text{ Setze } R^k := \begin{pmatrix} |\bar{C}^\Psi(1T/q + t, t)|^T \\ |\bar{C}^\Psi(2T/q + t, t)|^T \\ \vdots \\ |\bar{C}^\Psi(T + t, t)|^T \end{pmatrix}$$

$$\text{mit } \bar{C}_{jj}^\Psi(iT/q + t, t) = 0, i = 1, \dots, q, j = 1, \dots, m, \tilde{R}^k := \begin{pmatrix} R^k \\ -R^k \end{pmatrix}$$

8. Setze $S := \frac{1}{2qm-1}(\tilde{C}^k)^T \tilde{C}^k$
9. Berechne $U^T S U = D$
10. Sortiere Eigenwerte, so dass $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_m$
11. Berechne minimales r mit $\frac{\sum_{i=1}^r \lambda_i}{\sum_{i=1}^m \lambda_i} 100\% \geq TOL$
12. Berechne $r_i^{\text{imp}}, r_i^{\text{unimp}}$ für $i = 1, \dots, m$ mit 7.21, 7.22
13. Setze $S := \frac{1}{2qm-1}(\tilde{R}^k)^T \tilde{R}^k$
14. Wiederhole Schritte 9–12
15. Setze $t := t + T$, $x(t) := x(t + T)$, $k := k + 1$

Endwhile

Tabelle 7.1: Algorithmus zur stückweisen Analyse der gegenseitigen Beziehungen der Reaktionsflüsse.

7.4.2 Michaelis-Menten-System

Das Michaelis-Menten-System, das im Rahmen der Enzymkinetik bereits in Kapitel 2 eingeführt wurde, beschreibt eine enzymkatalysierte Reaktion des Substrats S zum Enzym-Substrat-Komplex, der in den Produkt P und das Enzym E zerfällt. Die zeitliche Änderung der Spezieskonzentrationen lässt sich durch folgendes zweidimensionales Differentialgleichungssystem beschreiben:

$$\dot{x} = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 \\ 1 & -1 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{pmatrix} \quad (7.23)$$

mit $x = (x_1, x_2)^T = ([S], [ES])^T$ und den Reaktionsgeschwindigkeiten oder den Flüssen

$$\begin{aligned} v_1 &= k_{+1}(E_{\text{total}} - x_2)x_1, \\ v_2 &= k_{-1}x_2, \\ v_3 &= k_2x_2. \end{aligned} \quad (7.24)$$

Die Summe $E_{\text{total}} = [E] + [ES]$ aus der Konzentration des freien Enzyms und der Konzentration des Enzyms im Enzym-Substrat-Komplex bleibt dabei immer konstant.

Der zeitliche Verlauf der Flüsse 7.24 ist in Abbildung 7.4 veranschaulicht. Für die numerische Simulation des ODE-Systems mit DAESOL (Bauer et al. [7])

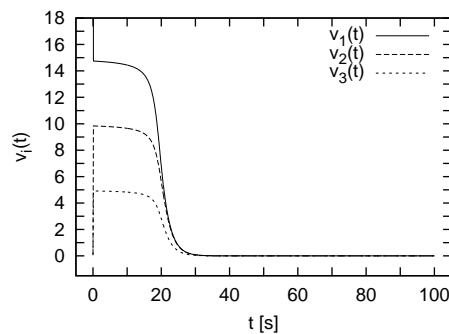


Abbildung 7.4: Numerische Simulation des Michaelis-Menten-Systems 7.23 mit DAESOL (Bauer et al. [7]).

wurden folgende Größen gewählt: $E_{\text{total}} = 10.0$, $k_{+1} = 1.0$, $k_{-1} = 1.0$, $k_2 = 0.5$, $x_1(0) = 100.0$, $x_2(0) = 0.1$.

Die numerischen Resultate des Algorithmus 7.1 sind in Abbildungen 7.5 und 7.6 dargestellt. Für die Analyse wurde ein Zeitraum zwischen 0 und 100 Sekunden gewählt mit $\rho = 20$ Teilintervallen der Länge $T = 5.0$ Sekunden und jeweils $q = 50$ Sensitivitätsmatrizen. Die Summe der Eigenwerte der benötigten Hauptkomponenten soll dabei mindestens 99% der Gesamtvariation betragen.

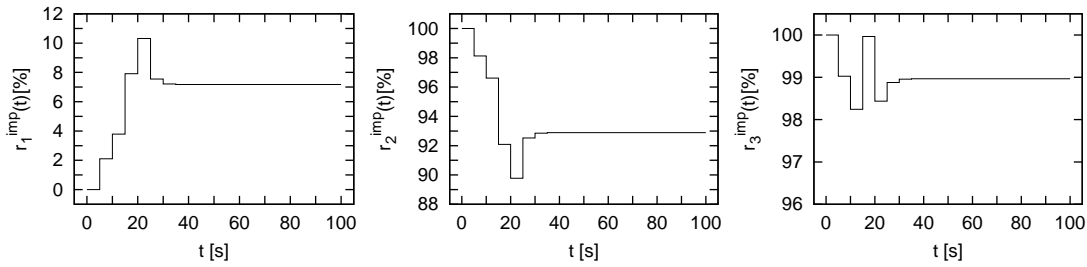


Abbildung 7.5: Relative Beiträge $r_i^{\text{imp}}(t)$ der Flüsse v_i , $i = 1, 2, 3$ in % zu den Hauptkomponenten der Datenmatrix \tilde{C}^k (Algorithmus 7.1 mit $T = 5.0$, $q = 50$ und 99% für 7.19).

Abbildung 7.5 (Mitte, rechts) zeigt, dass sich die Störungen von v_2 und v_3 sehr stark auf die Dynamik der Flüsse auswirken. Die Hauptkomponentenanalyse der Datenmatrix \tilde{C}^k ($k = 1, \dots, \rho$) ergab sehr hohe relative Beiträge der Merkmalsachsen M_2 und M_3 zu den Hauptkomponenten mit der größten Abweichung der Datenpunkte vom Ursprung. Die Merkmalsachsen M_j , $j = 1, 2, 3$ stellen in diesem Fall die Störungen der Flüsse v_j dar. Dies bedeutet, dass die größten Matrixeinträge \tilde{C}_{ij}^k , $i = 1, \dots, 2qm$, $j = 1, \dots, m$, $k = 1, \dots, \rho$ mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit mit den Flüssen v_2 und v_3 korrespondieren. Eine Störung dieser Flüsse wirkt sich sehr stark auf den dynamischen Verlauf anderer Reaktionsflüsse aus. Dagegen weist die Störung des ersten Flusses v_1 einen deutlich geringeren Einfluss mit $r_1^{\text{imp}} \approx 7\%$ auf (links in Abbildung 7.5).

Abbildung 7.6 zeigt ferner die relativen Beiträge der Merkmalsachsen M_j , $j = 1, 2, 3$ zu den Hauptkomponenten mit der größten Streuung. In diesem Fall entsprechen die Merkmalsachsen jedoch dem Verhalten der Flüsse v_j gegenüber den Störungen.

Analysiert wird dabei die Datenmatrix \tilde{R}^k , $k = 1, \dots, \rho$, deren Teilmatrizen \tilde{R}_i^k , $i = 1, \dots, 2qm$ auf den Diagonalen Nullen besitzen. Entsprechend Abbildung 7.6 scheinen die ersten zwei Flüsse v_1 und v_2 ziemlich stark auf die Störungen anderer

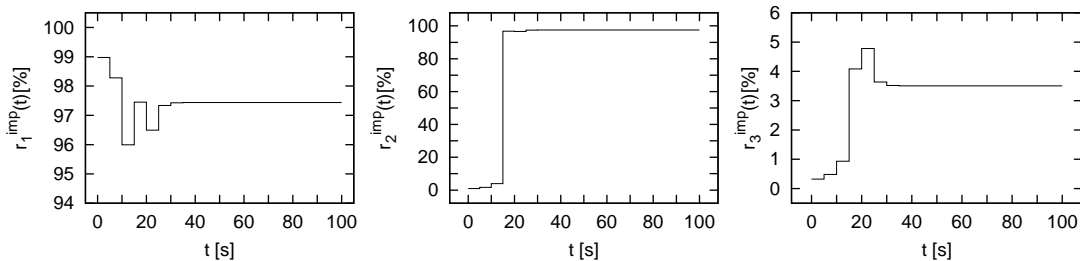


Abbildung 7.6: Relative Beiträge $r_i^{\text{imp}}(t)$ der Flüsse v_i , $i = 1, 2, 3$ in % zu den Hauptkomponenten der Datenmatrix \tilde{R}^k mit 7.20 (Algorithmus 7.1 mit $T = 5.0$, $q = 50$ und 99% für 7.19).

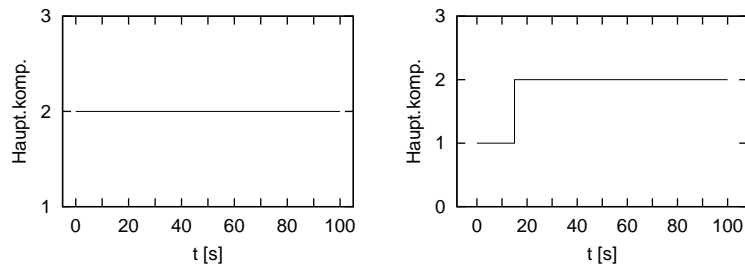


Abbildung 7.7: Anzahl der Hauptkomponenten mit der größten Streuung der Datenpunkte um den Ursprung für das Michaelis-Menten-Modell 7.23 (Algorithmus 7.1 mit $T = 5.0$, $q = 50$ und 99% für 7.19). *Links*: Analyse der Datenmatrix \tilde{C}^k ; *rechts*: Analyse der Datenmatrix \tilde{R}^k mit 7.20.

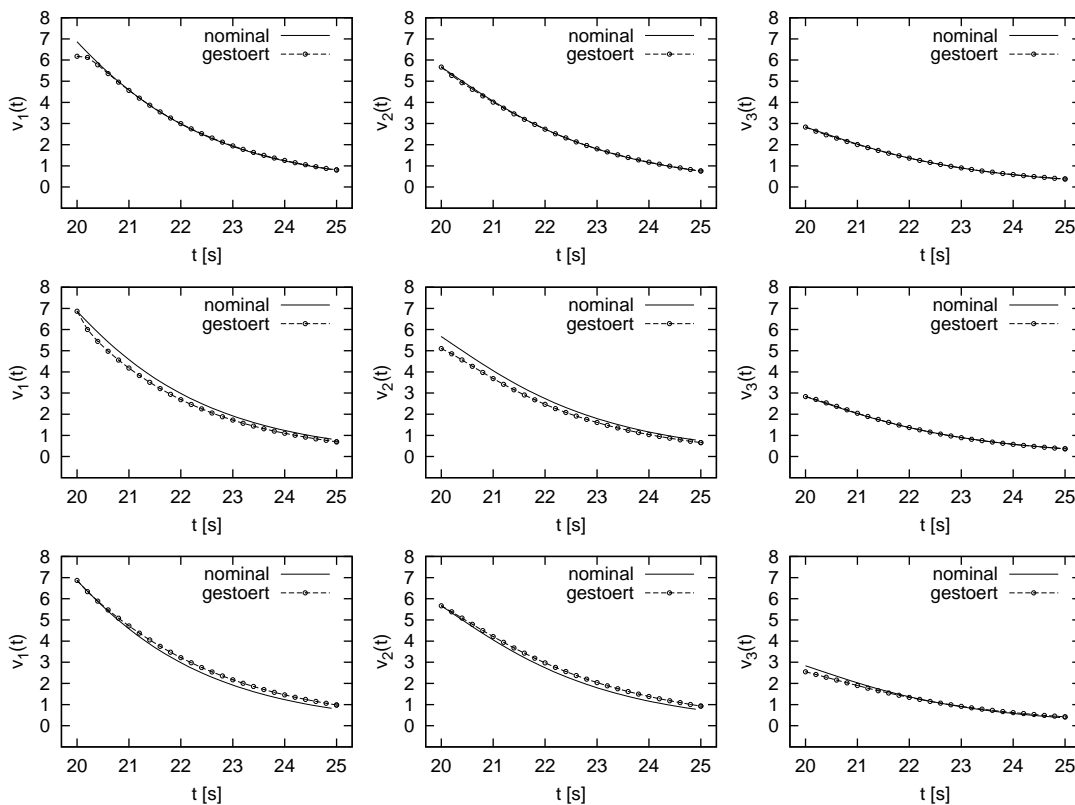


Abbildung 7.8: Entwicklung der nominalen Flüsse v_i , $i = 1, 2, 3$ des Michaelis-Menten-Systems 7.23 nach einer 10%-igen Störung des ersten Flusses v_1 (oben), zweiten Flusses v_2 (Mitte), dritten Flusses v_3 (unten) zum Zeitpunkt $t = 20$ s.

Flüsse zu reagieren. Für Fluss v_1 liegt der relative Beitrag r_1^{imp} bei 97% (links in Abbildung 7.6). Der Beitrag des zweiten Flusses v_2 steigt nach einer kurzen Phase auf nahezu 100% (mittlere Abbildung in 7.6). Der Fluss v_3 scheint dagegen nur sehr gering auf die Störungen anderer Flüsse zu reagieren. Sein Beitrag r_3^{imp} bleibt innerhalb des gesamten Simulationsintervalls mit maximal 5% relativ klein.

Die Anzahl der Hauptkomponenten bleibt bei der Analyse der Datenmatrix \tilde{C}^k während der gesamten Simulation konstant (links in Abbildung 7.7). Zwei Hauptkomponenten reichen aus, um die Datenpunkte ohne wesentlichen Informationsverlust zu beschreiben. Die Analyse der Datenmatrix \tilde{R}^k mit zusätzlichen Nulleinträgen auf der Diagonale gemäß 7.20 zeigte, dass in diesem Fall ebenfalls nach einer kurzen Initialphase zwei Variablen für die Beschreibung der Daten erforderlich sind (rechts in Abbildung 7.7).

Um diese Ergebnisse stichprobenartig zu validieren, werden im Zeitraum zwischen 20 und 25 Sekunden zusätzlich zu den nominalen Kurven der Flüsse ihre gestörten Lösungen simuliert (siehe Abbildung 7.8). Dazu werden zum Zeitpunkt $t = 20$ Sekunden die Startwerte der Flüsse mit Hilfe der entsprechenden Geschwindigkeitskoeffizienten um 10% gestört. Abbildung 7.8 stellt die nominalen und die gestörten Flusskurven gegenüber. Die i -te Reihe der Abbildung 7.8 zeigt die Auswirkungen der Störung des i -ten Flusses v_i , $i = 1, 2, 3$. Es fällt sofort auf, dass die Störung des ersten Flusses (erste Zeile in Abbildung 7.8) relativ schnell relaxiert und die nominalen Lösungen der Flüsse nicht wesentlich beeinflusst. Die Störungen der Flüsse v_2 und v_3 dagegen (zweite und dritte Zeile in Abbildung 7.8) wirken sich viel stärker auf die Netzwerkdynamik aus.

Die Spalten der Abbildung 7.8 stellen das Verhalten der Flüsse gegenüber den Flusstörungen dar. So reagiert z. B. der dritte Fluss (dritte Spalte) im Gegensatz zu den beiden anderen (erste und zweite Spalte) mit relativ kleinen Abweichungen von der Nominallösung. Dementsprechend fällt sein Beitrag zu den Hauptkomponenten der Datenmatrix \tilde{R}^k mit der zusätzlichen Bedingung 7.20 verhältnismäßig klein aus. Demnach spiegelt Abbildung 7.8 die Resultate der numerischen Analyse mit Algorithmus 7.1 wider.

7.4.3 Glykolyse

In diesem Kapitel werden die gegenseitigen Wechselwirkungen der Flüsse zweier unterschiedlicher Modelle für den Glukoseabbau in Hefe analysiert. Es handelt sich dabei um ein von Nielsen et al. [73] vorgeschlagenes Modell mit einem oszillierenden Verhalten und ein Modell von Teusink et al. [103], dessen numerische Lösungen sehr schnell ein Fließgleichgewicht erreichen.

Teusink-Modell

Die schematische Darstellung des Modells von Teusink et al. [103] kann der Abbildung 7.9 entnommen werden. Die Autoren von [103] entwickelten zunächst ein “nichtverzweigtes” Modell für die Glykolyse, das alle in Schema 7.9 dargestellten

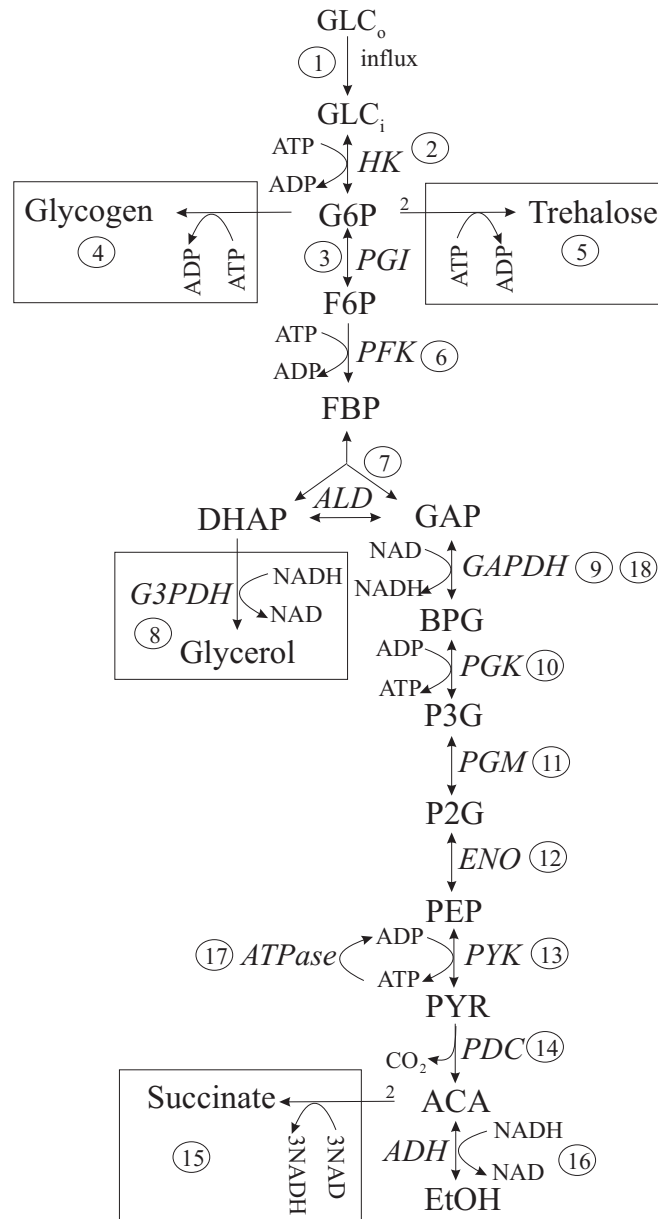


Abbildung 7.9: Schematische Darstellung des Glukoseabbaus in Hefe nach (Teusink et al. [103]). Glucose (GLC_i); Glucose-6-phosphat (G6P); Fructose-6-phosphat (F6P); Fructose-1,6-biphosphat (FBP); Glyceronphosphat (DHAP); Glycerinaldehyd-3-phosphat (GAP); 1,3-Biphosphoglycerat (BPG); 3-Phosphoglycerat (P3G); 2-Phosphoglycerat (P2G); Phosphoenolpyruvat (PEP); Pyruvat (PYR); Acetaldehyd (ACA); Ethanol (EtOH); Kohlenstoffdioxid (CO_2); Hexokinase (HK); Glucosephosphat-Isomerase (PGI); Phosphofruktokinase (PFK); Aldolase (ALD); Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH); Glycerol-3-phosphat-Dehydrogenase (G3PDH); Phosphoglycerat-Kinase (PGK); Phosphoglycerat-Mutase (PGM); Enolase (ENO); Pyruvat-Kinase (PYK); Pyruvat-Decarboxylase (PDC); Alkohol-Dehydrogenase (ADH); Adenosintriphosphat (ATP); Adenosindiphosphat (ADP); Nicotinamidadeninindinukleotid (NAD, NADH).

Reaktionen ausschließlich der eingerahmten beinhaltet. Das “nichtverzweigte” Modell zeigte jedoch nicht das experimentell nachgewiesene Steady-State-Verhalten. Daraufhin wurde das Modell um vier weitere Reaktionen – Glycogen, Trehalose, Glycerol und Succinate – erweitert. Bei Glycogen und Trehalose wurde keine detaillierte Modellierung vorgenommen. Diese Flüsse erhielten einen konstanten, experimentell gemessenen Wert. Für Succinate wurde eine einfache Massenwirkungskinetik (vergleiche Kapitel 2.2) und für Glycerol eine durch G3PDH katalysierte Enzymkinetik (vergleiche Kapitel 2.3.1) angenommen. Alle anderen Reaktionen stellen enzymkatalysierte Reaktionen dar, deren korrespondierende Enzyme in Schema 7.9 neben den Reaktionspfeilen zu finden sind.

Die Kinetik der meisten reversibel verlaufenden Reaktionen wurde nach Schema 2.16 modelliert, so dass in allen Flüssen nur eine Maximalgeschwindigkeit v_{\max} als Parameter vorkommt. Diese können als Referenzparameter für die Berechnung der Flusskontrollmatrizen eingesetzt werden. Eine Ausnahme bildet die durch GAPDH katalysierte Reaktion, bei der entgegengesetzte Flüsse getrennt voneinander modelliert wurden (Teusink et al. [103]).

Die eingekreisten Nummern in Abbildung 7.9 stellen eine mögliche Nummerierung der Reaktionen und später die Indizes der entsprechenden Reaktionsgeschwindigkeiten dar. Die Zahlen bei Reaktionen 5 und 15 weisen auf die stöchiometrischen Koeffizienten hin.

Für die Darstellung des Schemas 7.9 in Form von Differentialgleichungen wurden zwei zusätzliche Variablen eingeführt:

$$[\text{Trio} - \text{P}] = [\text{DHAP}] + [\text{GAP}]$$

und

$$[\text{P}] = 2[\text{ATP}] + [\text{ADP}].$$

Damit konnte die Anzahl der Speziesvariablen von 16 auf 14 reduziert werden. Glukose (GLC_o), Glycogen, Trehalose, Glycerol, Succinate, Ethanol (EtOH) und Kohlenstoffdioxid (CO_2) repräsentieren dabei externe Metabolite, die nicht explizit im Modell vorkommen müssen. Die Erhaltungsgleichung

$$\text{Const} = [\text{NAD}] + [\text{NADH}]$$

ermöglicht zudem eine weitere Dimensionsreduktion auf ein Modell mit 13 Diffe-

Spezies	Anfangskonzentration	Steady-State-Konzentration
GLC	0.087	0.09
G6P	1.39	1.02
F6P	0.28	0.11
FBP	0.1	0.6
Trio-P	5.17	0.78
BPG	10^{-5}	$3.3 \cdot 10^{-4}$
P3G	0.1	0.36
P2G	0.1	0.04
PEP	0.1	0.07
PYR	3.36	8.52
ACA	0.04	0.17
P	5.0	6.31
NAD	1.2	1.55

Tabelle 7.2: Anfangs- und Steady-State-Konzentrationen der Spezies (in mol/l) für das detaillierte Glykolyse-Modell 7.25 aus (Teusink et al. [103]).

rentialgleichungen und 18 Flüssen:

$$\begin{aligned}
d[\text{GLC}_i]/dt &= v_{\text{influx}} - v_{\text{HK}} \\
d[\text{G6P}]/dt &= v_{\text{HK}} - v_{\text{PGI}} - 2v_{\text{Trehalose}} - v_{\text{Glycogen}} \\
d[\text{F6P}]/dt &= v_{\text{PGI}} - v_{\text{PFK}} \\
d[\text{FBP}]/dt &= v_{\text{PFK}} - v_{\text{ALD}} \\
d[\text{Trio-P}]/dt &= 2v_{\text{ALD}} - v_{\text{GAPDHf}} + v_{\text{GAPDhr}} - v_{\text{Glycerol}} \\
d[\text{BPG}]/dt &= v_{\text{GAPDHf}} - v_{\text{GAPDhr}} - v_{\text{PGK}} \\
d[\text{P3G}]/dt &= v_{\text{PGK}} - v_{\text{PGM}} \\
d[\text{P2G}]/dt &= v_{\text{PGM}} - v_{\text{ENO}} \\
d[\text{PEP}]/dt &= v_{\text{ENO}} - v_{\text{PYK}} \\
d[\text{PYR}]/dt &= v_{\text{PYK}} - v_{\text{PDC}} \\
d[\text{ACA}]/dt &= v_{\text{PDC}} - v_{\text{ADH}} - 2v_{\text{Succinate}} \\
d[\text{P}]/dt &= -v_{\text{HK}} - v_{\text{PFK}} + v_{\text{PGK}} + v_{\text{PYK}} - v_{\text{ATPase}} - v_{\text{Trehalose}} - v_{\text{Glycogen}} \\
d[\text{NAD}]/dt &= -v_{\text{GAPDH}} + v_{\text{ADH}} + v_{\text{Glycerol}} - 3v_{\text{Succinate}}. \tag{7.25}
\end{aligned}$$

Das komplette Modell, inklusive der kinetischen Parameter, findet sich im Internet bei JWS Online (Olivier und Snoep [75]).

Tabelle 7.2 enthält die Anfangskonzentrationen der Spezies aus dem Teusink-Modell 7.25, die in dieser Arbeit für die numerische Simulation mit DAESOL (Bauer et al. [7]) verwendet wurden. Die Steady-State-Konzentrationen der jeweiligen Spezies sind ebenfalls in Tabelle 7.2 aufgeführt.

Reaktion i	Geschwindigkeit	$r_i^{\text{imp}}(\tilde{C}^k)$	$r_i^{\text{imp}}(\tilde{R}^k$ u. 7.20)
(1)	v_{influx}	85	9.9
(2)	v_{HK}	13.6	40.8
(3)	v_{PGI}	0.47	38
(4)	v_{Glycogen}	99.6	0
(5)	$v_{\text{Trehalose}}$	99.3	0
(6)	v_{PFK}	0.4	37.6
(7)	v_{ALD}	0.2	36.3
(8)	v_{Glycerol}	37.4	64.5
(9)	v_{GAPDHf}	3.8	80.6
(10)	v_{PGK}	1.5	28.8
(11)	v_{PGM}	1.2	28.3
(12)	v_{ENO}	3.2	28.2
(13)	v_{PYK}	1.7	28
(14)	v_{PDC}	1.82	46
(15)	$v_{\text{Succinate}}$	78.9	7.8
(16)	v_{ADH}	0.85	42.8
(17)	v_{ATPase}	14.1	64.5
(18)	v_{GAPDHr}	65	21.2
Anzahl der Hauptkomponenten		5	5

Tabelle 7.3: Relative Beiträge $r_i^{\text{imp}}(t)$ (in %) der Flüsse v_i , $i = 1, \dots, 18$ aus dem Glykolyse-Modell 7.25 (Teusink et al. [103]) zu den Hauptkomponenten der Datenmatrix \tilde{C}^k und \tilde{R}^k mit 7.20 (Algorithmus 7.1 mit $T = 5.0$, $q = 50$ und 99.9% für 7.19).

Für die Berechnung der Flusskontrollmatrizen wurden Maximalgeschwindigkeiten bzw. Geschwindigkeitskoeffizienten der jeweiligen Reaktionen als Referenzparameter gewählt, damit die Invertierbarkeit der Matrix $\partial\Psi(t_0)/\partial p$ aus 7.14 garantiert werden kann. Die Ergebnisse der Hauptkomponentenanalyse sind in Tabelle 7.3 aufgeführt. Für die Analyse wurde ein Zeitraum zwischen 0 und 100 Sekunden gewählt mit $\rho = 20$ Intervallen der Länge $T = 5.0$ und jeweils $q = 50$ Sensitivitätsmatrizen. Die Summe der Eigenwerte der benötigten Hauptkomponenten soll dabei mindestens 99.9% der Gesamtvariation betragen.

Die Ergebnisse der Analyse (Tabelle 7.3) zeigen, dass die nachträglichen Modifikationen des Modells, die als “Verzweigungen” (eingerahmte Reaktionen in Schema 7.9) bezeichnet werden, sich vergleichsmäßig stark auf die Dynamik anderer Flüsse auswirken (dritte Spalte in Tabelle 7.3, fettgedruckte Zahlen). Unter anderem scheint auch der Zufluss der Glukose v_{influx} einen sehr großen Einfluss auf das Verhalten der Flüsse zu besitzen. Dagegen übt die siebte Reaktion v_{ALD} mit 0.2% eine sehr geringe Wirkung auf die Systemdynamik aus. Diese Tatsache wurde auch von J.-M. Schwartz und M. Kanehisa in [92] festgestellt. Sie analy-

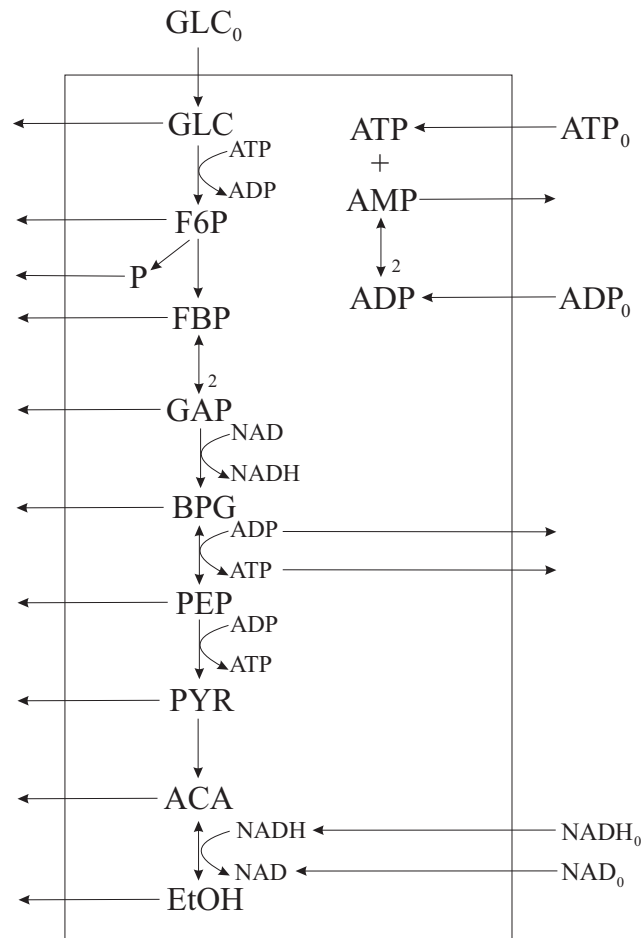


Abbildung 7.10: Schematische Darstellung des Glukoseabbaus in Hefe nach (Nielsen et al. [73]).

sierten den Einfluss einzelner Enzyme auf das Verhalten des Systems mit Hilfe der sogenannten Elementarmoden, die sich nur auf Steady-State begrenzen.

Während sich die Störungen der Verzweigungen sehr stark auf die Systemdynamik auswirken, scheinen die Verzweigungen selbst stabil gegenüber den Variationen anderer Flüsse zu sein, insbesondere die konstanten Flüsse – Glycogen und Trehalose (vierte Spalte in Tabelle 7.3). Auch Succinate reagiert mit 7.8% relativ schwach auf die Störungen anderer Flüsse. Glycerol dagegen bildet mit 64.5% eine Ausnahme.

Nielsen-Modell

Das Glykolyse-Modell von Nielsen et al. [73] stellt ein offenes System mit einem Zufluss von Hefeextrakt und Glukose dar, der parallel zum Ausfluss aller Reaktanten stattfindet. Abbildung 7.10 zeigt eine schematische Darstellung des Modells. Die Fläche außerhalb des großen Rechtecks steht für die äußere Umgebung des

Reaktion i	Geschwindigkeit	$r_i^{\text{imp}}(\tilde{C}^k)$	$r_i^{\text{imp}}(\tilde{R}^k$ u. 7.20)
(1)	v_1	7.1	0.0
(2)	v_2	87.6	92.1
(3)	v_3	91.2	96.2
	v_{-3}	97.3	7.36
(4)	v_4	7.7	80.1
(5)	v_5	60.1	72.4
	v_{-5}	56.1	4.83
(6)	v_6	12.9	23.9
(7)	v_7	0.3	25.4
(8)	v_8	1.3	84.7
	v_{-8}	98.3	0.06
(9)	v_9	11.5	99.2
	v_{-9}	16.4	99.5
(10)	v_{10}	56.5	13.1
Anzahl der Hauptkomponenten		6	7

Tabelle 7.4: Relative Beiträge $r_i^{\text{imp}}(t)$ (in %) der Flüsse aus dem Glykolyse-Modell 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3) mit $v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3}/\text{min}$ (Nielsen et al. [73]) zu den Hauptkomponenten der Datenmatrix \tilde{C}^k und \tilde{R}^k mit 7.20 im Zeitintervall $t \in [0, 17]$ (Algorithmus 7.1 mit $T = 17.0$, $q = 170$ und 99.9% für 7.19).

Systems, mit der das Systeminnere Spezies mit der Zuflussgeschwindigkeit v_{tot} austauscht. $[\text{GLC}]_0$, $[\text{ATP}]_0$, $[\text{ADP}]_0$, $[\text{NADH}]_0$ und $[\text{NAD}]_0$ stellen dabei die Zuflusskonzentrationen der jeweiligen Spezies dar. Insgesamt finden im Inneren des Systems (innerhalb des großen Rechtecks) 10 Reaktionen statt (vergleiche Tabelle 6.2). Vier von ihnen verlaufen reversibel. Die Zahlen neben den Reaktionspfeilen in Schema 7.10 weisen auf die stöchiometrischen Koeffizienten der entsprechenden Reaktionen hin.

Das komplette Differentialgleichungsmodell für den Glukoseabbau nach Nielsen et al. [73] besteht aus 13 Gleichungen und wurde in Abschnitt 6.2 detailliert beschrieben (vergleiche Modell 6.4). Dort finden sich auch die kinetischen Angaben zu den einzelnen Reaktionen (Tabellen 6.2 und 6.3) sowie die Anfangswerte der Spezieskonzentrationen (Tabelle 6.4) für die numerische Simulation.

Tabellen 7.4 und 7.5 enthalten die Ergebnisse der Analyse der gegenseitigen Flussbeziehungen für das Nielsen-Modell mit $v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3}/\text{min}$. Es wurde jeweils eine Oszillation mit der Länge $T = 17$ min betrachtet, wobei nur Flüsse aus dem Systeminneren (Abbildung 7.10) in die Analyse einbezogen wurden. Tabelle 7.4 enthält die Ergebnisse der numerischen Untersuchung für das Intervall zwischen 0 und 17 Minuten. Tabelle 7.5 zeigt die Daten für das Intervall zwischen 8.5 (Halbzeit der ersten Oszillation) und 25.5 Minuten.

Die Analyse macht deutlich, dass für beide Fälle eine deutliche Entkopplung

Reaktion i	Geschwindigkeit	$r_i^{\text{imp}}(\tilde{C}^k)$	$r_i^{\text{imp}}(\tilde{R}^k$ u. 7.20)
(1)	v_1	34.7	0.0
(2)	v_2	79.1	96.7
(3)	v_3	92.1	96.1
	v_{-3}	90.1	6.32
(4)	v_4	12.1	95.4
(5)	v_5	95.6	91.7
	v_{-5}	90.1	2.9
(6)	v_6	12.4	49.5
(7)	v_7	0.3	49.6
(8)	v_8	2.1	98.6
	v_{-8}	97.9	0.03
(9)	v_9	21.9	99.4
	v_{-9}	64.5	99.6
(10)	v_{10}	97.8	13.7
Anzahl der Hauptkomponenten		8	8

Tabelle 7.5: Relative Beiträge $r_i^{\text{imp}}(t)$ (in %) der Flüsse aus dem Glykolyse-Modell 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3) mit $v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3}/\text{min}$ (Nielsen et al. [73]) zu den Hauptkomponenten der Datenmatrix \tilde{C}^k und \tilde{R}^k mit 7.20 im Zeitintervall $t \in [8.5, 25.5]$ (Algorithmus 7.1 mit $T = 17.0$, $q = 170$ und 99.9% für 7.19).

der Flüsse v_7 und v_8 besteht (dritte Spalte in Tabellen 7.4 und 7.5). Der relative Beitrag des siebten Flusses v_7 beträgt bei beiden Intervallen 0.3%. Der Fluss v_8 entkoppelt mit 1.3% bzw. 2.1%. Das bedeutet, dass sich Störungen der Flüsse v_7 und v_8 nur geringfügig auf die Dynamik anderer Flüsse auswirken. Zusätzlich lässt sich aus den Ergebnissen erkennen, dass die Reaktion der Flüsse v_1 und v_{-8} auf die Störungen anderer Flüsse vergleichsweise schwach ausfällt (vierte Spalte in Tabellen 7.4 und 7.5).

Abbildung 7.11 stellt exemplarisch die Auswirkungen einer 10%-igen Störung der Flüsse v_2 (oben), v_7 (Mitte) und v_8 (unten) auf die Flüsse v_4 , v_6 und v_9 im Intervall zwischen 0 und 17 Minuten gegenüber. Eine deutliche Abweichung der gestörten Lösungen von den nominalen ist bei Fluss v_2 (obere Zeile in Abbildung 7.11) sofort zu erkennen, worin sein großer relativer Beitrag von 87.6% (vergleiche Tabelle 7.4) begründet liegt. Dagegen scheinen die Störungen der Flüsse v_7 und v_8 tatsächlich keine Auswirkungen auf die Dynamik der betrachteten Flüsse v_4 , v_6 und v_9 zu haben. Dies lässt sich auch anhand der kleinen Beiträge r_i^{imp} (dritte Spalte in Tabelle 7.4) der Flüsse v_7 und v_8 beobachten.

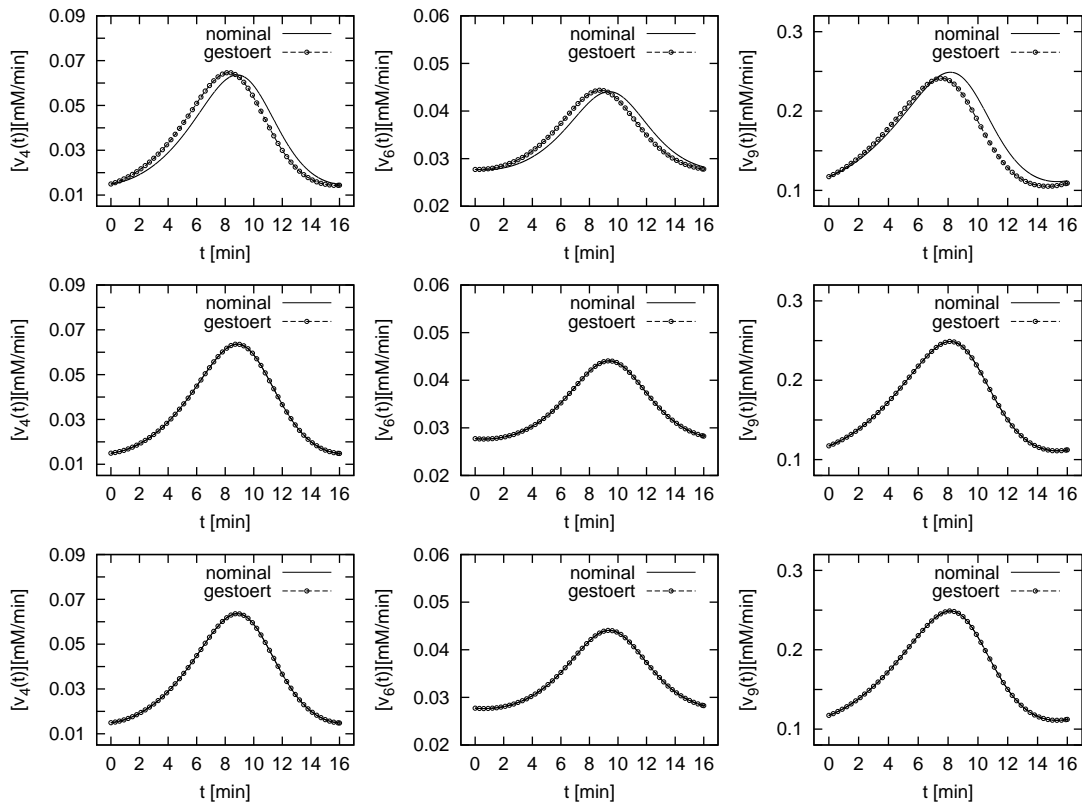


Abbildung 7.11: Entwicklung der nominalen Flüsse v_i , $i = 4, 6, 9$ des Glykolyse-Modells 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3) aus (Nielsen et al. [73]) mit $v_{\text{tot}} = 1.0 \cdot 10^{-3}$ /min nach einer 10%-igen Störung des zweiten Flusses v_2 (oben); siebten Flusses v_7 (Mitte); achten Flusses v_8 (unten) zum Zeitpunkt $t = 0$ min.

Kapitel 8

Zusammenfassung und Ausblick

8.1 Zusammenfassung der Arbeit

In dieser Arbeit wurden numerische Methoden zur dynamischen Komplexitätsreduktion biochemischer Systeme vorgestellt, die den Wissenschaftlern Einblicke in funktionelle Zusammenhänge großer biochemischer Modelle ermöglichen sollen. Insbesondere soll dabei das zentrale Wechselspiel zwischen Robustheit und Sensitivität in biochemischen Reaktionssystemen dynamisch untersucht werden.

Die Methode zur lokalen Analyse von Spezieskopplungen (Algorithmus 4.1) erlaubt eine fehlerkontrollierte Identifizierung schnell relaxierender Moden in einer infinitesimal kleinen Umgebung eines Referenzpunktes auf der Lösungstrajektorie. Dieses Verfahren nutzt das Konzept der auf einer Zeitskalenseparation basierenden Reduktion der Systemdimension. Bei einer schlecht konditionierten Jacobimatrix eignet sich die reelle Block-Schur-Zerlegung am besten für eine Identifizierung schneller Moden. Die Transformation des ODE-Systems mit der aus der Block-Schur-Zerlegung erzeugten Transformationsmatrix steht in einem direkten Zusammenhang mit dem singulären Störungsproblem, dessen Störungsparameter der Zeitskala der langsamsten schnellen Mode entspricht. Da schnelle Moden in endlicher Zeit nur approximativ relaxieren, erzeugt dieser Übergang vom singulären Störungsproblem zu einem DAE-System einen Fehler in den langsamen Lösungskomponenten, der mittels einer Fehlerabschätzung innerhalb einer iterativen Prozedur kontrolliert wird.

Nach der Bestimmung der reduzierten Dimension folgt eine Untersuchung der Spezieskopplungen an langsame und schnelle Dynamiken. Da diese in den von den Spaltenvektoren der Transformationsmatrix aufgespannten Unterräumen ablaufen, gibt eine Analyse der Lage von Koordinatenachsen (repräsentativ für die Systemvariablen) zu den Unterräumen Aufschluss über die Beteiligung der Spezies an der für das gesamte System maßgebenden Dynamik. Auf diese Weise können Spezies identifiziert werden, für die Quasistationarität angenommen werden kann (Shaik et al. [93]).

Die globalisierten Ansätze (Algorithmen 5.1 und 5.2) bieten zwei Möglichkeiten, um die Spezieskopplungen innerhalb vorher festgelegter Zeitintervalle zu analysieren. Diese Methoden basieren auf der Analyse der Sensitivitätsmatrizen, welche die Propagation der Eingabestörungen am Anfang der Intervalle beschreiben. Mit Hilfe der reellen Block-Schur-Zerlegung bzw. der Singulärwertzerlegung der Propagationsmatrizen lassen sich stark kontrahierende Richtungen im Phasenraum identifizieren, in die Störungen der Zustandsvariablen am Ende des betrachteten Zeitintervalls relaxieren. Nach der Transformation des ursprünglichen ODE-Modells in die Richtungen der Eigenvektoren bzw. der Linkssingulärvektoren und der anschließenden Relaxation der stark kontrahierenden Moden, die mit den betragsmäßig kleinsten Eigenwerten bzw. Singulärwerten korrespondieren, resultiert ein reduziertes DAE-System. Die Lösung des DAE-Systems wird mit dem robusten und effizienten Integrator DAESOL berechnet. Als Fehlerkriterium für eine iterative Berechnung der minimalen reduzierten Dimension eignet sich ein relativer Vergleich aktiver Lösungskomponenten des reduzierten DAE-Systems mit den Lösungskomponenten des kompletten transformierten ODE-Systems.

Die Aufteilung des Simulationsintervalls in gleich große Bereiche bietet zusätzlich zur Relaxation stark kontrahierender Moden eine Möglichkeit zur Identifizierung lokaler Erhaltungsbeziehungen, die insbesondere bei einer Singulärwertzerlegung der Propagationsmatrizen algorithmisch sehr gut zu realisieren ist (Algorithmus 5.2). Eine konstante Mode, die Störungen der Zustandsvariablen unverändert mit der Zeit festhält, wird durch einen Singulärwert gleich Eins charakterisiert. Nach einer Berechnung der maximalen Anzahl der relaxierenden Moden, wird die Konzentration der konstant angenommenen Moden auf ihren Anfangswert fixiert und das reduzierte DAE-System erneut integriert. Die Abschätzung des relativen Fehlers in den aktiven Lösungskomponenten entscheidet über den Abbruch der iterativen Prozedur. Eine darauf folgende Analyse der Projektionslängen der Koordinatenachsen auf die von den Linkssingulärvektoren aufgespannten Unterräume ermöglicht schließlich eine Aussage über die Kopplung der Systemvariablen an unterschiedliche Dynamiken.

Alle drei Methoden wurden erfolgreich auf biochemische Modelle – Michaelis-Menten-Modell, Oregonator-Modell, Peroxidase-Oxidase-Modell und Glykolyse-Modell – angewandt. Auf diese Weise konnte nicht nur das dynamische Kopplungsverhalten der Spezies analysiert, sondern auch die Abhängigkeit der Spezieskopplungen von der Systemdynamik gezeigt werden (Kapitel 6). Allerdings erfordert die Wahl der Toleranzgrenze TOL in 4.34 und 5.21 bzw. der Intervalllänge T eine gewisse Intuition.

Zusätzlich zur Untersuchung der Spezieskopplungen wurde eine Methode zur Analyse wechselseitiger Flussbeziehungen in Reaktionssystemen vorgestellt (Kapitel 7). Der Algorithmus 7.1 basiert auf einer modifizierten Hauptkomponentenanalyse der Flusskontrollkoeffizienten, welche die Propagation der Flussstörungen mit der Zeit beschreiben. Auf diese Weise konnten die Flüsse identifiziert werden, deren Störungen am Anfang des betrachteten Simulationsintervalls am

meisten die Dynamik der Netzwerkflüsse verändern, bzw. deren Reaktion auf die Störungen anderer Flüsse am schwächsten ausfällt. Die Anwendung des Algorithmus 7.1 wurde an mehreren biochemischen Systemen – Michaelis-Menten-Modell, Teusink- und Nielsen-Modell für den Glukoseabbau in Hefe – mit unterschiedlichen dynamischen Verhalten diskutiert.

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Verfahren zur dynamischen Komplexitätsreduktion biochemischer Reaktionssysteme leisten einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis dynamischer Wechselwirkungen zwischen den Teilsystemen eines großen Netzwerkes. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass Koppelungseigenschaften der Spezies sehr stark von der Dynamik des zu untersuchenden Systems abhängen.

Zusammenfassend liefern die hier entwickelten Methoden funktionelle Einsichten in die Dynamik biochemischer Systeme, die gegebenenfalls für eine Modifikation im Rahmen eines systembiologischen Ansatzes zur Entwicklung von Medikamenten wertvoll sein können. Die automatisierte Komplexitätsreduktion findet insbesondere bei großen und sehr komplex aufgebauten biochemischen Netzwerken ihren Nutzen.

8.2 Ausblick

Alle in dieser Arbeit dargestellten Methoden zur Analyse komplexer biochemischer Systeme setzen ein detailliertes Modell in Form von Differentialgleichungen voraus. Ist kein Modell vorhanden, so müssen Methoden eingesetzt werden, die anhand der vorhandenen experimentellen Daten Aussagen über die Struktur und das dynamische Verhalten des Systems machen können. So könnte beispielsweise eine Eigenwertanalyse approximativ bestimmter Jacobimatrizen Information über die Zeitskalen des betrachteten Systems liefern. Einige Vorschläge für die Schätzung der Jacobimatrix in der Nähe eines stabilen Steady-State gibt es bereits von Mihaliuk et al. [71] und Sontag et al. [97]. Andere Verfahren für die Herleitung der Reaktionsmechanismen anhand experimenteller Zeitreihen der Spezieskonzentrationen finden sich in (Arkin und Ross [3], Samoilov et al. [86], Chevalier et al. [18], Vance et al. [110]).

Die Analyse der Flusskontrollmatrizen mittels der Hauptkomponentenanalyse beschränkt sich auf die Aussagen über die Auswirkungen einer Flussstörung auf die Dynamik anderer Flüsse. Diese Störung kann jedoch unterschiedlich starke Veränderungen der jeweiligen Flüsse verursachen. Für die Analyse dieses Zusammenhangs eignen sich z. B. Clusteringalgorithmen, welche die Flüsse nach der Stärke ihrer gegenseitigen Wechselbeziehungen in Cluster einteilen und somit die Flüsse identifizieren würden, die sich gar nicht bzw. sehr stark gegenseitig beeinflussen. Eine eventuelle Weiterentwicklung der vorgestellten Methode (Algorithmus 7.1) könnte daher in diese Richtung gehen.

Literaturverzeichnis

- [1] L. Acerenza, H.M. Sauro und H. Kacser. Control analysis of time-dependent metabolic systems. *J. Theor. Biol.*, 137:423–444, 1989.
- [2] E. Anderson, Z. Bai, C. Bischof, S. Blackford, J. Demmel, J. Dongarra, J. Du Croz, A. Greenbaum, S. Hammarling, A. McKenney und D. Sorensen. *LAPACK Users' Guide*. SIAM, Philadelphia, 1999. Third edition.
- [3] A. Arkin und J. Ross. Statistical construction of chemical reaction mechanisms from measured time-series. *J. Phys. Chem.*, 99:970–979, 1995.
- [4] P.W. Atkins und J. de Paula. *Physikalische Chemie*. Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
- [5] B. Aulbach. *Gewöhnliche Differentialgleichungen*. Elsevier, München, 2004.
- [6] I. Bauer. *Numerische Verfahren zur Lösung von Anfangswertaufgaben und zur Generierung erster und zweiter Ableitungen mit Anwendungen bei Optimierungsaufgaben in Chemie und Verfahrenstechnik*. Dissertation, Universität Heidelberg, 1999.
- [7] I. Bauer, F. Finocchi, W. J. Duschl, H.-P. Gail und J. P. Schlöder. Simulation of chemical reactions and dust destruction in protoplanetary accretion discs. *Astron. Astrophys.*, 317:273–289, 1997.
- [8] B. P. Belousov. A periodic reaction and its mechanism. In *Sbornik referatov pro radiationni meditsine.*, Seite 145. Medgiz, Moskau, 1959.
- [9] D.S. Bensen und A. Scheeline. Reduction of dimension of a chemically realistic model for the Peroxidase-Oxidase oscillator. *J. Phys. Chem.*, 100:18911–18915, 1996.
- [10] H. Bisswanger. *Enzyme kinetics. Principles and methods*. Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [11] H. G. Bock. Numerical treatment of inverse problems in chemical reaction kinetics. In K.H. Ebert, P. Deuffhard und W. Jäger (Herausgeber), *Modelling of Chemical Reaction Systems (Springer Series in Chemical Physics)*, Band 18, Seiten 102–125. Springer, Heidelberg, 1981.

- [12] H. G. Bock. Randwertproblemmethoden zur Parameteridentifizierung in Systemen nichtlinearer Differentialgleichungen. *Bonner mathematische Schriften*, 183, 1987.
- [13] H. G. Bock. Numerische Mathematik 1, 2002. Vorlesungsskript. IWR, Universität Heidelberg.
- [14] H. G. Bock, E. Eich und J. P. Schlöder. Numerical solution of constrained least squares boundary value problems in differential-algebraic equations. In K. Strehmel (Herausgeber), *Numerical Treatment of Differential Equations*. Teubner, Leipzig, 1988.
- [15] M. Bodenstein und H. Z. Lutkemeyer. *Z. Phys. Chem.*, 114:208, 1924.
- [16] G. E. Briggs und J. B. S. Haldane. A note on the kinetics of enzyme action. *Biochem. J.*, 19:338–339, 1925.
- [17] T. V. Bronnikova, V. R. Fed’kina, W. M. Schaffer und L. F. Olsen. Period-doubling bifurcations and chaos in a detailed model of the Peroxidase-Oxidase reaction. *J. Phys. Chem.*, 99:9309–9312, 1995.
- [18] T. Chevalier, I. Schreiber und J. Ross. Toward a systematic determination of complex reaction mechanisms. *J. Phys. Chem.*, 97:6776–6787, 1993.
- [19] B. L. Clarke. Stoichiometric network analysis. *Cell Biophys.*, 12:237–253, 1988.
- [20] E. J. Crampin, S. Schnell und P. E. McSharry. Mathematical and computational techniques to deduce complex biochemical reaction mechanism. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 86:77–112, 2004.
- [21] J. Cronin. *Differential Equations. Introduction and Qualitative Theory*. Dekker, New York, 1994.
- [22] C. F. Curtiss und J. O. Hirschfelder. Integration of stiff equations. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 38:235–243, 1952.
- [23] G. G. Dahlquist. A special stability problem for linear multistep methods. *BIT*, 3:27–43, 1963.
- [24] M. J. Davis und R. T. Skodje. Geometric investigation of low-dimensional manifolds in systems approaching equilibrium. *J. Chem. Phys.*, 111:859–874, 1999.
- [25] O. V. Demin, H. V. Westerhoff und B. N. Kholodenko. Control analysis of stationary forced oscillations. *J. Phys. Chem.*, 103:10695–10710, 1999.

- [26] P. Deuffhard. *Numerische Mathematik 1. Eine algorithmisch orientierte Einführung*. De Gruyter, Berlin, 2002.
- [27] P. Deuffhard. *Newton methods for nonlinear problems. Affine invariance and adaptive algorithms*. Springer, Berlin, Heidelberg, New-York, 2004.
- [28] P. Deuffhard und F. Bornemann. *Numerische Mathematik 2. Gewöhnliche Differentialgleichungen*. De Gruyter, Berlin, 2002.
- [29] P. Deuffhard und J. Heroth. Dynamic dimension reduction on ODE models. Technischer Bericht, ZIB, Berlin, 1995.
- [30] P. Deuffhard und U. Nowak. Extrapolation integrators for quasilinear implicit ODEs. In B. Engquist und P. Deuffhard (Herausgeber), *Large scale scientific computing. Progress in scientific computing 7.*, Seiten 37–50. Birkhäuser, Boston, 1987.
- [31] Y. Deville, D. Gilbert, J. van Helden und S. J. Wodak. An overview of data models for the analysis of biochemical pathways. *Briefings in Bioinformatics*, 4:246–259, 2003.
- [32] B. S. Everitt und G. Dunn. *Applied multivariate data analysis*. Arnold, London, 2001.
- [33] L. Fahrmeir. *Multivariate statistische Verfahren*. De Gruyter, Berlin, 1996.
- [34] M. Falk, R. Becker und F. Marohn. *Angewandte Statistik*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2004.
- [35] D. A. Fell. Metabolic Control Analysis: a survey of its theoretical and experimental development. *Biochem. J.*, 286:313–330, 1992.
- [36] D. A. Fell und H. M. Sauro. Metabolic control and its analysis: Additional relationships between elasticities and control coefficients. *Europ. J. Biochem.*, 148:555–561, 1985.
- [37] R. J. Field und R. M. Noyes. Oscillations in chemical systems. *J. Chem. Phys.*, 60:1877–1884, 1974.
- [38] S. J. Fraser. The steady-state and equilibrium approximations: A geometrical picture. *J. Chem. Phys.*, 88:4732–4738, 1987.
- [39] <ftp://elib.zib.de/pub/elib/codelib/limex/>.
- [40] J. Gagneur, D. B. Jackson und G. Casari. Hierarchical analysis of dependency in metabolic networks. *Bioinformatics*, 19:1027–1034, 2003.

- [41] C.W. Gear. Differential-algebraic equation index transformations. *SIAM J. Sci. Stat. Comp.*, 9:39–47, 1988.
- [42] C.W. Gear und T. Vu. Smooth numerical solutions of ordinary differential equations. In P. Deuffhard und E. Hairer (Herausgeber), *Numerical Treatment of Inverse Problems in Differential and Integral Equations*. Birkhäuser, Boston, 1983.
- [43] G.H. Golub und C.F. van Loan. *Matrix Computations*. Johns Hopkins Univ. Pr., Baltimore London, 1996.
- [44] G.H. Golub und J.H. Wilkinson. Ill-conditioned eigensystems and computation of the Jordan canonical form. *SIAM review*, 18:578–619, 1976.
- [45] A. Griewank, D. Juedes, H. Mitev, J. Utke, O. Vogel und A. Walther. ADOL-C: A package for the automatic differentiation of algorithms written in C/C++. Technischer Bericht, Institut für wissenschaftliches Rechnen und Institut für Geometrie, TU Dresden, 1999.
- [46] E. Hairer und G. Wanner. *Solving Ordinary Differential Equations 2*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1996.
- [47] M. J. B. Hauser und L. F. Olsen. Routes to chaos in the Peroxidase-Oxidase reaction. In S. C. Müller, J. Parisi und W. Zimmermann (Herausgeber), *Transport and Structure. Their Competitive Roles in Biophysics and Chemistry*, Seiten 252–272. Springer, Berlin, 1999.
- [48] R. Heinrich und T. A. Rapoport. A linear steady-state treatment of enzymatic chains. Critique of the crossover theorem and a general procedure to identify interaction sites with an effector. *Eur. J. Biochem.*, 42:97–105, 1974.
- [49] R. Heinrich und T. A. Rapoport. A linear steady-state treatment of enzymatic chains. General properties, control and effector strengths. *Eur. J. Biochem.*, 42:89–95, 1974.
- [50] R. Heinrich und C. Reder. Metabolic control analysis of relaxation processes. *J. Theor. Biol.*, 151:343–350, 1991.
- [51] R. Heinrich und S. Schuster. *The regulation of cellular systems*. Chapman & Hall, New York, 1996.
- [52] M. Hermann. *Numerik gewöhnlicher Differentialgleichungen. Anfangs- und Randwertprobleme*. Oldenburg, München, 2004.
- [53] P. Holme, M. Huss und H. Jeong. Subnetwork hierarchies of biochemical pathways. *Bioinformatics*, 19:532–538, 2003.

- [54] <http://www.ebi.ac.uk/biomodels/>.
- [55] B. P. Ingalls und H. M. Sauro. Sensitivity analysis of stoichiometric networks: An extension of metabolic control analysis to non-steady state trajectories. *J. Theor. Biol.*, 222:23–36, 2003.
- [56] H. Kacser und J. A. Burns. The control of flux. *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 27:65–104, 1973.
- [57] H. G. Kaper. Asymptotic analysis of two reduction methods for systems of chemical reactions. Technischer Bericht, Argonne National Laboratory ANL/MCS-P912-1001, 2001.
- [58] B. N. Kholodenko, O. V. Demin und H. V. Westerhoff. Control analysis of periodic phenomena in biological systems. *J. Phys. Chem. B*, 101:2070–2081, 1997.
- [59] H. Kitano. Systems biology: toward system-level understanding of biological systems. Hamatsu, 1999. 4th Hamatsu International Symposium on Biology: Computational Biology.
- [60] H. Kitano. Computational systems biology. *Nature*, 420:206–210, 2002.
- [61] H. Kitano. Systems biology: a brief overview. *Science*, 295:1662–1664, 2002.
- [62] S. H. Lam. Using CSP to understand complex chemical kinetics. *Combust. Sci. Technol.*, 89:375–404, 1993.
- [63] S. H. Lam und D. A. Goussis. Understanding complex chemical kinetics with computational singular perturbation. In *Proceedings of the 22nd International Symposium on Combustion*, Seiten 931–941. Iniversity of Washington, 1988.
- [64] S. H. Lam und D. A. Goussis. The CSP method for simplifying kinetics. *Int. J. Chem. Kinet.*, 26:461–486, 1994.
- [65] D. Lebiedz. Computing minimal entropy production trajectories: An approach to model reduction in chemical kinetics. *J. Chem. Phys.*, 120:6890–6897, 2004.
- [66] D. Lebiedz. *Optimal Control, Model- and Complexity-Reduction of Self-Organized Chemical and Biochemical Systems: A Scientific Computing Approach*, 2007. Habilitationsschrift. IWR, Universität Heidelberg.
- [67] D. Lebiedz, J. Kammerer und U. Brandt-Pollmann. An automatic network coupling analysis for dynamical systems based on detailed kinetic models. *Phys. Rev. E*, 72:041911–1–8, 2005.

- [68] D. Lebiedz, V. Reinhardt und J. Kammerer. Novel trajectory based concepts for model and complexity reduction in (bio)chemical kinetics. In A. N. Gorban, N. Kazantzis, I. G. Kevrekidis, H. C. Öttinger und C. Theodoropoulos (Herausgeber), *Model Reduction and Coarse-Graining Approaches for Multiscale Phenomena*, Seiten 343–364. Springer, Berlin, Heidelberg, New-York, 2006.
- [69] J. C. Liao, S.-Y. Hou und Y.-P. Chao. Pathway analysis, engineering, and psychological considerations for redirecting central metabolism. *Biotechnol. Bioeng.*, 52:129–140, 1996.
- [70] U. Maas und S. B. Pope. Simplifying chemical reaction kinetics: Intrinsic low-dimensional manifolds in composition space. *Combustion and Flame*, 88:239–264, 1992.
- [71] E. Mihaliuk, H. Skødt, F. Hynne, P. G. Sørensen und K. Showalter. Normal modes for chemical reactions from time series analysis. *J. Phys. Chem.*, 103:8246–8251, 1999.
- [72] A. H. Nguyen und S. J. Fraser. Geometrical picture of reaction in enzyme kinetics. *J. Chem. Phys.*, 91:186–193, 1989.
- [73] K. Nielsen, P. G. Sørensen, F. Hynne und H.-G. Busse. Sustained oscillations in glycolysis: an experimental and theoretical study of chaotic and complex periodic behavior and of quenching of simple oscillations. *Biophys. Chem.*, 72:49–62, 1998.
- [74] M. S. Okino und M. L. Mavrovouniotis. Simplification of mathematical models of chemical reaction systems. *Chem. Rev.*, 98:391–408, 1998.
- [75] B. G. Olivier und J. L. Snoep. Web-based kinetic modelling using JWS Online. *Bioinformatics*, 20(13):2143–2144, 2004.
- [76] R. E. O'Malley. *Introduction to singular perturbations*. Academic Press, New York, 1974.
- [77] J. A. Papin, N. D. Price, S. J. Wiback, D. A. Fell und B. O. Palsson. Metabolic pathways in the post-genome era. *Trends Biochem. Sci.*, 28:250–258, 2003.
- [78] J. A. Papin, J. L. Reed und B. O. Palsson. Hierarchical thinking in network biology: the unbiased modularization of biochemical networks. *Trends Biochem. Sci.*, 29:641–647, 2004.
- [79] T. Pfeiffer, I. Sanchez-Valdenebro, J. C. Nuno, F. Montero und S. Schuster. METATOOL: for studying metabolic networks. *Bioinformatics*, 15:251–257, 1999.

- [80] E. Ravasz, A. L. Somera, D. A. Mongru, Z. N. Oltvai und A.-L. Barabasi. Hierarchical organization of modularity in metabolic networks. *Science*, 297:1551–1555, 2002.
- [81] C. Reder. Metabolic control theory: a structural approach. *J. Theor. Biol.*, 135:175–201, 1988.
- [82] M. R. Roussel und S. J. Fraser. Geometry of the steady-state approximation: Perturbation and accelerated convergence methods. *J. Chem. Phys.*, 93:1072–1081, 1990.
- [83] M. R. Roussel und S. J. Fraser. On the geometry of transient relaxation. *J. Chem. Phys.*, 94:7106–7113, 1991.
- [84] M. R. Roussel und S. J. Fraser. Invariant manifold methods for metabolic model reduction. *Chaos*, 11:196–206, 2001.
- [85] W. Rudin. *Analysis*. Oldenbourg, München, 2005.
- [86] M. Samoilov, A. Arkin und J. Ross. On the deduction of chemical reaction pathways from measurements of time series of concentrations. *Chaos*, 11:108–114, 2001.
- [87] A. Scheeline, D. L. Olson, E. P. Williksen und G. A. Horras. The Peroxidase-Oxidase oscillator and its constituent chemistry. *Chem. Rev.*, 97:739–756, 1997.
- [88] C. H. Schilling, D. Letscher und B. O. Palsson. Theory for the systemic definition of metabolic pathways and their use in interpreting metabolic function from a pathway-oriented perspective. *J. Theor. Biol.*, 203:229–248, 2000.
- [89] S. Schuster, D. A. Fell und T. Dandekar. A general definition of metabolic pathways useful for systematic organization and analysis of complex metabolic networks. *Nat. Biotechnol.*, 18:326–332, 2000.
- [90] S. Schuster, D. A. Fell, T. Pfeiffer, T. Dandekar und P. Bork. Elementary mode analysis illustrated with human red cell metabolism. In D. Larsson, I. L. Pahlman und L. Gustaffson (Herausgeber), *BioThermoKinetics in the Post Genomic Era*, Seiten 332–339. Chalmers, Göteborg, 1998.
- [91] S. Schuster und C. Hilgetag. On elementary flux modes in biochemical reaction systems at steady state. *J. Biol. Syst.*, 2:165–182, 1994.
- [92] J.-M. Schwartz und M. Kanehisa. Quantitative elementary mode analysis of metabolic pathways: the example of yeast glycolysis. *Bioinformatics*, 7:186, 2006.

- [93] O.S. Shaik, J. Kammerer, J. Gorecki und D. Lebiez. Derivation of a quantitative minimal model from a detailed elementary-step mechanism supported by mathematical coupling analysis. *J. Chem. Phys.*, 123:234103, 2005.
- [94] B. Simeon. Numerik gewöhnlicher Differentialgleichungen, 2003. Vorlesungsskript. TU München, Zentrum Mathematik.
- [95] S. Singh, J.M. Powers und S. Paolucci. On slow manifolds of chemically reactive systems. *J. Chem. Phys.*, 117:1482–1496, 2002.
- [96] R. T. Skodje und M. J. Davis. Geometrical simplification of complex kinetic systems. *J. Phys. Chem. A*, 105:10356–10365, 2001.
- [97] E. Sontag, A. Kiyatkin und B.N. Kholodenko. Interferring dynamic architecture of cellular networks using time series of gene expression, protein and metabolite data. *Bioinformatics*, 20:1877–1886, 2004.
- [98] J. Stelling, S. Klamt, K. Bettenbrock, S. Schuster und E. D. Gilles. Metabolic network structure determines key aspects of functionality and regulation. *Nature*, 420:190–193, 2002.
- [99] J. Stoer und R. Bulirsch. *Numerische Mathematik 2*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2000.
- [100] R. Straube, D. Flockerzi, S.C. Müller und M. J. B. Hauser. Reduction of chemical reaction networks using quasi-integrals. *J. Phys. Chem.*, 109:441–450, 2005.
- [101] R. Strehmel und R. Weiner. *Numerik gewöhnlicher Differentialgleichungen*. Teubner, Stuttgart, 1995.
- [102] L. Stryer. *Biochemie*. Spektrum Akad. Verl., Heidelberg, Berlin, 1999.
- [103] B. Teusink, J. Passarge, C. A. Reijenga, E. Esgalhado, C. C. van der Weijden, M. Schepper, M. C. Walsh, B. M. Bakker, K. van Dam, H. V. Westerhoff und J. L. Snoep. Can yeast glycolysis be understood in terms of *in vitro* kinetics of the constituent enzymes? Testing biochemistry. *Eur. J. Biochem.*, 267:5313–5329, 2000.
- [104] A. S. Tomlin, T. Turányi und M. J. Pilling. Mathematical tools for the construction, investigation and reduction of combustion mechanism. In M. J. Pilling (Herausgeber), *Low-temperature Combustion and Autoignition.*, Seiten 293–437. Elsevier, Amsterdam, 1997.
- [105] L. N. Trefethen und D. Bau. *Numerical linear algebra*. SIAM, Philadelphia, 1997.

- [106] T. Turányi, T. Bérces und S. Vajda. Reaction rate analysis of complex kinetics systems. *Int. J. Chem. Kinet.*, 21:83–99, 1989.
- [107] T. Turányi, A. S. Tomlin und M. J. Pilling. On the error of the quasi steady-state approximation. *J. Phys. Chem.*, 97:163–172, 1993.
- [108] S. Vajda und T. Turányi. Principal component analysis for reducing the Edelson-Field-Noyes model of the Belousov-Zhabotinsky reaction. *J. Phys. Chem.*, 90:1664–1670, 1986.
- [109] S. Vajda, P. Valko und T. Turányi. Principal component analysis of kinetic models. *Int. J. Chem. Kinet.*, 17:55–81, 1985.
- [110] W. Vance, A. Arkin und J. Ross. Determination of causal connectivities of species in reaction networks. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 99:5816–5821, 2002.
- [111] A. B. Vasil’eva. Asymptotic behavior of solutions of certain problems involving nonlinear differential equations. *Uspekhi Mat. Nauk (Russian)*, 18:15–86, 1963.
- [112] D. Voet, J. G. Voet und C. W. Pratt. *Lehrbuch der Biochemie*. Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [113] W. Walter. *Gewöhnliche Differentialgleichungen*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 2000.
- [114] S. J. Wiback und B. O. Palsson. Extreme pathway analysis of human red blood cell metabolism. *Biophys. J.*, 83:808–818, 2002.
- [115] O. B. Widlund. A note on unconditionally stable linear multistep methods. *BIT*, 7:65–70, 1967.
- [116] M. C. Wildermith. Metabolic control analysis: biological applications and insights. *Gen. Biol.*, 1(6):1031.1–1031.5, 2000.
- [117] M. Winckler. Towards optimal criteria for trajectory-based model reduction in chemical kinetics via numerical optimization. Diplomarbeit, Universität Heidelberg, 2007.
- [118] J. Zobeley, D. Lebiedz, J. Kammerer, A. Ishmurzin und U. Kummer. A new time-dependent complexity reduction method for biochemical systems. *Trans. Comput. Syst. Biol.*, 1:90–110, 2005.

Tabellenverzeichnis

3.1	A(α)-Stabilität der BDF-Verfahren	30
4.1	Algorithmus 4.1 zur lokalen Analyse der Kopplungen an schnelle und langsame Dynamiken der am Reaktionsmechanismus beteiligten Spezies.	61
5.1	Algorithmus 5.1 zur stückweisen (globalen) Analyse der Kopplungen an aktive und relaxierende Dynamiken der am Reaktionsmechanismus beteiligten Spezies. Einsatz der Block-Schur-Zerlegung von Propagationsmatrizen.	81
5.2	Algorithmus 5.2 zur stückweisen (globalen) Analyse der Kopplungen an konstante, nichtkonstante und relaxierende Dynamiken der am Reaktionsmechanismus beteiligten Spezies. Einsatz der Singulärwertzerlegung von Propagationsmatrizen.	82
6.1	Detailliertes Modell der Peroxidase-Oxidase-Reaktion 6.1 gekoppelt an die Aktivierung eines Enzyms.	88
6.2	Detailliertes Modell für den Glukoseabbau in Hefe aus (Nielsen et al. [73]).	96
6.3	Kinetische Parameter und Zuflusskonzentrationen der Spezies für das detaillierte Glykolyse-Modell 6.4 aus (Nielsen et al. [73]).	97
6.4	Anfangswerte der Spezieskonzentrationen in Abhängigkeit von der totalen Zuflussgeschwindigkeit für die Simulation des detaillierten Glykolyse-Modells 6.4 aus (Nielsen et al. [73]).	97
7.1	Algorithmus 7.1 zur stückweisen Analyse der gegenseitigen Beziehungen der Reaktionsflüsse.	119
7.2	Anfangs- und Steady-State-Konzentrationen der Spezies für das detaillierte Glykolyse-Modell 7.25 aus (Teusink et al. [103]).	126
7.3	Relative Beiträge der Flüsse aus dem Glykolyse-Modell 7.25 (Teusink et al. [103]) zu den Hauptkomponenten der Datenmatrix \tilde{C}^k und \tilde{R}^k mit 7.20 (Algorithmus 7.1).	127

7.4	Relative Beiträge der Flüsse aus dem Glykolyse-Modell 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3) aus (Nielsen et al. [73]) zu den Hauptkomponenten der Datenmatrix \tilde{C}^k und \tilde{R}^k mit 7.20 im Zeitintervall zwischen 0 und 17 Minuten (Algorithmus 7.1).	129
7.5	Relative Beiträge der Flüsse aus dem Glykolyse-Modell 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3) aus (Nielsen et al. [73]) zu den Hauptkomponenten der Datenmatrix \tilde{C}^k und \tilde{R}^k mit 7.20 im Zeitintervall zwischen 8.5 und 25.5 Minuten (Algorithmus 7.1).	130

Abbildungsverzeichnis

3.1	Stabilitätsgebiete der Eulerverfahren (explizit und implizit). . . .	23
3.2	Stabilitätsgebiet eines $A(\alpha)$ -stabilen numerischen Verfahrens. . . .	24
4.1	Phasenräume mit Trajektorien des zweidimensionalen nichttransformierten 4.3 und des transformierten Anfangswertproblems 4.6. . . .	46
4.2	Geometrische Motivation für das lokale Fehlerkriterium 4.34. . . .	55
4.3	Langsamer und schneller Unterraum im zweidimensionalen Zustandsraum.	58
4.4	Numerische Simulationsergebnisse und reduzierte Dimension für das Michaelis-Menten-Modell 4.43.	63
4.5	Relative Beiträge der Spezies aus dem Michaelis-Menten-Modell 4.43 zum langsamen Raum (Algorithmus 4.1).	63
4.6	Numerische Simulation des Oregonator-Modells 4.44 mit LIMEX (Deuffhard und Nowak [30]).	64
4.7	Ergebnisse der lokalen Komplexitätsreduktion für das Oregonator-Modell 4.44 (Algorithmus 4.1).	65
4.8	Lösungskurven der Variablen x_2 und x_3 als Lösungen des vollständigen Oregonator-Modells 4.44 und des reduzierten DAE-Systems, bestehend aus zwei letzten Differentialgleichungen des Modells 4.44 und der algebraischen Gleichung 4.45.	66
4.9	Lösungskurven der Variablen x_1 und x_2 als Lösungen des vollständigen Oregonator-Modells 4.44 und des reduzierten DAE-Systems, bestehend aus zwei ersten Differentialgleichungen des Modells 4.44 und der algebraischen Gleichung 4.46.	66
4.10	Lösungskurven der Variable x_2 als Lösungen des vollständigen Oregonator-Modells 4.44 und des reduzierten DAE-Systems, bestehend aus der mittleren Differentialgleichung des Modells 4.44 sowie den algebraischen Gleichungen 4.45 und 4.46.	67
4.11	Lösungskurven der Variable x_3 als Lösungen des vollständigen Oregonator-Modells 4.44 und des reduzierten DAE-Systems, bestehend aus der ersten und der dritten Differentialgleichung des Modells 4.44 sowie der algebraischen Gleichung 4.47.	67

5.1	Geometrische Darstellung der Singulärwertzerlegung 5.17 am Beispiel der Matrix $A \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$	74
5.2	Geometrische Interpretation der Singulärwertzerlegung angewandt auf die Propagationsmatrizen $W(kT, (k-1)T)$, $k = 1, \dots, \rho$	75
5.3	Ergebnisse der globalen Komplexitätsreduktion für das Michaelis-Menten-Modell 4.43 (Algorithmus 5.1).	83
5.4	Ergebnisse der globalen Komplexitätsreduktion für das Michaelis-Menten-Modell 4.43 (Algorithmus 5.2).	84
5.5	Ergebnisse der globalen Komplexitätsreduktion für das Oregonator-Modell 4.44 (Algorithmus 5.1).	85
5.6	Ergebnisse der globalen Komplexitätsreduktion für das Oregonator-Modell 4.44 (Algorithmus 5.2).	85
6.1	Numerische Simulation des PO-Modells (Tabelle 6.1) mit DAE-SOL (Bauer et al. [7]).	89
6.2	Reduzierte Dimension (Dimension des langsamen Raumes) für die PO-Reaktion (Tabelle 6.1) (Algorithmus 4.1).	90
6.3	Relative Beiträge der Spezies des PO-Modells (Tabelle 6.1) zum langsamen Raum (Algorithmus 4.1).	90
6.4	Reduzierte Dimension (Dimension des aktiven Raumes) für die PO-Reaktion (Tabelle 6.1) (Algorithmus 5.1).	91
6.5	Relative Beiträge der Spezies des PO-Modells (Tabelle 6.1) zum aktiven Raum (Algorithmus 5.1).	92
6.6	Reduzierte Dimension (Dimension des aktiven Raumes) für die PO-Reaktion (Tabelle 6.1) (Algorithmus 5.2).	92
6.7	Relative Beiträge der Spezies des PO-Modells (Tabelle 6.1) zum aktiven Raum (Algorithmus 5.2).	93
6.8	Analyse der lokalen Erhaltungsbeziehungen für die PO-Reaktion (Tabelle 6.1) (Algorithmus 5.2).	94
6.9	Numerische Simulation des Glykolyse-Modells 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3) aus (Nielsen et al. [73]) mit DAESOL (Bauer et al. [7]).	98
6.10	Ergebnisse der lokalen Komplexitätsreduktion (Algorithmus 4.1) für das Glykolyse-Modell 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3) aus (Nielsen et al. [73]).	98
6.11	Ergebnisse der globalen Komplexitätsreduktion (Algorithmus 5.2) für das Glykolyse-Modell 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3) aus (Nielsen et al. [73]).	99
6.12	Relativer Beitrag der Spezies GLC aus dem Glykolyse-Modell 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3) aus (Nielsen et al. [73]) zur aktiven Dynamik (Algorithmus 5.1).	100
6.13	Vergleich der nominalen und gestörten Lösungen für NADH und F6P aus dem Glykolyse-Modell 6.4 (Tabellen 6.2 und 6.3) aus (Nielsen et al. [73]).	101

7.1	Scatterplots mit zweidimensionalen Datenpunkten.	109
7.2	Datenpunkte aus Beispiel 7.1 und ihre Hauptkomponenten im zwei- dimensionalen Koordinatensystem mit den Merkmalsachsen M_1 und M_2	115
7.3	Datenpunkte aus Beispiel 7.2 im zweidimensionalen Koordinaten- system mit den Merkmalsachsen M_1 und M_2	116
7.4	Ergebnisse der numerischen Simulation des Michaelis-Menten-Sys- tems 7.23 mit DAESOL (Bauer et al. [7]).	120
7.5	Relative Beiträge der Reaktionsflüsse des Michaelis-Menten-Mo- dells 7.23 zu den Hauptkomponenten der Datenmatrix \tilde{C}^k (Algo- rithmus 7.1).	121
7.6	Relative Beiträge der Reaktionsflüsse des Michaelis-Menten-Mo- dells 7.23 zu den Hauptkomponenten der Datenmatrix \tilde{R}^k mit 7.20 (Algorithmus 7.1).	121
7.7	Anzahl der Hauptkomponenten mit der größten Streuung der Da- tenpunkte um den Ursprung für das Michaelis-Menten-Modell 7.23 (Algorithmus 7.1).	122
7.8	Entwicklung der nominalen Flüsse des Michaelis-Menten-Systems 7.23 nach den Flussstörungen.	122
7.9	Schematische Darstellung des Glukoseabbaus in Hefe nach (Teu- sink et al. [103]).	124
7.10	Schematische Darstellung des Glukoseabbaus in Hefe nach (Nielsen et al. [73]).	128
7.11	Entwicklung der nominalen Flüsse des Glykolyse-Modells 6.4 (Ta- bellen 6.2 und 6.3) aus (Nielsen et al. [73]) nach den Störungen der Reaktionsflüsse.	131

Index

- Aitken-Neville-Formel, 26
- Anfangswert
 - konsistenter, 34, 39
- Anfangswertproblem, 16
 - autonomes, 18
- arithmetisches Mittel, 110
- BDF-Verfahren, 30
- CSP-Methode, 42
- DAESOL, 19, 31, 32, 39, 80
- Differentialgleichung
 - autonome, 18
 - explizite, 15
 - steife, 20
 - Wecker-, 18
- Differentiation
 - automatische, 60
 - externe numerische, 32
 - interne numerische, 32, 79
- differentiell-algebraische Gleichung, 37
 - differentieller Index, 38
 - nichtlineare implizite, 37
 - semi-explizite, 38
- Diskretisierungsfehler
 - globaler, 22
 - lokaler, 21, 27
- Einschrittverfahren, 21
- Elementarreaktion, 7
- Embden-Meyerhof-Parnas-Weg, *siehe* Glykolyse
- Enzym, 10
- Enzymhemmung, 12
 - kompetitive, 12
 - nichtkompetitive, 13
- erzeugende Polynome, 27
- Eulerverfahren
 - explizites, 21
 - implizites, 21
 - linear-implizites, 24
- Extrapolationstableau, 26
- Extrapolationsverfahren, 20
- Gesamtvariation, 113
- Gitter
 - äquidistantes, 21
- Gitterfunktion, 21
- Givensrotationen, 50
- Gleichgewichtskonstante, 9, 12
- Glykolyse, 94, 123
- Hauptkomponente, 111
- Hauptkomponentenanalyse, 109
- Hauptkomponententransformation, 111
- ILDM-Methode, 44
- Index, 38
- Inkrementfunktion, *siehe* Verfahrensfunktion
- Integralkurve, *siehe* Lösungskurve
- Kinetik, 7
 - Enzymkinetik, 10
 - Massenwirkungskinetik, 8
- Konsistenzordnung
 - von Einschrittverfahren, 21
 - von linearen Mehrschrittverfahren, 27
- Kontrollkoeffizienten, 105, 107
 - skalierte, 106, 108
- Konvergenzordnung
 - von Einschrittverfahren, 22

- von linearen Mehrschrittverfahren, 28
- Kovarianz, 111
- Lösung
 - eines Anfangswertproblems, 16
 - periodische, 19
- Lösungskurve, 19
- LAPACK, 60, 80
- LIMEX, 24, 60
- lineares Mehrschrittverfahren, 26
 - explizites, 26
- Lipschitz-Konstante, 17
- Lipschitz-stetig, 17
- Mannigfaltigkeit, 34, 44
- metabolische Kontrollanalyse, 103
- Michaelis-Menten-Beziehung, 11
- Michaelis-Menten-Konstante, 11
- Michaelis-Menten-System, 62, 83, 120
- Monitor-Strategie, 31
- Monotonietest
 - natürlicher, 56
 - Standard-, 56
- Newton-Iteration, 55
- Nullstabilität, 27
- Oregonator, 64, 84
- Periode, 19
- Phasenraum, 18
 - erweiterter, 16
- Propagationsmatrix, 70
- Quasi-Steady-State Näherung, 42
- Reaktionsgeschwindigkeit, 9
- reelle Schur-Zerlegung, 48, 71
- Relaxation, 46
- Sensitivitätsmatrix, 32, 70
- singuläres Störungsproblem, 33, 51
- Singulärwert, 73
- Singulärwertzerlegung, 73
- Stöchiometrie, 7
 - stöchiometrische Koeffizienten, 7
 - stöchiometrische Matrix, 8
- Stabilität
 - $A(\alpha)$ -, 23
 - A-, 22, 29
 - des expliziten Eulerverfahrens, 22
 - des impliziten Eulerverfahrens, 22
 - von BDF-Verfahren, 30
 - von LIMEX, 26
- Stabilitätsfunktion, 23
- Stabilitätsgebiet, 23, 29
 - des expliziten Eulerverfahrens, 23
 - des impliziten Eulerverfahrens, 23
 - eines $A(\alpha)$ -stabilen Verfahrens, 24
- stationärer Punkt, *siehe* Steady-State
- Steady-State, 19
- Steifheit, 20
- Streuung, 109
- Sylvester-Gleichung, 50
- System
 - differentiell-algebraisches, 34
 - reduziertes, 34
- Trajektorie, 19
- Translationsinvarianz, 19
- Varianz, 112
- Variationsdifferentialgleichung, 32
- Verfahrensfunktion, 21, 27
- Zustandsvektor, 16