

# Reduktion biochemischer Differentialgleichungen

von  
Christian Schilli

Bachelorarbeit im Fach Mathematik

vorgelegt der  
Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften  
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen

im Februar 2010

Erstgutachter: Prof. Dr. Sebastian Walcher  
Zweitgutachterin: Prof. Dr. Eva Zerz

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Grundlegende Begriffe und Ergebnisse über autonome Differentialgleichungen</b>	<b>4</b>
2.1	Definition von Differentialgleichungen und Existenzsätze über Lösungen . . . . .	4
2.2	Wichtige Hilfsmittel bei Betrachtungen von Differentialgleichungen . . . . .	7
<b>3</b>	<b>Differentialgleichungen zur Modellierung biochemischer Reaktionen</b>	<b>11</b>
3.1	Einfache Reaktionsgleichungen . . . . .	11
3.2	Reaktionsraten und Massenwirkungsgesetz . . . . .	12
3.3	Parallel-Reaktionen . . . . .	15
3.4	Rezept zur Übersetzung von Reaktionsgleichungen in ein Differentialgleichungssystem . . . . .	17
<b>4</b>	<b>Reduktion biochemischer Differentialgleichungen</b>	<b>20</b>
4.1	Tikhonov Normalform . . . . .	20
4.2	Reduktion . . . . .	22
4.3	Bestimmung einer reduzierten Differentialgleichung aus einem gegebenen Reaktionsschema . . . . .	29
<b>5</b>	<b>Reduktion in einigen Anwendungsbeispielen</b>	<b>30</b>
5.1	Irreversibles Michaelis-Menten-System . . . . .	30
5.2	Reversibles Michaelis-Menten System . . . . .	32
5.3	Competitive Inhibitor . . . . .	34
5.4	Allosteric Inhibitors . . . . .	37
5.5	Suicide Kinetics . . . . .	39
5.6	Cooperative Systems . . . . .	41
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>50</b>
6.1	Literaturverzeichnis . . . . .	50
6.2	Maple-Worksheets . . . . .	51
6.3	Selbstständigkeitserklärung . . . . .	70

# 1 Einleitung

Bei der Analyse von biochemischen Reaktionsprozessen ist es oft sehr hilfreich, einige Kenntnisse über Differentialgleichungen zu besitzen. Es stellt sich nämlich heraus, dass man gegebene Reaktionsgleichungen in ein System von Differentialgleichungen übersetzen kann, um diese genauer zu untersuchen. In dieser Arbeit soll es deswegen zunächst darum gehen, grundlegende Fakten über Differentialgleichungen darzulegen und wie man aus Reaktionen ein System solcher Gleichungen bestimmen kann. Hat man dann ein solches aufgestellt, versucht man Lösungen dafür zu bestimmen. Ziel der Arbeit soll es dabei nicht sein, Lösungen für solche Systeme anzugeben, sondern einen Weg zu liefern, sie zu vereinfachen und in eine "einfachere" Form zu bringen, auf sogenannte reduzierte Systeme. Das dritte Kapitel "Reduktion" beschäftigt sich mit Methoden, um dies zu erreichen. Um auch einige Anwendungsbeispiele zu sehen, wird in Kapitel 4 die Theorie genutzt, um Beispiele von Reaktionsgleichungen in Differentialgleichungen zu übersetzen und reduzierte Systeme von diesen zu berechnen.

## 2 Grundlegende Begriffe und Ergebnisse über autonome Differentialgleichungen

### 2.1 Definition von Differentialgleichungen und Existenzsätze über Lösungen

Bei der Betrachtung von biochemischen Reaktionsprozessen treten recht häufig Differentialgleichungen (kurz DGL) auf. Dieser erste Abschnitt soll dazu dienen, einen Überblick über solche Gleichungen zu geben und Werkzeug für die weitere Betrachtung der Reaktionen bereit zu stellen. Hierbei werden wir uns ausschließlich mit sogenannten autonome DGL's befassen, welche auf unserer folgenden ersten Definition basieren:

**Definition 2.1** (autonome Differentialgleichungen).

Sei  $G \subset \mathbb{R}^n$  und  $f : G \rightarrow \mathbb{R}^n, x \mapsto f(x)$  eine stetig differenzierbare Funktion. Dann heißt  $\dot{x} = f(x)$  ein autonomes System von  $n$  gewöhnlichen Differentialgleichungen erster Ordnung.

Eine Lösung  $\phi : I \rightarrow \mathbb{R}^n$  mit  $I \subset \mathbb{R}$  soll folgende Eigenschaften besitzen:

(i)  $\phi$  ist differenzierbar

(ii)  $\text{graph } \phi = \{(t, \phi(t)) | t \in I\} \subset I \times G$

(iii)  $\phi'(t) = f(\phi(t))$  für alle  $t \in I$

Ein sogenanntes Anfangswertproblem (kurz AWP) ist gegeben durch

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x) \\ x(a) &= b\end{aligned}$$

mit  $a \in \mathbb{R}$  und  $b \in G$ . Eine Lösung  $\phi : I \rightarrow \mathbb{R}^n$ , mit  $a \in I$ , eines solchen, erfüllt dann die obigen drei Bedingungen und zusätzlich gilt  $\phi(a) = b$ .

#### Beispiele:

- 1.) Ein Standardbeispiel, welches bereits einigen aus Schulzeiten bekannt vorkommen dürfte, ist gegeben durch die Differentialgleichung

$$\begin{aligned}f(x) = \dot{x} &= a \cdot x \\ x(0) &= c.\end{aligned}$$

mit  $c \in \mathbb{R}, G = \mathbb{R}$ . Eine Lösung dieses Anfangswertproblems ist dann gegeben durch

$$\phi(t) = c \cdot e^{at},$$

denn es gilt

$$\begin{aligned}\phi'(t) &= ca \cdot e^{at} = a \cdot \phi(t) = f(\phi(t)), \\ \phi(0) &= c \cdot e^{a \cdot 0} = c.\end{aligned}$$

2.) Sei für  $G = \mathbb{R}^2$ ,  $c_1, c_2 \in \mathbb{R}$  die Gleichung

$$\begin{aligned}f(a, b) &= \begin{pmatrix} \dot{a} \\ \dot{b} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a \cdot b \\ 1 \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix}(0) &= \begin{pmatrix} e^{c_1} \\ c_2 \end{pmatrix}\end{aligned}$$

gegeben. An den jeweils zweiten Gleichungen erkennt man schnell die Lösung

$$b(t) = t + c_2.$$

Setzt man dies in die Gleichung für  $a$  ein, erhält man das AWP

$$\dot{a} = (t + c_2)a, \quad a(0) = e^{c_1},$$

welches die Lösung

$$a(t) = e^{\frac{t^2}{2} + c_2 \cdot t + c_1}$$

besitzt. Insgesamt ist damit

$$\phi(t) = \begin{pmatrix} e^{\frac{t^2}{2} + c_2 \cdot t + c_1} \\ t + c_2 \end{pmatrix}$$

eine Lösung des gegebenen Systems.

Die in dieser Arbeit vorkommenden Differentialgleichungen für biochemische Reaktionen sind zunächst alle polynomieller Natur, das heißt gegeben in der Form  $\dot{x} = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$  mit  $f \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_n]$ . Die Differenzierbarkeit an  $f(x)$  ist somit für unsere Zwecke stets gewährleistet und wir erhalten folgende Eindeutigkeitsaussage zur Lösung eines gegebenen Systems:

**Satz 2.2** (Eindeutigkeit). *Sei  $G \subset \mathbb{R}^n$  offen,  $f : G \rightarrow \mathbb{R}^n$  stetig differenzierbar, und  $I \subset \mathbb{R}$  ein nicht entartetes Intervall. Sind  $\phi, \psi : I \rightarrow \mathbb{R}^n$  Lösungen von  $\dot{x} = f(x)$  und gibt es ein  $x_0 \in I$  mit  $\phi(x_0) = \psi(x_0)$ , dann gilt schon  $\phi(x) = \psi(x)$  für alle  $x \in I$ .*

Durch diesen Satz folgt insbesondere schon aus der Existenz einer Lösung für ein Anfangswertproblem deren Eindeutigkeit. Unter unseren Annahmen ist aber auch bereits die Existenz gewährleistet:

**Satz 2.3** (Existenz). Sei  $G \subset \mathbb{R}^n$  und  $f : G \rightarrow \mathbb{R}^n$  stetig differenzierbar. Dann gibt es für alle  $a \in \mathbb{R}, b \in G$  ein Intervall  $J \subset \mathbb{R}$  mit  $a \in J$  und ein  $\phi : J \rightarrow \mathbb{R}^n$ , so dass  $\phi$  Lösung des AWP  $\dot{x} = f(x), x(a) = b$  ist.

**Beispiel:**

In unserem obigen Beispiel haben wir Lösungen zu einem AWP gesucht und gefunden. Diese sind dann nach 2.2 auch die einzigen Lösungen.

Allgemeiner gilt: Ist

$$\dot{x} = f(x) = \begin{pmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \\ \dots \\ f_n(x) \end{pmatrix}$$

$$x(a) = b,$$

mit  $a \in \mathbb{R}, b \in \mathbb{R}^n, f_i(x) \in \mathbb{R}[x_1, \dots, x_n]$  gegeben, dann besitzt diese DGL eine eindeutige Lösung auf einem Intervall  $I$  welches  $a$  enthält.

Eine besondere Art von Intervall soll nun mit der folgenden Definition festgehalten werden:

**Definition 2.4** (Existenzintervall, stationäre Punkte). Sei  $U \subset \mathbb{R}^n$  offen,  $z \in U$  und  $f : U \rightarrow \mathbb{R}^n$  stetig differenzierbar.

a) Man bezeichnet das maximale Existenzintervall der Lösung von  $\dot{x} = f(x), x(0) = z$  mit  $I_{max}(z)$ . Weiter schreibt man für die Lösung des Problems  $\Phi(t, z)$  und nennt diese auch lokalen Fluss von  $t$  durch  $z$ .

b)  $z$  heißt stationärer Punkt der Differentialgleichung, falls  $\Phi(t, z) = z$  für alle  $t \in \mathbb{R}$  gilt.

**Beispiele:**

- 1.) Ist wie im ersten Beispiel das AWP

$$\dot{x} = ax, x(0) = c \text{ mit } c \in \mathbb{R}$$

gegeben, so haben wir gesehen, dass  $\Phi(t) = ce^{at}$  die Lösung dieses ist. Da  $\Phi(t)$  auf ganz  $\mathbb{R}$  existiert, ist  $I_{max}(c) = \mathbb{R}$  für alle  $c \in \mathbb{R}$ .

2.) Durch Nachrechnen verifiziere man, dass  $\Phi(t) = \frac{c}{1-ct}$  Lösung des AWP

$$\dot{x} = x^2, \quad x(0) = c \in \mathbb{R}$$

ist. Für  $c \neq 0$  ergibt sich, je nachdem an welchem Intervall man interessiert ist,

$$I_{max}(c) = \left(\frac{1}{c}, \infty\right) \text{ bzw. } I_{max}(c) = \left(-\infty, \frac{1}{c}\right).$$

Für  $c = 0$  haben wir wiederum  $I_{max}(c) = \mathbb{R}$ .

3.) Eine Lösung des durch

$$\dot{x} = f(x) = \cos(e^{\tan(\pi x^2)}), \quad x(a) = b \text{ mit } a, b \in \mathbb{R}$$

gegebenen Beispiels, ist sicherlich nicht durch elementare Rechnungen zu bestimmen. Nach den Sätzen 2.2 und 2.3 wissen wir allerdings, dass es ein maximales Existenzintervall  $I_{max}(b)$  gibt, welches  $a$  enthält und auf dem eine eindeutige Lösung  $\Phi(t)$  existiert.

## 2.2 Wichtige Hilfsmittel bei Betrachtungen von Differentialgleichungen

Ein weiteres wichtiges Prinzip bei Betrachtungen von Differentialgleichungen (und besonders im weiteren Verlauf dieser Arbeit) ist das der sogenannten lösungserhaltenden Abbildungen:

**Definition 2.5** (lösungserhaltende Abbildungen). Sei  $U \subset \mathbb{R}^n$  offen, gegeben  $\dot{x} = f(x)$  mit  $f \in C^1(U)$ , und  $\dot{x} = g(x)$  auf der nichtleeren, offenen Menge  $V \subset \mathbb{R}^m$ ,  $g \in C^1(V)$ . Weiter sei  $U^* \subset U$  nichtleer und offen,  $\Psi : U^* \rightarrow V$  eine Abbildung.  $\Psi$  heißt lösungserhaltend von  $\dot{x} = f(x)$  in  $\dot{x} = g(x)$ , wenn Bild  $\Psi(z(t))$  eine Lösung von  $\dot{x} = g(x)$  ist, falls  $z(t)$  eine Lösung von  $\dot{x} = f(x)$  ist.

Aus dieser Definition erhält man leicht eine handliche Überprüfungs-methode für eine solche lösungserhaltende Abbildung:

**Lemma 2.6** (Charakterisierung lösungserhaltender Abbildungen). Seien  $f, g, \Psi$  wie in 2.5 und  $\Psi \in C^1(U^*)$ .  $\Psi$  ist genau dann lösungserhaltend von  $\dot{x} = f(x)$  in  $\dot{x} = g(x)$ , wenn für alle  $y \in U^*$  gilt:

$$D\Psi(y)f(y) = g(\Psi(y))$$

Auch hierzu ein paar kleine

**Beispiele:**

1.) affine Koordinatentransformation:

Sei  $\dot{x} = f(x)$  auf einer offenen Menge  $U \subset \mathbb{R}^n$  gegeben und  $A \in GL(n, \mathbb{R}), b \in \mathbb{R}^n$  beliebig. Dann gilt mit

$$\dot{x} = g(x) := A^{-1}f(Ax + b) \text{ und } \Psi(x) = Ax + b : \\ D\Psi(x) \cdot g(x) = AA^{-1}f(Ax + b) = f(Ax + b) = f(\Psi(x))$$

und damit ist nach Lemma 2.6  $\Psi(x)$  lösungserhaltend von  $\dot{x} = g(x)$  in  $\dot{x} = f(x)$ .

2.) Seien

$$\Psi(x) = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_1x_2 \end{pmatrix}, f(x) = \begin{pmatrix} -x_1 + 2x_1^2x_2 \\ 2x_2 - 3x_1x_2^2 \end{pmatrix} \text{ und } g(x) = \begin{pmatrix} -x_1(1 - 2x_2) \\ x_2 - x_2^2 \end{pmatrix}.$$

Dann ist  $\Psi(x)$  wiederum nach Lemma 2.6 lösungserhaltend von  $\dot{x} = g(x)$  in  $\dot{x} = f(x)$ , denn es ist

$$D\Psi(x) = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ x_2 & x_1 \end{pmatrix}$$

und damit

$$D\Psi(x) \cdot f(x) = \begin{pmatrix} -x_1 + 2x_1^2x_2 \\ -x_1x_2 + 2x_1^2x_2^2 + 2x_1x_2 - 3x_1^2x_2^2 \end{pmatrix} \\ = \begin{pmatrix} -x_1(1 - 2x_1x_2) \\ x_1x_2 - x_1^2x_2^2 \end{pmatrix} = g(\Psi(x))$$

**Bemerkung:** Wir werden oft nur einen bestimmten Teil aller partiellen Ableitungen einer Funktion  $f : D \rightarrow G, D \subset \mathbb{R}^n, G \subset \mathbb{R}^m$  betrachten, indem wir eine Einteilung des  $\mathbb{R}^n$  vornehmen: Schreiben wir

$$D_1f(x_1, x_2), \text{ mit } x_1 \in \mathbb{R}^r, x_2 \in \mathbb{R}^{n-r}, r \leq n,$$

so sind damit die Ableitungen nach den ersten  $r$  Komponenten von  $x = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix}$  gemeint, bzw. bei  $D_2f(x_1, x_2)$  die partielle Ableitung nach  $x_2$ .

Die folgende Definition werden wir später nutzen, um die von uns betrachteten DGL-Systeme zu vereinfachen:

**Definition 2.7** (Lie-Ableitung und erste Integrale).

Gegeben sei  $\dot{x} = f(x)$ ,  $f \in C^1(U)$  auf einer offenen Menge  $U \subset \mathbb{R}^n$ ,  $U^* \subset U$  nichtleer und offen und  $\phi : U^* \rightarrow \mathbb{R} \in C^1(U^*)$ .

Man nennt die Funktion  $L_f(\Phi) := D\Phi(x)f(x)$  die Lie-Ableitung von  $\Phi$  bezüglich  $f$ . Ist  $\Phi$  nicht konstant und gibt es ein stetiges  $\mu : U^* \rightarrow \mathbb{R}$ , so dass  $D\Phi(x)f(x) = \mu(x) \cdot \Phi(x)$  gilt, dann heißt  $\Phi$  Semiinvariante von  $f$ . Im Falle  $\mu = 0$  bezeichnen wir  $\Phi$  als erstes Integral von  $f$ .

**Beispiel:** Mit  $\Phi(x) = x_1 + x_2 + x_4$  ist ein erstes Integral von

$$f(x) = \begin{pmatrix} -x_1x_3 + x_4 \\ x_4 \\ x_1x_3 + 2x_4 \\ x_1x_3 - 2x_4 \end{pmatrix}$$

gegeben, denn

$$D\Phi(x) \cdot f(x) = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot f(x) = -x_1x_3 + x_4 + x_4 + x_1x_3 - 2x_4 = 0.$$

Zum Abschluss des ersten Abschnitts wollen wir uns nun noch mit invarianten Mengen beschäftigen:

**Definition 2.8** (Invarianz von Mengen). Es sei  $U \subset \mathbb{R}^n$  offen und  $\dot{x} = f(x)$  für ein stetig differenzierbares  $f$  gegeben. Sei weiter  $Y \subset U$ .  $Y$  heißt positiv invariant für  $\dot{x} = f(x)$ , wenn für alle  $y \in Y$  und alle  $t \in I_{\max}(y)$ ,  $t \geq 0$  gilt, dass  $\Phi(t, y) \in Y$  ist.

$Y$  heißt negativ invariant für  $\dot{x} = f(x)$ , wenn  $\Phi(t, y) \in Y$  ist, für alle  $y \in Y$  und alle  $t \in I_{\max}(y)$ ,  $t \leq 0$ .

Ist  $Y$  negativ und positiv invariant, nennt man  $Y$  invariant.

Bildlich gesprochen bedeutet die Invarianz einer Menge  $M$  bzgl. einer gegebenen DGL, dass die Lösung einer solchen, die einen Punkt mit  $M$  gemeinsam hat, schon komplett in  $M$  enthalten ist. Für unsere Zwecke reicht folgender Satz aus, der zur Überprüfung der Invarianz einer Nullstellenmenge von differenzierbaren Funktionen dient:

**Satz 2.9** (invariante Nullstellenmengen). Sei  $f(x)$  stetig differenzierbar und  $\dot{x} = f(x)$  gegeben auf offenem  $U$ . Seien  $\phi_1, \dots, \phi_r : U \rightarrow \mathbb{R}$  stetig differenzierbar und

$$Y := \{x \in U \mid \phi_i(x) = 0, \text{ für } i = 1, \dots, r\}.$$

Falls es stetige  $\mu_{ij} : U \rightarrow \mathbb{R}$  gibt, mit  $L_f(\phi_i) = \sum_{j=1}^r \mu_{ij} \cdot \phi_j$  für  $j = 1, \dots, r$ , dann ist  $Y$  invariant. Ist  $\phi$  eine Semiinvariante von  $f$  auf  $U$ , dann ist die Nullstellenmenge von  $\phi$  invariant.

**Beispiel:** Für die so genannte Euler Gleichung

$$\dot{x} = \begin{pmatrix} k_1 x_2 x_3 \\ k_2 x_1 x_3 \\ k_3 x_2 x_1 \end{pmatrix} \text{ und } \phi(x) = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_3 \end{pmatrix}$$

ist die Menge  $Y = \{x \in \mathbb{R}^3 | \phi(x) = 0\}$  invariant, denn es ist

$$\begin{aligned} L_f(\phi_1)(x) &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \end{pmatrix} \cdot f(x) = k_1 x_2 x_3 = 0 \cdot \phi_1 + k_1 x_2 \phi_2 \\ L_f(\phi_2)(x) &= \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot f(x) = k_3 x_2 x_1 = k_3 x_2 \phi_1 + 0 \cdot \phi_2. \end{aligned}$$

Damit ist Satz 2.9 anwendbar mit

$$\mu_{1,1} = \mu_{2,2} = 0, \mu_{1,2} = k_1 x_2 \text{ und } \mu_{2,1} = k_3 x_2$$

Damit sollte unsere Werkzeugkiste für den Hauptteil dieser Arbeit ausreichend gefüllt sein. Zunächst wollen wir uns aber der Übersetzung von Reaktionsgleichungen in Differentialgleichungen widmen.

## 3 Differentialgleichungen zur Modellierung biochemischer Reaktionen

### 3.1 Einfache Reaktionsgleichungen

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der Übersetzung einer oder mehrerer Reaktionsgleichungen in zugehörige Differentialgleichungen. Dazu betrachte zunächst einfache Reaktionen der Art



Die Bedeutung dieser Schreibweisen ist intuitiv klar:

Durch die Reaktion der beiden Stoffe A und B miteinander, wird der Stoff C produziert. (A und B nennt man Reaktanden und C Produkt der Reaktion). In Fall 1.) kann durch A und B nur das Produkt C gebildet werden, während im zweiten Fall auch C zerfallen kann, zur Bildung der Stoffe A und B.

Wir werden nun annehmen, dass die betrachteten Reaktionen stets in einem so genannten geschlossenen System stattfinden, das heißt, es reagieren ausschließlich die in der Reaktionsgleichung angegebenen Stoffe miteinander und sämtliche äußeren, thermodynamischen Gegebenheiten (Temperatur, Druck, etc..) werden konstant gehalten.

Somit kann eine Reaktion durch die Veränderung der Molekülanzahl beschrieben werden: Kombiniert man ein Molekül des Stoffes A mit einem von B, ergibt sich ein Molekül des Stoffes C. Im Falle einer möglichen Rückreaktion erhält man aus dem Zerfall eines Moleküls von C je eines der Stoffe A und B. Genauer wird dies folgendermaßen beschrieben:

**Satz 3.1** (Bilanzgleichungen). *Seien Reaktionsgleichungen der Art 1.) oder 2.) gegeben und beschreiben  $N_A, N_B, N_C$  die Anzahl der Moleküle, bzw.  $a, b, c$  die Konzentrationen (in  $\frac{\text{mol}}{\text{liter}}$ ) von A, B, C als Funktionen der Zeit  $t$ . Reagieren diese Chemikalien in einem geschlossenen System miteinander, dann gelten für beliebige Zeiten  $t_1, t_2$ :*

$$(i) \quad N_C(t_1) - N_C(t_2) = -(N_A(t_1) - N_A(t_2)) = -(N_B(t_1) - N_B(t_2))$$

$$(ii) \quad c(t_1) - c(t_2) = -(a(t_1) - a(t_2)) = -(b(t_1) - b(t_2))$$

**Bemerkung:** Die in Satz 3.1 vorkommende Bezeichnung "mol" ist eine Basiseinheit, die die Stoffmenge einer Substanz angibt, welche aus sovielen Einzelteilchen besteht, wie Atome in 12 Gramm Kohlenstoff enthalten sind. Dies sind in etwa  $N = 6,022 \cdot 10^{23}$  Stück. Ein Mol eines Stoffes besteht also aus genau N Kernteilchen von diesem.

Wir wollen nun unsere Betrachtung von Reaktionen auf Gleichungen der Form



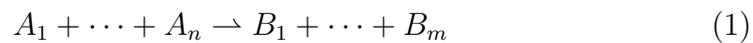
erweitern. Durch die Reaktion eines Moleküls von A und B miteinander wird hierbei je ein Molekül der Stoffe C und D produziert, wobei wieder im ersten Fall nur diese Richtung möglich ist und im zweiten auch C und D miteinander reagieren können um Moleküle der Stoffe A und B zu erhalten. Die Gleichungen aus 3.1 sehen dann wie folgt aus:

$$\begin{aligned} N_C(t_1) - N_C(t_2) &= N_D(t_1) - N_D(t_2) = -(N_A(t_1) - N_A(t_2)) = -(N_B(t_1) - N_B(t_2)) \\ c(t_1) - c(t_2) &= d(t_1) - d(t_2) = -(a(t_1) - a(t_2)) = -(b(t_1) - b(t_2)) \end{aligned}$$

Dieses Prinzip lässt sich auch allgemein auf Gleichungen mit n Reaktanden und m Produkten fortsetzen.

### 3.2 Reaktionsraten und Massenwirkungsgesetz

Unter einer Reaktionsrate eines Stoffes in einer Reaktion versteht man die Änderungsrate der Konzentration dieses Stoffes. Wir wollen nun Reaktionen der Form



bzw.



untersuchen, und zwar unter der Annahme, dass diese in einem STR (stirred tank reactor) stattfinden. Eine Reaktion in einem STR besitzt die folgenden Eigenschaften:

- (i) Reaktionsraten hängen nur von den Konzentrationen der Reaktanden und einem thermodynamischen Parameter  $P$  ab, also  $r_j = r_j(a_1, \dots, a_n, P)$ , wobei die  $r_j$ 's die Produktionsrate der  $B_j$  bezeichnen.
- (ii) Die Reaktionsraten sind stetige Funktionen und nicht negativ.
- (iii) Die Reaktionsrate ist 0, wenn ein Reaktand nicht vorhanden ist, das heißt:

$$r_j(0, a_2, \dots, a_n, P) = r_j(a_1, 0, \dots, a_n, P) = \dots = r_j(a_1, a_2, \dots, a_{n-1}, 0, P) = 0$$

mit  $a_i \in \mathbb{R}_+$  beliebig.

**Beispiel:** Sei die Gleichung  $A + B \rightleftharpoons C$  gegeben. Es bezeichne  $r_+(a, b, P)$  die Reaktionsrate von  $A + B \rightarrow C$ , das heißt

$$(\dot{c})_+ = r_+(a, b, P).$$

(Das  $+$  im Index von  $(\dot{c})_+$  soll hierbei andeuten, dass wir die Zunahme der Konzentration von  $c$  betrachten - dementsprechend steht ein  $-$  dann dafür, dass die Konzentration eines Stoffes abnimmt.)

Dann gilt:

$$(\dot{a})_- = \lim_{t_1 \rightarrow t_2} \frac{a(t_1) - a(t_2)}{t_1 - t_2} = \lim_{t_1 \rightarrow t_2} -\frac{c(t_1) - c(t_2)}{t_1 - t_2} = -(\dot{c})_+ = -r_+(a, b, P)$$

Analog gilt  $(\dot{b})_- = -r_+(a, b, P)$ .

Bei der Rückreaktion bezeichnen wir die Reaktionsrate von  $A + B \leftarrow C$  mit  $r_-(c, P)$ , d.h.  $(\dot{a})_+ = (\dot{b})_+ = r_-(c, P)$ . Analoge Rechnung wie oben ergibt dann  $(\dot{c})_- = -r_-(c, P)$ . Für die Gesamtänderung von  $a, b$  und  $c$  erhält man dann die folgenden Differentialgleichungen:

$$\begin{aligned} \dot{a} &= (\dot{a})_- + (\dot{a})_+ = -r_+(a, b, P) + r_-(c, P) \\ \dot{b} &= (\dot{b})_- + (\dot{b})_+ = -r_+(a, b, P) + r_-(c, P) \\ \dot{c} &= (\dot{c})_- + (\dot{c})_+ = r_+(a, b, P) - r_-(c, P) \end{aligned} \quad (3)$$

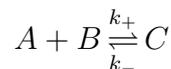
Um nun die Reaktionsraten in diesen Gleichungen zu bestimmen, zieht man das so genannte Massenwirkungsgesetz zu Rate:

**Satz 3.2** (Massenwirkungsgesetz).  
*Die Reaktionsrate eines Stoffes in einer Reaktion ist proportional zum Produkt der Konzentrationen der Reaktanden.*

Damit erhalten wir für obiges Beispiel:

$$\begin{aligned} r_+(a, b, P) &= k_+(P)ab \\ r_-(c, P) &= k_-(P)c, \end{aligned} \quad (4)$$

wobei  $k_+$  und  $k_-$  positive, sogenannte Ratenkonstanten sind, die nicht von der Zeit abhängen, sondern nur von unserem thermodynamischen Parameter  $P$ , welcher aber wiederum bei der stattfindenden Reaktion unverändert bleibt (vgl. Annahme des geschlossenen Systems). Deshalb können wir die Abhängigkeit von  $P$  in den Reaktionsgleichungen und Reaktionsraten unterdrücken und direkt

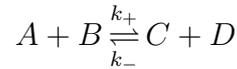


schreiben.

Ersetzt man nun die Gleichungen (4) in (3), so erhält man die folgenden Differentialgleichungen für die Konzentrationen der Stoffe  $A, B$  und  $C$ :

$$\begin{aligned}\dot{a} &= -k_+ab + k_-c \\ \dot{b} &= -k_+ab + k_-c \\ \dot{c} &= k_+ab - k_-c\end{aligned}$$

In einem weiteren Beispiel wollen wir uns der Gleichung



widmen. In diesem Fall hängt  $r_-$  noch zusätzlich von  $d$  ab und wir erhalten eine vierte Differentialgleichung. Das Massenwirkungsgesetz ergibt dann  $r_-(c, d, k_-) = k_-cd$ . Insgesamt kommt man damit auf die folgenden Differentialgleichungen:

$$\begin{aligned}\dot{a} &= -r_+(a, b, k_+) + r_-(c, d, k_-) = -k_+ab + k_-cd \\ \dot{b} &= -r_+(a, b, k_+) + r_-(c, d, k_-) = -k_+ab + k_-cd \\ \dot{c} &= r_+(a, b, k_+) - r_-(c, d, k_-) = k_+ab - k_-cd \\ \dot{d} &= r_+(a, b, k_+) - r_-(c, d, k_-) = k_+ab - k_-cd\end{aligned}$$

Eine genaue Begründung für das Massenwirkungsgesetz ist wohl in der Chemie oder Biologie zu finden. Aber auch mathematisch gibt es zumindest eine Plausibilitätserklärung dieses Gesetzes. Wir wollen dies lediglich für  $n = 2$  durchführen, für ein allgemeines  $n$  sind die Argumente dieselben, allerdings wird die Notation dabei recht unübersichtlich. Betrachten wir hierzu einmal die (mehrdimensionale) Taylorentwicklung um den Nullpunkt von  $r(a_1, a_2)$ . Da  $r(0, 0) = 0$  nach unserer dritten Annahme des STR gelten soll, hat diese die Form

$$\begin{aligned}r(a_1, a_2) &= 0 + \beta_1 a_1 + \beta_2 a_2 + \beta_{1,1} a_1^2 + \beta_{1,2} a_1 a_2 + \beta_{2,2} a_2^2 \\ &\quad + \beta_{1,1,1} a_1^3 + \beta_{1,1,2} a_1^2 a_2 + \beta_{1,2,2} a_1 a_2^2 + \beta_{2,2,2} a_2^3 + \dots\end{aligned}$$

Wiederum nach STR (iii) gilt:

$$0 \stackrel{!}{=} r(0, a_2) = \beta_2 a_2 + \beta_{2,2} a_2^2 + \beta_{2,2,2} a_2^3 + \dots$$

Mit einem Koeffizientenvergleich erhalten wir damit

$$\beta_2 = \beta_{2,2} = \beta_{2,2,2} = \dots = 0,$$

d.h. alle  $\beta$ 's in denen ausschließlich eine 2 im Index vorkommt müssen Null sein. Analog muss auch

$$\beta_1 = \beta_{1,1} = \beta_{1,1,1} = \dots = 0,$$

gelten, was sich aus  $r(a_1, 0) = 0$  ergibt. Damit sind alle Koeffizienten Null, die nur aus Einsen oder nur aus Zweien bestehen. Damit haben wir

$$\begin{aligned} r(a_1, a_2) &= a_1 a_2 (\beta_{1,2} + \beta_{1,1,2} a_1 + \beta_{1,2,2} a_2 + \dots) \\ &= a_1 a_2 p(a_1, a_2). \end{aligned}$$

Machen wir nun die zusätzliche Annahme, dass  $p(0, 0) \neq 0$  gilt, erhalten wir für betragsmäßige kleine  $a_1, a_2$  die Näherung

$$r(a_1, a_2) \approx \beta_{1,2} a_1 a_2,$$

also genau die gewünschte Form für die Reaktionsrate.

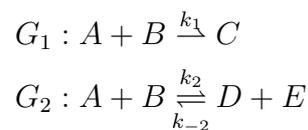
### 3.3 Parallel-Reaktionen

Falls nicht nur eine Reaktion zwischen Stoffen in einem System stattfindet, sondern mehrere gleichzeitig, sprechen wir von einer Parallel-Reaktion. Unsere Annahme in diesem Fall lautet, dass sich die Reaktionen nicht gegenseitig beeinflussen. Die Gesamtänderungsrate der Konzentration eines Stoffes ergibt sich dann einfach als die Summe der Änderungsraten der Einzelreaktionen. (Anm.: Dies haben wir bereits intuitiv in obigen Beispielen getan, indem wir die jeweiligen Zu- und Abnahmen ( $(\dot{a})_+$  bzw.  $(\dot{a})_-$  der Konzentrationen eines Stoffes addiert haben.)

Genauer bedeutet dies: Seien  $G_1, \dots, G_m$   $m$  verschiedene Reaktionsgleichungen einer Parallel-Reaktion. Für einen Stoff  $A$ , welcher in mindestens einer der Gleichungen vorkommt, sei  $(\dot{a})_i$  der Anteil der Änderungsrate der Konzentration von  $A$ , welche sich aus der Gleichung  $G_i$  ergibt. Kommt in der  $i$ -ten Gleichung der Stoff  $A$  nicht vor, so setze  $(\dot{a})_i = 0$ . Dann ist die Gesamtänderungsrate  $(\dot{a})_{ges}$  der Konzentration von  $A$  gegeben durch

$$(\dot{a})_{ges} = \sum_{i=1}^m (\dot{a})_i$$

Auch hierzu ein kleines Beispiel: Gegeben seien die beiden Gleichungen



Für Stoff  $A$  ergibt sich aus der ersten Gleichung mit dem Massenwirkungsgesetz

$$(\dot{a})_1 = -r_{1+}(a, b, k_1) = -k_1ab$$

und aus der zweiten

$$(\dot{a})_2 = -r_{2+}(a, b, k_2) + r_{-2}(d, e, k_{-2}) = -k_2ab + k_{-2}de.$$

Also ist die Gesamtänderungsrate des Stoffes  $A$  gegeben durch

$$\dot{a} = (\dot{a})_1 + (\dot{a})_2 = -k_1ab + -k_2ab + k_{-2}de.$$

Für Stoff  $C$  liest man aus der oberen Gleichung

$$(\dot{c})_1 = r_{1+}(a, b, k_1) = k_1ab$$

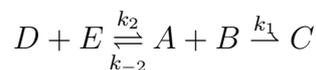
ab. In  $G_2$  kommt  $C$  nicht vor, also ist  $(\dot{c})_2 = 0$  und damit

$$\dot{c} = (\dot{c})_1 + (\dot{c})_2 = k_1ab.$$

So betrachtet man nach und nach alle Stoffe  $A, B, C, D, E$  und erhält insgesamt das Differentialgleichungssystem

$$\begin{aligned}\dot{a} &= -k_1ab - k_2ab + k_{-2}de \\ \dot{b} &= -k_1ab - k_2ab + k_{-2}de \\ \dot{c} &= k_1ab \\ \dot{d} &= k_2ab - k_{-2}de \\ \dot{e} &= k_2ab - k_{-2}de\end{aligned}$$

**Bemerkung:** Oft kommt es bei ein und derselben Reaktion vor, dass miteinander reagierende Stoffe verschiedene Produkte liefern. Dies geschieht i.A. natürlich mit verschiedenen Ratenkonstanten. In obigem Beispiel verbinden sich die Stoffe  $A$  und  $B$  einerseits mit Konstante  $k_1$  zu  $C$ , andererseits mit Konstante  $k_2$  zu den Stoffen  $D$  und  $E$ . Dies wird dann in Reaktionsschemata oft in der Form



geschrieben. Man hat also nur ein Reaktionsschema gegeben, welches aber zwei Reaktionsgleichungen impliziert. Als Merkregel kann man sich folgendes behalten: Jeder Pfeil (falls Reaktion nur in eine Richtung stattfindet) bzw. Doppelpfeil (falls Hin- und Rückreaktion möglich sind) impliziert eine Reaktionsgleichung.

### 3.4 Rezept zur Übersetzung von Reaktionsgleichungen in ein Differentialgleichungssystem

Zum Abschluss des zweiten Abschnitts wollen wir die obigen Ausführungen zusammenfassen und eine konkrete Anleitung geben, mit deren Hilfe man Reaktionsschemata in ein System von Differentialgleichungen übersetzen kann. Dabei sollte natürlich gewährleistet sein, dass die Reaktionen in einem STR stattfinden.

1.Schritt: Nach der vorhergehenden Bemerkung sollte das gegebene Reaktionsschema in einzelne Reaktionsgleichungen geschrieben werden. Jeder Pfeil bzw. Doppelpfeil ergibt dann eine Reaktionsgleichung der Form (1) oder (2).

2.Schritt: Nun wird jeder in mindestens einer Reaktionsgleichung vorkommende Stoff einzeln betrachtet.

- Zu einem betrachteten Stoff bestimme die Änderungsrate für jede Reaktionsgleichung. Hierzu lässt sich vereinfachend sagen: Kommt der betrachtete Stoff auf der Seite vor, auf den ein Reaktionspfeil zeigt, so ist die Änderungsrate durch das Produkt der zum Pfeil gehörigen Konstante und aller Stoffkonzentrationen gegeben, welche sich auf der Seite befinden, in der der betrachtete Stoff nicht vorkommt. Zeigt ein Pfeil vom betrachteten Stoff weg, so bilde das negative Produkt der zum Pfeil gehörigen Konstanten und der Konzentrationen aller Stoffe, die auf der Seite unseres betrachteten Elements stehen. Ist beides der Fall (und dies ist bei einem Doppelpfeil stets so), bilde die Summe der beiden berechneten Änderungsraten.

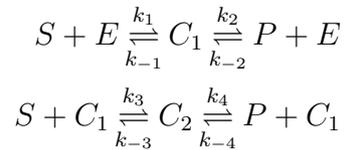
Kommt der Stoff in einer Reaktionsgleichung gar nicht vor, so ist die Änderungsrate bzgl. dieser Gleichung gleich 0.

- Summiere alle Änderungsraten der Einzelreaktion auf, um die Gesamtänderung des Stoffes zu erhalten.

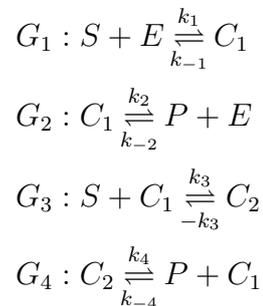
3.Schritt: Schreibe die Gesamtänderungsraten aller Stoffe untereinander. Damit haben wir unser Differentialgleichungssystem bestimmt.

Hierzu noch ein abschließendes Beispiel, welches auch später noch genutzt werden wird:

Gegeben seien die Reaktionsschemata



1.Schritt: Jeder (Doppel-)Pfeil ergibt eine Reaktionsgleichung. Damit wird unser Reaktionsgleichungssystem durch



beschrieben.

2.Schritt: Wir betrachten jeden vorkommenden Stoff einzeln. Wir wollen uns hier auf die Betrachtung des Stoffes  $S$  konzentrieren, die restlichen Stoffe  $P, E, C_1, C_2$  werden durch analoges Vorgehen abgearbeitet. Sei  $s$  die zu  $S$  gehörige Konzentration. In  $G_1$  zeigt ein Pfeil mit Konstante  $k_{-1}$  von  $C_1$  auf  $S$ , damit erhalten wir den Term  $k_{-1}c_1$ . Weiter zeigt ein Pfeil mit Konstante  $k_1$  von  $S$  weg. Auf der Seite von  $S$  kommt auch noch der Stoff  $E$  vor, das heißt, wir bilden das negative Produkt von  $k_1, s$  und  $e$  um den zweiten Term  $-sek_1$  zu erhalten. Insgesamt ist die Änderungsrate bzgl.  $G_1$  von  $s$  durch  $k_{-1}c_1 - sek_1$  gegeben. Analog bestimmt man für  $G_3$  die Änderung  $k_{-3}c_2 - sc_1k_3$ . In  $G_2$  und  $G_4$  kommt kein  $S$  vor, also ist die Änderungsrate dort jeweils 0.

Die Gesamtänderungsrate  $\dot{s}$  ergibt sich dann durch die Summe der Einzeländerungen, d.h.

$$\dot{s} = k_{-1}c_1 - sek_1 + 0 + k_{-3}c_2 - sc_1k_3 + 0.$$

3.Schritt: Schreibe alle bestimmten Gesamtänderungsraten der Stoffe untereinander. Damit erhalten wir das gesuchte Differentialgleichungssystem:

$$\dot{s} = k_{-1}c_1 - sek_1 + k_{-3}c_2 - sc_1k_3$$

$$\dot{e} = k_{-1}c_1 - sek_1 + k_2c_1 - epk_{-2}$$

$$\dot{c}_1 = k_1es - c_1k_{-1} + k_{-2}ep - c_1k_2 + k_{-3}c_2 - sc_1k_3 + k_4c_2 - pc_1k_{-4}$$

$$\dot{c}_2 = k_3sc_1 - c_2k_{-3} + k_{-4}pc_1 - c_2k_4$$

$$\dot{p} = k_2c_1 - pek_{-2} + k_4c_2 - pc_1k_{-4}$$

## 4 Reduktion biochemischer Differentialgleichungen

### 4.1 Tikhonov Normalform

Eine Differentialgleichung für biochemische Reaktionen ist gegeben in der Form

$$\dot{x} = h(x, \epsilon) = h^{(0)}(x) + \epsilon \cdot h^{(1)}(x) + \epsilon^2 \cdot h^{(2)}(x) + \dots, \text{ mit } x \in U \quad (5)$$

wobei  $U$  eine kompakte, nichtleere Teilmenge von  $\mathbb{R}^{n+m}$  ist und  $\epsilon > 0$  einen kleinen Parameter darstellt. Weiter sei  $h$  analytisch in  $x$  und  $\epsilon$  (d.h.  $h$  ist auf ihrem Definitionsbereich um jeden Punkt  $(x, \epsilon)$  in einer Potenzreihe darstellbar, insbesondere damit stetig differenzierbar) und definiert auf einer Umgebung von  $U \times [0, \epsilon_0]$  für ein geeignetes  $\epsilon_0 > 0$ .

Dieses System soll nun mit einer lösungserhaltenden Abbildung  $\Phi$  (siehe 2.5) auf eine andere Form gebracht werden, die so genannte Tikhonov-Normalform:

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= \epsilon \cdot f(y_1, y_2, \epsilon), & y_1(0) &= y_{1,0}, & y_1 &\in D \subset \mathbb{R}^n \\ \dot{y}_2 &= g(y_1, y_2, \epsilon), & y_2(0) &= y_{2,0}, & y_2 &\in G \subset \mathbb{R}^m \end{aligned} \quad (6)$$

Im weiteren nehmen wir stets an, dass eine lösungserhaltende Abbildung existiert, welche das Ursprungssystem in die Tikhonov-Normalform überführt. Diese soll weiter für alle betrachteten Punkte einen lokalen Diffeomorphismus beschreiben, d.h. ist stets in einer gewissen Umgebung invertierbar, für alle  $(x, \epsilon)$  aus dem Definitionsbereich von  $h$ .

Weiter setzen wir folgende Bedingung an  $g(\cdot, 0)$  voraus:

$$\text{Falls } g(y_1, y_2, 0) = 0, \text{ dann ist } \operatorname{Re}(x) \leq -\mu < 0 \quad (7)$$

für alle  $x \in \operatorname{spec}(D_2g(y_1, y_2, 0))$  und für ein  $\mu > 0$ . Insbesondere ist damit  $D_2g(y_1, y_2, 0)$  invertierbar. Wenn jetzt weiter verlangt wird, dass auch Punkte in  $U$  existieren, für die  $g(y_1, y_2, 0) = 0$  gilt, dann garantiert der Satz über implizite Funktionen, dass die Nullstellenmenge von  $g(\cdot, 0)$  eine Untermannigfaltigkeit der Dimension  $n \geq 1$  definiert (wodurch das  $n$  in 6 gerade bestimmt ist).

Mit dieser zusätzlichen Voraussetzung ist die Existenz einer lösungserhaltenden Abbildung wie oben beschrieben auch stets garantiert. In Fenichels Arbeit [1] kann dies genauer nachgelesen werden.

**Proposition 4.1** (Eigenschaften der Tikhonov Normalform).

Sei  $\dot{x} := h(x, \epsilon)$  mit obigen Eigenschaften gegeben, und sei  $\Phi$  eine lösungserhaltende Abbildung von  $h$ , welches dieses System in eine Tikhonov Normalform überführt. Dann gelten:

- (1) Mit  $D\Psi(x) = D\Phi(x, 0)$  ist  $D_1\Psi(x) \cdot h(x, 0) = 0$ , d.h.  $h(x, 0)$  besitzt  $n$  unabhängige erste Integrale.
- (2) Es gibt ein  $\mu > 0$ , so dass für alle  $x_0 \in M_0 := \{x \in \mathbb{R}^{n+m} \mid h(x, 0) = 0\}$  die Ableitung  $Dh(x_0, 0)$  den Eigenwert 0 mit geometrischer Vielfachheit  $n$  besitzt und für die restlichen Eigenwerte  $\lambda$  gilt  $\text{Re}(\lambda) \leq -\mu$ .

**Beweis:**

1.) Nach Voraussetzung existiert eine lösungserhaltende Abbildung  $\Phi$  welche  $h(x, \epsilon)$  in Tikhonov Normalform bringt. Nach 2.6 erfüllt  $\Phi$  damit die Identität

$$D\Phi(x, \epsilon) \cdot h(x, \epsilon) = \begin{pmatrix} \epsilon \cdot f(\Phi_1(x, \epsilon), \Phi_2(x, \epsilon), \epsilon) \\ g(\Phi_1(x, \epsilon), \Phi_2(x, \epsilon), \epsilon) \end{pmatrix}$$

Mit  $D\Psi(x) = D\Phi(x, 0)$  gilt dann für  $\epsilon = 0$ :

$$(*) \quad D\Psi(x) \cdot h(x, 0) = \begin{pmatrix} 0 \\ g(\Psi(x), 0) \end{pmatrix}$$

also insbesondere  $D_1\Psi(x) \cdot h(x, 0) = 0$ .

$$2.) \text{ Sei } G := \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ D_1g(\Psi_1(x_0), \Psi_2(x_0), 0) & D_2g(\Psi_1(x_0), \Psi_2(x_0), 0) \end{pmatrix}.$$

Differenzieren von (\*) in  $x_0 \in M_0$  ergibt:

$$D^2\Psi(x_0) \cdot h(x_0, 0) + D\Psi(x_0) \cdot Dh(x_0) = G \cdot D\Psi(x_0)$$

und da  $h(x_0, 0) = 0$  gilt, ist  $Dh(x_0, 0)$  zu  $G$  konjugiert und besitzt damit die selben Eigenwerte (mitsamt Vielfachheiten) wie  $G$ . Offensichtlich besitzt  $G$  den Eigenwert 0 mit Vielfachheit  $n$  und weiter gilt

$$\chi_G = \det(xI - G)$$

$$= \det \begin{pmatrix} x \cdot I_n & 0 \\ -D_1g(\Psi_1(x_0), \Psi_2(x_0), 0) & x \cdot I_m - D_2g(\Psi_1(x_0), \Psi_2(x_0), 0) \end{pmatrix}$$

$$= x^n \cdot \det(xI_m - D_2g(\Psi_1(x_0), \Psi_2(x_0), 0)).$$

Wegen der Invertierbarkeit von  $D\Psi$  sieht man an (\*), dass  $g(x_0, 0) = 0$  äquivalent zu  $h(x_0, 0) = 0$  ist, und somit folgt die Bedingung an die restlichen Eigenwerte von  $Dh(x_0, 0)$  nach (7).

**Bemerkung:**

Ohne Beweis sei angemerkt, dass man stets eine lösungserhaltende Abbildung für  $h(x, \epsilon)$  in die zugehörige Tikhonov-Normalform finden kann, die unabhängig von  $\epsilon$  ist. Aus diesem Grund schreiben wir für diese ab jetzt stets nur noch  $\Phi(x)$ , statt  $\Phi(x, \epsilon)$ .

## 4.2 Reduktion

Es seien System (5) und eine zugehörige Tikhonov-Normalform (6) gegeben. Setzen wir in dieser Normalform  $\tau = \epsilon \cdot t$ , erhalten wir

$$y_1' = \frac{dy_1}{d\tau} = \frac{dy_1}{\epsilon \cdot dt} = f(y_1, y_2, \epsilon) \quad (8)$$

$$\epsilon \cdot y_2' = \epsilon \cdot \frac{dy_2}{d\tau} = \epsilon \cdot \frac{dy_2}{\epsilon \cdot dt} = g(y_1, y_2, \epsilon)$$

Da  $\epsilon$  ein kleiner Parameter ist, wird durch dieses Setzen von  $\tau$  das System in einer langsameren Zeitskala betrachtet. Ein reduziertes System ist dann gegeben, in dem man in Gleichung (8) den Grenzwert  $\epsilon \rightarrow 0$  betrachtet. Das reduzierte System hat dann die Form

$$y_1' = f(y_1, y_2, 0) \quad (9)$$

$$0 = g(y_1, y_2, 0)$$

Um eine reduzierte Gleichung von System (5) zu erhalten, gehen wir somit über eine lösungserhaltende Abbildung  $\Phi(x)$  zur Tikhonov-Normalform (6), führen eine Zeitskalierung durch und bilden den Grenzwert  $\epsilon \rightarrow 0$ . Der Satz von Tikhonov (siehe dazu [7]) garantiert dann, dass jede Lösung von (5) für  $\epsilon \rightarrow 0$  gegen eine Lösung von (9) konvergiert.

An dieser Stelle kommt nun die Frage auf, ob man nicht direkt aus  $h$ , d.h. ohne explizite Kenntnis von  $\Phi(x)$ , ein solches reduziertes System erreichen kann. Auf dem Weg dorthin sollte uns folgende Aussage hilfreich sein:

**Lemma 4.2.** Sei eine Differentialgleichung der Form

$$y' = \begin{pmatrix} y_1' \\ y_2' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f(y_1, y_2, 0) \\ -D_2g(y_1, y_2, 0)^{-1} \cdot D_1g(y_1, y_2, 0) \cdot f(y_1, y_2, 0) \end{pmatrix} := p(y)$$

gegeben, wobei  $f$  und  $g = \begin{pmatrix} g_1 \\ g_2 \\ \dots \\ g_m \end{pmatrix}$  stetig differenzierbare Funktionen auf einer offenen Teilmenge des  $\mathbb{R}^{n+m}$  sind. Sei weiter  $M_0$  die Nullstellenmenge von  $g(\cdot, 0)$ . Dann ist  $M_0$  invariant für  $y' = p(y)$  und jede Lösung dieses Systems auf  $M_0$  löst System (9) und umgekehrt.

**Beweis:** Für  $y \in M_0$  ist nach (7)  $D_2g(y, 0)$  invertierbar, also kann  $p(y)$  wie angegeben gebildet werden. Weiter sind für alle  $i \in \{1 \dots m\}$  die Lie-Ableitungen der  $g_i$  bzgl.  $p$  gegeben durch

$$\begin{aligned} & L_p(g_i(y, 0)) \\ &= Dg_i(y, 0) \cdot p(y) \\ &= \begin{pmatrix} D_1g_i(y_1, y_2, 0) & D_2g_i(y_1, y_2, 0) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} f(y_1, y_2, 0) \\ -D_2g(y_1, y_2, 0)^{-1} \cdot D_1g(y_1, y_2, 0) \cdot f(y_1, y_2, 0) \end{pmatrix} \\ &= D_1g_i(y_1, y_2, 0) \cdot f(y_1, y_2, 0) - e_i^{tr} \cdot D_1g(y_1, y_2, 0) \cdot f(y_1, y_2, 0) \\ &= D_1g_i(y_1, y_2, 0) \cdot f(y_1, y_2, 0) - D_1g_i(y_1, y_2, 0) \cdot f(y_1, y_2, 0) \\ &= 0 \cdot g_i(y, 0). \end{aligned}$$

Damit ist nach Satz 2.9 mit  $\mu_{i,j} = 0$  für  $i = 1, \dots, m, j = 1, \dots, m$  die Menge  $M_0$  invariant.

Sei nun  $z_0 \in M_0$  und

$$z(t, z_0) = \begin{pmatrix} z_1(t, z_0) \\ z_2(t, z_0) \end{pmatrix}$$

eine Lösung der zu  $p(y)$  gehörigen Differentialgleichung. Dann ist

$$z_1'(t, z_0) = f(z_1(t, z_0), z_2(t, z_0), 0).$$

Da  $M_0$  invariant, ist  $\begin{pmatrix} z_1(t, z_0) \\ z_2(t, z_0) \end{pmatrix} \in M_0$  für alle  $t \in I_{max}(z_0)$ , also

$$g(z_1(t, z_0), z_2(t, z_0), 0) = 0$$

und damit Lösung von (9).

Haben wir umgekehrt eine Lösung  $z(t, z_0)$  von (9) gegeben, dann ist

$$g(z_1(t, z_0), z_2(t, z_0), 0) = 0.$$

Durch Ableiten erhält man

$$\begin{aligned} 0 &= \begin{pmatrix} D_1g(z_1(t, z_0) & D_2g(z_2(t, z_0) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} z'_1(t, z_0) \\ z'_2(t, z_0) \end{pmatrix} \\ &= D_1g(z_1(t, z_0) \cdot z'_1(t, z_0) + D_2g(z_2(t, z_0) \cdot z'_2(t, z_0) \end{aligned}$$

was zu

$$z'_2(t, z_0) = -D_2g(z_1(t, z_0), z_2(t, z_0), 0)^{-1} \cdot D_1g(z_1(t, z_0), z_2(t, z_0), 0) \cdot f(z_1(t, z_0), z_2(t, z_0), 0)$$

äquivalent ist. Wir erkennen daraus, dass  $z(t, z_0)$  eine Lösung für  $p(y)$  ist.

**Proposition 4.3.** *Auf der Nullstellenmenge von  $h(x, 0)$  ist für die Gleichung  $\dot{x} = h(x, \epsilon)$  ein reduziertes System durch*

$$x' = D\Phi(x)^{-1} \cdot p(\Psi(x))$$

*gegeben, wobei  $\Phi(x)$  eine lösungserhaltende Abbildung von  $h(x, \epsilon)$  in die Tikhonov-Normalform (6) ist und  $p(y)$  wie im vorherigen Lemma.*

**Beweis:** Sei  $\Phi(x)$  eine lösungserhaltende Abbildung für  $h(x, \epsilon)$  in eine Tikhonov-Normalform. Zeitskalierung und Reduktion bringt dann wie bei (9) gesehen das System

$$\begin{pmatrix} y'_1 \\ 0 \end{pmatrix} = D\Phi(x) \begin{pmatrix} x'_1 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f(\Phi(x), 0) \\ g(\Phi(x), 0) \end{pmatrix}$$

welches nach 4.2 auf der Nullstellenmenge von  $h(x, 0)$  dasselbe ist wie

$$D\Phi(x)x' = p(\Phi(x)).$$

Multiplizieren mit  $D\Phi(x)^{-1}$  zeigt dann die Behauptung.

Nun sind wir fast bereit, die lösungserhaltende Abbildung  $\Phi(x)$  zur Berechnung eines reduzierten Systems von (5) zu umgehen. Vorher aber noch folgende Hilfsaussage:

**Lemma 4.4.** Sei  $M_0$  die Nullstellenmenge von  $h^{(0)}(x) = h(x, 0)$  und es gelte Behauptung (2) aus Prop. 4.1. Dann gelten  $\forall x \in M_0$ :

- (1) Es existiert ein  $\sigma_x(\tau) \in \mathbb{R}[\tau]$  mit  $\sigma_x(0) \neq 0$  und  $Dh^{(0)}(x) \cdot \sigma_x(Dh^{(0)}(x)) = 0$
- (2) Weiter gibt es ein  $\alpha_x(\tau) \in \mathbb{R}[\tau]$  mit  $\alpha_x(\tau) \cdot \tau + \sigma_x(0)^{-1} \cdot \sigma_x(\tau) = 1$
- (3)  $\forall v \in \mathbb{R}^{n+m}$  ist  $\pi(v) := \sigma_x(0)^{-1} \cdot \sigma_x(Dh^{(0)}(x)) \cdot v$  die Projektion von  $v$  auf den Kern von  $Dh^{(0)}(x)$

**Beweis:** 1.) Sei  $T := Dh^{(0)}(x)$ . Nach Voraussetzung ist die algebraische und geometrische Vielfachheit des Eigenwertes 0 gleich  $n$ . Dann existiert ein  $C \in GL(n+m, \mathbb{R})$  mit

$$C^{-1}TC = J = \begin{pmatrix} 0_n & 0 \\ 0 & T' \end{pmatrix} \text{ (Jordan - Normalform)}$$

für ein geeignetes  $T' \in \mathbb{R}^{m \times m}$ .

Setzt man nun  $\sigma_x(\tau) := \mu_{T'}(\tau) = \sum_{i=0}^l a_i \tau^i \in \mathbb{R}[\tau]$  als das Minimalpolynom von  $T'$ , dann ist

$$\begin{aligned} T \cdot \sigma_x(T) &= CJC^{-1} \cdot \sigma_x(CJC^{-1}) = CJC^{-1} \cdot \sum_{i=0}^l a_i (CJC^{-1})^i \\ &= CJC^{-1} \cdot \sum_{i=0}^l a_i C J^i C^{-1} = CJ \cdot \sum_{i=0}^l a_i J^i \cdot C^{-1} \\ &= C \begin{pmatrix} 0_n & 0 \\ 0 & T' \end{pmatrix} \sum_{i=0}^l a_i \begin{pmatrix} 0_n & 0 \\ 0 & T'^i \end{pmatrix} \cdot C^{-1} \\ &= C \begin{pmatrix} 0_n & 0 \\ 0 & T' \end{pmatrix} \sum_{i=0}^l a_i \begin{pmatrix} 0_n & 0 \\ 0 & T'^i \end{pmatrix} \cdot C^{-1} \\ &= C \begin{pmatrix} 0_n & 0 \\ 0 & T' \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0_n & 0 \\ 0 & \sum_{i=0}^l a_i T'^i \end{pmatrix} \cdot C^{-1} \\ &= C \begin{pmatrix} 0_n & 0 \\ 0 & T' \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0_n & 0 \\ 0 & 0_m \end{pmatrix} C^{-1} = \begin{pmatrix} 0_n & 0 \\ 0 & 0_m \end{pmatrix} \end{aligned}$$

wie behauptet. Ausserdem ist  $\sigma_x(0) = a_0 \neq 0$ , denn wäre  $a_0 = 0$ , so wäre 0 Eigenwert von  $T'$  im Widerspruch zur Voraussetzung an  $T$ .

2.) Es ist

$$\begin{aligned}\alpha_x(\tau) &:= \frac{-\sigma_x(\tau) \cdot \sigma_x(0)^{-1} + 1}{\tau} = \frac{(-\sum_{i=1}^l a_i \tau^i - \sigma_x(0))\sigma_x(0)^{-1} + 1}{\tau} \\ &= \frac{-\sigma_x(0)^{-1} \sum_{i=1}^l a_i \tau^i - 1 + 1}{\tau} = -\sigma_x(0)^{-1} \sum_{i=0}^{l-1} a_{i+1} \tau^i \in \mathbb{R}[\tau]\end{aligned}$$

und weiter gilt:

$$\begin{aligned}\alpha_x(\tau) \cdot \tau &= -\sigma_x(\tau) \cdot \sigma_x(0) + 1 \\ \Leftrightarrow \alpha_x(\tau) \cdot \tau + \sigma_x(0)^{-1} \cdot \sigma_x(\tau) &= 1\end{aligned}$$

3.) Ersetzt man in der letzten Gleichung  $\tau$  durch  $T$  erhält man

$$\alpha_x(T) \cdot T + \sigma_x(0)^{-1} \cdot \sigma_x(T) = I_{n+m} \quad (10)$$

und somit

$$\alpha_x(T) \cdot T \cdot v + \sigma_x(0)^{-1} \cdot \sigma_x(T) \cdot v = v$$

für alle  $v \in \mathbb{R}^{n+m}$ . Dies entspricht einer direkten Bild-Kern-Zerlegung des  $\mathbb{R}^{n+m}$  bzgl.  $T$ , denn es ist

$$\alpha_x(T) \cdot T \cdot v = T \cdot \alpha_x(T) \cdot v \in \text{Bild}(T)$$

sowie

$$T \cdot \sigma_x(0)^{-1} \cdot \sigma_x(T) \cdot v = \sigma_x(0)^{-1} \cdot T \cdot \sigma_x(T) \cdot v = \sigma_x(0)^{-1} \cdot 0 \cdot v = 0$$

d.h.  $\sigma_x(0)^{-1} \cdot \sigma_x(T) \cdot v \in \text{Kern}(T)$ . und damit ist  $\pi(v) = \sigma_x^{-1} \cdot T \cdot \sigma_x(T) \cdot v$  Projektion von  $v$  auf den Kern von  $T$ .

**Bemerkung:**

Seien  $A, B$  zueinander konjugierte Matrizen, d.h.  $\exists T$  invertierbar, mit  $A = T^{-1}BT$ . Sei  $p(A) \cdot A \cdot v + q(A) \cdot v$  eine direkte Bild-Kern-Zerlegung bzgl.  $A$  (vgl. vorheriger Beweis), für geeignete Polynome  $p$  und  $q$ . Dann gilt:

$$\begin{aligned}v \in \text{Ke}(B) &\Leftrightarrow Bv = 0 \\ \Leftrightarrow TAT^{-1}v = 0 &\Leftrightarrow AT^{-1}v = 0 \Leftrightarrow T^{-1}v \in \text{Ke}(A)\end{aligned}$$

Weiter ist dann  $p(B) \cdot B \cdot v + q(B) \cdot v$  eine direkte Bild-Kern-Zerlegung bzgl.  $B$ , denn

$$p(B) \cdot B \cdot v = B \cdot p(B) \cdot v \in \text{Bild}(B)$$

und

$$B \cdot q(B) \cdot v = TAT^{-1} \cdot q(TAT^{-1}) \cdot v = TA \cdot q(A)T^{-1} \cdot v = 0,$$

denn aus  $A \cdot q(A) \cdot w = 0$  für alle  $w$  folgt insbesondere  $A \cdot q(A) \cdot T^{-1} \cdot v = 0$ .  
Damit sind die Polynome einer solchen Zerlegung bei konjugierten Matrizen gleich.

Nun haben wir alle Zutaten zusammen, um direkt ein reduziertes System für System (5) anzugeben:

**Satz 4.5** (Reduktion von biochemischen Reaktionsgleichungen).  
Sei  $\dot{x} = h(x, \epsilon)$  gegeben,  $M_0$  und  $\sigma_x$  wie in Lemma 4.4 und für alle  $x \in M_0$  gelte Behauptung (2) aus Prop. 4.1. Dann ist ein reduziertes System für (5) gegeben durch

$$x' = \sigma_x(0)^{-1} \cdot \sigma_x(Dh^{(0)}(x)) \cdot h^{(1)}(x), \quad (11)$$

wobei  $h^{(1)}(x)$  aus der Darstellung (5) von  $h$  stammt.

**Beweis:** Sei  $\Phi(x)$  eine lösungserhaltende Abbildung, welches  $\dot{x} = h(x, \epsilon)$  in die Tikhonov-Normalform bringt, d.h.:

$$\begin{aligned} (*) \quad D\Phi(x) \cdot h(x, \epsilon) &= \begin{pmatrix} \epsilon \cdot f(\Phi_1(x), \Phi_2(x), \epsilon) \\ g(\Phi_1(x), \Phi_2(x), \epsilon) \end{pmatrix} \\ \Leftrightarrow D\Phi(x) \cdot (h^{(0)}(x) + \epsilon \cdot h^{(1)}(x) + \epsilon^2 \cdot h^{(2)}(x) + \dots) & \\ &= \begin{pmatrix} \epsilon \cdot f^{(1)}(\Phi(x)) + \epsilon^2 f^{(2)}(\Phi(x)) + \dots \\ g^{(0)}(\Phi(x)) + \epsilon g^{(1)}(\Phi(x)) + \dots \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Ein Koeffizientenvergleich in  $\epsilon$  liefert

$$D\Phi(x) \cdot h^{(1)}(x) = \begin{pmatrix} f^{(1)}(\Phi(x)) \\ g^{(1)}(\Phi(x)) \end{pmatrix}$$

was wiederum in  $\epsilon = 0$  zu

$$h^{(1)}(x) = D\Phi(x)^{-1} \cdot \begin{pmatrix} f^{(1)}(\Phi(x)) \\ g^{(1)}(\Phi(x)) \end{pmatrix}$$

äquivalent ist. Genau wie im Beweis von Prop. 4.1 kann man die Gleichung (\*) in  $x_0 \in M_0$  differenzieren und erhält damit, dass

$$Dh^{(0)}(x_0) = D\Phi(x_0)^{-1} \cdot T(x_0) \cdot D\Phi(x_0)$$

gilt, mit

$$T = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ D_1g(\Phi_1(x_0), \Phi_2(x_0), 0) & D_2g(\Phi_1(x_0), \Phi_2(x_0), 0) \end{pmatrix}.$$

Nun ist  $v = \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \end{pmatrix}$  genau dann im Kern von  $T$ , falls

$$T \cdot v = \begin{pmatrix} 0 \\ D_1g(\Phi_1(x_0), \Phi_2(x_0), 0) \cdot v_1 + D_2g(\Phi_1(x_0), \Phi_2(x_0), 0) \cdot v_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

ist, woraus sich

$$v_2 = -D_2g(\Phi_1(x_0), \Phi_2(x_0), 0)^{-1} \cdot D_1g(\Phi_1(x_0), \Phi_2(x_0), 0) \cdot v_1$$

schließen lässt.

Die Projektion auf  $\text{Kern}(T)$  von  $\begin{pmatrix} f^{(1)}(\Phi(x_0), 0) \\ g^{(1)}(\Phi(x_0), 0) \end{pmatrix} = D\Phi(x) \cdot h^{(1)}(x)$  ist somit

$$\Pi := \begin{pmatrix} f^{(1)}(\Phi(x_0), 0) \\ -D_2g(\Phi_1(x_0), \Phi_2(x_0), 0)^{-1} \cdot D_1g(\Phi_1(x_0), \Phi_2(x_0), 0) \cdot f^{(1)}(\Phi(x_0), 0) \end{pmatrix}.$$

Da  $Dh^{(0)}(x_0)$  und  $T$  zueinander konjugiert sind, ist nach der obigen Bemerkung die Projektion auf  $\text{Kern}(Dh^{(0)}(x_0))$  durch  $D\Phi(x_0)^{-1} \cdot \Pi$  gegeben und die Darstellung der Projektion auf  $\text{Kern}(T)$  entspricht genau der von  $Dh^{(0)}(x_0)$  (welche in Lemma 4.4.3 angegeben ist). Mit  $x'$  wie in der Behauptung gilt damit:

$$\begin{aligned} & D\Phi(x_0)^{-1} \cdot \begin{pmatrix} f^{(1)}(\Phi(x_0), 0) \\ -D_2g(\Phi_1(x_0), \Phi_2(x_0), 0)^{-1} \cdot D_1g(\Phi_1(x_0), \Phi_2(x_0), 0) \cdot f^{(1)}(\Phi(x_0), 0) \end{pmatrix} \\ &= \sigma_{x_0}(0)^{-1} D\Phi(x_0)^{-1} \cdot \sigma_{x_0}(T) \cdot D\Phi(x_0) \cdot h^{(1)}(x_0) \\ &= \sigma_{x_0}(0)^{-1} \sigma_{x_0}(D\Phi(x_0)^{-1} T D\Phi(x_0)) \cdot h^{(1)}(x_0) \\ &= \sigma_{x_0}(0)^{-1} \sigma_{x_0}(Dh^{(0)}(x_0)) \cdot h^{(1)}(x_0) = x'. \end{aligned}$$

Nach Proposition 4.3 ist die linke Seite ein reduziertes System für das gegebene  $\dot{x} = h(x, \epsilon)$  und damit ist die Behauptung gezeigt.

### 4.3 Bestimmung einer reduzierten Differentialgleichung aus einem gegebenen Reaktionsschema

#### Aufgabenstellung:

Bestimme zu einem gegebenen Reaktionsschema zugehörige Differentialgleichungen und für diese ein reduziertes System.

#### Vorgehensweise:

- (1) Stelle mit Hilfe von Abschnitt 3.4 ein Differentialgleichungssystem auf. Die Anzahl dieser Gleichungen sei beschrieben durch  $r \in \mathbb{N}$ .
- (2) Beseitige aus dem System unnötige Gleichungen mittels linearen ersten Integralen. Berechne dazu

$$B = \{b \in \mathbb{R}^r \mid \sum_{i=1}^r b_i \cdot \dot{a}_i = 0\}.$$

Ist  $\dim(B) = k$ , so können wir  $k$  Gleichungen aus dem DGL-System eliminieren.

- (3) Die übriggebliebenen Gleichungen bilden unser  $h(x, \epsilon)$ . Entwickle  $h$  in  $\epsilon$ , um  $h^{(0)}(x), h^{(1)}(x)$  zu erhalten. (Die Bestimmung des Parameters  $\epsilon$  ist keinesfalls trivial, soll in dieser Arbeit aber nicht im Blickpunkt stehen. In den im Kapitel 4 vorgestellten Beispielen soll uns deshalb stets der Parameter vorgegeben sein, den wir zur Entwicklung benutzen).
- (4) Bestimme die Menge  $M_0 = \{x \in \mathbb{R}^{r-k} \mid h^{(0)}(x) = 0\}$ .
- (5) Berechne das Minimalpolynom  $\mu$  von  $Dh^{(0)}(x_0)$  für alle  $x_0 \in M_0$ . An der Form  $\mu(\tau) = \tau^n \cdot \sigma_{x_0}(\tau)$ , mit  $\tau \nmid \sigma_{x_0}(\tau)$ , kann  $\sigma_{x_0}(\tau)$  aus Satz 4.5 abgelesen werden.
- (6) Das reduzierte System ist dann nach Satz 4.5 durch

$$x' = \sigma_{x_0}(0)^{-1} \cdot \sigma_{x_0}(Dh^{(0)}(x_0)) \cdot h^{(1)}(x_0)$$

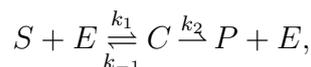
gegeben.

## 5 Reduktion in einigen Anwendungsbeispielen

Im letzten Abschnitt dieser Arbeit werden wir nun die oben beschriebene Theorie auf einige Reaktionsgleichungen anwenden. Dazu sei zu Beginn angemerkt: Wie in Kapitel 3 gesehen, suchen wir bestimmte Nullstellen einer Funktion  $h^{(0)}(x_1, \dots, x_n)$ . In den folgenden Beispielen bezeichnen die  $x_i$  stets Konzentrationen von chemischen Stoffen. Da diese in der Realität nicht negativ werden können, betrachten wir für besagte Nullstellen stets nur den positiven Orthanten, alle weiteren Nullstellen sind in diesem Sachbezug uninteressant.

### 5.1 Irreversibles Michaelis-Menten-System

Das Michaelis-Menten-System ist durch die folgende Reaktionsgleichung gegeben:



wobei die Anfangskonzentrationen durch  $e(0) = e_0, s(0) = s_0 > 0$  und  $p(0) = c(0) = 0$  gegeben seien. Das irreversible in der Überschrift bezieht sich hierbei auf den zweiten Pfeil, der nur in eine Richtung Reaktionen zulässt. Wir werden im zweiten Beispiel auch Reaktionen betrachten, bei denen auch in Rückrichtung reagiert wird. Mit Kapitel 2 können wir dieses Schema in Differentialgleichungen übersetzen:

$$\begin{aligned}\dot{s} &= c k_{-1} - k_1 s e \\ \dot{c} &= k_1 s e - c k_{-1} - c k_2 \\ \dot{e} &= c k_2 + c k_{-1} - k_1 s e \\ \dot{p} &= c k_2\end{aligned}$$

Wir bilden eine Linearkombination dieser Differentialgleichungen und setzen diese zu Null, um lineare erste Integrale zu finden:

$$a_1 (c k_{-1} - k_1 s e) + a_2 (k_1 s e - c k_{-1} - c k_2) + a_3 (c k_2 + c k_{-1} - k_1 s e) + a_4 c k_2 = 0$$

Gesucht sind also  $a_i \in \mathbb{R}$ , die diese Gleichung erfüllen. Dazu müssen die Koeffizienten vor  $c$  bzw.  $se$  verschwinden und wir erhalten das Gleichungssystem:

$$\begin{aligned}-k_1 (a_1 - a_2 + a_3) &= 0 \\ a_1 k_{-1} + a_2 (-k_{-1} - k_2) + a_3 (k_2 + k_{-1}) + a_4 k_2 &= 0\end{aligned}$$

Setze  $a := (a_1, a_2, a_3, a_4)^{tr}$ , so ist  $a$  eine Lösung dieses Systems, genau dann wenn

$$a \in \left\langle \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ -1 \\ 1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} \right\rangle.$$

Also haben wir

$$\dot{s} - \dot{e} + \dot{p} = 0 \text{ und } \dot{c} + \dot{e} = 0$$

oder anders gesagt

$$s - e + p = c_1 \text{ und } c + e = c_2 \quad (12)$$

Durch Einsetzen der Anfangsbedingungen erhalten wir die Konstanten  $c_1$  und  $c_2$  in obigen Gleichungen:

$$c_1 = s(0) - e(0) + p(0) = s_0 - e_0, \text{ bzw. } c_2 = c(0) + e(0) = e_0.$$

Das Ursprungssystem können wir mithilfe dieser Gleichungen vereinfachen, indem wir diese nach  $p$  und  $c$  umformen und die beiden Variablen eliminieren.

Wir erhalten das nur noch 2-dimensionale System und damit unser  $h$ :

$$h(s, e) = \begin{pmatrix} \dot{s} \\ \dot{e} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} (e_0 - e)k_{-1} - k_1 s e \\ (e_0 - e)k_2 + (e_0 - e)k_{-1} - k_1 s e \end{pmatrix}, \text{ mit } e_0 > 0.$$

Als Entwicklungsparameter sei  $e_0$  vorgegeben. An  $h = h^{(0)} + e_0 h^{(1)} + \dots$  können wir die gesuchten Funktionen  $h^{(0)}(s, e)$  und  $h^{(1)}(s, e)$  ablesen:

$$h^{(0)}(s, e) = \begin{pmatrix} -e k_{-1} - k_1 s e \\ -e k_2 - e k_{-1} - k_1 s e \end{pmatrix}$$

$$h^{(1)}(s, e) = \begin{pmatrix} k_{-1} \\ k_2 + k_{-1} \end{pmatrix}.$$

Wir interessieren uns für die Nullstellen von  $h^{(0)}$  mit  $s, e \geq 0$ . An der zweiten Zeile sieht man, dass entweder  $s = -\frac{k_2 + k_{-1}}{k_1} < 0$  gewählt werden müsste (in unserem Zusammenhang also uninteressant ist), oder  $e = 0$ . Im zweiten Fall ergibt sich auch für die erste Komponente 0 und damit erhalten wir die Nullstellenmenge

$$M_0 = \{(s, e) \mid e = 0, s \geq 0\}.$$

Wir bilden die Ableitung von  $h^{(0)}$  auf  $M_0$

$$Dh^{(0)}(s, 0) = \begin{bmatrix} 0 & -k_{-1} - k_1 s \\ 0 & -k_2 - k_{-1} - k_1 s \end{bmatrix}$$

und erhalten für diese das Minimalpolynom

$$\mu(\tau) = \tau(\tau + k_2 + k_{-1} + k_1 s).$$

Das  $\sigma(\tau)$  aus Prop. 4.3 lesen wir an  $\mu = \tau^n \sigma$  ab, d.h.

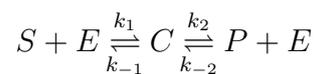
$$\sigma(\tau) = \tau + k_2 + k_{-1} + k_1 s.$$

Somit haben wir alle Zutaten zur Anwendung von Prop. 4.3 gesammelt und können ein reduziertes System für die Michaelis-Menten-Gleichung angeben:

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} s' \\ e' \end{pmatrix} &= \frac{1}{\sigma(0)} \sigma(Dh^{(0)}(s, 0)) h^{(1)}(s, 0) \\ &= \frac{1}{k_2 + k_{-1} + k_1 s} \left( \begin{bmatrix} 0 & -k_{-1} - k_1 s \\ 0 & -k_2 - k_{-1} - k_1 s \end{bmatrix} + (k_2 + k_{-1} + k_1 s) I_2 \right) \begin{pmatrix} k_{-1} \\ k_2 + k_{-1} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} k_{-1} + \frac{(-k_{-1} - k_1 s)(k_2 + k_{-1})}{k_2 + k_{-1} + k_1 s} \\ 0 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} -\frac{k_2 k_1 s}{k_2 + k_{-1} + k_1 s} \\ 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

## 5.2 Reversibles Michaelis-Menten System

Das reversible Michaelis-Menten System hat nahezu die gleiche Form wie das bereits betrachtete, lässt bei der zweiten Gleichung allerdings auch Reaktionen in Rückrichtung zu:



Damit erhalten wir für das Differentialgleichungssystem drei neu auftauchende Terme:

$$\begin{aligned} \dot{s} &= c k_{-1} - k_1 s e \\ \dot{c} &= k_1 s e - c k_{-1} - c k_2 + k_{-2} p e \\ \dot{e} &= c k_2 + c k_{-1} - k_1 s e - k_{-2} p e \\ \dot{p} &= c k_2 - k_{-2} p e \end{aligned}$$

Die Anfangsbedingungen sind hier die Gleichen, wie im irreversiblen Fall. Analog zum obigen Beispiel, bilden wir wieder eine Linearkombination dieser

Gleichungen, setzen diese gleich 0 und bekommen aus einem Koeffizientenvergleich das LGS

$$\begin{aligned} -k_1(a_1 - a_2 + a_3) &= 0 \\ a_1 k_{-1} + a_2(-k_{-1} - k_2) + a_3(k_2 + k_{-1}) + a_4 k_2 &= 0 \\ k_{-2}(a_2 - a_3 - a_4) &= 0. \end{aligned}$$

Die dritte Gleichung stammt hier aus dem Koeffizient vor dem Term  $pe$ , der wegen der Rückreaktion neu hinzugekommen ist. Allerdings sind diese drei Gleichungen linear abhängig, so dass sich die gleichen Lösungen für  $a$  ergeben, wie oben, und somit erhalten wir wiederum die Gleichungen aus (12). Setzen wir diese ins Ausgangssystem ein, erhalten wir unser gesuchtes  $h$ :

$$h(s, e) = \begin{pmatrix} \dot{s} \\ \dot{e} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} (e_0 - e)k_{-1} - k_1 s e \\ (e_0 - e)k_2 + (e_0 - e)k_{-1} - k_1 s e - k_{-2}(s_0 - e_0 + e - s)e \end{pmatrix}$$

Somit ergeben sich mit  $e_0 > 0$  als Wahl des Entwicklungsparameters

$$\begin{aligned} h^{(0)}(s, e) &= \begin{pmatrix} -e k_{-1} - k_1 s e \\ -e k_2 - e k_{-1} - k_1 s e - k_{-2}(s_0 + e - s)e \end{pmatrix} \\ h^{(1)}(s, e) &= \begin{pmatrix} k_{-1} \\ k_2 + k_{-1} + k_{-2} e \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Nun wird wieder die Nullstellenmenge von  $h^{(0)}$  gesucht. An

$$-e k_{-1} - k_1 s e = 0$$

sieht man aber erneut, dass  $e = 0$  gewählt werden muss, wodurch auch die zweite Komponente von  $h^{(0)}$  verschwindet. Wir bilden erneut die Ableitung dieser Funktion im Punkt  $(s, 0)$

$$Dh^{(0)}(s, 0) = \begin{bmatrix} 0 & -k_{-1} - k_1 s \\ 0 & -k_2 - k_{-1} - k_1 s - k_{-2}(s_0 - s) \end{bmatrix},$$

mit Minimalpolynom

$$\mu(\tau) = \tau(\tau + k_2 + k_{-1} + k_1 s + k_{-2} s_0 - k_{-2} s)$$

und lesen daran wiederum

$$\sigma(\tau) = \tau + k_2 + k_{-1} + k_1 s + k_{-2} s_0 - k_{-2} s$$

ab. Eine Anwendung der Formel aus Prop. 4.3 ergibt dann das gesuchte reduzierte System:

$$\begin{pmatrix} s' \\ e' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{-k_{-1} k_{-2} s_0 + k_{-1} k_{-2} s + k_2 k_1 s}{k_2 + k_{-1} + k_1 s + k_{-2} s_0 - k_{-2} s} \\ 0 \end{pmatrix}$$

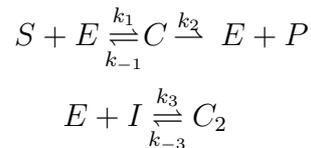
Ein Setzen von  $k_{-2} = 0$  entspräche genau einem Nicht-Zulassen der neu dazugekommen Rückreaktion. Und tatsächlich erhalten wir in diesem Fall wieder das reduzierte System

$$\begin{pmatrix} s' \\ e' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{k_2 k_1 s}{k_2 + k_{-1} + k_1 s} \\ 0 \end{pmatrix}$$

aus dem ersten Beispiel.

### 5.3 Competitive Inhibition

In einem weiteren Beispiel wollen wir uns den Reaktionsgleichungen



widmen. Mit Kapitel 2 wird dieses Schema wiederum in ein System von DGL's übersetzt, wobei die Anfangsbedingungen  $e(0) = e_0 > 0$ ,  $i(0) = i_0 > 0$ ,  $s(0) = s_0 > 0$  und  $c_1(0) = c_2(0) = p(0) = 0$  gegeben seien:

$$\begin{aligned} \dot{s} &= c_1 k_{-1} - k_1 s e \\ \dot{e} &= c_1 k_{-1} - k_1 s e + c_1 k_2 + c_2 k_{-3} - k_3 e i \\ \dot{i} &= c_2 k_{-3} - k_3 e i \\ \dot{p} &= c_1 k_2 \\ \dot{c}_1 &= -(k_2 + k_{-1}) c_1 + k_1 s \\ \dot{c}_2 &= k_3 e i - c_2 k_{-3} \end{aligned}$$

Wir bilden erneut eine Linearkombination dieser Gleichungen und vergleichen die Koeffizienten vor  $se, ei, c_1, c_2$  mit 0, sodass wir auf das LGS

$$\begin{aligned} a_1 k_{-1} + a_2 (k_2 + k_{-1}) + a_4 k_2 + a_5 (-k_2 - k_{-1}) &= 0 \\ a_2 k_{-3} + a_3 k_{-3} - a_6 k_{-3} &= 0 \\ -k_1 (a_1 + a_2 - a_5) &= 0 \\ -k_3 (a_2 + a_3 - a_6) &= 0 \end{aligned}$$

kommen, welches

$$L = \left\langle \begin{pmatrix} 1 \\ -1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ -1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} \right\rangle$$

als Lösungsmenge besitzt. Wir haben also drei (unabhängige) lineare erste Integrale gefunden und erhalten somit (mit eingesetzten Anfangsbedingungen) die Gleichungen

$$\begin{aligned} e &= e_0 - c_1 - c_2 \\ i &= i_0 - c_2 \\ p &= s_0 - e_0 - c_2 + e - s, \end{aligned}$$

wodurch wir die drei Variablen  $e$ ,  $i$  und  $p$  eliminieren können. Insgesamt ergibt sich dann

$$h(s, c_1, c_2) = \begin{pmatrix} c_1 k_{-1} - k_1 s (e_0 - c_1 - c_2) \\ -(k_2 + k_{-1}) c_1 + k_1 s (e_0 - c_1 - c_2) \\ k_3 (e_0 - c_1 - c_2) (i_0 - c_2) - c_2 k_{-3} \end{pmatrix}$$

und wir lesen  $h^{(0)}$  bzw.  $h^{(1)}$  im Hinblick auf den Entwicklungsparameter  $e_0$  ab:

$$\begin{aligned} h^{(0)}(s, c_1, c_2) &= \begin{pmatrix} c_1 k_{-1} - k_1 s (-c_1 - c_2) \\ -(k_2 + k_{-1}) c_1 + k_1 s (-c_1 - c_2) \\ k_3 (-c_1 - c_2) (i_0 - c_2) - c_2 k_{-3} \end{pmatrix} \\ h^{(1)}(s, c_1, c_2) &= \begin{pmatrix} -k_1 s \\ k_1 s \\ k_3 (i_0 - c_2) \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Wir wollen nun wieder die Nullstellen von  $h^{(0)}(s, c_1, c_2)$  bestimmen. Nehmen wir dazu einmal an, dass es eine Nullstelle mit  $c_1 > 0$  gibt. Dann gilt für die zweite Komponente von  $h^{(0)}$

$$-(k_2 + k_{-1}) c_1 - k_1 s (c_1 + c_2) < 0$$

Da  $k_2, k_{-1}, k_1$  echt größer 0 sind, gilt für alle  $s, c_2 \geq 0$  die obige Ungleichung. Somit ist  $c_1 = 0$ . Einsetzen in  $h^{(0)}$  bringt uns das vereinfachte System

$$h^{(0)}(s, 0, c_2) = \begin{pmatrix} k_1 s c_2 \\ -k_1 s c_2 \\ -k_3 c_2 i_0 + k_3 c_2^2 - c_2 k_{-3} \end{pmatrix}$$

An der dritten Komponente sieht man nun, dass  $c_2 = 0$  oder  $c_2 = i_0 + \frac{k_{-3}}{k_3}$  gewählt werden muss. Für  $c_2 = 0$  verschwindet  $h^{(0)}$  bereits, damit kann  $s$  beliebig gewählt werden. Falls  $c_2 = i_0 + \frac{k_{-3}}{k_3}$  muss wegen der ersten Komponente  $s = 0$  sein. Insgesamt erhalten wir die Nullstellenmenge

$$M_0 = \{(s, 0, 0)^{tr} \mid s \in \mathbb{R}_+\} \cup \{(0, 0, i_0 + \frac{k_{-3}}{k_3})^{tr}\}.$$

Für die Nullstellen  $(s, 0, 0)$  betrachten wir die Ableitung

$$Dh^{(0)}(s, 0, 0) = \begin{bmatrix} 0 & k_{-1} + k_1 s & k_1 s \\ 0 & -k_2 - k_{-1} - k_1 s & -k_1 s \\ 0 & -k_3 i_0 & -k_3 i_0 - k_{-3} \end{bmatrix}$$

und deren Minimalpolynom

$$\begin{aligned} \mu(\tau) = & \tau(\tau^2 + \tau k_1 s + \tau k_{-1} + \tau k_2 + \tau i_0 k_3 + \tau k_{-3} + k_1 s k_{-3} \\ & + k_3 i_0 k_{-1} + k_{-3} k_{-1} + k_2 k_{-3} + k_3 i_0 k_2), \end{aligned}$$

wodurch sich

$$\begin{aligned} \sigma(\tau) = & \tau^2 + \tau k_1 s + \tau k_{-1} + \tau k_2 + \tau i_0 k_3 + \tau k_{-3} \\ & + k_1 s k_{-3} + k_3 i_0 k_{-1} + k_{-3} k_{-1} + k_2 k_{-3} + k_3 i_0 k_2 \end{aligned}$$

ergibt. Wir reduzieren das System nun wieder mithilfe der Formel aus Prop. 4.3, welches sich zu

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} s' \\ c_1' \\ c_2' \end{pmatrix} &= \frac{1}{\sigma(0)} \sigma(Dh^{(0)}(s, 0, 0)) h^{(1)}(s, 0, 0) \\ &= \begin{pmatrix} -\frac{k_1 s k_2 k_{-3}}{k_1 s k_{-3} + k_3 i_0 k_{-1} + k_{-3} k_{-1} + k_2 k_{-3} + k_3 i_0 k_2} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

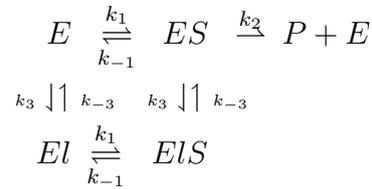
errechnet. Für den isolierten Punkt  $P = (0, 0, i_0 + \frac{k_{-3}}{k_3})^{tr}$  der Nullstellenmenge ist das Minimalpolynom von  $Dh^{(0)}(P)$  durch

$$\frac{(-k_{-3} + \tau - i_0 k_3) (\tau^2 k_3 - \tau k_1 i_0 k_3 - \tau k_1 k_{-3} + \tau k_2 k_3 + \tau k_{-1} k_3 - k_1 i_0 k_3 k_2 - k_1 k_{-3} k_2)}{k_3}$$

gegeben. Wir sehen, dass  $i_0 \cdot k[3] + k[-3] > 0$  Eigenwert von  $Dh^{(0)}(P)$ , und damit ist die Voraussetzung an Prop. 4.3 nicht erfüllt, so dass wir die dort angegebene Formel nicht für ein reduziertes System in  $P$  nutzen dürfen.

## 5.4 Allosteric Inhibitors

Wir betrachten die Reaktion



Eine Übersetzung in ein Differentialgleichungssystem erbringt

$$\begin{aligned}
 \dot{e} &= k_{-3} el + es (k_2 + k_{-1}) - e (k_3 + k_1) - ep k_{-2} \\
 \dot{el} &= e k_3 + els k_{-1} - (k_{-3} + k_1) el \\
 \dot{els} &= k_1 el + k_3 es - els (k_{-3} + k_{-1}) \\
 \dot{es} &= k_1 e + k_{-3} els + ep k_{-2} - es (k_2 + k_{-1} + k_3) \\
 \dot{p} &= k_2 es - ep k_{-2},
 \end{aligned}$$

wobei wieder  $e(0) = e_0 > 0, el(0) = els(0) = es(0) = p(0) = 0$  als Anfangsbedingung angenommen wird. Zur Eliminierung unnötiger Gleichungen betrachten wir erneut

$$0 = a_1 \dot{e} + a_2 \dot{el} + a_3 \dot{els} + a_4 \dot{es} + a_5 \dot{p},$$

woraus wir 5 Gleichungen ablesen können, indem wir die jeweiligen Koeffizienten von  $e, es, els, el$  und  $p$  zu 0 setzen:

$$\begin{aligned}
 -a_1 k_3 - a_1 k_1 + a_2 k_3 + a_4 k_1 &= 0 \\
 a_1 k_{-3} + a_2 (-k_{-3} - k_1) + a_3 k_1 &= 0 \\
 a_2 k_{-1} + a_3 (-k_{-3} - k_{-1}) + a_4 k_{-3} &= 0 \\
 a_1 (k_2 + k_{-1}) + a_3 k_3 + a_4 (-k_2 - k_{-1} - k_3) + a_5 k_2 &= 0 \\
 k_{-2} (-a_1 + a_4 - a_5) &= 0
 \end{aligned}$$

Dieses lineare Gleichungssystem besitzt die Lösungsmenge

$$\{(a, a, a, a, 0)^{tr} \mid a \in \mathbb{R}\},$$

welche nur eindimensional ist, d.h. wir können eine Gleichung aus unserem System eliminieren. Für  $a = 1$  ergibt sich

$$\dot{e} + \dot{el} + \dot{els} + \dot{es} = 0,$$

das heißt

$$e + el + els + es = c_1$$

mit

$$c_1 = e(0) + el(0) + els(0) + es(0) = e_0.$$

Wir setzen somit  $es = e_0 - els - el - e$ , und erhalten unser (4-dimensionales) System für  $h$ :

$$h(e, el, els, p) = \begin{pmatrix} k_{-3} el + (e_0 - els - el - e)(k_2 + k_{-1}) - e(k_3 + k_1) - epk_{-2} \\ e k_3 + els k_{-1} - (k_{-3} + k_1) el \\ k_1 el + k_3(e_0 - els - el - e) - els(k_{-3} + k_{-1}) \\ k_2(e_0 - els - el - e) - epk_{-2} \end{pmatrix}$$

Wie auch schon in den vorangegangenen Beispielen ist  $e_0$  unser Entwicklungsparameter, so dass wir

$$h^{(0)}(e, el, els, p) = \begin{pmatrix} el(-k_{-1} + k_{-3} - k_2) - els(k_{-1} + k_2) - e(k_2 + k_{-1} + k_3 + k_1 + pk_{-2}) \\ e k_3 + els k_{-1} - k_{-3} el - k_1 el \\ k_1 el - k_3 els - k_3 el - e k_3 - k_{-3} els - els k_{-1} \\ -k_2 els - k_2 el - k_2 e - epk_{-2} \end{pmatrix}$$

$$h^{(1)}(e, el, els, p) = \begin{pmatrix} k_2 + k_1 \\ 0 \\ k_3 \\ k_2 \end{pmatrix}$$

ermitteln. Weiter ist

$$M_0 = \{(e, el, els, p)^{tr} \in \mathbb{R}_+^4 \mid h^{(0)}(e, el, els, p) = 0\} = \{(0, 0, 0, p) \mid p \in \mathbb{R}_+\},$$

denn wäre z. B.  $e > 0$ , so müsste wegen der vierten Komponente von  $h^{(0)}$  einer der drei anderen Variablen echt kleiner 0 sein, was von uns ausgeschlossen wurde. Für  $x_0 \in M_0$  haben wir

$$Dh^{(0)}(x_0) = \begin{bmatrix} -k_2 - k_{-1} - k_3 - k_1 - pk_{-2} & k_{-3} - k_2 - k_{-1} & -k_2 - k_{-1} & 0 \\ k_3 & -k_{-3} - k_1 & k_{-1} & 0 \\ -k_3 & k_1 - k_3 & -k_3 - k_{-3} - k_{-1} & 0 \\ -k_2 - pk_{-2} & -k_2 & -k_2 & 0 \end{bmatrix},$$

und aus dem Minimalpolynom dieser Matrix sieht man, dass

$$\begin{aligned} \sigma(\tau) &= (k_3 + k_{-3} + \tau)(\tau^2 + 2\tau k_1 + \tau k_2 + \tau k_{-3} + 2\tau k_{-1} + \tau k_3 + \tau pk_{-2} \\ &\quad + pk_{-2} k_{-3} + k_{-1} pk_{-2} + k_1 pk_{-2} + k_{-1} k_3 \\ &\quad + k_3 k_1 + k_{-1} k_{-3} + k_1 k_{-3} + 2k_{-1} k_1 \\ &\quad + k_1^2 + k_{-1}^2 + k_2 k_{-3} + k_2 k_1 + k_2 k_{-1}) \end{aligned}$$

eine geeignete Wahl ist, um mit der Formel aus Prop. 4.3 das reduzierte System

$$\begin{pmatrix} e' \\ el' \\ els' \\ p' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ -\frac{k_{-3} K_1}{(k_3 + k_{-3}) K_2} \end{pmatrix}$$

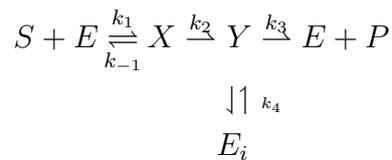
errechnen zu können, wobei

$$K_1 = (-k_2 k_{-1} k_1 - k_3 k_2 k_1 - k_{-3} k_2 k_1 - k_2 k_1^2)$$

$$K_2 = (k_3 k_1 + k_{-1} k_{-3} + k_1 k_{-3} + k_{-1} k_3 + k_1^2 + k_{-1}^2 + k_2 k_{-3} + 2 k_{-1} k_1 + k_2 k_{-1} + k_2 k_1).$$

## 5.5 Suicide Kinetics

In diesem Beispiel wollen wir die Gleichung



untersuchen. Eine Übersetzung liefert uns die Differentialgleichungen

$$\dot{e} = -k_1 s e + k_3 y + k_{-1} x$$

$$\dot{s} = k_{-1} x - k_1 s e$$

$$\dot{x} = -k_2 x - k_{-1} x + k_1 s e$$

$$\dot{y} = -k_4 y - k_3 y + k_2 x$$

$$\dot{p} = k_3 y$$

$$\dot{e}_i = k_4 y$$

und wieder bilden wir eine Linearkombinationen dieser, um mit Koeffizientenvergleich das LGS

$$a_1 k_{-1} + a_2 k_{-1} + a_3 (-k_2 - k_{-1}) + a_4 k_2 = 0$$

$$a_1 k_3 + a_4 (-k_4 - k_3) + a_5 k_3 + a_6 k_4 = 0$$

$$-k_1 (a_1 + a_2 - a_3) = 0$$

zu erhalten. Die Lösungsmenge wird von den 3 linear unabhängigen Vektoren

$$\begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \frac{k_3}{k_4} \end{pmatrix}$$

erzeugt und wir können mit diesen unser DGL-System mit den Gleichungen

$$\begin{aligned} y &= e_0 - e - x - e_i \\ p &= -e_0 + s_0 + e - s \\ e_i &= \frac{k_4(-e_0 + s_0 + e - s)}{k_3} \end{aligned}$$

vereinfachen. Somit ergibt sich  $h$  zu

$$h(e, s, x) = \begin{pmatrix} -k_1 s e + k_3 \left( e_0 - e - x - \frac{k_4(-e_0 + s_0 + e - s)}{k_3} \right) + k_{-1} x \\ k_{-1} x - k_1 s e \\ -k_2 x - k_{-1} x + k_1 s e \end{pmatrix}.$$

Damit ist

$$h^{(0)}(e, s, x) = \begin{pmatrix} -k_1 s e + k_3 \left( -e - x - \frac{k_4(s_0 + e - s)}{k_3} \right) + k_{-1} x \\ k_{-1} x - k_1 s e \\ -k_2 x - k_{-1} x + k_1 s e \end{pmatrix}$$

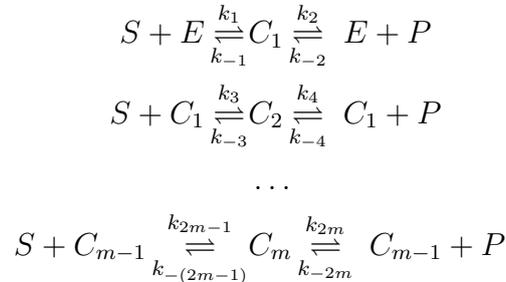
und wir wollen die Nullstellenmenge dieser Funktion bestimmen. Ist die zweite Komponente von  $h^{(0)}$  gleich 0, so bleibt in der dritten nur noch  $-k_2 x$  übrig, woraus wir  $x = 0$  folgern. Wiederum an der dritten Komponente erkennen wir dann  $s = 0$  oder  $e = 0$ . Ist  $s = 0$ , so folgt aus dem ersten Eintrag  $e = -\frac{k_4 s_0}{k_3 + k_4} < 0$ , was in unserem Zusammenhang eine uninteressante Lösung darstellt. Also muss  $e = 0$  gelten und damit folgt  $s = s_0$ . Wir haben also auf dem positiven Orthanten nur eine einelementige Nullstellenmenge

$$M_0 = \{(0, s_0, 0)\},$$

d.h.  $M_0$  liefert nur eine 0-dimensionale Untermannigfaltigkeit, so dass unsere Ausgangsvoraussetzung (7) in Kapitel 3 nicht erfüllt ist. Damit kann die Theorie dieser Arbeit nicht auf das Beispiel angewendet und kein reduziertes System für diese Reaktion angegeben werden.

## 5.6 Cooperative Systems

Im letzten Beispiel wollen wir die Gleichungen



betrachten, wobei die Anfangsbedingungen  $s(0) = s_0 > 0$ ,  $e(0) = e_0 > 0$  und  $c_1(0) = c_2(0) = \dots = c_m(0) = p(0) = 0$  gegeben seien. Dies wollen wir einmal konkret für  $m = 2$  tun und später für ein allgemeines  $m$  zumindest die Form der reduzierten Gleichung für  $s$  angeben. Im Falle  $m = 2$  erhalten wir mit den bekannten Übersetzungsmethoden das DGL-System

$$\begin{aligned}
 \dot{e} &= -k_1 e s + k_{-1} c_1 + k_2 c_1 - k_{-2} e p \\
 \dot{c}_1 &= k_1 e s - k_{-1} c_1 - k_2 c_1 + k_{-2} e p - k_3 c_1 s + k_{-3} c_2 + k_4 c_2 - k_{-4} p c_1 \\
 \dot{c}_2 &= k_3 c_1 s - k_{-3} c_2 - k_4 c_2 + k_{-4} p c_1 \\
 \dot{s} &= -k_1 e s + k_{-1} c_1 - k_3 c_1 s + k_{-3} c_2 \\
 \dot{p} &= k_2 c_1 - k_{-2} e p + k_4 c_2 - k_{-4} p c_1.
 \end{aligned}$$

Bildung einer Linearkombination dieser Gleichungen, Null Setzen von dieser und anschließender Koeffizientenvergleich liefert uns wieder einmal ein Gleichungssystem

$$\begin{aligned}
 a_2 (k_{-3} + k_4) + a_3 (-k_{-3} - k_4) + a_4 k_4 + a_5 k_{-3} &= 0 \\
 -a_2 k_{-4} + a_3 k_{-4} - a_4 k_{-4} &= 0 \\
 -a_2 k_3 + a_3 k_3 - a_5 k_3 &= 0 \\
 a_1 k_{-1} + a_1 k_2 - a_2 k_{-1} - a_2 k_2 + a_4 k_2 + a_5 k_{-1} &= 0 \\
 -a_1 k_1 + a_2 k_1 - a_5 k_1 &= 0 \\
 -a_1 k_{-2} + a_2 k_{-2} - a_4 k_{-2} &= 0
 \end{aligned}$$

welches für alle  $a$  aus

$$\left\langle \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 2 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \right\rangle$$

erfüllt ist. Wie schon in den vorigen Beispielen, liefert uns dies die beiden Gleichungen

$$\begin{aligned} e &= e_0 - c_1 - c_2 \\ p &= s_0 - s - c_1 - 2c_2, \end{aligned}$$

wodurch wir ein um 2 Dimensionen kleineres System

$$h(s, c_1, c_2) = \begin{pmatrix} -k_1(e_0 - c_1 - c_2)s + k_{-1}c_1 - k_3c_1s + k_{-3}c_2 \\ k_{-2}(e_0 - c_1 - c_2)(s_0 - s - c_1 - 2c_2) - k_{-4}(s_0 - s - c_1 - 2c_2)c_1 \\ + k_1(e_0 - c_1 - c_2)s - k_{-1}c_1 - k_2c_1 - k_3c_1s + k_{-3}c_2 + k_4c_2 \\ k_3c_1s - k_{-3}c_2 - k_4c_2 + k_{-4}(s_0 - s - c_1 - 2c_2)c_1 \end{pmatrix}$$

bekommen. Ebenfalls gleich bleibt unser  $e_0$  als Parameter zur Entwicklung von  $h$ , was uns

$$\begin{aligned} h^{(0)}(s, c_1, c_2) &= \begin{pmatrix} -k_1(-c_1 - c_2)s + k_{-1}c_1 - k_3c_1s + k_{-3}c_2 \\ k_1(-c_1 - c_2)s - k_{-1}c_1 - k_2c_1 - k_3c_1s + k_{-3}c_2 + k_4c_2 \\ + k_{-2}(-c_1 - c_2)(s_0 - s - c_1 - 2c_2) - k_{-4}(s_0 - s - c_1 - 2c_2)c_1 \\ k_3c_1s - k_{-3}c_2 - k_4c_2 + k_{-4}(s_0 - s - c_1 - 2c_2)c_1 \end{pmatrix} \\ h^{(1)}(s, c_1, c_2) &= \begin{pmatrix} -k_1s \\ k_1s + k_{-2}(s_0 - s - c_1 - 2c_2) \\ 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

liefert. Man sieht leicht, dass

$$\{(s, 0, 0)^{tr} \mid s \geq 0\}$$

eine Teilmenge der Nullstellenmenge von  $h^{(0)}$  ist. Es ist keineswegs ausgeschlossen, dass noch weitere Nullstellen auf dem positiven Orthanten existieren, jedoch sind diese nicht durch elementare Rechnungen zu bestimmen. Einen Zugang zu allen Nullstellen lässt sich möglicherweise mittels der Theorie von Gröbner Basen ermitteln, worum es aber in dieser Arbeit nicht gehen soll, so dass wir uns auf oben angegebene Teilmenge beschränken wollen, um eine reduzierte Gleichung für  $h^{(0)}$  anzugeben. Dazu bilden wir  $Dh^{(0)}(s, 0, 0) =$

$$\begin{bmatrix} 0 & k_1s + k_{-1} - k_3s & k_1s + k_{-3} \\ 0 & -k_1s - k_{-1} - k_2 - k_{-2}(s_0 - s) - k_3s - k_{-4}(s_0 - s) & -k_1s - k_{-2}(s_0 - s) + k_{-3} + k_4 \\ 0 & k_3s + k_{-4}(s_0 - s) & -k_{-3} - k_4 \end{bmatrix}$$

auf  $M_0$  und erhalten in diesem Fall über das Minimalpolynom dieser Matrix

$$\begin{aligned} \sigma(\tau) &= k_{-2}s_0k_4 + k_{-2}s_0^2k_{-4} - k_{-2}sk_4 + \tau k_3s + \tau k_{-4}s_0 - \tau k_{-2}s + k_1s^2k_3 - k_1s^2k_{-4} \\ &\quad + k_{-2}s^2k_{-4} + k_1sk_{-3} - k_{-2}sk_{-3} + k_{-2}s_0k_{-3} - k_3s^2k_{-2} + \tau k_{-2}s_0 \\ &\quad + k_1sk_4 + \tau^2 + k_1sk_{-4}s_0 + k_3sk_{-2}s_0 - 2k_{-2}s_0k_{-4}s + k_{-1}k_{-3} + k_{-1}k_4 \\ &\quad + k_2k_{-3} + k_2k_4 - \tau k_{-4}s + \tau k_4 + \tau k_{-3} + \tau k_2 + \tau k_{-1} + \tau k_1s \end{aligned}$$

Ein weiteres Mal ziehen wir Prop. 4.3 zu Rate und berechnen das gesuchte gewünschte System:

$$\begin{pmatrix} s' \\ c_1' \\ c_2' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\sigma(0)}(-k_1 s + (k_1 s^2 k_3 - k_1 s^2 k_{-4} + k_1 s k_{-3} - k_3 s k_4 + k_{-4} s_0 k_{-3} + k_1 s k_4) \\ + k_1 s k_{-4} s_0 + k_{-1} k_{-3} + k_{-1} k_4 - k_{-3} k_{-4} s)(k_1 s + k_{-2}(s_0 - s)) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

mit

$$\begin{aligned} \sigma(0) = & k_1 s^2 k_3 - k_1 s^2 k_{-4} - k_3 s^2 k_{-2} + k_{-2} s^2 k_{-4} + k_1 s k_{-3} + k_1 s k_4 + k_1 s k_{-4} s_0 \\ & + k_3 s k_{-2} s_0 - k_{-2} s k_4 - 2 k_{-2} s_0 k_{-4} s - k_{-2} s k_{-3} + k_2 k_{-3} + k_2 k_4 \\ & + k_{-1} k_4 + k_{-1} k_{-3} + k_{-2} s_0^2 k_{-4} + k_{-2} s_0 k_{-3} + k_{-2} s_0 k_4 \end{aligned}$$

Wie wir sehen, besteht der Zähler und Nenner der reduzierten Gleichung für  $s'$  aus Polynomen in  $s$ , wobei das Zählerpolynom Grad 3 besitzt und das des Nenners von zweiten Grades ist. Genau dies wollen wir für ein allgemeines  $m$  untersuchen. Dazu erweitern wir zunächst unser Differentialgleichungssystem auf ein allgemein gegebenes  $m$ , wobei wir aus Übersichtsgründen  $c_0 = e$  setzen:

$$\begin{aligned} \dot{s} &= \sum_{i=0}^{m-1} (k_{-(2i+1)} c_{i+1} - k_{2i+1} c_i s) \\ \dot{p} &= \sum_{i=0}^{m-1} (k_{2i+2} c_{i+1} - k_{-(2i+1)} c_i p) \\ \dot{c}_0 &= c_1 k_{-1} - k_1 c_0 s + c_1 k_2 - k_{-2} c_0 p \\ \dot{c}_m &= k_{2m-1} c_{m-1} s - k_{-(2m-1)} c_m + k_{-2m} c_{m-1} p - k_{2m} c_m \\ \dot{c}_i &= c_{i-1} (k_{2i-1} s + k_{-2i} p) - c_i (k_{-(2i-1)} + k_{2i} + k_{2i+1} s + k_{-(2i+2)} p) + c_{i+1} (k_{-(2i+1)} + k_{2i+2}) \end{aligned}$$

für  $i = 1, \dots, m-1$ .

Wir suchen  $a_i \in \mathbb{R}, i = 0, \dots, m+2$ , welche die Gleichung

$$\sum_{i=0}^m a_i \dot{c}_i + a_{m+1} \dot{s} + a_{m+2} \dot{p} = 0$$

erfüllen. Dazu müssen alle Koeffizienten vor vorkommenden Polynomen verschiedener Variablen 0 sein. Für  $i = 0, \dots, m-1$  erhalten wir aus den Koeffizienten vor

$$\begin{aligned} c_{i+1} : & a_{m+1} k_{-(2i+1)} + a_{m+2} k_{2i+2} + (a_i - a_{i+1})(k_{-(2i+1)} + k_{2i+2}) = 0 \\ c_i s : & (-a_{m+1} + a_{i+1} - a_i) k_{2i+1} = 0 \\ c_i p : & (-a_{m+2} + a_{i+1} - a_i) k_{-(2i+2)} = 0. \end{aligned}$$

Subtrahieren wir die Gleichungen von  $c_i s$  von denen von  $c_i p$  erhalten wir

$$a_{m+1} - a_{m+2} = 0, \text{ also } a_{m+1} = a_{m+2}.$$

Einsetzen in die Gleichungen von  $c_i$  ergibt

$$(a_{m+1} + a_i - a_{i+1})(k_{-(2i+1)} + k_{2i+2}) = 0$$

und da die  $k_j$  bzw.  $k_{-j}$  alle größer 0 sind, können wir durch  $(k_{-(2i+1)} + k_{2i+2})$  teilen, wodurch nur noch die Gleichungen (nach angepassten Indizes)

$$\begin{aligned} a_{m+1} + a_i - a_{i+1} &= 0 \text{ für } i = 0, \dots, m-1, \\ a_{m+1} - a_{m+2} &= 0 \end{aligned}$$

übrigbleiben. Dies sind  $m+1$  linear unabhängige Gleichungen in  $m+3$  Variablen. Wir erhalten also eine 2-dimensionale Lösungsmenge, welche durch die Vektoren

$$\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ \dots \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 2 \\ \dots \\ m \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

aufgespannt wird. Auch für ein allgemeines  $m$  können wir dadurch 2 Variablen eliminieren, wir wählen dazu  $c_0$  und  $p$ . Mit den Anfangsbedingungen  $e(0) = c_0(0) = e_0 > 0, s(0) = s_0 > 0$  und  $c_i(0) = 0 = p(0)$  für  $i = 1, \dots, m$  haben wir somit

$$\begin{aligned} c_0 &= e_0 - \sum_{i=0}^m c_i \\ p &= s_0 - s - \sum_{i=1}^m i c_i. \end{aligned}$$

Wir können nun also  $h$  angeben

$$h(s, c_1, \dots, c_m) = h^{(0)}(s, c_1, \dots, c_m) + e_0 h^{(1)}(s, c_1, \dots, c_m)$$



Der Übersicht halber bilden wir in  $x_0 = (s, 0, \dots, 0)$  die partiellen Ableitungen von  $h^{(0)}(x)$  einzeln:

$$\begin{aligned}
Dh_s^{(0)}(x_0) &= \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \end{pmatrix}, Dh_{c_1}^{(0)}(x_0) = \begin{pmatrix} k_1s + k_{-3} - k_5s \\ -k_1s - k_{-1} - k_2 - k_{-2}(s_0 - s) - k_3s - k_{-4}(s_0 - s) \\ k_3s + k_{-4}(s_0 - s) \\ 0 \\ \dots \\ 0 \end{pmatrix}, \\
Dh_{c_2}^{(0)}(x_0) &= \begin{pmatrix} k_1s + k_{-3} - k_5s \\ -k_1s - k_{-2}(s_0 - s) + k_{-3} + k_4 \\ -k_{-3} - k_4 - sk_5 - k_{-6}(s_0 - s) \\ k_5s + k_{-6}(s_0 - s) \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, Dh_{c_m}^{(0)}(x_0) = \begin{pmatrix} k_1s + k_{-(2m-1)} \\ -k_1s - k_{-2}(s_0 - s) \\ 0 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ k_{-(2m-1)} + k_{2m} \\ -(k_{-(2m-1)} + k_{2m}) \end{pmatrix}, \\
Dh_{c_i}^{(0)}(x_0) &= \begin{pmatrix} k_1s + k_{-(2i-1)} - k_{2i+1}s \\ -k_1s - k_{-2}(s_0 - s) \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ k_{-(2i-1)} + k_{2i} \\ -k_{-(2i-1)} - k_{2i} - sk_{2i+1} - k_{-(2j+2)}(s_0 - s) \\ k_{2i+1}s + k_{-(2i+2)}(s_0 - s) \\ 0 \\ \dots \\ 0 \end{pmatrix} \leftarrow i - 1, \text{ für } i = 3, \dots, m - 1.
\end{aligned}$$

$H := Dh^{(0)}(x_0)$  ist also eine  $(m + 1) \times (m + 1)$  Matrix, deren Einträge alle linear in  $s$  sind. Die erste Spalte besteht nur aus Nullen, woraus wir schließen, dass das Minimalpolynom die Form

$$\mu(\tau) = \tau \cdot \sigma(\tau)$$

hat, wobei  $\text{grad}(\sigma(\tau)) \leq m$  gilt. Da alle Einträge in  $H$  linear in  $s$  sind, hat jeder Eintrag für jedes  $i \in \mathbb{N}$  von  $H^i$  höchstens Grad  $i$ .

**Hilfsaussage:** Für  $\sigma(\tau) = \tau^m + \sum_{i=0}^{m-1} a_i \tau^{m-1-i}$  wie oben ist stets

$$\text{grad}(a_i) \leq i + 1.$$

Beweis per Induktion: Für  $m = 1$  ist  $\sigma(\tau) = \tau + a_0$ . Aus der Bildung von  $\sigma(\tau)$  folgt damit  $H(H + a_0) = H^2 + a_0H = 0$ , d.h.  $H^2 = -a_0H$ . Da alle Einträge in  $H^2$  höchstens Grad 2 haben und die Einträge in  $H$  höchstens Grad 1, kann somit auch  $a_0$  nur maximal Grad 1 besitzen. Für den Induktionsschluss nehmen wir an, dass  $\sigma(\tau)$  Grad  $m + 1$  hat. Wie vorausgehend, ist

$$H(\sigma(H)) = H^{m+2} + \sum_{i=0}^m a_i H^{m+1-i} = H^{m+2} + \sum_{i=0}^{m-1} a_i H^{m+1-i} + a_m H = 0,$$

und somit

$$H^{m+2} + \sum_{i=0}^{m-1} a_i H^{m+1-i} = -a_m H.$$

Nach Induktionsvoraussetzung ist jedes  $a_i$  auf der linken Seite höchstens vom Grad  $i + 1$  und damit jeder Eintrag von  $a_i H^{m+1-i}$  maximal vom Grad  $m + 2$ , genau wie alle Einträge von  $H^{m+2}$ . Damit kann  $a_m$  auch nur maximal vom Grad  $m + 1$  sein.

Mit Hilfe dieser Aussage wissen wir nun, dass jeder Eintrag von  $\sigma(H) = H^k + \sum_{i=0}^{k-1} a_i H^{k-1-i}$ ,  $k \leq m$  ein Polynom mit maximal Grad  $k$  ist. Weiter ist  $\sigma(0) = a_{k-1}$  höchstens vom Grad  $k$ . Eine reduzierte Gleichung für  $\dot{s}$  ist nach Prop. 4.3 durch die erste Komponente von  $\sigma(0)^{-1} \cdot \sigma(H) \cdot h^{(1)}(x_0)$  gegeben. Wegen obigen Überlegungen zu  $\sigma(H)$  besteht der Vektor  $\sigma(H) \cdot h^{(1)}(x_0)$  nur aus Polynomen maximal  $k + 1$ ten Grades, da  $h^{(1)}(x_0)$  nur linear in  $s$  ist. Die Nenner dieses Vektors wiederum sind durch  $\sigma(0)^{-1}$  bestimmt, deren Grade damit höchstens  $k \leq m$  sind, woraus die erste Behauptung folgt.

Das charakteristische Polynom von  $H$  lässt sich aus

$$\chi_H(\tau) = \det \begin{bmatrix} \tau & b^{tr} \\ 0 & \tau I_m - H' \end{bmatrix} = \tau \cdot \det(\tau I_m - H') = \tau \cdot \sigma(\tau)$$

bestimmen,  $H' = Ps + Q$  mit  $P, Q \in \mathbb{R}^{m \times m}$  und  $b \in \mathbb{R}^m$ .  $b, P$  und  $Q$  lassen sich einfach an  $H$  ablesen, wobei wir nur  $P$  benötigen:

$$\begin{bmatrix} -k_1 + k_{-2} - k_3 + k_{-4} & -k_1 + k_{-2} & \dots & -k_1 + k_{-2} & \dots & -k_1 + k_{-2} & -k_1 + k_{-2} \\ k_3 - k_{-4} & -k_5 + k_{-6} & \dots & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & k_5 - k_{-6} & \dots & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & -k_{2i+1} + k_{-(2i+2)} & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & k_{2j+1} - k_{-(2i+2)} & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & 0 & \dots & -k_{2m-1} + k_{2m} & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & \dots & k_{2m-1} - k_{-(2m)} & 0 \end{bmatrix},$$

wobei der Eintrag  $-k_{2i+1} + k_{-(2i+2)}$  für  $i \in \{2, \dots, m-1\}$  an der Stelle  $(i, i)$  von  $P$  steht.

Da  $\mu_{Dh^{(0)}(x_0)} = \chi_{Dh^{(0)}(x_0)}$  nach Voraussetzung gilt, ist  $\sigma(\tau)$  schon das gesuchte Polynom aus der Formel von Prop. 4.3 und es ist

$$\chi_{H'}(\tau) = \sigma(\tau) = \det(xI - H').$$

Bekanntermaßen ist

$$\chi_{H'}(0) = \sigma(0) = \pm \det(H') = \pm \det(Ps + Q) = \pm \det(P) \det(sI + P^{-1}Q),$$

falls  $P$  invertierbar ist.  $\det(sI + P^{-1}Q)$  ist als charakteristisches Polynom von  $P^{-1}Q$  natürlich vom Grad  $m$  in  $s$ , und somit  $\sigma(0)$  vom Grad  $m$ , was gerade zu beweisen ist. Es fehlt also noch zu zeigen, dass  $P$  unter unseren Voraussetzungen invertierbar ist. Wir setzen  $d_i = -k_{2i-1} + k_{-2i}$  für  $i = 1, \dots, m$ . Unser  $P$  erhält somit die Form

$$P = \begin{bmatrix} d_1 + d_2 & d_1 & \dots & d_1 & \dots & d_1 & d_1 \\ -d_2 & d_3 & \dots & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & -d_3 & \dots & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & d_{i+1} & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & -d_{i+1} & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & 0 & \dots & d_m & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & \dots & -d_m & 0 \end{bmatrix}$$

und wir zeigen nun per Induktion die Aussage:

$$\text{Für } m \geq 2 \text{ ist } \det(P) = \prod_{i=1}^m d_i.$$

**Induktionsanfang:**  $m=2$ :

$$\det(P) = \det \begin{bmatrix} d_1 + d_2 & d_1 \\ -d_2 & 0 \end{bmatrix} = d_1 d_2$$

**Induktionsschluss:**

$$det(P) = (-1)^{m+m-1}(-d_m)det \begin{bmatrix} d_1 + d_2 & d_1 & \dots & d_1 & \dots & d_1 & d_1 \\ -d_2 & d_3 & \dots & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & -d_3 & \dots & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & d_{i+1} & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & -d_{i+1} & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & 0 & \dots & d_{m-1} & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & \dots & -d_{m-1} & 0 \end{bmatrix}$$

$$\stackrel{IV}{=} d_m \prod_{i=1}^{m-1} d_i = \prod_{i=1}^m d_i$$

wobei  $det(P)$  beim ersten Gleichheitszeichen nach der letzten Zeile entwickelt wurde.

Wir haben damit

$$det(P) \neq 0 \Leftrightarrow d_i \neq 0 \text{ f\u00fcr alle } i \Leftrightarrow k_{2i-1} \neq k_{-2i} \text{ f\u00fcr alle } i$$

und dies ist nach unseren Voraussetzungen erf\u00fcllt und somit die Behauptung gezeigt.

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

- [1] N. Fenichel: *Geometric singular perturbation theory for ordinary differential equations*. J.Diff. Eqs., 53 - 98 (1979).
- [2] J. Keener, J. Sneyd: *Mathematical Physiology*. Bioch. React., 1 - 30. Springer, New York (1998).
- [3] A. Krieg, S. Walcher: *Gewöhnliche Differentialgleichungen*. Vorlesungsskript, RWTH Aachen (2007).
- [4] J.D. Murray: *Mathematical Biology, 3<sup>rd</sup> Ed.* React. Kin., 175 - 201. Springer, New York (2002).
- [5] L. Noethen, S. Walcher: *Quasi-Steady State and Nearly Invariant Sets*. Aachen (2009).
- [6] L. Noethen, S. Walcher: *Tikhonov's Theorem and Quasi-Steady State*. Aachen (2009).
- [7] F. Verhulst: *Methods and Applications of Singular Perturbations*. Boundary Layers in Time, 99. Springer, Berlin (2005).
- [8] S. Walcher: *Some Mathematical Models in Biology - Some Mathematical Methods for Biology*. Stoi. and kin. of chem. react., 15 - 21. Vorlesungsskript, RWTH Aachen (2008).

## 6.2 Maple-Worksheets

### Michaelis Menten irreversibel

```

> restart;
> with(VectorCalculus):
> with(LinearAlgebra):
> MatrixPoly:=proc(A::Matrix,f)
> local B,g,dim:
> dim:=Dimension(A)[1];
> g:=tau->IdentityMatrix(dim)*f(0)+simplify(f(tau)-f(0));
> B:=g(A);
> return B;
> end proc:

> sp:=c*k[-1]-k[1]*s*e;
> cp:=k[1]*e*s-c*k[-1]-c*k[2];
> ep:=k[2]*c+k[-1]*c-k[1]*e*s;
> pp:=k[2]*c;

          sp := ck_{-1} - k_1 se
          cp := k_1 se - ck_{-1} - ck_2
          ep := ck_2 + ck_{-1} - k_1 se
          pp := ck_2

> liste:=[sp,cp,ep,pp]:
> # erste Integrale:
> linkom:=0:
> for i from 1 to nops(liste) do
> linkom:=linkom+a[i]*liste[i]:
> od:
> linkom;
a_1 (ck_{-1} - k_1 se) + a_2 (k_1 se - ck_{-1} - ck_2) + a_3 (ck_2 + ck_{-1} - k_1 se) + a_4 ck_2
> # Koeffizienten
> koef1:=simplify(coeff(linkom,s,1)/e);
> koef2:=coeff(linkom,c,1);
> solve({koef1=0,koef2=0},[a[1],a[2],a[3],a[4]]);

          koef1 := -k_1 (a_1 - a_2 + a_3)
          koef2 := a_1 k_{-1} + a_2 (-k_{-1} - k_2) + a_3 (k_2 + k_{-1}) + a_4 k_2
          [[a_1 = a_1, a_2 = a_2, a_3 = -a_1 + a_2, a_4 = a_1]]

> sp-ep+pp;
> cp+ep;

          0
          0

> gl1:=s0-e0 + e - s =p;
> gl2:=c=e0-e;

```

```

      gl1 := s0 - e0 + e - s = p
      gl2 := c = e0 - e
> sp:=subs(gl2,sp); ep:=subs(gl2,ep);
> h:=unapply(Vector([sp,ep]),[s,e]):
      sp := (e0 - e)k-1 - k1se
      ep := (e0 - e)k2 + (e0 - e)k-1 - k1se

> h(s,e);
      ((e0 - e)k-1 - k1se)ex + ((e0 - e)k2 + (e0 - e)k-1 - k1se)ey
> hnull:=unapply(Vector([coeff(h(s,e)[1],e0,0),coeff(h(s,e)[2],e0,0)]),
> [s,e]):
> heins:=unapply(Vector([coeff(h(s,e)[1],e0,1),coeff(h(s,e)[2],e0,1)]),
> [s,e]):
> hnull(s,e);
      (-ek-1 - k1se)ex + (-ek2 - ek-1 - k1se)ey
> heins(s,e);
      k-1ex + (k2 + k-1)ey
> # nullstellen auf pos. orthanten: (s,0)
> dh:=Jacobian(hnull(s,e),[s,e]=[s,0]);
      dh :=  $\begin{bmatrix} 0 & -k_{-1} - k_1 s \\ 0 & -k_2 - k_{-1} - k_1 s \end{bmatrix}$ 
> mu:=factor(MinimalPolynomial(dh,tau));
      μ := τ(τ + k2 + k-1 + k1s)
> sigma:=tau^0*unapply(1/tau*mu,tau);
      σ := τ → τ + k2 + k-1 + k1s
> erg:=1/sigma(0)*MatrixPoly(dh,sigma).heins(s,0);
      erg := (k-1 +  $\frac{(-k_{-1} - k_1 s)(k_2 + k_{-1})}{k_2 + k_{-1} + k_1 s}$ )ex
> simplify(Vector(%id = 150940940));
      - $\frac{k_1 s k_2}{k_2 + k_{-1} + k_1 s}$ ex

```

## Michaelis Menten reversibel

```

> restart;
> with(VectorCalculus):
> with(LinearAlgebra):
> MatrixPoly:=proc(A::Matrix,f)
> local B,g,dim:
> dim:=Dimension(A)[1];
> g:=tau->IdentityMatrix(dim)*f(0)+simplify(f(tau)-f(0));
> B:=g(A);
> return B;
> end proc:

```

```

> sp:=c*k[-1]-k[1]*s*e;
> cp:=k[1]*e*s-c*k[-1]-c*k[2]+k[-2]*p*e;
> ep:=k[2]*c+k[-1]*c-k[1]*e*s-k[-2]*p*e;
> pp:=k[2]*c-k[-2]*p*e;

```

$$sp := ck_{-1} - k_1 se$$

$$cp := k_1 se - ck_{-1} - ck_2 + k_{-2} pe$$

$$ep := ck_2 + ck_{-1} - k_1 se - k_{-2} pe$$

$$pp := ck_2 - k_{-2} pe$$

```

> liste:=[sp,cp,ep,pp]:
> # erste Integrale:
> linkom:=0:
> for i from 1 to nops(liste) do
> linkom:=linkom+a[i]*liste[i]:
> od:
> linkom;

```

$$a_1 (ck_{-1} - k_1 se) + a_2 (k_1 se - ck_{-1} - ck_2 + k_{-2} pe) + a_3 (ck_2 + ck_{-1} - k_1 se - k_{-2} pe) + a_4 (ck_2 - k_{-2} pe)$$

```

> # Koeffizienten
> koef1:=simplify(coeff(linkom,s,1)/e);
> koef2:=coeff(linkom,c,1);
> koef3:=simplify(coeff(linkom,p,1)/e);
> solve({koef1=0,koef2=0,koef3=0},{a[1],a[2],a[3],a[4]});

```

$$koef1 := -k_1 (a_1 - a_2 + a_3)$$

$$koef2 := a_1 k_{-1} + a_2 (-k_{-1} - k_2) + a_3 (k_2 + k_{-1}) + a_4 k_2$$

$$koef3 := k_{-2} (a_2 - a_3 - a_4)$$

$$[[a_1 = a_1, a_2 = a_2, a_3 = -a_1 + a_2, a_4 = a_1]]$$

```

> sp-ep+pp;
> cp+ep;

```

0  
0

```

> gl1:=p=s0-e0 + e - s;
> gl2:=c=e0-e;

      gl1 := p = s0 - e0 + e - s
      gl2 := c = e0 - e
> sp:=subs(gl2,sp); ep:=subs(gl2,ep);
> sp:=subs(gl1,sp); ep:=subs(gl1,ep);
> h:=unapply(Vector([sp,ep]),[s,e]):

      sp := (e0 - e) k_{-1} - k_1 s e
      ep := (e0 - e) k_2 + (e0 - e) k_{-1} - k_1 s e - k_{-2} p e
      sp := (e0 - e) k_{-1} - k_1 s e
      ep := (e0 - e) k_2 + (e0 - e) k_{-1} - k_1 s e - k_{-2} (s0 - e0 + e - s) e

> h(s,e);
((e0 - e) k_{-1} - k_1 s e) ex + ((e0 - e) k_2 + (e0 - e) k_{-1} - k_1 s e - k_{-2} (s0 - e0 + e - s) e) ey
> hnull:=unapply(Vector([coeff(h(s,e)[1],e0,0),coeff(h(s,e)[2],e0,0)]),
> [s,e]):
> heins:=unapply(Vector([coeff(h(s,e)[1],e0,1),coeff(h(s,e)[2],e0,1)]),
> [s,e]):

> hnull(s,e);
(-e k_{-1} - k_1 s e) ex + (-e k_2 - e k_{-1} - k_1 s e - k_{-2} (s0 + e - s) e) ey
> heins(s,e);

      k_{-1} ex + (k_2 + k_{-1} + k_{-2} e) ey

> # nullstellen auf pos. orthanten: (s,0)
> dh:=Jacobian(hnull(s,e),[s,e]=[s,0]);

      dh := \begin{bmatrix} 0 & -k_{-1} - k_1 s \\ 0 & -k_2 - k_{-1} - k_1 s - k_{-2} (s0 - s) \end{bmatrix}
> mu:=factor(MinimalPolynomial(dh,tau));

      \mu := \tau (\tau + k_2 + k_{-1} + k_1 s + k_{-2} s0 - k_{-2} s)
> sigma:=tau^0*unapply(1/tau*mu,tau);

      \sigma := \tau \rightarrow \tau + k_2 + k_{-1} + k_1 s + k_{-2} s0 - k_{-2} s
> erg:=1/sigma(0)*MatrixPoly(dh,sigma).heins(s,0);

      erg := (k_{-1} + \frac{(-k_{-1} - k_1 s) (k_2 + k_{-1})}{k_2 + k_{-1} + k_1 s + k_{-2} s0 - k_{-2} s}) ex
> simplify(erg);

      -\frac{-k_{-1} k_{-2} s0 + k_{-1} k_{-2} s + k_2 k_1 s}{k_2 + k_{-1} + k_1 s + k_{-2} s0 - k_{-2} s} ex
> subs(k[-2]=0,%);

```

$$-\frac{k_2 k_1 s}{k_2 + k_{-1} + k_1 s} ex$$

## Competitive Inhibitors

```

> restart;
> with(VectorCalculus):
> with(LinearAlgebra):
> MatrixPoly:=proc(A::Matrix,f)
> local B,g,dim:
> dim:=Dimension(A)[1];
> g:=tau->IdentityMatrix(dim)*f(0)+simplify(f(tau)-f(0));
> B:=g(A);
> return B;
> end proc:

```

```

> sp:=c1*k[-1]-k[1]*s*e;
> ep:=c1*k[-1]-k[1]*s*e+c1*k[2]+c2*k[-3]-k[3]*e*i;
> ip:=c2*k[-3]-k[3]*i*e;
> pp:=c1*k[2];
> c1p:=- (k[2]+k[-1])*c1+k[1]*s*e;
> c2p:=k[3]*i*e-k[-3]*c2;

```

$$\begin{aligned}
 sp &:= c1 k_{-1} - k_1 s e \\
 ep &:= c1 k_{-1} - k_1 s e + c1 k_2 + c2 k_{-3} - k_3 e i \\
 ip &:= c2 k_{-3} - k_3 e i \\
 pp &:= c1 k_2 \\
 c1p &:= -(k_2 + k_{-1}) c1 + k_1 s e \\
 c2p &:= k_3 e i - c2 k_{-3}
 \end{aligned}$$

```

> #erste lin. integrale:
> la:=[sp,ep,ip,pp,c1p,c2p];
> linkom:=0:
> for j from 1 to nops(la) do
> linkom:=linkom + a[j]*la[j]:
> od:
> linkom;

```

$$\begin{aligned}
 la &:= [c1 k_{-1} - k_1 s e, c1 k_{-1} - k_1 s e + c1 k_2 + c2 k_{-3} - k_3 e i, c2 k_{-3} - k_3 e i, c1 k_2, \\
 &-(k_2 + k_{-1}) c1 + k_1 s e, k_3 e i - c2 k_{-3}]
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &a_1 (c1 k_{-1} - k_1 s e) + a_2 (c1 k_{-1} - k_1 s e + c1 k_2 + c2 k_{-3} - k_3 e i) + a_3 (c2 k_{-3} - k_3 e i) \\
 &+ a_4 c1 k_2 + a_5 (-(k_2 + k_{-1}) c1 + k_1 s e) + a_6 (k_3 e i - c2 k_{-3})
 \end{aligned}$$

```

> koef1:=coeff(linkom,c1,1);
> koef2:=coeff(linkom,c2,1);
> koef3:=simplify(coeff(linkom,s,1)/e);
> koef4:=simplify(coeff(linkom,i,1)/e);

```

$$\begin{aligned}
 koef1 &:= a_1 k_{-1} + a_2 (k_2 + k_{-1}) + a_4 k_2 + a_5 (-k_2 - k_{-1}) \\
 koef2 &:= a_2 k_{-3} + a_3 k_{-3} - a_6 k_{-3} \\
 koef3 &:= -k_1 (a_1 + a_2 - a_5)
 \end{aligned}$$

```

      koef4 := -k3 (a2 + a3 - a6)
> solve({koef1,koef2,koef3,koef4},{a[1],a[2],a[3],a[4],a[5],a[6]});
[[a1 = a4, a2 = -a4 + a5, a3 = a3, a4 = a4, a5 = a5, a6 = a3 - a4 + a5]]
> # also:
> sp-ep+pp-c2p;
> ip+c2p;
> simplify(ep+c1p+c2p);
      0
      0
      0
> # bzw: s-e+p+c2=s0-e0; i+c2=i0; e+c1+c2=e0;
> gl1:=p=s0-e0 - c2 + e - s;
> gl2:=e=e0-c1-c2;
> gl3:=i=i0-c2;
> la;
> lb:=[gl1,gl2,gl3];
> for iw from 1 to nops(la) do
> for jw from 1 to nops(lb) do
> la[iw]:=subs(lb[jw],la[iw]);od;od;
> la;

```

$$gl1 := p = s0 - e0 - c2 + e - s$$

$$gl2 := e = e0 - c1 - c2$$

$$gl3 := i = i0 - c2$$

```

[c1 k_{-1} - k_1 s e, c1 k_{-1} - k_1 s e + c1 k_2 + c2 k_{-3} - k_3 e i, c2 k_{-3} - k_3 e i, c1 k_2,
-(k_2 + k_{-1}) c1 + k_1 s e, k_3 e i - c2 k_{-3}]

```

$$lb := [p = s0 - e0 - c2 + e - s, e = e0 - c1 - c2, i = i0 - c2]$$

```

[c1 k_{-1} - k_1 s (e0 - c1 - c2),
c1 k_{-1} - k_1 s (e0 - c1 - c2) + c1 k_2 + c2 k_{-3} - k_3 (e0 - c1 - c2) (i0 - c2),
c2 k_{-3} - k_3 (e0 - c1 - c2) (i0 - c2), c1 k_2, -(k_2 + k_{-1}) c1 + k_1 s (e0 - c1 - c2),
k_3 (e0 - c1 - c2) (i0 - c2) - c2 k_{-3}]

```

```

> h:=unapply(Vector([la[1],la[5],la[6]]),[s,c1,c2]):

```

```

> h(s,c1,c2);

```

```

(c1 k_{-1} - k_1 s (e0 - c1 - c2)) ex + (-(k_2 + k_{-1}) c1 + k_1 s (e0 - c1 - c2)) ey +
(k_3 (e0 - c1 - c2) (i0 - c2) - c2 k_{-3}) ez

```

```

> hnull:=unapply(Vector([coeff(h(s,c1,c2)[1],e0,0),coeff(h(s,c1,c2)[2],
> e0,0),coeff(h(s,c1,c2)[3],e0,0)]),[s,c1,c2]):

```

```

> heins:=unapply(Vector([coeff(h(s,c1,c2)[1],e0,1),coeff(h(s,c1,c2)[2],
> e0,1),coeff(h(s,c1,c2)[3],e0,1)]),[s,c1,c2]):

```

```

> hnull(s,c1,c2);
> heins(s,c1,c2);

(c1 k_{-1} - k_1 s(-c1 - c2)) ex + (-(k_2 + k_{-1}) c1 + k_1 s(-c1 - c2)) ey +
(k_3(-c1 - c2)(i0 - c2) - c2 k_{-3}) ez
      -k_1 s ex + k_1 s ey + k_3(i0 - c2) ez
              0 ex

> # c1=0;
> simplify(hnull(s,0,c2));
> simplify(hnull(0,0,i0+k[-3]/k[3]));
> hnull(s,0,0);
      k_1 s c2 ex - k_1 s c2 ey + (-k_3 c2 i0 + k_3 c2^2 - c2 k_{-3}) ez
              0 ex
              0 ex

> dh:=Jacobian(hnull(s,c1,c2),[s,c1,c2]=[s,0,0]);

      dh := \begin{bmatrix} 0 & k_{-1} + k_1 s & k_1 s \\ 0 & -k_2 - k_{-1} - k_1 s & -k_1 s \\ 0 & -i0 k_3 & -i0 k_3 - k_{-3} \end{bmatrix}

> mu:=factor(MinimalPolynomial(dh,tau));
> sigma:=tau^0*unapply(1/tau*mu,tau);

mu := tau(tau^2 + tau k_1 s + tau k_{-1} + tau k_2 + tau k_3 i0 + tau k_{-3} + k_1 s k_{-3} + i0 k_3 k_{-1} + i0 k_3 k_2 + k_{-3} k_{-1}
+ k_2 k_{-3})

sigma := tau -> tau^2 + tau k_1 s + tau k_{-1} + tau k_2 + tau k_3 i0 + tau k_{-3} + k_1 s k_{-3} + i0 k_3 k_{-1} + i0 k_3 k_2 + k_{-3} k_{-1}
+ k_2 k_{-3}

> erg:=1/sigma(0)*MatrixPoly(dh,sigma).heins(s,0,0);

      erg := (-k_1 s + \frac{(i0 k_3 k_{-1} + k_{-3} k_{-1} + k_1 s k_{-3}) k_1 s}{k_1 s k_{-3} + i0 k_3 k_{-1} + i0 k_3 k_2 + k_{-3} k_{-1} + k_2 k_{-3}}
+ \frac{k_2 k_1 s i0 k_3}{k_1 s k_{-3} + i0 k_3 k_{-1} + i0 k_3 k_2 + k_{-3} k_{-1} + k_2 k_{-3}}) ex

> simplify(%);

      \frac{k_1 s k_2 k_{-3}}{k_1 s k_{-3} + i0 k_3 k_{-1} + i0 k_3 k_2 + k_{-3} k_{-1} + k_2 k_{-3}} ex

> dh:=Jacobian(hnull(s,c1,c2),[s,c1,c2]=[0,0,i0+k[-3]/k[3]]);

      dh := \begin{bmatrix} -k_1(-i0 - \frac{k_{-3}}{k_3}) & k_{-1} & 0 \\ k_1(-i0 - \frac{k_{-3}}{k_3}) & -k_2 - k_{-1} & 0 \\ 0 & k_{-3} & -k_3(-i0 - \frac{k_{-3}}{k_3}) \end{bmatrix}

```

$$\begin{aligned}
&> \text{mu}:=\text{factor}(\text{MinimalPolynomial}(\text{dh},\text{tau})); \\
\mu &:= \frac{(-k_{-3} + \tau - i0 k_3)(\tau^2 k_3 - \tau k_1 i0 k_3 - \tau k_1 k_{-3} + \tau k_2 k_3 + \tau k_{-1} k_3 - k_1 i0 k_3 k_2 - k_1 k_{-3} k_2)}{k_3}
\end{aligned}$$

## Allosteric Inhibitors

```

> restart;
> with(VectorCalculus):
> with(LinearAlgebra):
> MatrixPoly:=proc(A::Matrix,f)
> local B,g,dim:
> dim:=Dimension(A)[1];
> g:=tau->IdentityMatrix(dim)*f(0)+simplify(f(tau)-f(0));
> B:=g(A);
> return B;
> end proc:
> ep:=k[-3]*el+es*(k[2]+k[-1])-e*(k[3]+k[1])-e*p*k[-2];
> elp:=e*k[3]+els*k[-1]-(k[-3]+k[1])*el;
> elsp:=k[1]*el+k[3]*es-els*(k[-3]+k[-1]);
> esp:=k[1]*e+k[-3]*els+k[-2]*e*p-es*(k[-1]+k[2]+k[3]);
> pp:=k[2]*es-k[-2]*e*p;

```

$$ep := k_{-3} el + es (k_2 + k_{-1}) - e (k_3 + k_1) - ep k_{-2}$$

$$elp := e k_3 + els k_{-1} - (k_{-3} + k_1) el$$

$$elsp := k_1 el + k_3 es - els (k_{-3} + k_{-1})$$

$$esp := k_1 e + k_{-3} els + ep k_{-2} - es (k_2 + k_{-1} + k_3)$$

$$pp := k_2 es - ep k_{-2}$$

```

> #erste integrale:
> la:=[ep,elp,elsp,esp,pp]:
> linkomb:=0:
> for i from 1 to nops(la) do
> linkomb:=linkomb + a[i]*la[i]: od:
> linkomb;
> koef1:=coeff(linkomb,els,1);
> koef2:=coeff(linkomb,el,1);
> koef3:=coeff(linkomb,es,1);
> koef4:=simplify(coeff(linkomb,p,1)/e);
> koef5:=simplify(coeff(linkomb,e,1)-p*koef4);

```

$$\begin{aligned}
& a_1 (k_{-3} el + es (k_2 + k_{-1}) - e (k_3 + k_1) - ep k_{-2}) + a_2 (e k_3 + els k_{-1} - (k_{-3} + k_1) el) \\
& + a_3 (k_1 el + k_3 es - els (k_{-3} + k_{-1})) + a_4 (k_1 e + k_{-3} els + ep k_{-2} - es (k_2 + k_{-1} + k_3)) \\
& + a_5 (k_2 es - ep k_{-2})
\end{aligned}$$

$$koef1 := a_2 k_{-1} + a_3 (-k_{-3} - k_{-1}) + a_4 k_{-3}$$

$$koef2 := a_1 k_{-3} + a_2 (-k_{-3} - k_1) + a_3 k_1$$

$$koef3 := a_1 (k_2 + k_{-1}) + a_3 k_3 + a_4 (-k_2 - k_{-1} - k_3) + a_5 k_2$$

$$koef4 := -k_{-2} (a_1 - a_4 + a_5)$$

$$koef5 := -a_1 k_3 - a_1 k_1 + a_2 k_3 + a_4 k_1$$

```

> lgs1sg:=solve({koef1=0,koef2=0,koef3=0,koef4=0,koef5=0
> },[a[1],a[2],a[3],a[4],a[5]]);
      lgs1sg := [[a1 = a4, a2 = a4, a3 = a4, a4 = a4, a5 = 0]]
> subs({a[4]=1},lgs1sg);
      [[a1 = 1, a2 = 1, a3 = 1, 1 = 1, a5 = 0]]
> expand(elsp+elp+esp+ep);
      0
> gl1:=es=e0-els-el-e;
      gl1 := es = e0 - els - el - e
> for iw from 1 to nops(la) do
> la[iw]:=subs(gl1,la[iw]);
> od:
> la;

[k_{-3} el + (e0 - els - el - e) (k2 + k_{-1}) - e (k3 + k1) - ep k_{-2}, e k3 + els k_{-1} - (k_{-3} + k1) el,
k1 el + k3 (e0 - els - el - e) - els (k_{-3} + k_{-1}),
k1 e + k_{-3} els + ep k_{-2} - (e0 - els - el - e) (k2 + k_{-1} + k3),
k2 (e0 - els - el - e) - ep k_{-2}]
> h:=unapply(Vector([la[1],la[2],la[3],la[5]]),[e,el,els,p]):
> h(e,el,els,p);
> hnull:=unapply(Vector([coeff(h(e,el,els,p)[1],e0,0),coeff(h(e,el,els,p)
> ) [2],e0,0),coeff(h(e,el,els,p)[3],e0,0),coeff(h(e,el,els,p)[4],e0,0)]
> ,[e,el,els,p]):

(k_{-3} el + (e0 - els - el - e) (k2 + k_{-1}) - e (k3 + k1) - ep k_{-2}) ex1+
(e k3 + els k_{-1} - (k_{-3} + k1) el) ex2+
(k1 el + k3 (e0 - els - el - e) - els (k_{-3} + k_{-1})) ex3+
(k2 (e0 - els - el - e) - ep k_{-2}) ex4
> heins:=unapply(Vector([coeff(h(e,el,els,p)[1],e0,1),coeff(h(e,el,els,
> p) [2],e0,1),coeff(h(e,el,els,p)[3],e0,1),coeff(h(e,el,els,p)[4],e0,1)]
> ),[e,el,els,p]):
> simplify(hnull(e,el,els,p));

(k_{-3} el - k2 els - els k_{-1} - k2 el - el k_{-1} - k2 e - e k_{-1} - e k3 - k1 e - ep k_{-2}) ex1+
(e k3 + els k_{-1} - k_{-3} el - k1 el) ex2+
(k1 el - k3 els - k3 el - e k3 - k_{-3} els - els k_{-1}) ex3+
(-k2 els - k2 el - k2 e - ep k_{-2}) ex4
> heins(e,el,els,p);
      (k2 + k_{-1}) ex1 + k3 ex3 + k2 ex4
> # Nullstellen von hnull:
> hnull(0,0,0,p);

```

0 ex1

> dh:=simplify(Jacobian(hnull(e,el,els,p),[e,el,els,p]=[0,0,0,p]));

$$dh := \begin{bmatrix} -k_2 - k_{-1} - k_3 - k_1 - p k_{-2} & k_{-3} - k_2 - k_{-1} & -k_2 - k_{-1} & 0 \\ k_3 & -k_{-3} - k_1 & k_{-1} & 0 \\ -k_3 & k_1 - k_3 & -k_3 - k_{-3} - k_{-1} & 0 \\ -k_2 - p k_{-2} & -k_2 & -k_2 & 0 \end{bmatrix}$$

> sigma:=unapply(1/tau\*factor(MinimalPolynomial(dh,tau)),tau);

$$\sigma := \tau \rightarrow (k_3 + k_{-3} + \tau)(\tau^2 + 2\tau k_1 + \tau k_2 + \tau k_{-3} + 2\tau k_{-1} + \tau k_3 + \tau p k_{-2} + p k_{-2} k_{-3} + k_{-1} p k_{-2} + k_1 p k_{-2} + k_{-1} k_3 + k_3 k_1 + k_{-1} k_{-3} + k_1 k_{-3} + 2k_{-1} k_1 + k_1^2 + k_{-1}^2 + k_2 k_{-3} + k_2 k_1 + k_2 k_{-1})$$

> simplify(1/sigma(0)\*MatrixPoly(dh,sigma).heins(0,0,0,p));

$$\begin{aligned} & -k_{-3}(p k_{-2} k_{-1}^2 - k_2 k_{-1} k_1 + k_{-3} k_{-1} p k_{-2} - k_3 k_2 k_1 - k_{-3} k_2 k_1 - k_2 k_1^2 + k_3 k_{-1} p k_{-2} \\ & + p k_{-2} k_{-1} k_1) / ((k_3 + k_{-3})(p k_{-2} k_{-3} + k_{-1} p k_{-2} + k_1 p k_{-2} + k_{-1} k_3 + k_3 k_1 + k_{-1} k_{-3} \\ & + k_1 k_{-3} + 2k_{-1} k_1 + k_1^2 + k_{-1}^2 + k_2 k_{-3} + k_2 k_1 + k_2 k_{-1})) ex4 \end{aligned}$$

## Suicide Kinetics

```

> restart;
> with(VectorCalculus):
> with(LinearAlgebra):
> MatrixPoly:=proc(A::Matrix,f)
> local B,g,dim:
> dim:=Dimension(A)[1];
> g:=tau->IdentityMatrix(dim)*f(0)+simplify(f(tau)-f(0));
> B:=g(A);
> return B;
> end proc:
> ep:=-k[1]*s*e+k[3]*y+k[-1]*x;
> sp:=k[-1]*x-k[1]*s*e;
> xp:=-k[2]*x-k[-1]*x+k[1]*s*e;
> yp:=-k[4]*y-k[3]*y+x*k[2];
> pp:=k[3]*y;
> eip:=k[4]*y;

      ep := -k1 s e + k3 y + k-1 x
      sp := k-1 x - k1 s e
      xp := -k2 x - k-1 x + k1 s e
      yp := -k4 y - k3 y + k2 x
      pp := k3 y
      eip := k4 y

> dgls:=[ep,sp,xp,yp,pp,eip];

dgls := [-k1 s e + k3 y + k-1 x, k-1 x - k1 s e, -k2 x - k-1 x + k1 s e, -k4 y - k3 y + k2 x, k3 y,
k4 y]

> #erste integrale berechnen, dazu Linearkombination der DGLs bilden:
> linkomb:=0:
> for i from 1 to nops(dgls) do
> linkomb:=linkomb+a[i]*dgls[i]:
> od:
> linkomb;

a1 (-k1 s e + k3 y + k-1 x) + a2 (k-1 x - k1 s e) + a3 (-k2 x - k-1 x + k1 s e)
+ a4 (-k4 y - k3 y + k2 x) + a5 k3 y + a6 k4 y
> koef1:=coeff(linkomb,x,1);
> koef2:=coeff(linkomb,y,1);
> koef3:=simplify(coeff(linkomb,e,1)/s);

      koef1 := a1 k-1 + a2 k-1 + a3 (-k2 - k-1) + a4 k2
      koef2 := a1 k3 + a4 (-k4 - k3) + a5 k3 + a6 k4
      koef3 := -k1 (a1 + a2 - a3)

> lsg:=solve({koef1,koef2,koef3},[a[1],a[2],a[3],a[4],a[5],a[6]]);

```

```

lsg := [[a1 = -a2 + a3, a2 = a2, a3 = a3, a4 = a3, a5 = a5, a6 =  $\frac{a_2 k_3 - a_5 k_3 + k_4 a_3}{k_4}$ ]]
> # also a2,a3,a5 wählbar:
> subs({a[2]=0,a[3]=1,a[5]=0},lsg);
      [[a1 = 1, 0 = 0, 1 = 1, a4 = 1, 0 = 0, a6 = 1]]
> subs({a[2]=1,a[3]=0,a[5]=1},lsg);
      [[a1 = -1, 1 = 1, 0 = 0, a4 = 0, 1 = 1, a6 = 0]]
> subs({a[2]=1,a[3]=0,a[5]=0},lsg);
      [[a1 = -1, 1 = 1, 0 = 0, a4 = 0, 0 = 0, a6 =  $\frac{k_3}{k_4}$ ]]
> # also drei erste (unabhängige) Integrale gefunden:
> ep+xp+yp+eip;
> -ep+sp+pp;
> -ep+sp+k[3]/k[4]*eip;
      0
      0
      0
> # also ist (mit Anfangsbedingung) e+x+y+ei = e0, -e+s+p=-e0+s0,
-e +
> s +k[3]/k[4]*ei=-e0+s0, jeweils konstant:
> gl1:=y=e0-e-x-ei;
> gl2:=p=-e0+s0+e-s;
> gl3:=ei=k[4]/k[3]*(-e0+s0+e-s);
      gl1 := y = e0 - e - x - ei
      gl2 := p = -e0 + s0 + e - s
      gl3 := ei =  $\frac{k_4(-e0 + s0 + e - s)}{k_3}$ 
> gl1:=subs(gl3,gl1);
      gl1 := y = e0 - e - x -  $\frac{k_4(-e0 + s0 + e - s)}{k_3}$ 
> for i from 1 to nops(dgls) do
> dgls[i]:=subs({gl1,gl2,gl3},dgls[i]);
> od:
> dgls;
[-k1 s e + k3 %1 + k-1 x, k-1 x - k1 s e, -k2 x - k-1 x + k1 s e, -k4 %1 - k3 %1 + k2 x, k3 %1,
k4 %1]
%1 := e0 - e - x -  $\frac{k_4(-e0 + s0 + e - s)}{k_3}$ 
> h:=unapply(Vector([dgls[1],dgls[2],dgls[3]]),(e,s,x));

```

```

h := (e, s, x) → rtable(1..3, {(1) = -k1 s e + k3 (e0 - e - x -  $\frac{k_4(-e0 + s0 + e - s)}{k_3}$ ) + k-1 x,
(3) = -k2 x - k-1 x + k1 s e, (2) = k-1 x - k1 s e}, datatype = anything,
subtype = Vectorcolumn, storage = rectangular, order = Fortran_order,
attributes = [coords = cartesian])
> h(e,s,x);

```

$$(-k_1 s e + k_3 (e0 - e - x - \frac{k_4(-e0 + s0 + e - s)}{k_3}) + k_{-1} x) e x + (k_{-1} x - k_1 s e) e y +$$

$$(-k_2 x - k_{-1} x + k_1 s e) e z$$

```

> hnull:=unapply(Vector([coeff(h(e,s,x)[1],e0,0),coeff(h(e,s,x)[2],e0,0
> ),coeff(h(e,s,x)[3],e0,0)]),[e,s,x]):
> heins:=unapply(Vector([coeff(h(e,s,x)[1],e0,1),coeff(h(e,s,x)[2],e0,1)
> ,coeff(h(e,s,x)[3],e0,1)]),[e,s,x]):
> hnull(e,s,x);
> heins(e,s,x);

```

$$(-k_1 s e + k_3 (-e - x - \frac{k_4(s0 + e - s)}{k_3}) + k_{-1} x) e x + (k_{-1} x - k_1 s e) e y +$$

$$(-k_2 x - k_{-1} x + k_1 s e) e z$$

$$k_3 (1 + \frac{k_4}{k_3}) e x$$

```

> # nullstellen: x=0 klar:
> hnull(e,s,0);

```

$$(-k_1 s e + k_3 (-e - \frac{k_4(s0 + e - s)}{k_3})) e x - k_1 s e e y + k_1 s e e z$$

```

> # also s=0 oder e=0;
> hnull(0,s,0);
> # geht nur wenn s =s0
> hnull(e,0,0);
> # geht falls e<0

```

$$-k_4 (s0 - s) e x$$

$$k_3 (-e - \frac{k_4(s0 + e)}{k_3}) e x$$

```

> dh:=Jacobian(hnull(e,s,x),[e,s,x]=[0,s0,0]);

```

$$dh := \begin{bmatrix} -k_1 s0 + k_3 (-1 - \frac{k_4}{k_3}) & k_4 & -k_3 + k_{-1} \\ -k_1 s0 & 0 & k_{-1} \\ k_1 s0 & 0 & -k_2 - k_{-1} \end{bmatrix}$$

## Cooperative Systems m=2

```

> restart;
> with(VectorCalculus):
> with(LinearAlgebra):
> restart;
> with(VectorCalculus):
> with(LinearAlgebra):
> MatrixPoly:=proc(A::Matrix,f)
> local B,g,dim;
> dim:=Dimension(A)[1];
> g:=tau->IdentityMatrix(dim)*f(0)+simplify(f(tau)-f(0));
> B:=g(A);
> return B;
> end proc;
> ep:=-k[1]*e*s+k[-1]*c[1]+k[2]*c[1]-k[-2]*e*p;
> sp:=-k[1]*e*s+k[-1]*c[1]-k[3]*c[1]*s+k[-3]*c[2];
> c1p:=k[1]*e*s-k[-1]*c[1]-k[2]*c[1]+k[-2]*e*p-k[3]*s*c[1]+k[-3]*c[2]+k[
> 4]*c[2]-k[-4]*p*c[1];
> c2p:=k[3]*s*c[1]-k[-3]*c[2]-k[4]*c[2]+k[-4]*p*c[1];
> pp:=k[2]*c[1]-k[-2]*e*p+k[4]*c[2]-k[-4]*p*c[1];

```

$$ep := -k_1 e s + k_{-1} c_1 + k_2 c_1 - k_{-2} e p$$

$$sp := -k_1 e s + k_{-1} c_1 - k_3 c_1 s + k_{-3} c_2$$

$$c1p := k_1 e s - k_{-1} c_1 - k_2 c_1 + k_{-2} e p - k_3 c_1 s + k_{-3} c_2 + k_4 c_2 - k_{-4} p c_1$$

$$c2p := k_3 c_1 s - k_{-3} c_2 - k_4 c_2 + k_{-4} p c_1$$

$$pp := k_2 c_1 - k_{-2} e p + k_4 c_2 - k_{-4} p c_1$$

```

> # erste Integrale berechnen:
> la:=[ep,c1p,c2p,pp,sp]:
> linkom:=0:
> for i from 1 to nops(la) do
> linkom:=linkom + a[i]*la[i]:
> od:
> linkom;
> koef1:=coeff(linkom,c[2],1);
> koef2:=coeff(coeff(linkom,c[1],1),p,1);
> koef3:=coeff(coeff(linkom,c[1],1),s,1);
> koef4:=simplify(coeff(linkom,c[1],1)-p*koef2-s*koef3);
> koef5:=coeff(coeff(linkom,e,1),s,1);
> koef6:=coeff(coeff(linkom,e,1),p,1);

```

$$\begin{aligned}
& a_1 (-k_1 e s + k_{-1} c_1 + k_2 c_1 - k_{-2} e p) \\
& + a_2 (k_1 e s - k_{-1} c_1 - k_2 c_1 + k_{-2} e p - k_3 c_1 s + k_{-3} c_2 + k_4 c_2 - k_{-4} p c_1) \\
& + a_3 (k_3 c_1 s - k_{-3} c_2 - k_4 c_2 + k_{-4} p c_1) + a_4 (k_2 c_1 - k_{-2} e p + k_4 c_2 - k_{-4} p c_1) \\
& + a_5 (-k_1 e s + k_{-1} c_1 - k_3 c_1 s + k_{-3} c_2)
\end{aligned}$$

```

    koef1 := a2 (k-3 + k4) + a3 (-k-3 - k4) + a4 k4 + a5 k-3
    koef2 := -a2 k-4 + a3 k-4 - a4 k-4
    koef3 := -a2 k3 + a3 k3 - a5 k3
    koef4 := a1 k-1 + a1 k2 - a2 k-1 - a2 k2 + a4 k2 + a5 k-1
    koef5 := -a1 k1 + a2 k1 - a5 k1
    koef6 := -a1 k-2 + a2 k-2 - a4 k-2
> solve({koef1,koef2,koef3,koef4,koef5,koef6
> }, [a[1],a[2],a[3],a[4],a[5]]);
    [[a1 = a1, a2 = a1 + a5, a3 = a1 + 2 a5, a4 = a5, a5 = a5]]
> 1*c1p+2*c2p+pp+sp;
> ep+c1p+c2p;
    0
    0

> # damit ergibt sich (c1+2*c2+p+s)(.)=s0, e+c1+c2=e0;
> la;
> gl1:=e=e0-c[1]-c[2];
> gl2:=p=s0-s-c[1]-2*c[2];
> lb:=[gl1,gl2];
> for iw from 1 to nops(la) do
> for jw from 1 to nops(lb) do
> la[iw]:=subs(lb[jw],la[iw]);od;od;
> la;

[-k1 e s + k-1 c1 + k2 c1 - k-2 e p,
k1 e s - k-1 c1 - k2 c1 + k-2 e p - k3 c1 s + k-3 c2 + k4 c2 - k-4 p c1,
k3 c1 s - k-3 c2 - k4 c2 + k-4 p c1, k2 c1 - k-2 e p + k4 c2 - k-4 p c1,
-k1 e s + k-1 c1 - k3 c1 s + k-3 c2]
    gl1 := e = e0 - c1 - c2
    gl2 := p = s0 - s - c1 - 2 c2
    lb := [e = e0 - c1 - c2, p = s0 - s - c1 - 2 c2]

[-k1 %1 s + k-1 c1 + k2 c1 - k-2 %1 %2,
k1 %1 s - k-1 c1 - k2 c1 + k-2 %1 %2 - k3 c1 s + k-3 c2 + k4 c2 - k-4 %2 c1,
k3 c1 s - k-3 c2 - k4 c2 + k-4 %2 c1, k2 c1 - k-2 %1 %2 + k4 c2 - k-4 %2 c1,
-k1 %1 s + k-1 c1 - k3 c1 s + k-3 c2]
    %1 := e0 - c1 - c2
    %2 := s0 - s - c1 - 2 c2
> h:=unapply(Vector([la[5],la[2],la[3]]),[s,c1,c2]):
> h(s,c[1],c[2]);

```

$$(-k_1(e_0 - c_1 - c_2)s + k_{-1}c_1 - k_3c_1s + k_{-3}c_2)ex + (k_1(e_0 - c_1 - c_2)s - k_{-1}c_1 - k_2c_1 + k_{-2}(e_0 - c_1 - c_2)(s_0 - s - c_1 - 2c_2) - k_3c_1s + k_{-3}c_2 + k_4c_2 - k_{-4}(s_0 - s - c_1 - 2c_2)c_1)ey +$$

$$(k_3c_1s - k_{-3}c_2 - k_4c_2 + k_{-4}(s_0 - s - c_1 - 2c_2)c_1)ez$$

```
> # Berechnung von hnull, heins:
> hnull:=unapply(Vector([coeff(h(s,c[1],c[2])[1],e0,0),coeff(h(s,c[1],c[2])[2],e0,0),coeff(h(s,c[1],c[2])[3],e0,0)]),[s,c[1],c[2]]):
> heins:=unapply(Vector([coeff(h(s,c[1],c[2])[1],e0,1),coeff(h(s,c[1],c[2])[2],e0,1),coeff(h(s,c[1],c[2])[3],e0,1)]),[s,c[1],c[2]]):
> hnull(s,c[1],c[2]);
> heins(s,c[1],c[2]);
```

$$(-k_1(-c_1 - c_2)s + k_{-1}c_1 - k_3c_1s + k_{-3}c_2)ex + (k_1(-c_1 - c_2)s - k_{-1}c_1 - k_2c_1 + k_{-2}(-c_1 - c_2)(s_0 - s - c_1 - 2c_2) - k_3c_1s + k_{-3}c_2 + k_4c_2 - k_{-4}(s_0 - s - c_1 - 2c_2)c_1)ey +$$

$$(k_3c_1s - k_{-3}c_2 - k_4c_2 + k_{-4}(s_0 - s - c_1 - 2c_2)c_1)ez$$

$$-k_1sex + (k_1s + k_{-2}(s_0 - s - c_1 - 2c_2))ey$$

```
> # Betrachtung der Nullstellen von hnull nur auf (s,0,0):
> hnull(s,0,0);
```

$$0ex$$

```
> dh:=Jacobian(hnull(s,c[1],c[2]),[s,c[1],c[2]]=[s,0,0]);
```

$$dh := \begin{bmatrix} 0 & k_1s + k_{-1} - k_3s & k_1s + k_{-3} \\ 0 & -k_1s - k_{-1} - k_2 - k_{-2}(s_0 - s) - k_3s - k_{-4}(s_0 - s) & -k_1s - k_{-2}(s_0 - s) + k_{-3} + k_4 \\ 0 & k_3s + k_{-4}(s_0 - s) & -k_{-3} - k_4 \end{bmatrix}$$

```
> mu:=factor(MinimalPolynomial(dh,tau)):
> sigma:=tau^0*unapply(1/tau*mu,tau);
```

$$\sigma := \tau \rightarrow k_{-2}s_0k_{-3} + k_{-2}s^2k_{-4} + k_1sk_{-3} - k_3s^2k_{-2} + k_{-2}s_0k_4 - k_{-2}sk_4 + k_{-2}s_0^2k_{-4} - k_1s^2k_{-4} - k_{-2}sk_{-3} + \tau k_{-4}s_0 + k_1sk_4 + \tau^2 + k_1sk_{-4}s_0 + k_3sk_{-2}s_0 - 2k_{-2}s_0k_{-4}s + k_1s^2k_3 + k_{-1}k_{-3} + k_{-1}k_4 + k_2k_4 + k_2k_{-3} - \tau k_{-2}s + \tau k_{-2}s_0 + \tau k_1s + \tau k_3s - \tau k_{-4}s + \tau k_{-1} + \tau k_2 + \tau k_4 + \tau k_{-3}$$

```
> # damit ergibt sich das reduzierte System in den Nullstellen (s,0,0)
> von hnull:
> erg:=1/sigma(0)*MatrixPoly(dh,sigma).heins(s,0,0);
```

$$\begin{aligned}
erg := & (-k_1 s + (-k_4 k_3 s - k_{-3} k_{-4} s + k_{-4} s 0 k_{-3} + k_1 s k_{-3} - k_1 s^2 k_{-4} + k_1 s k_4 + k_1 s k_{-4} s 0 \\
& + k_1 s^2 k_3 + k_{-1} k_{-3} + k_{-1} k_4)(k_1 s + k_{-2} (s 0 - s)) / (k_1 s^2 k_3 - k_1 s^2 k_{-4} - k_3 s^2 k_{-2} \\
& + k_{-2} s^2 k_{-4} + k_1 s k_{-3} + k_1 s k_4 + k_1 s k_{-4} s 0 + k_3 s k_{-2} s 0 - 2 k_{-2} s 0 k_{-4} s - k_{-2} s k_{-3} \\
& - k_{-2} s k_4 + k_2 k_4 + k_2 k_{-3} + k_{-1} k_4 + k_{-2} s 0 k_{-3} + k_{-1} k_{-3} + k_{-2} s 0^2 k_{-4} + k_{-2} s 0 k_4))ex
\end{aligned}$$

### 6.3 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Quellen erstellt habe.

Christian Schilli  
Herzogenrath, den 10.02.2010